

Verlaufsausgang und Verlaufsprädiktoren schizophrener Erkrankungen unter neuroleptischer Behandlung

W. Gaebel

Einleitung

Der Verlauf schizophrener Erkrankungen stellt ein Kontinuum dar. In diesem Kontinuum werden relativ willkürlich verschiedene Krankheitsphasen bzw. -stadien mit unterschiedlichen therapeutischen Erfordernissen abgegrenzt. Eine geläufige, klinisch-praktischen Bedürfnissen folgende Einteilung unterscheidet akute und postakute Krankheitsphasen. Da mit wiederholtem Auftreten akuter Phasen der postakute Verlauf eine krankheitsbedingte Abwandlung erfahren kann (schubförmiger Verlauf), müssen über die genannte Einteilung hinaus Früh- und Spätstadien der Erkrankung unterschieden werden. Im Sinne dieser Verlaufsbesonderheiten sind unter prognostischem Aspekt Schub-, Strecken- und Richtungsprognose abgrenzbar.

Der spontane Krankheitsverlauf ist die entscheidende prognostische Bezugsgröße, da nur in Kenntnis der Spontanprognose die Indikation zu wirksamen therapeutischen Maßnahmen rational gestellt und neue Therapieverfahren adäquat evaluiert werden können. Unter den gegebenen Versorgungsverhältnissen westlicher Industrienationen ist der unbehandelte Spontanverlauf schizophrener Erkrankungen allerdings kaum noch verlässlich abzuschätzen. Längerfristig angelegte Therapieevaluationen erfolgen daher gegen kontrollierte Standardtherapie. In der kurzfristig kontrollierten Therapieevaluation stellt die Placebobehandlung (soweit ethisch vertretbar) eine Möglichkeit dar, den Effekt einer therapeutischen Maßnahme mit dem „Spontanverlauf“ zu vergleichen.

Verlaufsuntersuchungen zur Erfassung des *Verlaufskontinuums* sind nur prospektiv und longitudinal durch Mehrfachmessungen möglich. Wählt man ein angemessenes Zeitraster, dann läßt sich der zeitliche Verlauf definierter Merkmale annähernd realistisch und in seiner kontextuellen Einbettung erfassen (Strauss et al. 1985). Der *Verlaufsausgang* erfaßt demgegenüber nur einen Querschnitt zu einem bestimmten Verlaufszeitpunkt, wobei mehrere Querschnitte wiederum zu einer Verlaufsgestalt zusammengesetzt werden können. Methodisch entscheidend ist, daß Verlauf wie Verlaufsausgang nur mit einem mehrdimensionalen Verlaufskonzept differenziert zu erfassen sind. Wesentliche Verlaufsaspekte sind abhängig von der Krankheitsphase und vom Krankheitsstadium psychopathologische *Symptomatik*, *Rezidivhäufigkeiten*, stationäre *Wiederaufnahme* und deren Gesamtdauer im Verlaufszeitraum, *soziale Integration* wie Arbeitsfähigkeit und soziale Kontaktfähigkeit, *subjektive Befindlichkeit* und ggf. *Behandlungsnebenwirkungen*.

Zunehmend wird auch versucht, die im Schnittpunkt verschiedener Verlaufsmerkmale stehende *Lebensqualität* der Patienten zu berücksichtigen und mit Skalen zu erfassen (Heinrichs et al. 1984).

Schizophrene Erkrankungen zeigen aufgrund ihrer komplexen Bedingungsstruktur sehr variable Verläufe. Zur Aufklärung dieser Verlaufsvielfalt orientiert sich die Verlaufsforschung am Konzept der multifaktoriellen Genese psychischer Störungen (Hippius u. Matussek 1978). Charakteristika des Patienten selbst wie die seiner Krankheit und spezifischen Umwelt müssen hierbei berücksichtigt und in ihrer prognostischen, d.h. verlaufsbeeinflussenden Wirksamkeit abgeschätzt werden. Derartige potentielle Prädiktormerkmale sind aber bisher nur in geringem Umfang in Therapiestudien einbezogen worden (Carpenter et al. 1981).

Im folgenden werden Verlaufsausgang und Verlaufsprädiktoren schizophrener Erkrankungen unter Akut- und Langzeitaspekt dargestellt und an eigenen Forschungsergebnissen exemplifiziert.

Akutverlauf schizophrener Erkrankungen

Unbehandelter Verlauf

Die akute schizophrene Episode verläuft unbehandelt in abgrenzbaren Dekompensationsstadien mit großer Variabilität in der Episoden- und Stadienlänge. Angst et al. (1973) berichten über produktiv-psychotische Episoden von weniger als 6 Monaten Dauer in 70–80% der Fälle (ohne Angabe der Therapie). Huber et al. (1979) finden in ihrem Krankengut bei dem besonders günstigen Verlaufstyp „monophasisch zur Vollremission“ eine durchschnittliche Phasenlänge von 17,2 Monaten. Diese Angaben differieren weit aufgrund unterschiedlicher Episodendefinition. Schwierigkeiten bei der Abgrenzung von Schub oder Phase begründen die Suche nach objektiven episodenspezifischen Kenngrößen („state-“ bzw. „episode-marker“; Zubin et al. 1985).

Untersuchungen zur Schub- und Streckenprognose des spontanen Krankheitsverlaufs liegen kaum vor. Immerhin kann in einem Prozentsatz von 10–15% (Vaillant 1963) bzw. 22% (Bleuler et al. 1976) mit einem phasisch-remittierenden (also schubprognostisch günstigen) Krankheitsverlauf gerechnet werden. Aus placebokontrollierten neuroleptischen Akutbehandlungsstudien sind Besserungsraten von etwa 25% unter Placebo bekannt (Davis et al. 1980). Allerdings lassen verschiedene Studien vermuten, daß ausbleibende oder verspätete neuroleptische Akutbehandlung die Schub-, Strecken- und Richtungsprognose eher ungünstig beeinflusst (May et al. 1976; Huber et al. 1979; Nedopil et al. 1980; Crow et al. 1986).

