WOLFGANG WÖLWER und WOLFGANG GAEBEL

Kompetenznetz Schizophrenie: Konzept, Ergebnisse, Perspektiven

Schizophrenieforschung ist schon seit vielen Jahren einer der wissenschaftlichen Schwerpunkte der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Rheinische Kliniken Düsseldorf. Standen nach Übernahme des Lehrstuhls für Psychiatrie und Psychotherapie durch den Letztautor dieses Artikels im Jahr 1992 zunächst eher grundlagenwissenschaftliche Untersuchungen innerhalb des selbst initiierten und koordinierten DFG-Schwerpunktprogramms 273 „Neurobiologische Determinanten sensomotorischer und kognitiver Dysfunktionen schizophrener Störungen“ im Vordergrund, wandte sich das Forschungsinteresse in jüngerer Zeit zunehmend auch angewandten klinischen Themenstellungen zu. Dies führte in den Jahren 1998/1999 zur Beantragung und Bewilligung des bundesweiten Forschungsnetzwerks „Kompetenznetz Schizophrenie“ (KNS), dessen Netzwerkzentrale seither an der Psychiatrischen Universitätsklinik Düsseldorf angesiedelt ist. Die vorliegende Arbeit beschreibt im Folgenden – nach einer kurzen Einführung in das Krankheitsbild der Schizophrenie – die wesentlichen Charakteristika dieses Netzwerks.

Schizophrenie: Symptomatik – Verlauf – Bedeutung

Schizophrenie ist eine schwere psychische Erkrankung aus der Gruppe der Psychosen, die durch zum Teil erhebliche Beeinträchtigung des Realitätsbezugs gekennzeichnet sind. Das Krankheitsbild umfasst ein charakteristisches Muster aus Störungen des Denkens (unter anderem zerfahrenes Denken, Wahn), der Wahrnehmung (unter anderem Sinnestäuschungen in Form von Halluzinationen) und der Ich-Funktion (unter anderem Gefühl von Gedankenentzug oder -einkerbung) sowie der Affektivität, des Antriebs und der Psychomotorik. Darüber hinaus finden sich bei der Mehrzahl der Betroffenen kognitive und soziale Beeinträchtigungen. Die Diagnosestellung ist heute primär anhand der klinischen Symptomatik sicher möglich, die Krankheitsursachen sind allerdings unzureichend aufgeklärt: Diskutiert wird eine (genetisch und/oder prä-/perinatal erworbene) biologische Disposition, die in Interaktion mit biopsychosozialen Einflussfaktoren zur Krankheitsmanifestation führt (Vulnerabilitäts-Stress-Modell). Weltweit erkrankt etwa jede 100. Person an Schizophrenie, erstmals meist zwischen dem 18. und 35. Lebensjahr, also gerade in der wichtigsten und empfindlichsten Phase der psychosozialen Entwicklung. Kognitive und soziale Beeinträchtigungen, depressive Symptome und andere – zunächst eher unspezifische – Erlebens- und Verhaltensänderungen finden sich jedoch in etwa drei Vierteln der Fälle bereits bis zu mehreren Jahren vor der ersten akuten Erkrankung. Schizophrenie tritt bei etwa jedem fünften Betroffenen nur einmalig auf, während die Erkrankung in den

übrigen Fällen rezidivierend verläuft. Bei etwa einem Drittel der Betroffenen verbleiben auch zwischen akuten Krankheitsepisoden persistierende „Positivsymptome“ (zum Beispiel Wahn, Halluzinationen) oder „Negativsymptome“ (zum Beispiel Affektverflachung, Antriebsminderung, sozialer Rückzug) als Residualsymptomatik. Schizophrenie stellt für die Betroffenen, aber auch für die Angehörigen, eine große Belastung dar. Etwa jeder zehnte Patient stirbt durch Suizid. Schizophrenie rechnet zu den zehn am häufigsten zu einer Behinderung führenden Erkrankungen. Sie ist die teuerste psychische Erkrankung überhaupt, ihre Kosten sind denen somatischer Volkskrankheiten (Diabetes, Herzerkrankungen) vergleichbar oder liegen sogar noch darüber.

Hintergründe zur Gründung des Kompetenznetzes Schizophrenie – Vernetzte Forschung für den Menschen

Ein wesentlicher Grund für das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Forschungsnetze wie das KNS zu etablieren, lag in der Tatsache begründet, dass neue Erkenntnisse aus der Forschung nur unzureichend in die Praxis transferiert und Probleme der Versorgung, die einer wissenschaftlichen Aufarbeitung bedürften, nur unzureichend von der Forschung rezipiert werden. Dieses allgemeine Problem klinischer Forschung findet speziell im Bereich der Psychiatrie bereits darin Ausdruck, dass Forschungsaktivitäten aufgrund von historischen Entwicklungen schwerpunktmäßig auf die Universitätskliniken und -institute beschränkt sind und nur vereinzelt Forschungskompetenzen auch in psychiatrischen Fachkliniken vorhanden sind. Die Überwindung dieser Trennung wird auch dadurch erschwert, dass in der Öffentlichkeit unter anderem aufgrund mangelnder Information über Ursachen und therapeutische Möglichkeiten erhebliche Vorbehalte gegenüber Schizophrenie und einer konsequenten wissenschaftlichen Erforschung des Krankheitsbilds bestehen. Dies trägt dazu bei, dass elaborierte Schizophrenieforschung nahezu ausschließlich in den universitären psychiatrischen Abteilungen an relativ kleinen Patientenkollektiven stattfindet, versorgungsrelevante Forschungsaktivitäten an repräsentativen Stichproben dagegen in der Minderzahl sind. Wesentliche Forschungsanregungen aus der Versorgungspraxis unterbleiben und der Wissenstransfer zwischen Grundlagenforschung, angewandter Forschung und Versorgung ist häufig mangelhaft und langsam. So wurden bereits vor der Gründung des KNS in der grundlagennahen klinischen Forschung entscheidende Erkenntnisse zu Krankheitsursachen (zum Beispiel Genetik), zu Prodromal- und Frühstadien und zum Verlauf der Störung, zu Entstehungsmechanismen krankheitsassoziierter Behinderung, zum Zeitpunkt effizienter therapeutischer Interventionen und zur Optimierung von Therapiestrategien erarbeitet, die nicht oder nicht in hinlänglichem Umfang in die klinische Praxis umgesetzt wurden. Zudem war die universitäre psychiatrische Forschung häufig durch ein inhaltlich wenig aufeinander abgestimmtes Nebeneinander von Einzelprojekten gekennzeichnet.

