

Frühdiagnostik und -behandlung der Schizophrenie

Karolina Leopold, Susanna Zarafonitis-Müller, Eva Burkhardt, Sonja Laier, Michelle Kallenbach, Berlin, und Andreas Bechdorf, Berlin/Köln/Melbourne

Durch frühzeitige und nachhaltige Behandlung können bei der Schizophrenie sowohl Symptomatik als auch Funktionsniveau, Lebensqualität und Kosten deutlich verbessert werden. Bisher besteht bei Patienten mit Erstmanifestation in Deutschland eine durchschnittliche Dauer der unbehandelten Psychose von einem Jahr und die Mehrzahl der Betroffenen beendet die Therapie vorzeitig. Dies verschlechtert die Langzeitprognose hinsichtlich direkter und indirekter Krankheitsfolgen erheblich. Bei Erstmanifestation eines psychotischen Syndroms bedarf es einer sorgfältigen Differenzialdiagnostik, da der Anteil der Patienten mit Schizophrenie bei stationären Patienten zwar die Mehrheit darstellt, jedoch auch organische, substanzinduzierte, affektive und andere Psychosen infrage kommen. Die Behandlung Ersterkrankter sollte immer als Komplexbehandlung bestehend aus pharmakologischen, psychologischen und sozialen Interventionen durchgeführt werden, die spezifisch auf die Bedürfnisse der zumeist jungen Patienten zugeschnitten sind. Bei den einzelnen Therapieformen besteht eine gute Evidenzlage für die Wirksamkeit vor allem bei Ersterkrankten. Bei der Pharmakotherapie sollten möglichst geringe Dosen von Antipsychotika eingesetzt werden und bei der Auswahl des Wirkstoffs primär das Nebenwirkungsprofil berücksichtigt werden, um Adhärenz zu fördern und das Risiko für somatische Folgeerkrankungen zu minimieren. Durch die Diagnostik und Behandlung von

Ersterkrankten in spezifischen Frühinterventionszentren für Psychosen, wie sie bereits in vielen Ländern etabliert sind, können erhebliche Verbesserungen der Symptomschwere, der Funktionalität und des Wohlbefindens erreicht, die Rate der Krankenhausaufenthalte und Rückfälle sowie die Kosten gesenkt werden. Frühintervention wird international zunehmend Teil der Regelversorgung und sollte in Deutschland dringend flächendeckend eingeführt werden.

Schlüsselwörter: Schizophrenie, Psychose, Früherkennung, Frühintervention

Psychopharmakotherapie
2016;23:41–9.

Die Schizophrenie ist eine schwere psychische Erkrankung, die sich am häufigsten im jungen Erwachsenenalter manifestiert. Ihre Symptomatik betrifft eine Vielzahl psychischer Bereiche und führt ohne adäquate Behandlung sehr häufig zu schweren Einschränkungen der Funktionalität und Lebensqualität [98]. Nur bei 20% der Betroffenen ermittelt die Erkrankung nach einmaliger Episode; der ansonsten chronische Verlauf geht mit episodischer und/oder kontinuierlicher Symptomatik einher [35]. In den allermeisten Fällen besteht zumindest während bestimmter Zeiträume eine produktiv-psychotische Symptomatik mit Wahrnehmungsstörungen sowie inhaltlichen und formalen Denkstörungen, die zu Schwierigkeiten in der sozialen Interaktion und Fehlbeurteilungen der Realität führt. Die langfristige Lebensqualität und das psychosoziale Funktionsniveau der Patienten werden maßgeblich von der Negativ-

symptomatik und den kognitiven Einschränkungen bestimmt, die mit Häufigkeit und Dauer der psychotischen Symptome assoziiert sind [3]. Vor der Erstmanifestation besteht im Regelfall eine langjährige Prodromalphase mit zum Teil unspezifischen, aber auch kognitiven und Negativsymptomen. Unterschwellige Positivsymptomatik beginnt zumeist in den letzten sechs bis zwölf Monaten vor dem psychotischen Vollbild [36, 37]. Zusätzlich zu den psychotischen Symptomen bestehen bei 25 bis 50% der ersterkrankten Patienten Suizidgedanken oder es kommt zu Suizidversuchen [70], 50% der Betroffenen weisen eine Komorbidität mit Angsterkrankungen und Depressionen auf [9, 67] und bei bis zu 70% besteht ein Cannabis-Missbrauch [7, 22].

Gründe für eine frühzeitige Diagnostik und Therapie

Trotz der schweren Symptomatik und weitreichenden Konsequenzen wird die Schizophrenie im Durchschnitt erst relativ spät erkannt und behandelt; in Deutschland liegt im städtischen Bereich die Dauer der unbehandelten Psychose (DUP) im Durchschnitt bei ei-

Dr. med. Karolina Leopold, Dipl.-Psych. Susanna Zarafonitis-Müller, Eva Burkhardt, Dipl.-Psych. Sonja Laier, Dipl.-Psych. Michelle Kallenbach, Vivantes Klinikum am Urban, Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik mit FRITZ am Urban, Diefenbachstraße 1, 10967 Berlin, E-Mail: karolina.leopold@vivantes.de
Prof. Dr. med. Andreas Bechdorf, Vivantes Klinikum am Urban, Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik mit FRITZ am Urban, Diefenbachstraße 1, 10967 Berlin; Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Akademisches Lehrkrankenhaus der Charité Medizin, Berlin; Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Köln; ORYGEN, The National Centre of Excellence in Youth Mental Health, University of Melbourne, Melbourne, Australia

nem Jahr [27, 49]. Die DUP beeinflusst jedoch die Prognose des Patienten erheblich, so steigt die Wahrscheinlichkeit einer Remission bei einer DUP von bis zu einem Monat um das Dreifache im Vergleich zu einer DUP von vier bis sechs Monaten [83]. Eine lange DUP (länger als 3 bis 6 Monate) bedeutet eine schwerere Psychopathologie und längere Behandlungszeit im Krankenhaus [23, 34], ein vermindertes psychosoziales Funktionsvermögen [6, 26], verminderte Lebensqualität [17, 63], beeinträchtigtes kognitives Funktionsvermögen [4, 87] und stärker ausgeprägte Negativsymptomatik [13]. Außerdem erhöht ein früher Behandlungsbeginn die Ansprechraten auf Antipsychotika [71].

Trotz der langen DUP liegen die Remissionsraten bei Ersterkrankten für die Positivsymptome im Durchschnitt bei 50 % nach drei Monaten, bei 75 % nach sechs Monaten und bei 80 % nach einem Jahr unter kontinuierlicher Therapie mit Antipsychotika [2, 58, 92]. Aber dennoch erreichen nur 20 % der Patienten eine funktionelle Wiederherstellung (Recovery) nach sechs bis zwölf Monaten [92, 99]. Die Medikationsadhärenz liegt bei nur 33 bis 50 % über sechs bis zwölf Monate [18, 29, 82] und entgegen der bestehenden Empfehlung nehmen nur 45 % aller Patienten mit einer ersten schizophrenen Episode die verschriebene Medikation länger als 30 Tage ein [91]. Die Fortführung der Antipsychotika-Therapie wird für mindestens ein Jahr empfohlen, da das Wiedererkrankungsrisiko im ersten Jahr nach der Psychose bei 15 bis 30 % und innerhalb von fünf Jahren bei 70 bis 80 % liegt [75, 96]. Dabei zeigen Studien, dass das Rezidivrisiko im ersten Jahr von 77 % auf 3 % durch kontinuierliche Medikation gesenkt werden kann [106]. Entsprechend steigt das Risiko für eine erneute stationäre Behandlung um das Doppelte bei einer Verschreibungslücke der antipsychotischen Medikation von ein bis zehn Tagen, um fast das Dreifache bei 11 bis 30 Tagen und um das Vierfache bei über einem Monat [97]. Mit jeder weiteren Exazerbation jedoch erhöhen sich die Dauer bis zur Remission