Neuroleptisch behandelter Verlauf

Die antipsychotische Wirksamkeit der Neuroleptika in der Akutbehandlung schizophrener Psychosen ist durch kontrollierte Studien gut belegt. Besserungsraten einer 6wöchigen Akutbehandlung liegen bei 75% unter Verum (gegenüber 25% unter Placebo), wobei unter Verum so gut wie keine, unter Placebo hingegen in 50% Verschlechterungen beobachtet werden (Davis et al. 1980). Bedeutsam für die Bewertung derartiger Befunde beim Vergleich von Studienergebnissen ist die Berücksichtigung des gewählten Effizienzkriteriums. Neben der Stichprobenselektion spielen Zeitfenster (z.B. 4, 6 oder 8 Wochen), Operationalisierung des Zielsyndroms und Responseudefinition eine Rolle für den Ausfall der Responseraten.

Prädiktoren des Verlaufs

Die interindividuelle Variabilität unbehandelter und behandelter Akutverläufe begründet die Suche nach prognostisch relevanten Einflußgrößen. Hier sind zunächst wiederum einige methodische Gesichtspunkte zu berücksichtigen (Helmchen 1983). Bei der nach verschiedenen Kriterien definierten Besserung kann es sich um eine Spontanremission, um eine Placebo- oder spezifische therapeutische Response handeln. Bei ausbleibender Besserung hingegen kann es sich entweder um inadäquate Behandlung (z.B. Unterdosierung) oder behandlungsresistente Nonresponse handeln.

Potentielle Einflüsse auf den Verlaufsausgang können in Charakteristika des *Patienten*, seiner *Erkrankung*, seiner *Umwelt*, in *Behandlung* und *Behandler* gesucht werden. Die Erhebung von potentiellen Prädiktoren am Patienten umfaßt v.a. folgende Merkmale (Tabelle 1).

Die klinisch-demographische Beschreibungsebene bei Krankheitsausbruch oder vor Behandlungsbeginn erfaßbarer „statischer“ Variablen wird zunehmend um die Ebene biologischer Variablen erweitert. Provokationstests, Testdosis- oder Probebehandlungen runden das Arsenal potentieller

Tabelle 1. Patienten- und Krankheitsmerkmale als potentielle Prädiktoren von Verlaufsausgang und Therapieansprechen

-
- Alter
 - Geschlecht
 - soziale Anpassung
 - Persönlichkeit
 - Familienanamnese
 - auslösende Ereignisse
 - Krankheitsverlauf
 - Symptomatik
 - Diagnose
 - biologische Merkmale
 - a) vor Behandlung
 - b) nach Testbehandlung
-

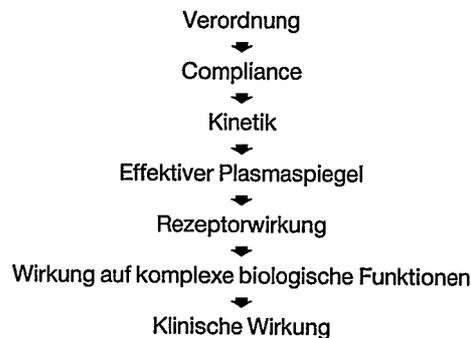


Abb. 1. Einflußgrößen zur Erklärung der interindividuellen Variabilität von Neuroleptikawirkungen (mod. nach Murphy et al. 1978)

Prädiktoren um daraus ableitbare funktions„dynamische“ Variablen ab. Diese Erweiterung des statischen Prädiktionsmodells ist notwendig geworden, da einerseits die „klassischen“ Prädiktoren nur begrenzte Verlaufsvorhersagen ermöglichen und andererseits nur durch den Einbezug und die gezielte Beeinflussung biologischer Variablen eine an biologischen Krankheitsmodellen orientierte Prädiktorforschung möglich ist.

Zur Verdeutlichung interindividueller Reaktionsunterschiede sei auf das modifizierte Schema von Murphy et al. (1978) verwiesen (Abb. 1).

In dem Prozeß von der Verordnung eines Neuroleptikums bis zur beobachteten Wirkung im Erleben und Verhalten des Patienten sind eine Reihe von Einflußgrößen abgrenzbar, durch die die substanz eigene Wirkung modifiziert werden kann. Als hieran anknüpfendes Verfahren zur Optimierung der Responsevorhersage sei das sog. „Testdosismodell“ vorgestellt (May et al. 1976a; May u. Goldberg 1978). Bei diesem Ansatz wird auf verschiedenen Wirkebenen, z.B. anhand klinischer, psychophysiologischer, neuroendokriner und pharmakokinetischer Indikatoren die Reaktion des Organismus auf die Einzeldosis eines Pharmakons („Testdosis“) getestet. Aus der initialen Verlaufscharakteristik einzelner Parameter wird der weitere Behandlungsverlauf prädiziert. In kybernetischer Sicht wird das psychobiologische System „Patient“ einem definierten therapeutischen Eingriff unterzogen und aus dessen Reagibilität auf seine potentielle Veränderungsbereitschaft geschlossen. Zum Ausgangspunkt prognostischer Erwägungen wird die Regulationsdynamik „starrer“ bzw. „flexibler“ Systeme (Selbach u. Selbach 1956). Klinisch eröffnet sich damit die Möglichkeit, Therapieentscheidungen zu einem frühen Zeitpunkt empirisch geprüft beizubehalten oder zu revidieren.