Die Überwindung dieser Probleme durch strukturelle Vernetzung und Wissenstransfer zu gewährleisten waren wichtige Zielsetzungen bei Gründung des KNS und sind es noch immer. Das KNS ist derzeit eines von mittlerweile 18 medizinischen Kompetenznetzen, die vom BMBF gefördert werden (Bewilligungen für das KNS: 01GI9932, 01GI0232, 01GI0532), um die Versorgung und die Lebensqualität von Patienten mit Krankheiten zu verbessern, die durch hohe Morbidität und Mortalität gekennzeichnet sind. Jedes dieser

Netzwerke wird für maximal acht Jahre mit einer Fördersumme von bis zu 2,5 Millionen € jährlich während der ersten fünf Jahre und bis zu jährlich 0,75 Millionen € für die letzten drei Jahre gefördert. Für das KNS wurden zusätzliche Mittel (circa fünf Prozent des Budgets) von der pharmazeutischen Industrie für Forschungsprojekte (Bristol Meyers Squibb, Eli-Lilly, Janssen-Cilag, Lundbeck, Sanofi-Synthelabo, Wyeth) oder für Aktivitäten der Öffentlichkeitsarbeit (zusätzlich Astra Zeneca, Bayer Vital, Hexal, Novartis, Neuraxpharm, Pfizer; Stand: März 2008) zur Verfügung gestellt.

Ziele und Struktur des Netzwerks

Vor dem Hintergrund der geschilderten grundsätzlichen Probleme in der Schizophrenieforschung galten die strukturellen Zielsetzungen des KNS der Initiierung und Intensivierung der Zusammenarbeit und des Wissenstransfers innerhalb (horizontale Vernetzung) und zwischen (vertikale Vernetzung) den zwei Ebenen von Forschung und Versorgung. Als Grundlage für die Erreichung dieser Ziele diente eine Reihe von Forschungsprojekten, die eine intensive Zusammenarbeit zwischen Institutionen erfordern und die Versorgung für Patienten mit Schizophrenie verbessern sollen. Das Netzwerk umfasst circa 25 inhaltlich und methodisch eng aufeinander abgestimmte wissenschaftliche Untersuchungen und Projekte zur Gesundheitsaufklärung mit hoher Praxisrelevanz, die nach inhaltlichen Aspekten in mehrere Projektverbünde gegliedert sind (Abb. 1). Insgesamt kooperieren in diesen Projekten derzeit 16 psychiatrische Universitätskliniken, 14 Landes- und Bezirkskliniken sowie sechs lokale Netzwerke psychiatrischer Facharztpraxen aus ganz Deutschland.

Inhaltlich ist es das Hauptziel des KNS, die wissenschaftlichen Voraussetzungen für die Implementierung von Strategien zur Früherkennung und Frühbehandlung im Prodromalstadium (das heißt Vorläuferstadium) der ersten Episode (Projektverbund 1), für die Optimierung der Akut- und Langzeitbehandlung bei Ersterkrankung und für die Rehabilitation von Patienten mit Residualsymptomatik (Projektverbund 2) zu schaffen. Die Qualität der Versorgung in Kliniken und Praxen wird in verschiedenen Projekten evaluiert und durch Qualitätssicherungsprogramme verbessert, die die bereits bestehenden Leitlinien für die ambulante und stationäre Behandlung in die Versorgung implementieren. Zudem werden in grundlagenorientierten Projekten zur strukturellen und funktionellen Bildgebung und zu genetischen Grundlagen Determinanten der Erstmanifestation, von Rückfällen nach der Ersterkrankung sowie der individuellen Medikationswirkung (spezieller Projektverbund zur Molekular- und Pharmakogenetik) untersucht. Das Projektspektrum wird durch eine Reihe von allgemeineren Projekten zur Bekämpfung von Stigma und Diskriminierung, zur Gesundheitsökonomie, zur Weiterbildung, zur Qualitätssicherung und zur Weiterentwicklung von Untersuchungs- und Auswertungsmethoden komplettiert.¹ Über den Fortschritt der Arbeiten wird regelmäßig auf der Website <http://www.kompetenznetz-schizophrenie.de> sowie in Newslettern berichtet, die an mehrere Tausend Kollegen in psychiatrischen Kliniken und Praxen verteilt werden (Abb. 2).

Generell sind die Studien als Multicenter-Studien derart angelegt, dass vertikale und horizontale Vernetzung für ihre Durchführung unverzichtbar sind oder zumindest gefördert werden. Um Synergieeffekte und Mehrwert als wichtige Kriterien für erfolgreiche Netzwerkarbeit zu erzielen, sind die meisten Projekte bezüglich des theoretischen Hinter-

¹ Siehe Wölwer *et al.* (2003) für mehr Informationen.

Abb. 1: Übersicht über die im Rahmen des KNS durchgeführten Projekte sowie deren Zuordnung zu verschiedenen Projektverbünden (PV) und Teilverbünden (TV)

grunds, bezüglich der verwendeten Untersuchungsmethoden und bezüglich der Projektorganisation eng aufeinander abgestimmt.

Das übergreifende Ziel aller Studien ist die Verbesserung des Krankheitsverlaufs und der Behandlungsergebnisse der Schizophrenie einschließlich einer Verbesserung der Lebensqualität für die Betroffenen unter Berücksichtigung von Kosten-Nutzen-Aspekten. Die folgenden Abschnitte enthalten Beispiele dieser Untersuchungen.

