

# Kontra Früherkennung und Frühbehandlung von Psychosen

Frühintervention in breitem Ausmass ist nicht ratsam

Gerhard Ebner

*Die Hoffnung, mittels Früherkennung eine solch schwere, folgenreiche Erkrankung wie eine (schizophreniforme) Psychose rechtzeitig erkennen und behandeln zu können und damit die Prognose zu verbessern, ist berechtigt. Nachdem wir nun wissen, dass die Schizophrenie nicht erst mit Ausbruch der eigentlichen Psychose beginnt, sondern sich schon Jahre vorher mit «Prodromi» ankündigt, führte diese Erkenntnis zu einer umfangreichen Forschung mit dem Ziel, gültige Prädiktoren und wirksame Frühbehandlungsstrategien zu entwickeln. Leider zeigen sich vielfältige Probleme, die es häufig nicht ratsam erscheinen lassen, Frühfassungen und -behandlungen in breitem Ausmass anzuwenden. Im Folgenden einige grundlegende Probleme, die diese Empfehlung rechtfertigen sollen.*

## Methodische Probleme

Es ist fraglich, ob «Prodromi» der richtige Ausdruck ist. Dieser Begriff impliziert, dass er ein Vorstadium einer Krankheit darstellt, kann also erst im Nachhinein sicher definiert werden. So sind etwas das Erythema migrans bei der Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) oder unspezifische Symptome wie Übelkeit, Müdigkeit vor einer Hepatitis mögliche Prodromi. Bei der Schizophrenie sind diese wesentlich unspezifischer; in der Literatur wird darauf hingewiesen, dass wir besser von Risikofaktoren oder von einer High-Risk-Gruppe sprechen sollten (1). So ist etwa ein hoher Cholesterinspiegel ein Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, aber kein Prodrom.

Die Qualität eines Screeninginstruments zeichnet sich aus durch das Verhältnis von Sensitivität (Zuverlässigkeit, wie ein bestimmtes Merkmal einer Erkrankung erkannt werden kann) zur Spezifität (Zuverlässigkeit, mit der ein spezifisches Merkmal ausgeschlossen werden kann) und der Basisrate (1, 4, 5). Selbst bei hoher Sensitivität und Spezifität ist der prädiktive Wert (also die Vorhersagbarkeit) bei einer tiefen Basisrate schlecht. Untersuchen wir Hochrisikogruppen, so sind Werte von bis zu 80 Prozent richtiger Voraussagen beschrieben, machen wir ein Screening in der Allgemeinbevölkerung, so liegt die prädiktive Kraft noch bei 7 Prozent – ein wahrhaft tiefer Wert, der wohl kaum eine einschneidende Intervention rechtfertigt. Hierbei spielt vor allem die Rate der «Falschpositiven» eine entscheidende, fatale Rolle, da diese sich – unnötigerweise – einer Behandlung mit Nebenwirkungen und allen Konsequenzen zu unterziehen hätten. Die Rate der Falschpositiven wird in der Literatur mit 20 bis 80 Prozent (!) angegeben (5, 6).

Versuchen wir die Rate der Falschpositiven zu senken, so nimmt die Anzahl der zu verhindernden Krankheiten und damit auch die Zuverlässigkeit der Erfassung von Gefährdeten ab. Hierzu ein Beispiel: Beschränken wir uns bei der pränatalen Diagnostik in Bezug auf die Trisomie 21 auf die Hochrisikogruppen (Schwangere über 40 Jahre), so ist die Spezifität und damit auch die Rate der Richtigpositiven relativ hoch. Die Mehrzahl der Trisomie-21-Fälle findet sich aber bei Frauen unter 40 Jahren, da sich hier die überwiegende Mehrzahl der Schwangeren befindet. Die Beschränkung auf eine Risikogruppe wird also damit erkaufte, dass unter Umständen der grössere Teil der Psychosen nicht rechtzeitig erkannt und damit behandelt werden kann.

Das Konzept der Früherfassung und vor allem Frühbehandlung setzt voraus, dass die Dauer einer unbehandelten Psychose einen negativen Einfluss auf die Prognose hat. Es gibt jedoch Hinweise dafür, dass es sich bei diesen Studienergebnissen um ein Selektions- und Confounding-Bias handelt: Diejenige Population, die eine lange Dauer unbehandelter Psychosen in den Studien aufweist, hat wohl auch ein schlechtes Inanspruchnahmeverhalten gezeigt, wohingegen diejenigen mit einer kurzen Dauer einer unbehandelten Psychose eher die sind, die ein günstigeres Inanspruchnahmeverhalten und damit auch eine günstigere Prognose haben. Ferner dürften sich darunter auch diejenigen befinden, die spontan remittieren und damit – auch ohne therapeutische Intervention – prognostisch günstig zu bewerten sind (5, 7).