In einer eigenen Studie an 50 akuten schizophrenen Patienten (Gaebel et al. 1988) wurden innerhalb von 48h nach einer Testdosis des Neuroleptikums Perazin pharmakokinetische Parameter sowie psychopathologische und elektroenzephalographische Veränderungen registriert und der weitere Behandlungsverlauf über 4 Wochen unter einer semiflexiblen offenen Pera-

Tabelle 2. Diskriminanzanalytische Ergebnisse zur prädiktiven Klassifikation von Respondern (R) und Nonrespondern (NR) mit Hilfe psychopathologischer, pharmakokinetischer und elektroenzephalographischer Merkmale (n = 50)

Variablen	Prädiktiver Beitrag [%]	Korrekte Klassifikation		
		gesamt [%]	R [%]	NR [%]
– EEG vor Testdosis	10			
– EEG 2 h nach Testdosis	11	85	80	91
– Psychopathologie vor Testdosis	32			
– Psychopathologische Besserung 48h nach Testdosis	32			
– Perazinserspiegel 2h nach Testdosis	15			

zinmedikation dokumentiert. Nach Aufteilung der Patienten in Responder und Nonresponder anhand eines definierten Besserungskriteriums (mindestens 66%ige Abnahme des schizophrenientypischen BPRS-Scores) fand sich eine Responserate von 54%. Eine korrekte Responsevorhersage durch Kombination psychopathologischer, pharmakokinetischer und elektroenzephalographischer Parameter gelang diskriminanzanalytisch in 80% der Fälle, Nonresponse konnte sogar in 91% der Fälle korrekt prädiziert werden (Tabelle 2). Ein prädiktiv besonders bedeutsames und einfach zu erfassendes Einzelmerkmal war dabei die klinische Initialresponse 48h nach Testdosis. Frühes Therapieansprechen ist in Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Autoren ein wichtiger Responseprädiktor (z.B. Möller et al. 1983; Awad u. Hogan 1985).

In einer Replikationsstudie wurden 48 Patienten der gleichen Prozedur unterworfen und mit Hilfe desselben Prädiktionsalgorithmus wurde prospektiv eine Responsevorhersage getroffen (Gaebel et al. 1990). Es zeigte sich, daß (nach gewissen Modifikationen) erneut überzufällig häufig eine richtige Vorhersage getroffen werden konnte. Darüber hinaus fand sich, daß eine Teilgruppe als potentieller Nonresponder prädizierter Patienten nach früher Umstellung auf ein anderes Neuroleptikum (Haloperidol) reagierte. Diese bisher an einer kleinen Stichprobe gewonnenen Befunde bedürfen der weiteren Absicherung. Die Ergebnisse weisen aber darauf hin, daß mit Hilfe interventionsbezogener Parameter Einblick in den Prozeß des Therapieansprechens gewonnen und prädiktorisch gültige Aussagen abgeleitet werden können.

Langzeitverlauf schizophrener Psychosen

Unbehandelter Verlauf

Aus dem deutschsprachigen Raum liegen eine Reihe von langfristigen Verlaufsstudien vor. Beispielhaft seien die Untersuchungen von Bleuler und Huber genannt. In einer gemeinsamen Publikation (Bleuler et al. 1976) fas-

Tabelle 3. Querschnittkorrelation von 4 Outcomemerkmalen an 86 Schizophrenen (ICD-9) 1 bzw. 3 Jahre nach Klinikentlassung

	Nichthospitalisierung	Soziale Kontakte	Beschäftigung	Fehlen von Symptomatik
Nichthospitalisierung	1,00	NS/NS	NS/0,37 ^c	0,25 ^a /0,26 ^a
Soziale Kontakte		1,00	0,29 ^b /0,30 ^b	NS/0,27 ^a
Beschäftigung			1,00	0,37 ^c /0,59 ^c
Fehlen von Symptomatik				1,00

^a $p < 0,05$; ^b $p < 0,01$; ^c $p < 0,001$

sen die Autoren ihre Studienergebnisse zusammen: Vom 5. Jahr nach Krankheitsbeginn verschlimmert sich der Zustand der Kranken im Durchschnitt nicht mehr, viel eher bessert er sich noch. Ungefähr die Hälfte aller früheren Patienten bleiben langdauernd erwerbstätig. Bei mehr als ¼ aller Erkrankten zeigen sich selbst nach vieljähriger Krankheitsdauer noch dramatische Änderungen im Befinden, die übrigen Kranken erreichen nach einigen Jahren einen ziemlich stabilen Zustand; davon zeigen ¼ der Fälle eine dauernde Heilung. Unter allen Schizophrenen ist akuter Beginn der Psychose häufiger als chronischer, Verläufe mit akuten Episoden sind häufiger als ein chronischer Verlauf ohne akut psychotisches Geschehen. In ungefähr ½ aller Fälle tritt nach einer oder mehreren akuten Psychosen immer wieder Heilung auf.

Der relativ günstige Verlaufsausgang dieser Studien wird auch durch amerikanische Langzeitstudien (Tsuang et al. 1979; Harding et al. 1987) gestützt. Insbesondere die im Rahmen der International Pilot Study of Schizophrenia (WHO 1979) durchgeführten 2- und 5-Jahres-Follow-up-Untersuchungen zeigten, daß die „Outcome“-merkmale Hospitalisierungsdauer, soziale Kontakte, Beschäftigung und Symptomatik nur mäßig miteinander korrelierten. Aus diesen Befunden sowie den ausgeprägteren longitudinalen Beziehungen innerhalb der verschiedenen Verlaufsgebiete wurde ein systemtheoretisches Verlaufskonzept offener, longitudinal relativ stabiler und partiell abhängiger Verlaufs„systeme“ abgeleitet (Strauss u. Carpenter 1972, 1977). Dieses Konzept konnte von uns in einer 1- und 3-Jahres-Follow-up-Untersuchung an einer deutschen Stichprobe validiert werden (Tabelle 3, 4; Gaebel et al. 1986).