Frühbehandlung im Prodromalstadium einer Psychose

Dem ersten Behandlungskontakt von Personen, die unter Schizophrenie leiden, geht meist eine bis zu einem Jahr dauernde Phase manifester psychotischer Symptome sowie eine oftmals bis zu fünf Jahre dauernde präpsychotische Prodromalphase mit zunehmender Negativ- und unspezifischer Symptomatik sowie funktionellen Beeinträchtigungen voraus.² Dabei konnte gezeigt werden, dass eine verzögerte Behandlung oftmals mit schwerwiegenden Nachteilen in Form eines deutlichen Abfalls der sozialen und beruflichen Funktionsfähigkeit einhergeht.³ Vor diesem Hintergrund scheint es unabdingbar, Risikopersonen in einer möglichen Entwicklung in eine Psychose möglichst frühzeitig zu erkennen und frühzeitig zu behandeln, um den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen. Zu diesen Zweck wurden

² Vgl. Häfner *et al.* (1998).

³ Vgl. Bottlender und Möller (2003).

www.kompetenznetz-schizophrenie.de

Sehr geehrte Damen und Herren,
liebe Kolleginnen und Kollegen,

wir freuen uns, Ihnen mitteilen zu können, dass das Kompetenznetz Schizophrenie nach erfolgreicher Zwischenbegutachtung nun in die zweite Förderphase startet. Alle neun „alten“ Kompetenznetze in der Medizin sind nach zweieinhalb Jahren Laufzeit von international und hochrangig besetzten Expertengremien begutachtet und für die zweite Förderphase empfohlen worden. Seit der Erstausswahl aus 160 Konzepten im Jahr 1999 sind fünf neue Netze gegründet worden, weitere befinden sich in Planung. In den Kompetenznetzen sind die wichtigsten Forschungseinrichtungen mit wesentlichen Versorgungseinrichtungen eines bestimmten Krankheitsbereichs zusammengeschlossen. Diese vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) initiierten Strukturen sind international einzigartig.

Im Kompetenznetz Schizophrenie kooperieren mehr als 50 Einrichtungen und Organisationen. Untersucht werden Fragen der Prävention, Therapie und Rehabilitation der Schizophrenie. Darüber hinaus werden im Kompetenznetz Schizophrenie unter anderem auch Fragen der Gesundheitsökonomie, der Öffentlichkeitsaufklärung und der professionellen Weiterbildung aufgegriffen.

In dieser achten Ausgabe des Newsletters möchten wir unseren Leserinnen und Lesern die vorläufigen Ergebnisse und Highlights aus den Projektverbünden der ersten Förderphase vorstellen sowie einen Ausblick auf die vor uns liegenden zwei Jahre bieten. Der Grundstein für die weitere Arbeit nach Ablauf der BMBF-Förderung im Jahr 2005 ist mit Gründung des PsychoseNetz e.V. – Verein zur Förderung der Ziele im Kompetenznetz Schizophrenie bereits gelegt. Das PsychoseNetz hat es sich zur Aufgabe gemacht, die Ziele des Kompetenznetzes Schizophrenie ideell und materiell zu unterstützen und eine Kernstruktur zu erhalten, die den Netzwerkgedanken fortbestehen lässt. Auch Ihre Unterstützung ist uns willkommen. Die Termine wichtiger Kongresse für Neurologen, Psychiater und Nervenärzte, die im Frühjahr/Sommer stattfinden, haben wir wieder im Veranstaltungskalender für Sie zusammengestellt.

Ihr Prof. Dr. med. Wolfgang Gaebel

Zwischenbegutachtung der Projekte erfolgreich abgeschlossen

Zu den Zwischenergebnissen der Projekte in der ersten Förderphase kommen die Koordinatoren der Projektverbünde zu Wort. Über die Highlights aus dem PV I „Früherkennung und Frühintervention“ berichtet Herr Prof. Dr. Dr. Heinz Häfner, Mannheim.

Am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit in Mannheim wird unter Ihrer Leitung ein Früherkennungsinventar entwickelt. Welche Etappenziele konnten in der ersten Förderphase erreicht werden?

Das Inventar soll die frühzeitige Diagnose und die Voraussage der Schizophrenie verbessern.

zum Frühverlauf der Schizophrenie und im Vergleich mit gemachten Kontrollen aus der gesunden Bevölkerung entwickelt. Es ist in zwei Instrumente und Anwendungsstufen gegliedert:

1. Eine Checkliste mit 17 Prodromalzeichen und -symptomen kommt im nicht psychiatrischen Vorfeld (Allgemeinarztpraxen, Beratungszentren etc.) bei Personen mit psychischen Problemen zur Anwendung. Sie soll Personen mit leicht erhöhtem Schizophrenierisiko erfassen, aber auch unbekannte manifest Erkrankte. Die Checkliste wird in den Interventionsprojekten des PVI genutzt.

Gruppenfoto anlässlich der Zwischenbegutachtung des Kompetenznetzes Schizophrenie

Es musste den Therapieprojekten schon von Beginn an zur Verfügung stehen. Deswegen haben wir es zu Beginn der Förderphase auf der Grundlage der retrospektiv erhobenen ABC-Studien-Daten (die Studie wurde von 1987 bis 2002 als Sfb-Projekt durchgeführt)

2. Wenn eine Person in der Checkliste einen erhöhten Risikowert aufweist, soll sie an ein Früherkennungszentrum überwiesen werden. Auf dieser zweiten Risikoerkennungsebene wird sie mit dem von uns auf den angegebenen Grundlagen und in engem

Abb. 2: Beispiel eines Newsletters des KNS

im Rahmen des KNS in einem ersten Schritt so genannte Awareness-Programme in einer Reihe deutscher Städte etabliert, um die verstärkte Nutzung von – auch an der Düsseldorfer Klinik – neu etablierten Früherkennungs- und Frühbehandlungszentren zu unterstützen. Auf dieser Basis wurden zwei Früherkennungs- und Interventionsstudien durchgeführt, die zugleich der prospektiven Validierung eines Früherkennungsinventars (*Early Recognition Inventory*, ERI; Abb. 3) und einer Batterie von kognitiven Testverfahren für die frühzeitige Entdeckung von Risikopersonen dienten.⁴