Ferner ist die Zahl qualitativ guter Studien zur Validität der Erfassungsinstrumente und zur Wirksamkeit wohl noch nicht ausreichend (5, 6). Auch liegen noch keine Langzeitergebnisse in Bezug auf das Verhältnis von Wirksamkeit und Nebenwirkung von Frühinterventionen vor (3, 6). So können wir davon ausgehen, dass Frühbehandlungen kurzfristig einen positiven Effekt haben, es gibt aber auch Hinweis dafür, dass es Wiedererkrankungen trotz Behandlung gibt. Die Frage, ob eine Frühbehandlung im Sinne einer sekundären Prävention wirksam ist und allenfalls auch die Transmissionsrate (von der Prodrom- zur Psychosephase) beeinflusst, ist also noch offen. Hierbei wissen wir nicht, welche Patienten spontan remittieren und damit – obwohl sie als Richtigpositive erkannt sind – eine Frühbehandlung oder überhaupt keine Behandlung benötigen. Auch die Gültigkeit des «Toxizitätskonzeptes», welches fordert, dass bei einem weiteren unbehandelten Verlauf Hirnstrukturen sich irreversibel verändern, ist offen (2, 5).

Unbeantwortet bleibt die Frage, ob es sich – wie bei allen Screeningverfahren – bei einer möglichen Verlängerung der Latenzzeit durch eine Intervention um eine echte Verlagerung der Erkrankung in das höhere Lebensalter handelt (was sicherlich einen gewissen Nutzen schaffen würde) oder um eine Pseudolatenzverlagerung, das heisst lediglich um eine Vorverlagerung des Diagnosezeitpunktes bei gleichem Erkrankungszeitpunkt.

Ferner stellt sich die Frage, ob bei der Forschung die relevanten Faktoren (psychopathologische Symptome, klinische Parameter) ausreichen, um die offenen Fragen zu beantworten. Es gibt wenige bis keine Studien zu Untersuchungen der Lebensqualität, des Funktionsniveaus, der subjektiven Bedeutung der Prodromalphase und der Erkrankung (4).

### **Bedeutung der Falschpositiven**

Das Prinzip des «primum nihil nocere» gilt als oberstes ärztliches Prinzip. Eine therapeutische Intervention, die mehr Schaden anrichtet als Nutzen stiftet, ist demnach

abzulehnen. Dies gilt insbesondere bei Screeningverfahren und Frühinterventionen, längst nicht nur in der Psychiatrie.

Diese Problematik ist besonders dann akzentuiert, wenn wir viele «Falschpositive» haben und Interventionen mit gravierenden Nebenwirkungen, also wenn wir einen hohen Anteil von Menschen haben, die – unnötigerweise – schweren Nebenwirkungen ausgesetzt sind.

### **Psychologische Nebenwirkungen**

Bei einem unreflektierten Einsatz droht eine zu breite Erfassung von «leichten» Fällen und damit eine Pathologisierung, Medikalisierung und Alarmierung breiter Bevölkerungskreise mit all ihren Folgen (5, 8).

Hier denken wir an eine frühe Stigmatisierung respektive Identitätsbildung als «psychisch Kranker mit einer schwerwiegenden Diagnose» und an psychische (Stress-) Belastung, mit all ihren Konsequenzen. Ferner dürften soziale Konsequenzen eine Rolle spielen; die Betroffenen dürften ihre Lebensziele (Ausbildung, Familiengründung, etc.) anpassen, zumindest dann, wenn sie bereit sind, verantwortungsvoll zu handeln. Ferner ist mit Diskriminierungen zu rechnen.

An rechtlichen Nebenwirkungen sind vor allem versicherungsrechtliche Konsequenzen zu bedenken; wie sind «Positive» zu behandeln (beim Abschluss einer Versicherung mit einer Deklarationspflicht, bei Bewerbungen)?

Hiermit hängt auch die Frage zusammen, wie hoch die Ansprechrate bei einer Frühbehandlung, das heisst bei einer Intervention ist. Eine gewisse Zahl von Falschpositiven, aber auch schon nur die Frühbehandlung von Richtigpositiven ist nur dann zu vertreten, wenn der Verlauf günstig beeinflusst werden kann. Hier liegen langfristige Ergebnisse in Bezug auf die Ansprechrate, aber auch auf langfristige Nebenwirkungen noch nicht vor. Ein zu rascher, zu breiter, zu undifferenzierter, vor allem auch medikamentös ausgerichteter Einsatz wäre fatal.

Fragen an eine Screeningmethode

1. Rechtfertigen «Last», Schwere, Folgen der erwarteten Krankheit ein Screening?
2. Gibt es wirksame präventive (primäre, sekundäre, tertiäre) Interventionsmöglichkeiten?
3. Gibt es genügend gute Screeningtests?
4. Erreicht die Intervention auch diejenigen, die davon profitieren sollten?
5. Kann das Gesundheitssystem diese Verfahren sinnvoll einsetzen?
6. Compliance der «Positiven»?

Jeder Screeningtest, sei es in der Somatik, sei es in der Psychiatrie, hat sich die Fragen in oben stehender Tabelle zu stellen. Bei der Früherfassung und -intervention lauten die Antworten wohl folgendermassen (nach [5]):

1. Ja.
2. Fraglich bis nein.
3. Nein.
4. Fraglich, da eher die «leichter Erkrankten» davon profitieren dürften und nicht diejenigen mit einem schlechten Inanspruchnahmeverhalten, aber einem hohen Bedarf an Intervention.
5. Nein, im Augenblick sollten diese Methoden auf Forschungszentren beschränkt sein, da ein zu breiter Einsatz problematisch ist.
6. Fraglich bis nein.