Tabelle 4. Längsschnittkorrelation von 4 Outcomemerkmalen an 86 Schizophrenen (ICD-9) 1 und 3 Jahre nach Klinikentlassung

	Nichthospitalisierung	Soziale Kontakte	Beschäftigung	Fehlen von Symptomatik
Nichthospitalisierung	0,35 ^c	NS	NS	NS
Soziale Kontakte	NS	0,36 ^c	NS	NS
Beschäftigung	0,22 ^a	NS	0,63 ^c	0,40 ^c
Fehlen von Symptomatik	0,26 ^a	0,20 ^a	0,52 ^c	0,38 ^c

^a $p < 0,05$; ^b $p < 0,01$; ^c $p < 0,001$

Bezüglich der Rückfallraten unter Placebo im Rahmen doppelblindkontrollierter Neuroleptikastudien haben Davis et al. (1980) 29 kontrollierte Studien von mindestens einem Monat Dauer aus unterschiedlichen Settings zusammengestellt. Es fand sich eine Rückfallrate von 55% nach durchschnittlich 6 Monaten. Davis (1985) kalkuliert eine monatliche Rückfallrate von ca. 10% unter Placebo.

Neuroleptisch behandelter Verlauf

Symptomsuppression, Rezidivprophylaxe oder Verschlechterungsprophylaxe (Helmchen 1978) sind je nach Verlaufsform die Hauptindikationen einer neuroleptischen Langzeitbehandlung. Die bereits erwähnte Übersicht von Davis et al. (1980) ergab eine Rückfallquote von 19% unter Neuroleptika. Allerdings müssen diese Ergebnisse im Hinblick auf die Behandlungsdauer relativiert werden. Die monatliche Rückfallrate unter Neuroleptika liegt bei ca. 2–3% (Davis 1985). Auch bis zu 5 Jahre unter Neuroleptika rezidivfrei gebliebene Patienten zeigen beim Absetzen noch Rezidivquoten über 60% (Hogarty et al. 1976; Cheung 1981), was die Annahme einer jahre- bis jahrzehntelangen Wirksamkeit rezidivprophylaktischer Behandlung stützt.

Trotz dieser günstigen Befunde ist auch unter den modernen Behandlungsbedingungen der Verlaufsausgang schizophrener Erkrankungen insbesondere im sozialen Bereich unbefriedigend. Bei einer groben Dreiteilung der Phänomenologie schizophrener Erkrankungen in Positiv-, Negativ- und soziale Symptomatik (Strauss et al. 1974) bildet Positivsymptomatik (deren Reduktion oder Prophylaxe) das Zielsyndrom neuroleptischer Behandlung. Aber auch Negativsymptomatik ist nicht völlig unresponsiv (Carpenter et al. 1985; Goldberg 1985). Was die soziale Symptomatik anlangt, so werden hier keine primären neuroleptischen Behandlungseffekte beobachtet. Allerdings bessert sich im Gefolge von Symptomreduktion und Verhinderung von Rückfällen sekundär oft auch die Lebensqualität der Patienten (Stevens 1973; Barnes et al. 1983).

Prädiktoren des Langzeitverlaufs

Alle Merkmale, die in der Prädiktion des Akutverlaufs untersucht worden sind, sind auch für die Prädiktion des Langzeitverlaufs herangezogen und z.T. in Form von Prädiktorenskalen kombiniert worden (Gaebel u. Pietzcker 1987). Seit den Arbeiten Langfeldts (1937) gelten u.a. eine emotional und intellektuell gut entwickelte prämorbid Persönlichkeit, auslösende Faktoren, akuter Beginn, psychopathologische Beimischung affektiver Züge sowie intakte soziale Umgebung vor und nach dem Ausbruch der Erkrankung als prognostisch günstige Kriterien. Trotz dieser und einer Fülle weiterer zum Verlauf in Beziehung stehender Variablen lassen sich insbesondere bei einer Erstmanifestation keine sicheren Angaben über den Verlauf und den langfri-

stigen psychopathologischen und sozialen Ausgang der Erkrankung machen. Der Einbezug eines Chronizitätskriteriums in die Diagnostik (z.B. DSM-III-R) erlaubt zwar bessere Verlaufsvorhersagen, engt aber deren Repräsentativität ein. Bleuler et al. (1976) bemerken hierzu, daß Verlaufsuntersuchungen sinnlos wären, wenn man einen ungünstigen Ausgang als Kriterium für die Diagnose verwenden würde. Auch mit multivariaten statistischen Verfahren kombinierte Prädiktoren führen i. allg. zu nicht mehr als 40% Aufklärung der Verlaufsvarianz (Bland 1982). Hinzu kommt, daß viele der in derartigen Untersuchungen gefundenen Prädiktorenmuster Replikationsversuchen nicht Stand gehalten haben. Wie sich zeigt (Tabelle 4), werden bestimmte Verlaufsdimensionen am besten durch analoge Merkmale prädiziert. Der beste „Prädiktor“ für das Ausbleiben eines Rückfalls ist allerdings eine regelmäßige neuroleptische Medikation. Umgekehrt ist Noncompliance, die abhängig vom Setting Häufigkeitsraten bis zu 50% erreicht (Johnson 1984), ein sehr verlässlicher Rückfallprädiktor.

Ausgehend von diesen Befunden und der Tatsache, daß Rückfälle sich erst mit Latenz im Laufe einiger Tage zum Vollbild entwickeln und häufig von unspezifischen Prodromalsymptomen eingeleitet werden, wurden alternative neuroleptische Behandlungsstrategien evaluiert, die unter den Begriffen „Intervalltherapie“ oder neuroleptische „Frühintervention“ bekannt geworden sind (Übersicht bei Schooler 1991). Unter der Vorstellung einer günstigeren Risiko-Nutzen-Relation (geringere Gefahr von tardiven Dyskinesien durch Reduktion der Neuroleptika bei gleich guter Rezidivprophylaxe) werden bei dieser Therapiestrategie die Neuroleptika schrittweise abgesetzt und bei Auftreten von Prodromen eines Rezidivs wieder angesetzt. Im Rahmen einer deutschen Multizenterstudie wurde diese Therapiestrategie auch von uns im Vergleich zur Langzeitmedikation im 2-Jahres-Verlauf untersucht (Pietzcker et al. 1986). Die an dieser Stichprobe (n = 364) erhobenen Prodromalsymptome zur Rezidivprädikation und Therapiesteuerung zeigt Tabelle 5.