Checkliste ERI	
Early Recognition Inventory	
-Interview-	
1	● Haben Sie den Eindruck, daß Sie schweigsamer oder einzelgängerischer geworden sind? Bsp.: Verbringen Sie Ihre Zeit lieber alleine als mit anderen? Ziehen Sie sich eher zurück?
2	● Sind Sie eher unsicher, schüchtern oder befangen anderen Menschen gegenüber?
3	● Ist Ihre Stimmung über Wochen hinweg eher bedrückt, traurig, niedergeschlagen oder verzweifelt?
4	● Hat sich bei Ihnen der Schlaf verändert? Oder hat sich Ihr Appetit oder sexuelles Interesse verändert? Bsp.: Schwierigkeiten beim Einschlafen, Durchschlafen, ungewohnt frühes Aufwachen. Appetit/ sexuelles Interesse merklich stärker oder schwächer.
5	● Haben Sie das Gefühl, daß Ihre Bewegungen oder das Sprechen und Denken deutlich langsamer geworden sind?
6	● Hat Ihre Ausdauer, Motivation oder Qualität in Ihrer Hauptbeschäftigung / bei der Arbeitssuche deutlich nachgelassen? Zeigen Sie weniger Interesse oder Engagement in Ihrer Hauptbeschäftigung / bei der Arbeitssuche?
7	● Vernachlässigen Sie einen der folgenden Bereiche : Ihre persönliche Hygiene, Kleidung, Umgangsformen, Ernährung oder Gesundheit? Halten Sie Ihren persönl. Wohnbereich in Ordnung?
8	● Fühlen Sie sich häufig nervös, unruhig oder angegriffen? (äußerlich oder innerlich)?

Abb. 3: Ausschnitt aus der Checkliste zur Früherkennung psychotischer Entwicklungen

Für die beiden Frühinterventionsstudien wurden zwei Gruppen von Risikopersonen in unterschiedlich fortgeschrittenem Prodromalstadium aus der großen Gruppe von Personen ausgewählt, die in den Früherkennungszentren vorstellig wurden. Aufgrund der Ergebnisse aus früheren Langzeitbeobachtungen wurde ein „frühes prodromales Stadium“ in all den Fällen angenommen, in denen die Personen im ERI als prädiktiv bekannte Basissymptome⁵ berichteten oder einen Verwandten ersten Grades mit schizophrener Erkrankung aufwiesen und zugleich einen deutlichen Rückgang in ihrer Leistungsfähigkeit beobachteten. Ein „spätes prodromales Stadium“ wurde bei denjenigen Personen angenommen, die über das Auftreten von kurzzeitigen, wiederkehrenden psychotischen Symptomen (*Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms*, BLIPS) oder von psychotischen Symptomen berichteten, die in ihrer Ausprägung noch unterhalb der Schwelle für eine Diagnosestel-

⁴ Vgl. Häfner *et al.* (2004).

⁵ Vgl. Klosterkötter *et al.* (2001).

lung lagen. Risikopersonen aus den frühen Prodromalstadien wurden weltweit erstmals in eine Frühinterventionsstudie eingeschlossen, die die Effekte eines neu entwickelten kognitiven Verhaltenstherapieprogramms für Prodromalpersonen untersuchte, das mit einer Standardbehandlung innerhalb eines randomisierten Kontrollgruppendesigns über 24 Monate verglichen wurde.⁶ Personen im späten Prodromalstadium einer Psychose wurden in eine zweite Frühinterventionsstudie eingeschlossen, die die Effekte eines atypischen Antipsychotikums (Amisulprid®) in Kombination mit einer medizinischen Basisversorgung (unterstützende Krisenintervention oder Familienberatung bei Bedarf, aber keine Psychotherapie im engeren Sinne) gegenüber einer solchen Basisbehandlung allein verglich. Diese Phase-III-Studie war als offene randomisierte Parallelgruppenstudie mit einer Behandlungsdauer von zwei Jahren angelegt. Als Erfolgskriterien beider Studien wurden die Verbesserung in der Prodromalsymptomatik, die Verhinderung des sozialen Abstiegs und die Abschwächung oder Verzögerung der Entwicklung in eine Psychose gewertet.

Die Ergebnisse zeigen, dass eine verhaltenstherapeutische Behandlung von Risikopersonen im frühen Prodromalstadium Übergänge in psychosenähere oder psychotische Stadien in vielen Fällen erfolgreich verhindern kann. Der Einsatz eines atypischen Antipsychotikums bei Risikopersonen im späten Prodromalstadium erwies sich als erfolgreich in Bezug auf die Reduktion von bereits bestehender Symptomatik und in Bezug auf die Verhinderung von Übergängen in psychotische Stadien.⁷ Längere Nachbeobachtungszeiträume müssen jedoch noch klären, inwiefern Übergänge in psychosenähere oder psychotische Stadien tatsächlich verhindert oder (nur) hinausgezögert wurden.

Akut- und Langzeitbehandlung von erstmals schizophran Erkrankten

Obwohl eine Reihe von Studien die Vorteile von neueren antipsychotisch wirkenden Medikamenten der zweiten Generation („atypische Antipsychotika“) im Vergleich zu konventionellen Antipsychotika der ersten Generation sowohl in der Akutbehandlung als auch in der Langzeitbehandlung der Schizophrenie gezeigt hat, war lange Zeit umstritten, ob diese Ergebnisse nicht durch die üblicherweise in diesen Studien verwendeten sehr hohen Dosierungen konventioneller Antipsychotika verfälscht wurden. Niedrig dosierte Antipsychotika der ersten Generation verursachten in einigen Studien nicht deutlich mehr extrapyramidale Nebenwirkungen als atypische Antipsychotika; zudem wird die mutmaßliche Überlegenheit atypischer Antipsychotika in der Primärwirkung durch deren Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme und Stoffwechselstörungen deutlich geschmälert. Dennoch wurden und werden atypische Antipsychotika sowohl für Patienten mit erstmaliger Manifestation als auch mit mehrfachen Episoden einer Schizophrenie als Mittel der ersten Wahl empfohlen⁸ oder zumindest für Erstepisoden-Patienten bevorzugt.⁹ Allerdings fehlten lange Zeit industrieunabhängige Langzeitstudien für erstmals schizophran Erkrankte, die diese Empfehlungen untermauern, waren zum Zeitpunkt der Gründung des KNS noch in Durchführung (zum Beispiel CATIE-Studie in USA¹⁰) oder erst in Planung (zum Bei-

⁶ Vgl. Bechdolf *et al.* (2005).