[57], die Zeit persistierender psychotischer Symptome [100] und das Risiko für Nichtansprechen auf eine nächste Antipsychotika-Therapie [24]. Der prozentuale Anteil der Zeitdauer mit psychotischen Symptomen innerhalb der ersten zwei Jahre der Schizophrenie ist der stärkste Prädiktor für die langfristige Symptomatik und Behinderung [38]. Diese Befunde lassen darauf schließen, dass bei der Schizophrenie eine sogenannte „critical period“ besteht, also ein Zeitfenster, in dem biologische und psychosoziale Prozesse eine höhere Plastizität und somit eine bessere Ansprechbarkeit auf Interventionen aufweisen, als im späteren Verlauf [10]. Um dies für eine Verbesserung von Krankheitsverlauf und Genesung (Recovery) nutzen zu können, ist eine frühzeitige, adäquate und nachhaltige Therapie unbedingt notwendig. Daher empfiehlt die momentan aktuellste Leitlinie zur Schizophrenie, den Betroffenen einen schnellen und unkomplizierten Zugang zu spezifischen Früherkennungs- und Therapieprogrammen für Ersterkrankte zu ermöglichen [69]. Die Kombination aus Aufklärungskampagnen zu Frühsymptomen bei Psychosen und frühzeitiger, zum Teil aufsuchender Diagnostik kann die Dauer der unbehandelten Psychose auf wenige Wochen reduzieren [60]. Patienten mit Verkürzungen der DUP durch Frühintervention zeigen auch zehn Jahre nach der Erstbehandlung einen signifikant besseren Krankheitsverlauf als standardbehandelte Patienten [40].

Differenzialdiagnosen bei Erstmanifestation Psychose

Die Diagnose Schizophrenie wird in den aktuellen Klassifikationssystemen ICD-10 und DSM-5 zum Teil unterschiedlich definiert, dies macht die Übertragung von Ergebnissen aus wissenschaftlichen Studien, die fast ausschließlich die DSM-Kriterien verwenden, auf Patienten, die in Deutschland nach ICD-10 diagnostiziert werden, manchmal schwierig. Die Diagnose Schizophrenie laut ICD-10 umfasst auch Patienten, die nach DSM an ei-

ner schizophreniformen Störung leiden und die Kriterien für eine Schizophrenie (noch) nicht erfüllen. Diese Diagnose hat keine direkte Entsprechung im ICD-10, sondern kann sowohl Patienten mit einer Schizophrenie-Diagnose laut ICD-10 entsprechen als auch der Diagnose einer akuten psychotischen Störung.

Nach den Kriterien der ICD-10 besteht eine Schizophrenie, wenn eine Mindestanzahl und -ausprägung von psychotischen Symptomen über die Dauer von mindestens einem Monat besteht und andere psychische, somatische oder substanzassoziierte Ursachen ausgeschlossen werden können. In der DSM-Klassifikation wird zusätzlich eine wesentliche Einschränkung von sozialer oder beruflicher Funktionsfähigkeit mit einer Mindestdauer von sechs Monaten gefordert.

Bei der Erstmanifestation eines psychotischen Syndroms sind neben der Schizophrenie differenzialdiagnostisch sowohl psychiatrische als auch somatische Erkrankungen in Betracht zu ziehen. Die Unterscheidung von psychotischer Symptomatik im Rahmen einer Schizophrenie in Abgrenzung zu anderen psychotischen Störungen erfordert eine Beurteilung von Art, Dauer und Ausprägung von Symptomatik im Quer- und Längsschnitt. Je nach Zeitpunkt der ersten Untersuchung kann sich die Erstdiagnose im weiteren Verlauf ändern, da Dauer und Verlauf der Symptomatik abschließend nur retrospektiv beurteilt werden können.

Betrachtet man die Häufigkeiten der Differenzialdiagnosen einer erstmanifestierten Psychose, so war in der Kohorte einer deutschen Klinik die schizophreniforme Störung mit einem Anteil von 40 % die häufigste Erstdiagnose [52]. Nur ein Anteil von 20 % entfiel bei dieser ersten diagnostischen Einschätzung auf die Diagnose Schizophrenie. Die dritte Hauptdiagnosegruppe stellten die Bipolar-I-Störungen mit einem Anteil von 19 % dar, während die restlichen Diagnosegruppen (schizoaffektive Psychose, wahnhaftige Störung, substanzinduzierte Störung, schwere Depression mit psychotischen Symp-

tomen und kurze psychotische Störungen) mit geringen Anteilen zwischen knapp 2 und 6% vertreten waren. Zum Zeitpunkt einer Nachuntersuchung nach 18 Monaten war der Anteil an Erkrankten mit Schizophrenie-Diagnose allerdings auf 43% gestiegen und der Anteil mit schizophreniformer Störung auf 19% gesunken, während die Anteile der anderen Diagnosegruppen weitestgehend stabil blieben. Somit lässt sich aus retrospektiver Sicht darauf schließen, dass der größte Anteil der stationär behandelten Ersterkrankten mit Psychose an einer Schizophrenie erkrankt ist. Da sich Prognose, Art und Dauer der Behandlung der unterschiedlichen psychotischen Störungen erheblich unterscheiden können, ist eine sorgfältige Differenzialdiagnostik unerlässlich.

Die Abgrenzung zu der *organisch wahnhaften (schizophreniformen) Störung* (ICD-10: F06.2) muss durch eine somatische Ausschlussdiagnostik erfolgen. Hierbei können hirnanorganische, hormonelle und systemische Erkrankungen ursächlich sein. Die Psychopathologie und körperliche Untersuchung können zwar Hinweise auf die Wahrscheinlichkeit einer organischen Genese geben. Eine sichere Diagnostik kann jedoch nur mithilfe von bildgebenden Verfahren und Laboruntersuchungen erfolgen. Bei Erstmanifestationen sehen die Standards der Good Clinical Practice nach der S3-Leitlinie Schizophrenie daher, neben der kompletten körperlichen und neurologischen Untersuchung, eine laborchemische Untersuchung mit Differenzialblutbild, C-reaktivem Protein, Leber- und Nierenwerten, TSH und einem Drogenscreening sowie eine strukturelle Bildgebung des Gehirns vor. Bei entsprechendem Verdacht sind zusätzlich noch Untersuchungen des Liquors und weitere Diagnostik zu veranlassen [81]. Bei positivem Drogenscreening oder entsprechenden Hinweisen aus der Eigen- oder Fremdanamnese bezüglich Alkohol, Cannabis, Cocain, Stimulanzien oder Halluzinogenen muss eine *substanzinduzierte psychotische Störung* in Betracht gezogen werden. Diese beginnt während oder innerhalb von

zwei Wochen, bei der verzögert auftretenden psychotischen Störung spätestens innerhalb von sechs Wochen nach Substanzgebrauch, ohne Teil der Intoxikation oder des Entzugssyndroms zu sein. Der Beginn der Störung muss in unmittelbarem Zusammenhang mit dem Konsum einer psychotropen Substanz stehen. Laut Definition übersteigt die Dauer der Symptomatik nicht sechs Monate. Daher kann eine ursprünglich als substanzinduzierte psychotische Störung diagnostizierte Psychose bei fehlender Remission nach Ablauf dieser Zeit in die Diagnose Schizophrenie geändert werden. Eine sichere Abgrenzung auch zu psychotischen Symptomen im Rahmen von Intoxikationen oder Entzugssyndromen ist bei Patienten mit kontinuierlichem Konsum ohne Abstinenzphasen sehr schwierig.