### Schlussfolgerungen

Die Evidenz für Früherfassung und Intervention ist genügend, um weitere Forschungen/Studien zu rechtfertigen. Ja dies ist ethisch geboten, betrachten wir die «Last der Erkrankung» und den möglichen Nutzen von Frühinterventionen. Sie sollten jedoch bis auf Weiteres auf Zentren beschränkt bleiben. Ein zu breiter, zu undifferenzierter (medikamentös orientierter) Einsatz ist strikt abzulehnen. In jedem Fall sollten vorerst die Interventionen auf die Hochrisikogruppe beschränkt bleiben, um die Zahl der Falschpositiven mit der Gefahr einer unnötigen nebenwirkungsreichen Behandlung möglichst klein zu halten.

Diese Strategie hat sich nicht nur in der Psychiatrie bewährt, die Diskussion wurde so zum Beispiel auch bei der Mammografie geführt: Ein zu breiter Einsatz auch ausserhalb der Zentren führt zu vielen als fälschlicherweise positiv erkannten Frauen, die sich invasiven, unnötigen Eingriffen und psychischem Stress ausgesetzt sahen. Die Qualität, damit die Gültigkeit der Diagnostik, ist dann am höchsten, wenn die Mammografie in spezialisierten Zentren bei Risikogruppen vorgenommen wird. Nur so hat die Mammografie heute einen wichtigen Stellenwert in der Früherkennung und Vorsorge.

Der Fokus der Interventionen sollte sich vorerst auf psychologische Interventionen, auf die Verhütung von Geburtskomplikationen, auf allgemein gesundheitsfördernde Massnahmen und den Einsatz nebenwirkungsarmer, aber gleichzeitig wirksamer Medikamente beschränken. Hierbei denken wir vor allem an Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, die gerade bei depressiv gefärbten Prodromi eingesetzt werden können. (Wobei ja die Wirksamkeit der Antidepressiva selbst bei depressiven Erkrankungen erneut infrage gestellt wird. Auch ist wohl aus klinischer Erfahrung heraus die Wirksamkeit bei Prodromalphasen eher schlecht.)

Der Fokus der Interventionen sollte sich auf diejenigen «Prodromi» beschränken, die gleichzeitig bereits Krankheitssymptome darstellen: Ängste, depressive Zustände, paranoide Gedanken, und so weiter. Diese besitzen ja bereits Krankheitswert und erzeugen einen Leidensdruck. Wenn die Interventionen die Prognose neben der aktuellen Erkrankung auch noch verbessern, kann es nur recht sein.

In jedem Fall hat der Patient einen Anspruch auf einen ausführlichen Informed Consent. Je unsicherer die Diagnosen, je weniger wirksam oder fraglich die Behandlung, je weniger nachgewiesen die Wirksamkeit, desto mehr muss dem Betroffenen ein breiter Informed Consent angeboten werden.

In jedem Fall sind rechtliche Fragestellungen vor allem im Versicherungsrecht und Datenschutz zu klären, damit nicht ausgerechnet diejenigen, die sich verantwortungsbewusst einer Frühbehandlung unterziehen, zusätzlich diskriminiert, ja bestraft werden. ■



Dr. med. Gerhard Ebner  
Chefarzt Psychiatriezentrum Breitenau  
Breitenaustrasse 124  
8200 Schaffhausen

#### Literatur:

1. Isohanni M, Lauronen E, Moilanen K et al.: Predictors of schizophrenia. *The british journal of psychiatry* 2005; 187: Nr. 48: 4-7.
2. Keshavan MS, Berger G, Zipursky RB et al.: Neurobiology of early psychosis. *The british journal of psychiatry* 2005; 187: Nr. 48: 8-18.
3. Norman RMG, Lewis SW, Marshall M: Duration of untreated psychosis and its relationship to clinical outcome. *The british journal of psychiatry* 2005; 187: Nr. 48, 19-23.
4. Phillips LJ, McGorry PD, Yung AR et al.: *The british journal of psychiatry* 2005; 187: Nr. 48: 33-44.
5. Warner R: Problems with early and very early intervention in psychosis. *The british journal of psychiatry* 2005; 187: Nr. 48: 104-107.
6. Simon AE, Conus P, Schneider R et al.: Psychotische Frühphasen: Wann intervenieren? *Swiss Medical Forum* 2005; 5, Nr. 23: 597-604.
7. Verdoux H, Liraud F, Bergey Ch et al.: Is the association between duration of untreated psychosis and outcome confounded? A two year follow-up study of first-admitted patients. *Schizophrenia Research* 2001; Nr. 49: 231-241.
8. Coughnard A, Salmi LR, Salamon R, Verdoux H: A decision analysis model to assess the feasibility of the early detection of psychosis in the general population. *Schizophrenia Research* 2005; Nr. 74: 27-36.