⁷ Vgl. Ruhrmann *et al.* (2005) sowie Ruhrmann *et al.* (2007).

⁸ Vgl. Marder *et al.* (2002) sowie Kane *et al.* (2003).

⁹ Vgl. NICE (2002).

¹⁰ Vgl. Stroup *et al.* (2003).

spiel EUFEST-Studie in Europa¹¹). Über diese Unsicherheit bezüglich der besten Medikamentenwahl für die Behandlung der speziellen Gruppe erstmals schizophrener Erkrankter hinaus ist zudem noch unklar, wie lange eine Langzeitbehandlung nach Beendigung der akuten Krankheitsperiode andauern muss. Die derzeit publizierten Behandlungsleitlinien empfehlen Behandlungsdauern von mindestens einem Jahr,¹² obwohl diesbezügliche Studien bislang kaum existierten.

Um einen Beitrag zu diesen beiden offenen Fragen zu leisten, wurde im Rahmen des KNS eine umfassende Akut- und Langzeitstudie für Patienten mit erstmaliger schizophrener Erkrankung an 13 Universitätskliniken durchgeführt.¹³ Die Studie beinhaltete einen prospektiven doppelblinden randomisierten Parallelgruppenvergleich von Risperidon® als atypisches Antipsychotikum und Haloperidol® als konventionelles Antipsychotikum. Beide Medikamente wurden in sehr niedrigen Dosierungen von zwei bis acht Milligramm pro Tag während der ersten acht Wochen der Akutbehandlung und danach in nochmals reduzierter Dosierung – soweit möglich – von zwei bis vier Milligramm pro Tag für eine Dauer von zunächst einem Jahr Langzeitbehandlung verabreicht. Um die notwendige Dauer einer Langzeitbehandlung bei erstmals schizophren erkrankten Patienten zu untersuchen, wurden die Patienten, die das erste Behandlungsjahr ohne Rückfall abgeschlossen haben, entweder auf eine einjährige Fortsetzung der Therapie oder auf ein schrittweises Ausschleichen im zweiten Behandlungsjahr randomisiert. Im Falle des Auftretens von Prodromalsymptomatik (das heißt Vor- oder Frühsymptome) und damit potenziell drohender Rückfälle wurden beide Therapiestrategien ergänzt durch eine Frühintervention, die entweder aus einer Wiederaufnahme oder Dosiserhöhung der antipsychotischen Medikation (abhängig von der Grundbehandlung einer Absetz- oder Fortbehandlungsstrategie) oder aus einer (ergänzenden) Behandlung mit dem Benzodiazepin Lorazepam® bestand. Dieser randomisierte doppelblinde Vergleich sollte zur Beantwortung der offenen Frage beitragen, ob Prodromalsymptomatik als unspezifisches Resultat eines Stressgeschehens anzusehen und daher mit Benzodiazepinen behandelbar ist oder ob diese Symptomatik als spezifische präpsychotische Symptome einer antipsychotischen Behandlung bedürfen.

Die Ergebnisse zeigten, dass unter beiden Antipsychotika insgesamt sehr gute Behandlungsergebnisse zu verzeichnen waren und sich die beiden Substanzen bezüglich der Rückfallprophylaxe, Symptomreduktion und Verbesserung der Lebensqualität nicht wesentlich unterschieden.¹⁴ Anhand dieser Studie konnte der oftmals angenommene Vorteil atypischer Antipsychotika somit nicht verifiziert werden. Im zweiten Behandlungsjahr war auch bei bis dahin hinreichend stabilisierten Patienten das Absetzen der Medikation im Vergleich zu fortgeführter medikamentöser Therapie trotz prodromgestützter Frühintervention mit einem signifikant höheren Rückfallrisiko verbunden. Eine generelle Empfehlung zur Begrenzung der Rückfallprophylaxe auf ein Jahr nach der Erstmanifestation ist damit eher kritisch zu werten; vielmehr unterstreichen die Befunde die Notwendigkeit, unterschiedliche Behandlungsstrategien zu evaluieren, um diese je nach individueller Problem- und Bedürfnislage einsetzen zu können. Die insgesamt sehr hohe Quote von Behandlungsabbrechern in dieser Studie – wie auch in vergleichbaren Studien anderer

¹¹ Vgl. Fleischhacker *et al.* (2005).

¹² Vgl. American Psychiatric Association (1997) sowie DGPPN (1998, 2005).

¹³ Vgl. Gaebel *et al.* (2004).

¹⁴ Vgl. Gaebel *et al.* (2007).

Forschungsgruppen – weist darüber hinaus auf das Problem, dass erstmals schizophren Erkrankte offenbar eines besonders gestalteten Behandlungsrahmens bedürfen – eine Herausforderung, der sich das KNS derzeit im Rahmen eines Folgeprojektes widmet.