Die *akuten vorübergehenden psychotischen Störungen* werden in verschiedene Subgruppen unterteilt, die sich zum Teil anhand der Art und zum Teil anhand der Dauer der Symptomatik unterscheiden lassen (Abb. 1). Insgesamt ist zu beachten, dass bei diesen Störungen vom Auftreten der ersten Symptome bis zur vollen Ausprägung nicht mehr als zwei Wochen liegen, im Unterschied zur Prodromalphase der Schizophrenie, die im Durchschnitt bei fünf Jahren liegt [36]. Die Dauer der psychotischen Symptome darf bei der akuten polymorph psychotischen Störung mit Symptomen einer Schizophrenie und der

akuten schizophreniformen psychotischen Störung vier Wochen nicht übersteigen und ist damit klar von der Schizophrenie mit der Mindestdauer von einem Monat abzugrenzen. Die akute polymorph psychotische Störung ohne Symptome einer Schizophrenie hingegen überlappt in der Dauer der Symptomatik mit der Schizophrenie, ist als akut auftretendes und stark wechselhaftes klinisches Bild beschrieben und nur zu diagnostizieren, wenn die Art und/oder Ausprägung der psychotischen Symptome die Kriterien einer Schizophrenie nicht erfüllen. Neben den Zeitkriterien sind also vor allem die Art und Ausprägung der Psychopathologie für die Differenzialdiagnose entscheidend. Bei den *affektiven Störungen* treten Episoden mit psychotischen Symptomen sowohl bei der unipolaren Depression als auch bei der bipolaren Störung auf. Psychotische Symptome im Rahmen von depressiven Phasen können synthyme, aber auch parathyme Halluzinationen und Wahnideen beinhalten. Kommentierende Phoneme und bizarre Wahninhalte werden jedoch ausdrücklich ausgeschlossen. Für manische Episoden gilt das Gleiche.

Die *schizoaffectiven Störungen* stellen eine große Herausforderung in der Differenzialdiagnose zu den Schizophrenien und bipolaren Störungen dar. Da der episodische Verlauf und der zeitliche Zusammenhang von psychotischen und affektiven Symptomen Haupt-

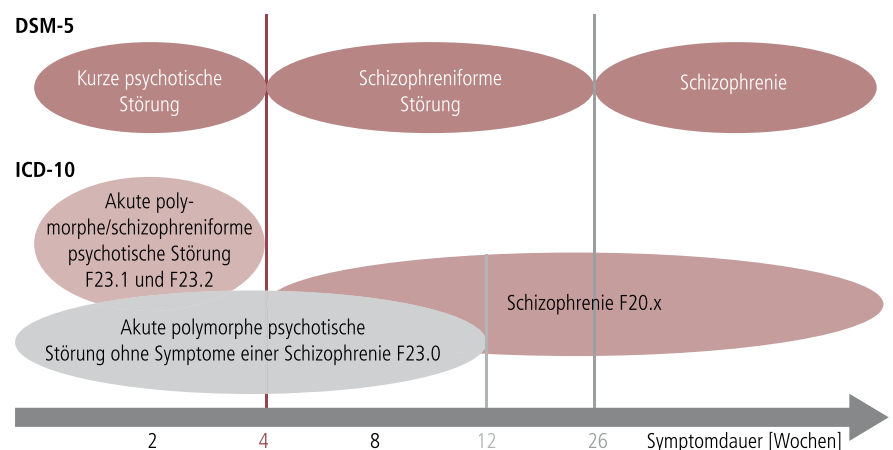


Abb. 1. Zeitlicher Verlauf psychotischer Erkrankungen

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; ICD: International Classification of Diseases

kennungsmerkmale darstellen, ist der Längsschnittbefund entscheidend und somit eine sichere Diagnose bei Erstmanifestation schwierig. Ausdrücklich wird jedoch gefordert, dass die Diagnose nur zu vergeben ist, wenn die Diagnose einer Schizophrenie nicht zu rechtfertigen ist. Bei der Abgrenzung zur *wahnhaften Störung* ist vor allem entscheidend, dass außer dem Wahn und sporadischen assoziierten Halluzinationen keine weiteren psychotischen Symptome vorliegen und der Wahn um ein einzelnes Thema zentriert und nicht bizarr ausgestaltet ist. Das bedeutet, dass der Patient aufgrund fehlender kognitiver und formaler Denkstörungen sowie Ich-Störungen häufig ein relativ hohes Funktionsniveau beibehält. Außerdem sollte das im Vergleich zu den anderen psychotischen Störungen relativ hohe Erstmanifestationsalter von 40 bis 60 Jahren bedacht werden.

Die Diagnose *Schizotypie* wird in der ICD-10 den Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis zugeordnet, während sie in der DSM-5-Klassifikation zu den Persönlichkeitsstörungen gehört. Dies zeigt den Charakter der Erkrankung, die sowohl Merkmale psychotischer Störungen als auch von Persönlichkeitsstörungen aufweist. Hauptunterscheidungsmerkmal zur Schizophrenie ist der kontinuierlich stabile Verlauf der Symptomatik seit der Adoleszenz, bei der zwar exzentrisches Verhalten und Anomalien des Denkens und der Stimmung auftreten, die schizophren wirken, jedoch nie eindeutige und charakteristische schizophrene Symptome. Illusionen, akustische oder andere Halluzinationen und wahnähnliche Inhalte sowie kognitive Störungen (Arbeitsgedächtnis, verbales Lernen, Aufmerksamkeit) ähneln der Symptomatik schizophrener Erkrankter und auch die erhöhte Häufigkeit bei Angehörigen Schizophrener [19, 46] weist auf eine mögliche pathogenetische Gemeinsamkeit hin. Aufgrund des Übergangsrisikos von 10 % gilt die Diagnose Schizotypie in Zusammenhang mit einer deutlichen Minderung des globalen Funktionsniveaus als (Hoch-) Risikosyndrom für die Schizophrenie.

Personen mit erhöhtem Psychose-Risiko

Mit dem Ziel, Patienten bereits in der Prodromalphase zu identifizieren und ihnen präventive Behandlungen anbieten zu können, um eine Krankheitsmanifestation zu verhindern, wurden verschiedene klinische Instrumente entwickelt. Das „Structured Interview and Scale for Prodromal Symptoms“ (Strukturiertes Interview und Skala für Prodromalsymptome, SIPS/SOPS) [65] und die „Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States“ (Umfassende Beurteilung von psychischen Risikostadien, CAARMS) [103, 104] erfassen sogenannte Hochrisikosynonyme mit attenuierten Positiv-Symptomen (APS) und kurzen intermittierenden psychotischen Symptomen (Brief limited intermittent psychotic symptoms, BLIPS). Dabei bestehen bereits psychotische Symptome wie Wahrnehmungsstörungen und Beziehungserleben, Dauer und Ausprägung entsprechen jedoch nicht einer psychotischen Episode. Zusätzlich ist noch eine Gruppe mit Funktionsabfall bei bestehendem genetischem Risiko definiert [103, 104]. Das erhöhte Psychose-Risiko, welches mit diesen Instrumenten erfasst wird, beschränkt sich nicht auf Psychosen im Rahmen von schizophrenen Erkrankungen, sondern auch auf psychotische Störungen im Rahmen anderer psychischer Erkrankungen, beispielsweise der bipolaren Störung [28]. Die prädiktiven Basissymptome, wie sie mit dem „Schizophrenia Proneness Instrument, Adult version“ (Instrument zur Erfassung einer Schizophrenie-Neigung, Version für Erwachsene, SPI-A), erfasst werden, sind unterschwellige, subjektive Symptome wie Gedankeninterferenzen, Gedankenblockaden und Perseverieren von Gedanken. Sie wurden aus den Huber'schen Basissymptomen entwickelt und werden in den beiden Syndromen COPER (cognitive/perceptive) und CODGIS (cognitive disturbances) zusammengefasst [50, 85, 86].