Die vorläufigen Ergebnisse dieser Untersuchungen zeigen nicht nur, daß die Rückfallrate unter Intervallmedikation höher als unter Langzeitmedikation liegt (Gaebel et al. 1991), sondern auch, daß Rezidive aus Prodromen nicht verlässlich vorhergesagt werden können. Angesichts dieser Befunde scheint der routinemäßige Einsatz dieser Therapiestrategie für die Mehrzahl

Tabelle 5. Prozentuale Häufigkeit Rückfällen vorausgehender unspezifischer Prodromalsymptome bei 364 Schizophrenen (RDC)

Prodromalsymptome	[%]
– Schlafstörungen	83
– Unruhe	81
– Konzentrationsstörungen	77
– Gespanntheit und Nervosität	76
– Interessenverlust	59
– depressive Verstimmung	51

der Patienten nicht indiziert, auch wenn es hinsichtlich anderer Zielvariablen (z.B. sozialer Outcome, Nebenwirkungen) keine Unterschiede zwischen Standard- und Intervallbehandlung zu geben scheint und eine Reduktion der neuroleptischen Gesamtdosis erzielt werden kann. Allerdings müssen weitere Analysen zeigen, ob möglicherweise eine Subgruppe von Patienten von dieser Behandlungsstrategie profitiert. Aufgrund klinischer Erfahrungen kann kein Zweifel daran bestehen, daß bei einigen Patienten unspezifische Prodrome mit Sicherheit ein Rezidiv vorhersagen und daher als Frühsymptome für eine neuroleptische Intervention oder Dosiserhöhung benutzt werden können.

Schlußfolgerungen

Neuroleptika vermögen den Spontanverlauf schizophrener Psychosen sowohl in akuten wie postakuten Krankheitsphasen durch Symptomreduktion und Rezidivprophylaxe günstig zu beeinflussen. Dieser Einfluß auf der Symptomebene ist Voraussetzung für das Gelingen einer sozialen (Re)integration. Ungenügendes Therapieansprechen bei ca. 25–30% sowie unzureichende Compliance bei bis zu 50% der Patienten verhindern allerdings, daß alle Patienten von dieser Behandlung profitieren. Neben der Erfordernis, einerseits neue und bessere Therapieprinzipien zu entwickeln und andererseits Standardtherapien patientengerechter zu modifizieren, bleibt es eine wesentliche Aufgabe künftiger Forschung, individualisierte Verfahren zur Identifikation von Risikopatienten mit ungünstigen Verlaufsformen weiterzuentwickeln und entsprechende Therapierationale darauf abzustellen. Die eigentliche Aufgabe der Prädiktorforschung wäre erst dann erfüllt, wenn sie die therapeutische Indikationsstellung im Einzelfall anzuleiten vermag. Trotz eines großen Fundus an Prognoseliteratur zur Schizophrenie sind in dieser Richtung erst wenige Schritte gemacht.

Literatur

- Awad AG, Hogan TP (1985) Early treatment events and prediction of response to neuroleptics in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 9:585–588
- Barnes TRE, Milavic G, Curson DA, Platt SD (1983) Use of the social behavior assessment schedule (SBAS) in a trial of maintenance antipsychotic therapy in schizophrenic outpatients: pimozide vs fluphenazine. *Soc Psychiatry* 18:193–199
- Bland RC (1982) Predicting the outcome in schizophrenia. *Can J Psychiatry* 27:52–62
- Bleuler M, Huber G, Gross G, Schüttler R (1976) Der langfristige Verlauf schizophrener Psychosen. *Nervenarzt* 47:477–481
- Carpenter WT, Heinrichs DW, Hanlon TE (1981) Methodological standards for treatment outcome research in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 138:465–471
- Carpenter WT, Heinrichs DW, Alphas LD (1985) Treatment of negative symptoms. *Schizophr Bull* 11:440–452
- Cheung HK (1981) Schizophrenics fully remitted on neuroleptics for 3 to 5 years – to stop or continue drugs? *Br J Psychiatry* 138:490–494