Rehabilitation sozial-kognitiver Beeinträchtigungen

Schizophren Kranke weisen häufig Beeinträchtigungen sozial-kognitiver Prozesse, insbesondere der mimischen Affektdekodierung, auf,¹⁵ das heißt der Fähigkeit, den emotionalen Zustand anderer Personen aus deren mimischem Gesichtsausdruck erschließen zu können. Diese Beeinträchtigungen sind bereits bei Patienten in der ersten Krankheitsepisode und sogar schon bei nicht erkrankten Geschwistern schizophrener Erkrankter nachweisbar. Die Beeinträchtigungen sind – weitgehend unabhängig von dem Vorhandensein und der Schwere von Positiv- und Negativsymptomatik und basaler kognitiver Defizite im Bereich Aufmerksamkeit und Gedächtnis – eng assoziiert mit der oftmals eingeschränkten Fähigkeit zur zwischenmenschlichen Kommunikation und Teilhabe am sozialen Leben schizophrener Kranker. Entsprechend wird angenommen, dass diese Beeinträchtigungen ein Basismerkmal der Erkrankung mit hoher Relevanz für die psychosoziale Funktionsfähigkeit und Integration der Patienten darstellen. Die bisherigen medikamentösen und psychologischen Behandlungen scheinen im Hinblick auf diese sozial-kognitiven Beeinträchtigungen weitgehend ineffektiv zu sein, wie die Stabilität der Beeinträchtigung über verschiedene Krankheitsstadien hinweg trotz klinisch wirksamer Behandlung nahelegt.¹⁶

Vor diesem Hintergrund wurde innerhalb des KNS erstmals ein Trainingsprogramm für die Rehabilitation solcher Beeinträchtigungen entwickelt. Die Effekte dieses „Trainings der Affektdekodierung“ (*Training of Affect Recognition*, TAR; Abb. 4)¹⁷ wurden mit einem kognitiven Rehabilitationsprogramm (*Cognitive Remediation Training*, CRT), das primär auf basalere kognitive Prozesse wie Aufmerksamkeit, Gedächtnis und exekutive Funktionen abzielte, sowie mit der Standardbehandlung ohne Teilnahme an einem spezifischen Rehabilitationsprogramm (*Treatment As Usual*, TAU) im Rahmen eines randomisierten Prä-Post-Designs an drei Gruppen verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass sich Patienten unter TAR in ihrer Affektdekodierungsleistung signifikant verbesserten, wobei die Leistung nach dem Training an das Leistungsniveau gesunder Kontrollen aus früheren Studien heranreichte.¹⁸ Patienten unter CRT und jene ohne spezielles Rehabilitationstraining (TAU) verbesserten sich nicht bezüglich der Affektdekodierung, allerdings profitierten Patienten unter CRT im Sinne verbesserter verbaler Gedächtnisfunktionen. Entsprechend ist eine Behandlung der gestörten mimischen Affektdekodierung bei schizophren Kranken prinzipiell möglich, jedoch bedarf es hierfür funktionell spezifischer Rehabilitationsprogramme wie des neu entwickelten TAR, während traditionelle kognitive Rehabilitationsprogramme wie das CRT keine Verbesserungen erzielen. Eine gerade abgeschlossene Nachfolgeuntersuchung zeigt, dass der Trainingseffekt des TAR über die Dauer des Trainings hinaus für mindestens zwei Monate andauert. Sollten sich in zukünftigen Untersuchungen für diese vielversprechenden Effekte auch eine Übertragung in den Alltag

¹⁵ Siehe Edwards *et al.* (2002) zur Übersicht.

¹⁶ Vgl. Wölwer *et al.* (1996).

¹⁷ Vgl. Frommann *et al.* (2003).

¹⁸ Vgl. Wölwer *et al.* (2005).

Abb. 4: Beispiele des im TAR verwendeten Materials

und damit eine Verbesserung der sozialen Funktionsfähigkeit nachweisen lassen, könnten solche Trainingsprogramme ein wichtiges Modul in der psychosozialen Rehabilitation von Menschen werden, die an einer Schizophrenie leiden.

Qualitätsmanagement in der Routineversorgung schizophren Erkrankter

Maßnahmen der Qualitätssicherung sollen eine optimale Versorgung in Übereinstimmung mit dem Stand des Wissens und unter Berücksichtigung der verfügbaren Ressourcen gewährleisten. Es wird geschätzt, dass derzeit nur etwa 40 bis 50 Prozent der schizophren Erkrankten gemäß den wissenschaftlichen Standards und leitlinienkonform behandelt werden.¹⁹ Obwohl für schizophrene Erkrankungen in den letzten Jahren in vielen Ländern, so auch in Deutschland unter Beteiligung des KNS,²⁰ Behandlungsleitlinien entwickelt wurden, nimmt man an, dass nur eine am individuellen Behandlungsfall ausgerichtete Implementierung solcher Leitlinien tatsächlich zu einer Verbesserung des Behandlungsergebnisses führen wird.

¹⁹ Vgl. Gmür und Tschopp (1988) sowie Lehmann und Steinwachs (1998).

²⁰ Vgl. DGPPN (1998, 2005).

Vor diesem Hintergrund wurden innerhalb des KNS zwei Projekte zur Qualitätssicherung in der stationären und der ambulanten Versorgung durchgeführt. Das erste dieser Projekte zielte auf eine systematische Entwicklung, Implementierung und Evaluation von spezifischen Maßnahmen des Qualitätsmanagements in der stationären Versorgung von Schizophreniepatienten in sieben psychiatrischen Kliniken, überwiegend Landes- und Bezirkskrankenhäuser.²¹ Im Rahmen eines experimentellen Kontrollgruppendesigns mit Prä- und Postmessungen wurden qualitätsorientierte Behandlungen gemäß dem Konzept des *Total Quality Management* (TQM) unter Berücksichtigung der deutschen Behandlungsleitlinien²² in vier Kliniken (Experimentalgruppe) mit einer reinen Dokumentation struktureller Parameter (Klinik und Patientencharakteristika, Parameter der Behandlung und des Behandlungsergebnisses) in drei Kontrollkliniken an insgesamt 597 Patienten verglichen. Die Experimentalkliniken erhielten Rückmeldung über Referenzwertvergleiche aller Kliniken („vergleichendes Benchmarking“) und wurden in der Implementierung von Qualitätszirkeln für klinikspezifische Probleme geschult, die im Rahmen des Benchmarkingprozesses identifiziert worden waren. Die Ergebnisse zeigen, dass ein schlechteres klinisches Behandlungsergebnis mit einer geringeren Leitlinienkonformität in einer Reihe von Behandlungsbereichen assoziiert war. Unter Berücksichtigung von strukturellen Unterschieden zwischen den Krankenhäusern (*case mix adjustment*) erwies sich das Benchmarking als eine gute Möglichkeit, die Qualität der Behandlung zu verbessern und die Übereinstimmung mit den Behandlungsleitlinien zu fördern.