Die durchschnittlichen Übergangsraten dieser Risikopersonen in eine manifeste Psychose betragen 37 % inner-

halb von vier Jahren [86], sodass man nicht von Prodromalstadien sprechen kann, sondern lediglich von Personen mit erhöhtem Risiko für eine psychotische Erkrankung. Auch unabhängig vom Übergang in die Psychose besteht bei der Mehrheit der betroffenen Patienten eine Behandlungsnotwendigkeit, da 68 % zusätzlich zu der „Hochrisikosymptomatik“ eine nicht-psychotische Störung, beispielsweise Depressionen, Angststörungen und Substanzmissbrauch, aufweisen oder im weiteren Verlauf entwickeln [59]. Sowohl kognitive Verhaltenstherapie als auch Pharmakotherapie hat sich als effektiv in der Therapie der Patienten mit Hochrisikosyndrom erwiesen. Zum einen können die Übergangsraten zumindest während des Zeitraums der Behandlung signifikant gesenkt werden und zum anderen kann die bestehende Symptomatik verbessert werden [84, 94]. Unter Einbezug von Nutzen-Risiko-Abwägungen wird kognitive Verhaltenstherapie von allen Leitlinien und Expertengruppen als Therapie der ersten Wahl empfohlen [8, 52, 69, 84].

Behandlungskonzepte für Ersterkrankte

Frühintervention für Psychosen sollten Angebote an pharmakologischen und evidenzbasierten psychologischen und sozialen Interventionen umfassen sowie aufsuchende Angebote gewährleisten können [69]. Darüber hinaus sollte Frühintervention mit Aufklärungsmaßnahmen und einem unbürokratischen und niedrigschwelligen Zugang vergesellschaftet sein, um eine Verkürzung der DUP zu erreichen [60].

Weltweit wurden in den letzten zwanzig Jahren zahlreiche Frühinterventionszentren für Psychosen nach diesen Richtlinien implementiert, sodass uns inzwischen auch Studiendaten dazu vorliegen. Bisher konnte gezeigt werden, dass durch die Behandlung in Frühinterventionszentren im Vergleich zur Routineversorgung das Outcome der Patienten deutlich verbessert wird. Krankenhausaufenthalte, Rückfälle und Symptomschwere werden signifi-

kant reduziert, Zugang und Adhärenz zur adäquaten Behandlung sowie Funktionalität und Wohlbefinden der Patienten werden verbessert [11, 45, 61, 79]. Außerdem konnte gezeigt werden, dass Frühintervention für Psychosen durch Reduktion von Krankenhaustagen und langfristiger Behinderung Kosten einspart [14, 39].

Im Folgenden werden wichtige Elemente der Behandlungskonzepte Ersterkrankter kurz dargestellt.

Therapeutische Haltung

Frühintervention bei Ersterkrankten bedeutet für die therapeutische Haltung, dass wir erreichen sollten, den Erstkontakt mit der psychiatrischen Versorgung für die Betroffenen positiv zu gestalten und die Betroffenen für einen längerfristigen Kontakt mit den Gesundheitsangeboten zu gewinnen.

Diese Ziele haben neben der Schaffung eines möglichst niederschweligen, wenig stigmatisierenden und möglichst aufsuchenden Settings einen weitreichenden Einfluss auf den Beziehungsaufbau und die Beziehungsgestaltung [32], die hier nur angedeutet werden können. Beispielsweise ist es angesichts des jungen Durchschnittsalters der Betroffenen bei Erstmanifestation wichtig, die besonderen Entwicklungsaufgaben dieser Lebensphase wie den starken Autonomiewunsch und die Abwendung von Autoritäten in der Beziehungsgestaltung zu reflektieren. Auch die Psychose-Symptome selbst können eine Adaptation des Beziehungsaufbaus erforderlich machen. So kann Psychose-bedingtem Misstrauen durch einen eindeutigen Kommunikationsstil, ein transparentes Vorgehen und durch Arbeitsschritte, die für den Patienten in schlüssigen Zusammenhang gebracht werden, entgegengewirkt werden [68].

Psychosoziale Behandlungsverfahren

Die Wirksamkeit *kognitiver Verhaltenstherapie* (KVT) bei schizophrenen Patienten konnte in zahlreichen Studien belegt werden. Es können nachhaltige

Verbesserungen der Positiv- und Negativsymptomatik [11, 93] erzielt werden sowie Verbesserungen im Bereich des sozialen Funktionsniveaus und der Stimmung [101]. Auch in der Patientengruppe ohne antipsychotische Medikation verbessert angewandte kognitive Therapie signifikant die psychotische Symptomatik [66]. Darüber hinaus finden sich Hinweise für eine prophylaktische Wirksamkeit bezüglich Rezidiven [33, 42]. Um einen möglichst guten Effekt zu erzielen, ist die Qualität der therapeutischen Beziehung entscheidend. Es konnte nachgewiesen werden, dass eine gute therapeutische Beziehung in der verhaltenstherapeutischen Behandlung ersterkrankter Schizophrener zu einer signifikanten Besserung der Symptomatik führt [30].

Bei der Behandlung ersterkrankter Patienten sollten die Besonderheiten dieser Patientengruppe Berücksichtigung finden. Die Bewältigung von Entwicklungsaufgaben in dieser vulnerablen Lebensphase des jungen Erwachsenenalters kann durch die mitunter stigmatisierend empfundene Erkrankung negativ beeinflusst werden und somit persönliche und soziale Langzeitfolgen verursachen [25, 41, 62]. Psychotherapeutische Interventionen haben daher das Ziel, eine möglichst selbstwertschonende Krankheitsbewältigung zu gewährleisten. Die Wirksamkeit von spezifischer, auf diese Patientengruppe zugeschnittener KVT konnte in verschiedenen Studien belegt werden [43, 45, 54, 56, 95].

Zur Senkung von Rückfall- und Rehospitalisierungsraten haben sich *Familieninterventionen* als sehr wirksam erwiesen [72, 73, 88]. Angehörige werden hierbei als Ressourcen verstanden, um den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen zu können. Psychoedukation der Angehörigen mit besonderem Augenmerk auf den Umgang mit Krisensituationen, aber auch Verbesserungen der Beziehungen zwischen Patient und Angehörigen sind dabei die vorrangigen Zielsetzungen. Auch hier liegen Evaluationsstudien für an Ersterkrankte adaptierte Familieninterventionen vor [31, 53, 105].