- Crow TJ, Macmillan JF, Johnson AL, Johnstone EC (1986) II. A randomised controlled trial of prophylactic neuroleptic treatment. *Br J Psychiatry* 148:120–127
- Davis JM (1985) Maintenance therapy and the natural course of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 46:18–21
- Davis JM, Schaffer CB, Killian GA, Kinard C, Chan C (1980) Important issues in the drug treatment of schizophrenia. *Schizophren Bull* 6:70–87
- Gaebel W, Pietzcker A, Baumgartner A (1986) 3-Year Follow-up of schizophrenic patients – Outcome dimensions and neuroleptic treatment. *Pharmacopsychiatry* 19:208–209
- Gaebel W, Pietzcker A (1987) A prospective study of the course of illness in schizophrenic patients. Part II: prediction of the outcome one year after clinic discharge. *Schizophr Bull* 13:299–306
- Gaebel W, Pietzcker A, Ulrich G, Schley J, Müller-Oerlinghausen B (1988) Predictors of neuroleptic treatment response in acute schizophrenia: results of a treatment study with perazine. *Pharmacopsychiatry* 21:384–386
- Gaebel W, Pietzcker A, Ulrich G, Müller-Oerlinghausen B (1990) The test dose approach in predicting neuroleptic nonresponse in schizophrenia. *Schizophrenia 1990 – An International Conference July 15–18, 1990, Vancouver, Canada*
- Gaebel W, Köpcke W, Linden M, Müller P, Müller-Spahn F, Pietzcker A, Tegeler J (1991) 2-Year-outcome of intermittent vs. maintenance neuroleptic treatment in schizophrenia. *Schizophr Res* 4:288–289
- Goldberg SC (1985) Negative and deficit symptoms in schizophrenia do respond to neuroleptics. *Schizophr Bull* 11:453–456
- Harding CM, Brooks GW, Ashikaga T, Strauss JS, Breier A (1987) The Vermont longitudinal study of persons with severe mental illness. I. Methodology study sample, and overall status 32 years later. *Am J Psychiatry* 144:718–726
- Heinrichs DW, Hanlon TE, Carpenter WT (1984) The quality of life scale: an instrument for rating the schizophrenic deficit syndrome. *Schizophr Bull* 10:388–398
- Helmchen H (1978) Forschungsaufgaben bei psychiatrischer Langzeitmedikation. *Nervenarzt* 49:534–538
- Helmchen H (1983) Prediction of course and therapeutic response in psychiatric diseases. *Pharmacopsychiatry* 16:173–174
- Hippius H, Matussek N (1978) Bemerkungen zur Biologischen Psychiatrie. *Nervenarzt* 49:650–653
- Hogarty GE, Ulrich RF, Mussare F, Arishgueta N (1976) Drug discontinuation among long term, successfully maintained schizophrenic outpatients. *Dis Nerv Syst* 37:494–500
- Huber G, Gross G, Schüttler R (1979) *Schizophrenie: Eine Verlaufs- und sozialpsychiatrische Langzeitstudie*. Springer, Heidelberg New York
- Johnson DAW (1984) Observations on the use of long-acting depot neuroleptic injections in the maintenance therapy of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 45:13–21
- Langfeldt G (1937) The prognosis in schizophrenia and the factors influencing the course of the disease. *Acta Psychiatr Neurol [Suppl]* 13
- May PRA, Tuma AH, Yale C, Potepan P, Dixon WJ (1976a) Schizophrenia – a follow-up study of results of treatments. II. Hospital stay two to five years. *Arch Gen Psychiatry* 33:481–506
- May PRA, Putten van T, Yale C, Potepan P, Jenden DJ, Fairchild MD, Goldstein MJ, Dixon WJ (1976b) Predicting individual responses to drug treatment in schizophrenia: a test dose model. *J Nerv Ment Dis* 162:177–183
- May PRA, Goldberg SC (1978) Prediction of schizophrenic patients' response to pharmacotherapy. In: Lipton MA, Dimascio A, Killam KF (eds) *Psychopharmacology: a generation of progress*. Raven, New York, pp 1139–1153
- Möller HJ, Kissling W, Zerssen von D (1983) Die prognostische Bedeutung des frühen Ansprechens schizophrener Patienten auf Neuroleptika für den weiteren stationären Behandlungsverlauf. *Pharmacopsychiatry* 16:46–49
- Murphy DL, Shilling DJ, Murray RM (1978) Psychoactive drug responder subgroups: possible contributions to psychiatric classification. In: Lipton MA, Dimascio A, Killam KF (eds) *Psychopharmacology: a generation of progress*. Raven, New York

- Nedopil N, Rüter E, Strauss (1980) Zum Zeitverlauf der antipsychotischen Wirkung von Neuroleptika bei akuten Psychosen. In: Kryspin-Exner K, Hinterhuber H, Schubert H (Hrsg) Therapie akuter psychiatrischer Syndrome. Schattauer, Stuttgart New York
- Pietzcker A, Gaebel W, Köpcke W, Linden M, Müller P, Müller-Spahn F, Schüssler G, Tegeler J (1986) A german multicenter study on the neuroleptic long-term therapy of schizophrenic patients. *Pharmacopsychiatry* 19:161–166
- Schooler NR (1991) Maintenance Medication for Schizophrenia: Strategies for Dose Reduction. *Schizophr Bull* 17:311–324
- Selbach C, Selbach H (1956) Phenothiazinwirkung und somato-psychische Dynamik. *Nervenarzt* 27:145–149
- Stevens BC (1973) Role of fluphenazine decanoate in lessening the burden of chronic schizophrenics on the community. *Psychol Med* 3:141–158
- Strauss JS, Carpenter WT (1972) The prediction of outcome in schizophrenia. I. Characteristics of outcome. *Arch Gen Psychiatry* 27:739–746
- Strauss JS, Carpenter WT (1977) Prediction of outcome in schizophrenia. III. Five-year outcome and its predictors. *Arch Gen Psychiatry* 34:159–163
- Strauss JS, Carpenter WT, Bartko JJ (1974) The diagnosis and understanding of schizophrenia. Part III: speculations on the processes that underlie schizophrenic symptoms and signs. *Schizophr Bull* 11:61–69
- Strauss JS, Hafez H, Lieberman P, Harding CM (1985) The course of psychiatric disorder. III: longitudinal principles. *Am J Psychiatry* 142:289–296
- Tsuang MT, Woolson RF, Fleming JA (1979) Long-term outcome of major psychoses. I. Schizophrenia and affective disorders compared with psychiatrically symptomfree surgical conditions. *Arch Gen Psychiatry* 39:1295–1301
- Vaillant GE (1963) The natural history of the remitting schizophrenias. *Am J Psychiatry* 120:367–376
- World Health Organization (WHO) (1979) Schizophrenia. In international follow-up study. Wiley & Son, Chichester New York Brisbane
- Zubin J, Steinhauer SR, Day R, Kammen van DP (1985) Schizophrenia at the crossroads: a blueprint for the 80s. *Compr Psychiatry* 26:217–240

Diskussion zum Vortrag von Prof. Dr. Gaebel***Prof. Dr. Straube***

Welche Ergebnisse zeigten die EEG-Untersuchungen? In einer eigenen psychophysiologischen Studie erwies sich Hypoarousal, gemessen an der Hautleitfähigkeit, als ein Prädiktor des Kurzzeitergebnisses. Höheres Arousal zeigte schlechtere Erfolge an. Haben Sie ähnliches gefunden?

Prof. Dr. Gaebel

Wir waren lediglich an den interhemisphärischen Beziehungen und an den Beziehungen zwischen anterioren und posterioren Ableitungen einiger EEG-Variablen interessiert. Frühere Untersuchungen hatten nämlich gezeigt, daß diese Variablen mit dem Behandlungserfolg korrelieren. Wir stellten fest, daß die Reaktivität in den gemessenen Variablen bei den Respondern stärker ausgeprägt war.