Das zweite Projekt folgte einem ähnlichen Ansatz, um die Behandlung der Schizophrenie im ambulanten Bereich zu verbessern. Der Schwerpunkt des Projektes lag auf einer Implementierung der Behandlungsleitlinien, aber auch anderer Elemente des internen (Dokumentationssysteme, Monitoring) und externen Qualitätsmanagements (Benchmarking) in vier klinikassoziierten Netzwerken psychiatrischer Behandlungspraxen in Düsseldorf, Freiburg und München. Eine der drei experimentellen Gruppen erhielt ein vergleichendes Benchmarking und nutzte ein computerbasiertes Dokumentationssystem, in dem die derzeit gültigen Behandlungsleitlinien zur Unterstützung von Behandlungsentscheidungen implementiert waren. Dieses computerisierte Dokumentationssystem lenkt die Aufmerksamkeit des Arztes auf die Behandlungsleitlinien mittels Pop-up-Fenster, die immer dann erscheinen, wenn die dokumentierten Daten eine kritische Veränderung im klinischen Status des Patienten anzeigen; als Entscheidungshilfe enthält das Pop-up-Fenster die für diese Situation relevanten Leitlinien-Algorithmen. Zwei weitere experimentelle Gruppen nutzten entweder nur das computerbasierte Dokumentationssystem ohne die leitliniengestützte Entscheidungshilfe und ohne das Benchmarking oder dokumentierten den Behandlungsprozess lediglich auf Papier, nahmen jedoch an speziell organisierten Qualitätszirkeln teil. Die Kontrollgruppe dokumentierte den Behandlungsprozess nur auf Papier und nahm an keinerlei Qualitätszirkeln teil. Insgesamt wurden die Behandlungsverläufe von 583 schizophren Erkrankten in 55 psychiatrischen Praxen über mindestens 16 Monate dokumentiert. Dabei zeigte sich ein besseres Behandlungsergebnis bei Patienten der Experimentalpraxen, die entweder das Dokumentationssystem mit leitliniengestützter Entscheidungshilfe benutzt oder an den Qualitätszirkeln teilgenommen hatten, im Vergleich zu Patienten der

²¹ Vgl. Janssen *et al.* (2005).

²² Vgl. DGPPN (1998, 2005).

Praxen, die lediglich die Behandlung computergestützt oder auf Papier dokumentiert, jedoch an keinen weiteren Maßnahmen der Qualitätssicherung teilgenommen hatten.²³

Bekämpfung der Stigmatisierung schizophrener Erkrankter

Das Stigma, das mit psychischen Erkrankungen und der psychiatrischen Behandlung assoziiert ist, und die daraus häufig folgende Diskriminierung von Menschen mit psychischen Erkrankungen verstärken die Belastungen der Betroffenen erheblich. Sie sind zugleich schwerwiegende Hindernisse, die einer frühen und erfolgreichen Behandlung entgegenstehen, unter anderem weil Betroffene die Inanspruchnahme des Hilfesystems aus Angst vor diesen Konsequenzen meiden. Um Stigma und Diskriminierung insbesondere von Menschen mit Schizophrenie zu reduzieren, hat die Weltpsychiatriegesellschaft (*World Psychiatric Association*, WPA) die globale Anti-Stigma-Kampagne „Fighting Stigma and Discrimination Because of Schizophrenia – Open the Doors“²⁴ (Abb. 5) entwickelt, die derzeit in 27 Ländern implementiert wird. Seit August 1999 wird diese Kampagne auch in sieben deutschen Städten durchgeführt, zum Teil im Rahmen und mit finanzieller Förderung durch das KNS.²⁵

Abb. 5: Anti-Stigma-Kampagne „Open the Doors“ der WPA

²³ Vgl. Janssen *et al.* (2006).

²⁴ Vgl. WPA (1999).

²⁵ Vgl. Gaebel und Baumann (2003).

Zu Beginn der Kampagne wurde eine Bevölkerungsbefragung bezüglich der Einstellung gegenüber Patienten mit psychischer Erkrankung an 7.246 Personen in sechs deutschen Städten mittels Telefon und standardisierten Interview-Fragebögen durchgeführt.²⁶ Die Befragten wurden über ihr Wissen in Bezug auf Schizophrenie, ihre soziale Distanz gegenüber Patienten mit Schizophrenie und ihre Beurteilungen der sozialen Stigmatisierung von psychisch Kranken befragt. Daran anschließend wurden öffentlichkeitswirksame Informationsprogramme und Aufklärungsmaßnahmen durchgeführt, die sich an spezielle Zielgruppen richteten und insbesondere die Möglichkeit für einen persönlichen Kontakt mit psychisch erkrankten Personen förderten. Diese in Düsseldorf und München durchgeführten Maßnahmen sollten das Wissen in der Bevölkerung über die Symptomatik, die Ursachen und die Behandlungsoptionen für Schizophrenie verbessern. Die Ergebnisse einer zweiten Befragung der gleichen Personen drei Jahre nach der ersten Bevölkerungsbefragung zeigen, dass solche Verbesserungen tatsächlich in den beiden Städten erzielt werden konnten, in denen die Maßnahmen stattgefunden hatten, während keine vergleichbaren Veränderungen in den Städten nachweisbar waren, die nicht an den Anti-Stigma-Kampagnen teilgenommen hatten.²⁷ Diese Untersuchung im Rahmen des KNS war die erste dieser Art, in der quasiexperimentell der Einfluss von Anti-Stigma-Aktivitäten auf das Ausmaß und die Veränderung der sozialen Distanz untersucht und empirisch belegt wurde. Die Untersuchungen und Erfahrungen des KNS zeigen, dass die Beteiligung von betroffenen „psychoseerfahrenen“ Menschen an Anti-Stigma-Interventionen, Veranstaltungen und Workshops sich besonders positiv auswirkt und soziale Hemmschwellen gegenüber psychisch kranken Menschen abbauen hilft. Für die zukünftige Anti-Stigma-Arbeit scheinen insbesondere zielgruppenspezifische aufklärende Interventionen und Kooperationen mit den Medien besonders vielversprechend.²⁸ Dabei ist auch zu untersuchen, inwieweit das verbesserte Wissen tatsächlich auch in verringerten Vorurteilen und negativen Wahrnehmungen resultiert und die soziale Integration von Personen fördert, die an Schizophrenie leiden.