Gezielte Maßnahmen, um die Reintegration in die Arbeitswelt zu ermöglichen, sind vor allem bei Patienten in frühen Phasen der schizophrenen Erkrankung in vielfacher Hinsicht erfolgreich. Hier ist bei Ersterkrankten individuelle Unterstützung und Beratung am Arbeits- oder Ausbildungsplatz (supported employment) nach der individuellen Platzierungs- und Unterstützungsmethode (Individual placement and support) als am erfolgreichsten evaluiert beschrieben [1, 12, 47]. Die krankheitsbedingten Einschränkungen des Funktionsniveaus verursachen bei ersterkrankten Psychose-Patienten eine hohe Arbeitslosenrate, die im weiteren Verlauf der Erkrankung noch ansteigt. Dies wirkt sich wiederum negativ auf die Lebensqualität und Prognose aus und verursacht außerdem ein hohes Maß an Kosten für die Gesellschaft [21]. Daher sollten entsprechende Maßnahmen, beispielsweise individuelle Platzierung und Unterstützung am Arbeits- oder Ausbildungsplatz (Individual placement and support) bei ersterkrankten Patienten Teil der Komplexbehandlung sein.

Die *Psychoedukation* ist im deutschsprachigen Raum ein weitverbreiteter Teil der Behandlung schizophrener Patienten [80]. Die Intervention kann im Einzel- und im Gruppensetting durchgeführt werden und sollte möglichst auch die Angehörigen einschließen. Ziel ist eine interaktive Informationsvermittlung sowie eine emotionale Entlastung und Unterstützung bei der Krankheitsbewältigung. Unmittelbare und langfristige Ziele sind eine Verbesserung des Krankheitsverständnisses sowie eine Stärkung der Selbstverantwortung. Psychoedukation stellt damit die Grundlage für eine Behandlung unter dem Prinzip der partizipativen Entscheidungsfindung dar [5]. Studien konnten für Patienten, die psychoedukative Interventionen erhielten, eine Reduktion von Rezidiven, eine höhere Therapieadhärenz, verringerte stationäre Aufnahmezeiten und eine verkürzte stationäre Behandlungsdauer aufzeigen [73, 102]. Klingberg und Conradt (2007) haben bedeutsame Modifika-

tionen für die Psychoedukation Ersterkrankter vorgeschlagen [5]. Diese beinhalten unter Anderem das Adressieren von Stigma und dem Vergleich des sozialen Status mit Anderen sowie besondere motivationale Interventionen.

Pharmakologische Behandlung

Bei der *Pharmakotherapie* Ersterkrankter gibt es bisher keine Empfehlung für den bevorzugten Einsatz einzelner Wirkstoffe. Antipsychotika der ersten und der zweiten Generation zeigten bisher gleichwertige Wirksamkeit bezüglich der Symptomatik [44]. Allerdings bieten atypische Neuroleptika deutliche Vorteile bezüglich des Nebenwirkungsprofils hinsichtlich extrapyramidalen motorischer Störungen (EPMS) und es gibt Hinweise für bessere Wirksamkeit bei Negativsymptomatik, affektiven und kognitiven Symptomen [90]. Studien mit einem direkten Vergleich von Risperidon und Olanzapin bzw. Aripiprazol und Risperidon bei Ersterkrankten konnten keinen Unterschied bei der Wirksamkeit der Substanzen bezüglich Positivsymptomen zeigen, jedoch eine Überlegenheit von Aripiprazol bei Negativsymptomatik und depressiver Stimmung [76, 77]. Erwartungsgemäß traten unter Aripiprazol häufiger Akathisie und unter Risperidon signifikant erhöhte Cholesterolver- und Prolactinwerte sowie unter Olanzapin am stärksten ausgeprägte Gewichtszunahmen auf.

Es wird bei allen Wirkstoffen ein langsames Eintitrieren bis zu einer Äquivalenzdosis von 300 bis 900 mg Chlorpromazin empfohlen, da es bereits unter diesen niedrigen Dosen häufig zu einer Symptomremission kommt und so Nebenwirkungen minimiert oder vermieden werden können [69]. Bei der Auswahl des Wirkstoffs sollte die Verträglichkeit im Vordergrund stehen, um Adhärenz zu fördern und psychische sowie somatische Komorbiditäten und Langzeitfolgen zu vermeiden. Betrachtet man den Einfluss von Antipsychotika-verursachten Nebenwirkungen auf die Lebensqualität schizophrener Patienten, so verursachen EPMS die größ-

te Beeinträchtigung, gefolgt von Diabetes mellitus, Hyperprolaktinämie und Gewichtszunahme [15]. Obwohl Übergewicht vor der Erstmanifestation der Schizophrenie bei Betroffenen nicht häufiger als in der Normalbevölkerung vorliegt, steigt die Prävalenz im weiteren Verlauf der Erkrankung auf das Doppelte. Adipositas und metabolische Pathologien wie Störungen des Glucose- und Fettstoffwechsels sind wesentlich mitverantwortlich für die erhöhten Mortalitäts- und Morbiditätsraten bei schizophrenen Patienten und sollten daher bereits von Anfang an bei der Therapieplanung berücksichtigt werden [16]. Der Einsatz von Substanzen mit hohem Risiko für Gewichtszunahme und das metabolische Syndrom sollten daher nicht als erste Wahl eingesetzt werden. Zudem sollte ein sorgfältiges Screening und Monitoring von Gewicht und entsprechenden Laborparametern gewährleistet werden. Leider haben diese Empfehlungen bisher keinen ausreichenden Eingang in die Versorgung gefunden. So wurden in einer untersuchten Gruppe von 159 Patienten mit erster schizophrener Episode bei 39% eine nicht optimale Medikation durch die Autoren konstatiert [78].

Der Einsatz von *Depotpräparaten* verringert im Vergleich zu oraler Medikation auch bei der Gruppe von Ersterkrankten die Rate an Exazerbationen und Rezidiven signifikant [89]. Häufig gehen jedoch Psychiater davon aus, dass eine geringe Akzeptanz vonseiten der Patienten gegenüber Depotpräparaten besteht und halten diese daher für geeigneter in der Therapie chronischer Patienten [48]. Eine explorative Untersuchung bei Patienten eines Früherkennungszentrums zeigt jedoch, dass Patienten, denen bisher kein Depotpräparat angeboten worden war, angegeben haben, offen für diese Behandlungsoption zu sein [20]. Daher sollten auch ersterkrankte Patienten über die Möglichkeit der Therapie mit Depotpräparaten adäquat aufgeklärt werden, um im Rahmen von partizipativer Entscheidungsfindung zu einer möglichst optimalen Therapieentscheidung kommen zu können.

Praktische Konsequenzen

Krankheitsspezifische Merkmale wie Misstrauen und sozialer Rückzug, aber auch gesellschaftliche Phänomene wie die Stigmatisierung psychischer Erkrankungen und mangelndes Wissen in der Allgemeinbevölkerung führen zu verzögerter und häufig unzureichender Behandlung schizophrener Patienten. Außerdem sind die bestehenden Angebote der Regelversorgung häufig unzureichend für die Bedürfnisse und Wünsche junger Patienten mit Ersterkrankung. Die Folgen sind erhebliche gesundheitliche, soziale und funktionelle Einschränkungen, die im weiteren Krankheits- und Behandlungsverlauf nur selten kompensiert werden können. Das Leiden für den Betroffenen und dessen Angehörige sowie die Kosten für die Gesellschaft sind immens. Motiviert durch die oben dargestellten positiven Effekte der Frühintervention sind in Australien, Großbritannien, Irland und weiteren Industrienationen groß angelegte Gesundheitsreformen im Gang, bei denen Aufklärungskampagnen und jugendfreundliche Frühinterventionszentren etabliert werden [64]. In Deutschland sind Frühinterventionszentren bisher kein Bestandteil der Standardversorgung. Daher gibt es bisher nur wenige, lokal begrenzte Initiativen, die von einzelnen Kliniken oder Netzwerken aufgebaut wurden [55]. Die Autoren gehören zur Gruppe dieser Initiativen (weitere Information unter <http://fritz-am-urban.de>). Ein Paradigmenwechsel hin zur Prävention, weg von der derzeit praktizierten (Zu-)Spätherapie ist auch in Deutschland dringend überfällig und sollte die Etablierung von Aufklärungskampagnen zu Frühsymptomen und Frühintervention sowie flächendeckend niederschwellige, nichtstigmatisierende, Behandlungsangebote für junge Menschen mit ersten psychotischen Episoden umfassen.