Dies entspricht den Befunden anderer Autoren, wonach Patienten mit hohen Krankheitsscores und akuter, dramatischer Symptomatik eine günstige Prognose aufweisen; diese Patienten remittieren häufig. Bei Patienten mit schleichendem Verlauf ist die Prognose dagegen oft schlecht. Diese Befunde passen zu unserem Konzept.

Univ.-Doz. Dr. Fleischhacker

Haben Sie beim Auftreten von Prodromalzeichen interveniert?

Prof. Dr. Gaebel

Wenn man interveniert, weiß man nie, ob es ohne Intervention zu einem Rezidiv gekommen wäre. Aus diesem Grunde verwendeten wir in unserer Studie neben der Erhaltungstherapie und der Frühintervention eine dritte Behandlungsstrategie, die wir „Krisenintervention“ nannten. Dabei reagierten wir nicht auf Prodromi, sondern warteten ab, ob es zum Rezidiv kam oder nicht. Mit dieser Strategie sollte es am ehesten möglich sein, die Frage zu beantworten, ob sich ein Rezidiv anhand von Prodromalzeichen vorhersagen läßt.

Univ.-Doz. Dr. Fleischhacker

Haben Sie statt dessen nichtpharmakologisch interveniert? Worin bestand die Krisenintervention?

Prof. Dr. Gaebel

Krisenintervention bedeutet, daß wir pharmakologisch intervenierten, nachdem das Rezidiv auftrat. Bis zum definitiven Eintritt des Rezidivs wird nichts unternommen. Wir hatten in dieser Studie kein standardisiertes psychotherapeutisches oder soziotherapeutisches Interventionsprogramm.

Univ.-Doz. Dr. Fleischhacker

Halten Sie es für empfehlenswert, bei Prodromalzeichen einfach abzuwarten und zu beobachten, was geschieht? Es gibt hier ja die unterschiedlichsten Empfehlungen, etwa Benzodiazepine einzusetzen und Neuroleptika zu vermeiden oder aber sofort hochdosiert Neuroleptika zu geben.

Prof. Dr. Gaebel

Mir scheint es nach diesen Daten nicht sinnvoll, zu intervenieren, solange man noch nichts Genaues weiß. Wenn man sichergehen möchte, dann sollte man intervenieren. Meine Interpretation der Ergebnisse ist: Die Rezidivraten steigen von der Erhaltungstherapie über die Frühintervention zur Krisenintervention. Die durch Krisenintervention behandelten Patienten zeigten die höchsten Rückfallquoten. Es scheint, als spiele die Neuroleptikamenge, die während eines bestimmten Zeitraums verabreicht wird, eine besondere Rolle. Gerät man unter eine bestimmte Schwelle, so daß die Dosis pro Zeiteinheit zu gering wird, dann treten gehäuft Rezidive auf. Insgesamt erhalten Patienten bei einer Intervalltherapie eine geringere Menge an Neuroleptikum als bei einer Erhaltungstherapie.

Priv.-Doz. Dr. Heininger

Haben Sie das Metabolitenmuster der mit Perazin behandelten Patienten untersucht? Auch daraus könnte sich ein Hinweis für die Vorhersage der Response ergeben.

Prof. Dr. Gaebel

Das haben wir getan, und wir fanden keine Beziehung. Das Verhältnis zwischen der Ausgangssubstanz und den inaktiven Hauptmetaboliten korrelierte nicht erkennbar mit dem Behandlungsergebnis.

Priv.-Doz. Dr. Heininger

Könnte es sein, daß die inaktiven Metaboliten zwar an den D₂-Rezeptor binden, dort aber keinen pharmakodynamischen Effekt auslösen?

Prof. Dr. Gaebel

Gewiß, aber wenn das der Fall wäre, dann würde ich erwarten, daß Patienten mit hohem Metabolitenanteil und nur wenig Ausgangssubstanz schlechter ansprechen. Tatsächlich fanden wir aber genau das Gegenteil: Diese Patienten sprachen eher besser an. Ich weiß nicht, ob sich das replizieren läßt, aber so haben wir es jedenfalls gefunden.

Univ.-Prof. Katschnig

Die Idee hinter diesem Test ist sicher faszinierend. Es würde mich jedoch interessieren, wie groß der Prozentsatz der korrekt vorhergesagten Ergebnisse ist. Immerhin liegt die Trefferquote auch bei zufälligem Tippen schon bei 50%. Überdies zeigten Sie nur 5 ausgewählte Variablen, einschließlich einiger komplizierter EEG-Messungen. Da muß ich mich fragen, wie es denn mit der Praktikabilität unter den Bedingungen des klinischen Alltags aussieht.

Prof. Dr. Gaebel

In unserer Stichprobe lag die korrekte Prädiktionsquote bei 80–85%. Bei der Replikation war sie nicht ganz so gut. Sie haben recht mit Ihrem Einwand, daß dieser Test unter Alltagsbedingungen nicht praktikabel ist wegen der komplexen EEG-Messungen und der Plasmaspiegelbestimmungen. Die wichtigste Variable für die Prädiktion ist aber das frühe klinische Ansprechen nach 3 Tagen. Ich glaube, diesen Faktor könnte man durchaus routinemäßig überwachen.

Mit ist bewußt, daß Neuroleptika laut Lehrbuch eine Latenzzeit bis zum Eintritt der Wirkung aufweisen. Ich kann nicht erklären, wie die Tatsache, daß wir bereits nach 24 h in spezifischen psychopathologischen Bereichen ein Ansprechen gesehen haben, in dieses Konzept paßt. Es handelt sich nicht nur um einen unspezifischen sedativen Effekt, das ist zumindest mein Eindruck.

Ich denke also, es wäre nützlich, auf das frühe Ansprechen zu achten, denn die Daten zeigen, daß Patienten, die nicht nach 3 Tagen respondieren, häufig Problemfälle sind. Üblicherweise stellen wir aber nach 3 Tagen noch nicht auf ein anderes Neuroleptikum um, sondern wir warten noch einige Wochen ab in der Hoffnung, daß sich der Erfolg doch noch einstellt.