Interessenkonflikterklärung

KL: Beraterhonorare von Otsuka; Vortrags- und Autorenhonorare von AstraZeneca, Janssen-Cilag, Lilly, Lundbeck, Otsuka, Pfizer. Forschungsförderung von AstraZeneca, Janssen-Cilag und Pfizer.

SZM: Forschungsförderung von DFG und Janssen-Cilag.

EB: Forschungsförderung von Janssen-Cilag.

SL: Forschungsförderung von Janssen-Cilag.

MK: Forschungsförderung von Janssen-Cilag.

AB: Beraterhonorare von Otsuka; Vortrags- und Autorenhonorare, von Janssen, Lundbeck, Otsuka; Forschungsförderung von DFG, BMBF, und NARSAD (jetzt: Brain & Behaviour Research Foundation).

Early diagnosis and treatment in schizophrenia

Early and sustainable treatment of schizophrenia enables improvement of symptoms, level of functioning and life quality as well as a reduction of costs. Until now patients with first episode psychosis experience a duration of untreated psychosis of one year and most of them terminate treatment early. This leads to a poor long term prognosis regarding direct and indirect impact of the disease. An accurate differential diagnostic procedure is necessary in first-episode psychosis, though schizophrenia is the most common diagnosis amongst in-patients, organic, substance-induced, affective and other psychotic disorders still need to be considered. The treatment of patients with first episode psychosis should always be based on a multimodal combination of pharmacological, psychological, social, occupational and educative interventions, which address the specific needs of mainly young patients. Evidence is provided for each of those therapeutic options. The pharmacological treatment should be established using low dose antipsychotic medication and considering the specific range of adverse effects when choosing the antipsychotic agent, to support adherence and minimize the risk of the development of secondary physical diseases. With the diagnosis and treatment of first-episode psychosis in specific early recognition centers, as it is already established in a number of countries, substantial improvement of symptom severity, functional outcome and well-being as well as a reduction of hospital admissions and relapses can be accomplished. Early intervention is more and more part of mental health programs all over the world and should also be available in Germany. **Key words:** Schizophrenia, early psychosis, early recognition, early intervention

Literatur

- Abdel-Baki A, Létourneau G, Morin C, Ng A. Resumption of work or studies after first-episode psychosis: the impact of vocational case management. *Early Interv Psychiatry* 2013;7:391–8.
- Addington J, Leriger E, Addington D. Symptom outcome 1 year after admission to an early psychosis program. *Can J Psychiatry* 2003;48:204–7.
- Almond S, Knapp M, Francois C, Toumi M, et al. Relapse in schizophrenia: costs, clinical outcomes and quality of life. *Br J Psychiatry* 2004;184:346–51.
- Amminger GP, Edwards J, Brewer WJ, Harrigan S, et al. Duration of untreated psychosis and cognitive deterioration in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2002;54:223–30.
- Bäumli J, Pitschel-Walz G. Psychoedukation bei schizophrenen Erkrankungen: Konsensuspapier der Arbeitsgruppe „Psychoedukation bei schizophrenen Erkrankungen“. 2. Auflage. Stuttgart: Schattauer, 2007.
- Barnes TR, Leeson VC, Mutsaers SH, Watt HC, et al. Duration of untreated psychosis and social function: 1-year follow-up study of first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2008;193:203–9.
- Bechdolf A, Pohlmann B, Gütgemanns J, Geyer C, et al. [State-dependent motivational interviewing for people with schizophrenia and substance use: results of a randomised controlled trial]. *Nervenarzt* 2012;83:888–96.
- Bechdolf A, Laier S, Kallenbach M, Biesler A, et al. [Should antipsychotics be used in prodromal stages of schizophrenia to prevent psychosis? Con]. *Nervenarzt* 2015;86:1424–6.
- Birchwood M. Pathways to emotional dysfunction in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry* 2003;182:373–5.
- Birchwood M. Early intervention in psychosis: the critical period. In: McGorry PD, Jackson J (eds.). *Recognition and management of early psychosis: A preventative approach*. New York: Cambridge University Press, 1999:226–64.
- Bird V, Premkumar P, Kendall T, Whittington C, et al. Early intervention services, cognitive-behavioural therapy and family intervention in early psychosis: systematic review. *Br J Psychiatry* 2010;197:350–6.
- Bond GR, Drake RE, Luciano A. Employment and educational outcomes in early intervention programmes for early psychosis: a systematic review. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2015;24:446–57.
- Boonstra N, Klaassen R, Sytema S, Marshall M, et al. Duration of untreated psychosis and negative symptoms – a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Schizophr Res* 2012;142:12–9.
- Breitborde NJ, Bell EK, Dawley D, Woolverton C, et al. The Early Psychosis Intervention Center (EPICENTER): development and six-month outcomes of an American first-episode psychosis clinical service. *BMC Psychiatry* 2015;15:266.
- Briggs A, Wild D, Lees M, Reaney M, et al. Impact of schizophrenia and schizophrenia treatment-related adverse events on quality of life: direct utility elicitation. *Health Qual Life Outcomes* 2008;6:105.
- Britvic D, Maric NP, Doknic M, Pekic S, et al. Metabolic issues in psychotic disorders with the focus on first-episode patients: a review. *Psychiatr Danub* 2013;25:410–5.
- Carbone S, Harrigan S, McGorry PD, Curry C, et al. Duration of untreated psychosis and 12-month outcome in first-episode psychosis: the impact of treatment approach. *Acta Psychiatr Scand* 1999;100:96–104.
- Coldham EL, Addington J, Addington D. Medication adherence of individuals with a first episode of psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2002;106:286–90.
- Dahl AA. The personality disorders: a critical review of family, twin and adoption studies. *J Pers Disord* 1993;7(Suppl):86–99.
- Das AK, Malik A, Haddad PM. A qualitative study of the attitudes of patients in an early intervention service towards antipsychotic long-acting injections. *Ther Adv Psychopharmacol* 2014;4:179–85.
- Drake RE, Xie H, Bond GR, McHugo GJ, et al. Early psychosis and employment. *Schizophr Res* 2013;146:111–7.
- Edwards J, Elkins K, Hinton M, Harrigan SM, et al. Randomized controlled trial of a cannabis-focused intervention for young people with first-episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2006;114:109–17.
- Edwards J, Maude D, McGorry PD, Harrigan SM, et al. Prolonged recovery in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry Suppl* 1998;172:107–16.
- Emsley R, Nuamah I, Hough D, Gopal S. Treatment response after relapse in a placebo-controlled maintenance trial in schizophrenia. *Schizophr Res* 2012;138:29–34.
- Erikson EH. *Identity: Youth and Crisis*. New York: W. Norton & Co, 1968.
- Farooq S, Large M, Nielssen O, et al. The relationship between the duration of untreated psychosis and outcome in low-and-middle income countries: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2009;109:15–23.
- Fuchs J, Steinert T. Inanspruchnahme professioneller Hilfe, Einweisungswege und Dauer der unbehandelten Psychose bei erstmals stationär aufgenommenen Patienten. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2002;70:40–5.
- Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, Borgwardt S, et al. Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:220–9.
- Gaebel W, Riesbeck M, Wölwer W, Klimke A, et al. Rates and predictors of remission in first-episode schizophrenia within 1 year of antipsychotic maintenance treatment. Results of a randomized controlled trial within the German Research Network on Schizophrenia. *Schizophr Res* 2014;152:478–86.
- Goldsmith LP, Lewis SW, Dunn G, Bentall RP. Psychological treatments for early psychosis can be beneficial or harmful, depending on the therapeutic alliance: an instrumental variable analysis. *Psychol Med* 2015;45:2365–73.
- Goldstein MJ, Rodnick EH, Evans JR, May PRA, et al. Drug and family therapy in the aftercare of acute schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1978;35:1169–77.
- Gütgemanns J, Büch A, Sevecke K, Döpfner M, et al. [Early onset psychosis: rationale and concept of a cognitive-behavioral intervention]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2011;79:524–30.

33. Gumley A, O'Grady M, McNay L, Reilly J, et al. Early intervention for relapse in schizophrenia: results of a 12-month randomized controlled trial of cognitive behavioural therapy. *Psychol Med* 2003;33:419–31.
34. Haas GL, Garratt LS, Sweeney JA. Delay to first antipsychotic medication in schizophrenia: impact on symptomatology and clinical course of illness. *J Psychiatr Res* 1998;32:151–9.
35. Häfner H, an der Heiden W. The course of schizophrenia in the light of modern follow-up studies: the ABC and WHO studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999;249(Suppl 4):14–26.
36. Häfner H. Onset and early course as determinants of the further course of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2000;(407):44–8.
37. Häfner H, Maurer K, Löffler W, an der Heiden W, et al. Modeling the early course of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2003;29:325–40.
38. Harrison G, Hopper K, Craig T, et al. Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. *Br J Psychiatry* 2001;178:506–17.
39. Hastrup LH, Kronborg C, Bertelsen M, Jeppesen P, et al. Cost-effectiveness of early intervention in first-episode psychosis: economic evaluation of a randomised controlled trial (the OPUS study). *Br J Psychiatry* 2013;202:35–41.
40. Hegelstad WT, Larsen TK, Auestad B, Evensen J, et al. Long-term follow-up of the TIPS early detection in psychosis study: effects on 10-year outcome. *Am J Psychiatry* 2012;169:374–80.
41. Henry LP, Edwards J, Jackson H, Hulbert C, et al. Cognitively Oriented Psychotherapy for First Episode Psychosis (COPE): A Practitioner's Manual. Melbourne: EPPIC (The Early Psychosis Prevention and Intervention Centre), 2002.
42. Herz MI, Lamberti JS, Mintz J, Scott R, et al. A program for relapse prevention in schizophrenia: a controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:277–83.
43. Jackson H, McGorry P, Edwards J, Hulbert C, et al. A controlled trial of cognitively oriented psychotherapy for early psychosis (COPE) with four-year follow-up readmission data. *Psychol Med* 2005;35:1295–306.
44. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008;371:1085–97.
45. Kane JM, Robinson DG, Schooler NR, Mueser KT, et al. Comprehensive versus usual community care for first-episode psychosis: 2-year outcomes from the NIMH RAISE early treatment program. *Am J Psychiatry* 2015 Oct 20;appiajp201515050632. [Epub ahead of print].
46. Kendler KS, Gruenberg AM, Kinney DK. Independent diagnoses of adoptees and relatives as defined by DSM-III in the provincial and national samples of the Danish Adoption Study of Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:456–68.
47. Killackey EJ, Jackson HJ, Gleeson J, Hickie IB, et al. Exciting career opportunity beckons! Early intervention and vocational rehabilitation in first-episode psychosis: employing cautious optimism. *Aust N Z J Psychiatry* 2006;40:951–62.
48. Kirschner M, Theodoridou A, Fusar-Poli P, Kaiser S, et al. Patients' and clinicians' attitude towards long-acting depot antipsychotics in subjects with a first episode of psychosis. *Ther Adv Psychopharmacol* 2013;3:89–99.
49. Köhn D, Niedersteberg A, Wieneke A, Bechdolf A, et al. [Early course of illness in first episode schizophrenia with long duration of untreated illness – a comparative study]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2004;72:88–92.
50. Klosterkötter J. [Prediction of psychoses]. *Nervenarzt* 2014;85:1238–48.
51. Lambert M. Behandlung psychotischer Ersterkrankter. *Psychoneuro* 2006;32:350–62.
52. Lambert M, Correll C. [Should antipsychotics be used in prodromal stages of schizophrenia to prevent psychosis?]. *ProJ. Nervenarzt* 2015;86:1420–3.
53. Leavey G, Gulamhussein S, Papadopoulos C, Johnson-Sabine E, et al. A randomized controlled trial of a brief intervention for families of patients with a first episode of psychosis. *Psychol Med* 2004;34:423–31.
54. Lecomte T, Leclerc C, Corbière M, Wykes T, et al. Group cognitive behavior therapy or social skills training for individuals with a recent onset of psychosis? Results of a randomized controlled trial. *J Nerv Ment Dis* 2009;196:866–75.
55. Leopold K, Nikolaidis A, Bauer M, Bechdolf A, et al. [Services on early recognition of psychoses and bipolar disorders in Germany: inventory survey study]. *Nervenarzt* 2015;86:352–8.
56. Lewis S, Tarrier N, Haddock G, Bentall R, et al. Randomised controlled trial of cognitive-behavioural therapy in early schizophrenia: acute-phase outcomes. *Br J Psychiatry* 2002;181:91–7.
57. Lieberman JA, Alvir JM, Koren A, Geisler S, et al. Psychobiologic correlates of treatment response in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1996;14(Suppl 3):13S–21S.
58. Lieberman JA, Phillips M, Gu H, Stroup S, et al. Atypical and conventional antipsychotic drugs in treatment-naïve first-episode schizophrenia: a 52-week randomized trial of clozapine vs chlorpromazine. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:995–1003.
59. Lin A, Wood SJ, Nelson B, Beavan A, et al. Outcomes of nontransitioned cases in a sample at ultra-high risk for psychosis. *Am J Psychiatry* 2015;172:249–58.
60. Lloyd-Evans B, Crosby M, Stockton S, Pilling S, et al. Initiatives to shorten duration of untreated psychosis: systematic review. *Br J Psychiatry* 2011;198:256–63.
61. Marshall M, Rathbone J. Early intervention for psychosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(6):CD004718.
62. McGorry PD. The concept of recovery and secondary prevention in psychotic disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 1992;26:3–17.
63. McGorry PD, Edwards J, Mihalopoulos C, Harrigan SM, et al. EPPIC: an evolving system of early detection and optimal management. *Schizophr Bull* 1996;22:305–26.
64. McGorry PD, Bates T, Birchwood M. Designing youth mental health services for the 21st century: Examples from Australia, Ireland and the UK. *Br J Psychiatry* 2013;54:30–5.
65. Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL, Cadenhead K, et al. Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal symptoms: predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. *Schizophr Bull* 2003;29:703–15.
66. Morrison AP, Turkington D, Pyle M, Spencer H, et al. Cognitive therapy for people with schizophrenia spectrum disorders not taking antipsychotic drugs: a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2014;383:1395–403.
67. Mueser KT, Rosenberg SD. Treating the trauma of first episode psychosis: A PTSD perspective. *J Ment Health* 2003;12:103–8.
68. Müller H, Laier S, Bechdolf A. Evidence-based psychotherapy for the prevention and treatment of first-episode psychosis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2014;264:17–25.
69. NICE Guidelines Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management February 2014.
70. Nordentoft M, Jeppesen P, Abel M, Kassow P, et al. OPUS study: suicidal behaviour, suicidal ideation and hopelessness among patients with first-episode psychosis. One-year follow-up of a randomised controlled trial. *Br J Psychiatry Suppl* 2002;43:s98–106.
71. Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2005;162:1785–804.
72. Pharoah F, Mari J, Rathbone J, Wong W. Family intervention for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(12):CD000088.
73. Pitschel-Walz G, Leucht S, Bäuml J, Kissling W, et al. The effect of family interventions on relapse and rehospitalization in schizophrenia – a meta-analysis. *Schizophr Bull* 2001;27:73–92.
74. Bäuml J, Pitschel-Walz G, Volz A, Engel RR, et al. Psychoeducation in schizophrenia: 7-year follow-up concerning rehospitalization and days in hospital in the Munich Psychosis Information Project Study. *J Clin Psychiatry* 2007;68:854–61.
75. Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, Bilder R, et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:241–7.
76. Robinson DG, Woerner MG, Napolitano B, Patel RC, et al. Randomized comparison of olanzapine versus risperidone for the treatment of first-episode schizophrenia: 4-month outcomes. *Am J Psychiatry* 2006;163:2096–102.
77. Robinson DG, Gallego JA, John M, Petrides G, et al. A randomized comparison of aripiprazole and risperidone for the acute treatment of first-episode schizophrenia and rela-