Dr. Osterheider

Wie definieren Sie die Response nach 3 Tagen? Anhand psychopathologischer Messungen?

Prof. Dr. Gaebel

Ja. Wir benutzten nicht den allgemeinen BPRS-Score, sondern den sog. schizophreniespezifischen Score, der lediglich die positiven Symptome berücksichtigt.

Prof. Dr. Ereshefsky

Die Wahl von Perazin als Studienmedikation ist interessant. Perazin ist eins der ersten Neuroleptika, die hinsichtlich ihrer Dosis-Wirkungs-Beziehungen untersucht wurden. Man fand ein therapeutisches Fenster, was vermutlich Ihren Befunden entspricht.

Das Konzept der Testdosis, das Sie erwähnten, stammt von Ted van Putten. Er entwickelte es zunächst als ein Art Marker für die subjektive Verträglichkeit von Neuroleptika, insbesondere hinsichtlich der Akathisie. Deshalb bin ich nicht ganz sicher, ob das, was Sie als Response am 3. Tag sehen, nicht vielleicht extrapyramidalmotorische, akathisiegetragene Symptome sind, die auf eine simple Tranquilisierung des retikulären Systems prompt reagieren.

Man darf m.E. nicht alle positiven Symptome in einen Topf werfen. Wenn Sie davon ausgehen, daß die positiven Symptome einschließlich Spannung, Hostilität usw. rasch und dosisabhängig auf Neuroleptika ansprechen, dann müssen Sie sich fragen, ob sie möglicherweise unterschiedlich ansprechen. Es gibt kein homogenes, monotones Responsemuster. Man muß den Zeitverzögerungsfaktor trennen von Response. Das Auftreten von Nebenwirkungen halte ich nach wie vor für ein wichtiges prädiktives Kriterium.

Prof. Dr. Gaebel

Sie haben recht, subjektives Ansprechen war das entscheidende Kriterium für van Putten. Es hat sich aber im Laufe der Zeit gezeigt, daß dies kein Responseprädiktor ist. Es ist vielleicht ein Prädiktor der Noncompliance: Wer das Medikament nicht mag, der nimmt es nicht. Als prädiktiv für das spätere klinische Ansprechen erwies sich die frühe Response, gemessen an der BPRS-Skala.

Zum Punkt Nebenwirkungen: Wir haben die Akathisie nicht mit der Akathisieskala überprüft, weil wir nicht davon ausgegangen sind, daß man schon nach 3 Tagen eine Akathisie sehen kann. Wir haben aber in beiden Gruppen

Handschriftstests durchgeführt. Danach wurde die neuroleptisch wirksame Schwelle in beiden Gruppen nach 28 Tagen erreicht. Responder und Nonresponder reagierten gleich in bezug auf die Handschrift. Auch die mit der Simpson-Angus-Skala gemessene extrapyramidale Symptomatik unterschied sich in beiden Gruppen nicht.

Prof. Dr. Rifkin

Van Puttens prädiktiver Faktor war das subjektive Ansprechen, nicht die Symptome. Er führte die Studie mit stationären Patienten durch, Compliance war daher kein Thema. Er spekulierte auf der Basis seiner Ergebnisse, daß bei nichtcomplianten, ambulanten Patienten dieser Faktor eine Rolle spielen könnte.

Wichtig scheint mir aber folgendes: Wenn wir einen positiven oder negativen Prädiktor für den Therapieerfolg finden, dann bedeutet das nicht zwangsläufig, daß eine andere Therapie besser wäre. Das müssen wir erst beweisen. Wir sollten also nicht voreilig schließen, daß eine Behandlung falsch ist.

Prof. Dr. Gaebel

Ganz recht. Aus diesem Grunde haben wir die Patienten auf eine andere Medikation umgestellt, eben um das zu demonstrieren. Aber die Stichprobe ist für verlässliche Aussagen zu klein. Entscheidend ist die Frage, wie wir uns klinisch verhalten. Normalerweise steigern wir die Dosis, und ich bin mir nicht sicher, ob dieses Vorgehen richtig ist.

Wir haben die subjektive Messung von van Putten übernommen. Es ist eine einfache Skala mit 4 Items, die kaum für akut schizophrene Patienten zu gebrauchen ist, weil viele Patienten es ablehnen, sie auszufüllen oder Unsinn eintragen. Die Stichprobengröße ging daher zurück, als wir diese Skala verwendeten. Wir haben aber keine Beziehung zum Ansprechen feststellen können.

Prof. Dr. Böker

Wie lang war die mittlere Behandlungsdauer bei der pharmakologischen Intervention?

Prof. Dr. Gaebel

Vier Wochen.

Dr. Kissling

Kann man wirklich noch von einer Prädiktion des Therapieerfolges sprechen, wenn ein Patient am 3. Tag eine Besserung zeigt? Ich meine, das ist doch im Grunde schon der Therapieerfolg selbst, zumindest sein Beginn. Wenn man sich allerdings auf den Standpunkt stellt, daß nichts den Therapieerfolg so gut voraussagt wie der Therapieerfolg, dann haben Sie natürlich recht.

Prof. Dr. Gaebel

Einschneidende Ereignisse vorauszusehen ist immer schwieriger als die Vorhersage, daß alles so bleibt. Ein Rezidiv ist also schwieriger vorauszusagen als die Aussage zu treffen, daß chronische Patienten i. allg. auch morgen noch chronisch sind. Jemand, der nie Geige gespielt hat, wird dies vermutlich auch morgen nicht tun, wie Hollister es ausgedrückt hat.

Ich bin mir daher nicht sicher, was dieses Konzept im Grunde bedeutet. Ich glaube, es gibt verschiedene verwandte Konzepte. Ist beispielsweise männliches Geschlecht ein Risikofaktor oder ein Prädiktor? Ich denke, wir müssen uns diese Prozesse mehr als funktionelle Systeme vorstellen, dann können wir vielleicht mehr darüber lernen.