- ted disorders: 3-month outcomes. *Schizophr Bull* 2015;41:1227–36.
78. Robinson DG, Schooler NR, John M, Correll CU, et al. Prescription practices in the treatment of first-episode schizophrenia spectrum disorders: data from the national RAISE-ETP study. *Am J Psychiatry* 2015;172:237–48.
79. Ruggeri M, Bonetto C, Lasalvia A, Fioritti A, et al. Feasibility and effectiveness of a multi-element psychosocial intervention for first-episode psychosis: Results from the cluster-randomized controlled GET UP PIANO trial in a catchment area of 10 million inhabitants. *Schizophr Bull* 2015;41:1192–203.
80. Rummel-Kluge C, Pitschel-Walz G, Bäuml J, Kissling W. Psychoeducation in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006;32:765–75.
81. S3-Behandlungsleitlinie Schizophrenie. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) (Hrsg.). 2006.
82. Schennach-Wolff R, Jäger M, Seemüller F, Obermeier M, et al. Attitude towards adherence in patients with schizophrenia at discharge. *J Psychiatr Res* 2009;43:1294–301.
83. Schimmelmann BG, Huber CG, Lambert M, Cotton S, et al. Impact of duration of untreated psychosis on pre-treatment, baseline, and outcome characteristics in an epidemiological first-episode psychosis cohort. *J Psychiatr Res* 2008;42:982–90.
84. Schmidt SJ, Schultze-Lutter F, Schimmelmann BG, Maric NP, et al. EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry* 2015;30:388–404.
85. Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Fusar-Poli P, et al. Basic symptoms and the prediction of first-episode psychosis. *Curr Pharm Des* 2012;18:351–7.
86. Schultze-Lutter F, Michel C, Schmidt SJ, Schimmelmann BG, et al. EPA guidance on the early detection of clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry* 2015;30:405–16.
87. Scully PJ, Coakley G, Kinsella A, Waddington JL. Psychopathology, executive (frontal) and general cognitive impairment in relation to duration of initially untreated versus subsequently treated psychosis in chronic schizophrenia. *Psychol Med* 1997;27:1303–10.
88. Sin J, Norman I. Psychoeducational interventions for family members of people with schizophrenia: a mixed-method systematic review. *J Clin Psychiatry* 2013;74:1145–62.
89. Subotnik KL, Casaus LR, Ventura J, Luo JS, et al. Long-acting injectable risperidone for relapse prevention and control of breakthrough symptoms after a recent first episode of schizophrenia. A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2015;72:822–9.
90. Thomas SP, Nandhra HS, Singh SP. Pharmacologic treatment of first-episode schizophrenia: a review of the literature. *Prim Care Companion CNS Disord* 2012;14(1):pii: PCC.11r01198.
91. Tihihonen J, Haukka J, Taylor M, Haddad PM, et al. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2011;168:603–9.
92. Tohen M, Strakowski SM, Zarate C Jr., Hennen J, et al. The McLean-Harvard first-episode project: 6-month symptomatic and functional outcome in affective and nonaffective psychosis. *Biol Psychiatry* 2000;48:467–76.
93. Turner DT, van der Gaag M, Karyotaki E, Cuijpers P. Psychological interventions for psychosis: a meta-analysis of comparative outcome studies. *Am J Psychiatry* 2014;171:523–38.
94. Van der Gaag M, Smit F, Bechdolf A, French P, et al. Preventing a first episode of psychosis: meta-analysis of randomized controlled prevention trials of 12 month and longer-term follow-ups. *Schizophr Res* 2013;149:56–62.
95. Wang C, Li Y, Zhao Z, Pan M, et al. Controlled study on long-term effect of cognitive behavior intervention on first episode schizophrenia. *Chinese Ment Health J* 2003;17:200–2.
96. Watt DC, Katz K, Shepherd M. The natural history of schizophrenia: a 5-year prospective follow-up of a representative sample of schizophrenics by means of a standardized clinical and social assessment. *Psychol Med* 1983;13:663–70.
97. Weiden PJ, Kozma C, Grogg A, Locklear J. Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2004;55:886–91.
98. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2013;382:1575–86.
99. Whitehorn D, Kopala LC. Neuromotor dysfunction in early psychosis. *Ann Clin Psychiatry* 2002;14:113–21.
100. Wiersma D, Nienhuis FJ, Slooff CJ, Giel R. Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year follow-up of a Dutch incidence cohort. *Schizophr Bull* 1998;24:75–85.
101. Wykes T, Steel C, Everitt B, Tarrier N. Cognitive behavior therapy for schizophrenia: effect sizes, clinical models, and methodological rigor. *Schizophr Bull* 2008;34:523–37.
102. Xia J, Merinder LB, Belgamwar MR. Psychoeducation for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;15(6):CD002831.
103. Yung AR, McGorry PD. The initial prodrome in psychosis: descriptive and qualitative aspects. *Aust N Z J Psychiatry* 1996;30:587–99.
104. Yung AR, Phillips LJ, McGorry PD, McFarlane CA, et al. Prediction of psychosis. A step towards indicated prevention of schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl* 1998;172:14–20.
105. Zhang M, Wang M, Li J, Phillips MR. Randomised-control trial of family intervention for 78 first-episode male schizophrenic patients. An 18-month study in Suzhou, Jiangsu. *Br J Psychiatry Suppl* 1994;165:96–102.
106. Zipursky RB, Menezes NM, Streiner DL. Risk of symptom recurrence with medication discontinuation in first-episode psychosis: a systematic review. *Schizophr Res* 2014;152:408–14.