Perspektiven des Kompetenznetzes Schizophrenie

Das KNS wird nunmehr seit acht Jahren gefördert. In dieser Zeit konnten bedeutsame strukturelle Verbesserungen insbesondere im Hinblick auf eine intensivere Zusammenarbeit zwischen den und innerhalb der Ebenen von Forschung und Versorgung, aber auch zum Beispiel durch Gründung von spezialisierten Früherkennungs- und Frühbehandlungszentren an einer Reihe deutscher Universitäten erreicht werden. Darüber hinaus wurden auch bedeutsame Beiträge zu einer verbesserten Versorgung schizophrener Kranker erzielt, zum Beispiel im Bereich der Qualitätssicherung im stationären und ambulanten Versorgungsbereich. Eine Reihe qualitativ hochwertiger, in ihrer Art zum Teil bisher einzigartiger Studien zur Früherkennung, zur Frühbehandlung im Prodromalstadium, zur Behandlung von erstmals schizophren Erkrankten, zur Rehabilitation sowie zum Abbau der Stigmatisierung wurden erfolgreich durchgeführt. Diese anwendungsnahen Projekte wurden ergänzt durch eine Vielzahl stärker grundlagenorientierter biologischer Untersuchungen. Die

²⁶ Vgl. Gaebel *et al.* (2002).

²⁷ Vgl. Baumann *et al.* (2007).

²⁸ Vgl. Gaebel *et al.* (2008).

Abb. 6: Ankündigung des vom KNS erstmals organisierten Europäischen Schizophreniekongresses

Auswertung dieser Studien ist in der Zwischenzeit so weit gediehen, dass die Ergebnispublikationen unmittelbar bevorstehen, so sie nicht bereits erfolgt sind.

Die derzeitige Aufgabenstellung konzentriert sich insbesondere auf eine Aufbereitung der Ergebnisse für die Übertragung in die tägliche Versorgung. Zugleich sollen die dabei entwickelten Maßnahmen auch dazu beitragen, das Kompetenznetz zukünftig finanziell zu unterstützen und somit die Strukturen dauerhaft erhalten zu können. Die dazu in Entwicklung befindlichen Maßnahmen reichen von Manualen und Broschüren über Fortbildungsmaßnahmen (*Continued Medical Education*, CME) bis hin zu einer Zertifizierung von spezialisierten Behandlungszentren für Schizophrenie. Darüber hinaus wurde vom KNS im Jahr 2007 in Düsseldorf erstmals ein neuer europäischer Schizophreniekongress ausgerichtet, der zukünftig alle zwei Jahre eine Plattform für den wissenschaftlichen Austausch mit ähnlichen europäischen Netzwerken und Arbeitsgruppen zur Schizophrenie fördern soll (Abb. 6). Auch die zweite „European Conference on Schizophrenia Research“ wird im Jahr 2009 wieder in Düsseldorf ausgerichtet. Der Erhalt wesentlicher Strukturen des KNS auch über das Ende der Förderung durch das BMBF hinaus wird wesentlich unterstützt durch eine in Kooperation zwischen der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität und den Rheinischen Kliniken Düsseldorf neu geschaffene W2-Professur, deren Aufgabenspektrum sowohl die Leitung der KNS-Netzwerkzentrale als auch die

weitere Stärkung der Schizophrenieforschung an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie umfasst.

Die Komplexität psychischer Erkrankungen auf der einen und die zunehmende Spezialisierung der Forschung insbesondere bezüglich komplexer biologischer Methoden auf der anderen Seite führt zu einer zunehmenden Notwendigkeit für inter- und intradisziplinäre Zusammenarbeit in größeren Netzwerken wie beispielsweise den Kompetenznetzen. Insbesondere eine solche Strategie scheint geeignet, zukünftig Antworten auf die dringenden, bislang jedoch noch ungeklärten Fragen zur Schizophrenie zu finden.

Literatur

- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (1997). „Practice Guidelines for the Treatment of Patients with Schizophrenia“, *American Journal of Psychiatry* 154(4).
- BAUMANN, A., H. ZÄSKE, P. DECKER, J. KLOSTERKÖTTER, W. MAIER, H. J. MÖLLER und W. GAEBEL (2007). „Veränderungen in der sozialen Distanz der Bevölkerung gegenüber schizophren Erkrankten in 6 deutschen Großstädten: Ergebnisse einer repräsentativen Telefonbefragung 2001 und 2004“, *Nervenarzt* 78(7), 787–795.
- BECHDOLF, A., S. RUHRMANN, M. WAGNER, K. U. KÜHN, B. JANSSEN, R. BOTTLENDER, A. WIENEKE, F. SCHULZE-LUTTER, W. MAIER und J. KLOSTERKÖTTER (2005). „Interventions in the Initial Prodromal States of Psychosis in Germany: Concept and Recruitment“, *British Journal of Psychiatry* 48, 45–48.
- BOTTLENDER, R. und H. J. MÖLLER (2003). „The Impact of the Duration of Untreated Psychosis (DUP) on the Short- and Longterm Outcome in Schizophrenia“, *Current Opinion in Psychiatry* 16(2), 39–43.
- DGPPN – DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PSYCHIATRIE, PSYCHOTHERAPIE UND NERVENHEILKUNDE (1998, 2005). „Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie“, Bd. 1: *Behandlungsleitlinie Schizophrenie* (Redaktion: W. GAEBEL und P. FALKAI). Darmstadt.
- EDWARDS, J., H. J. JACKSON und P. E. PATTISON (2002). „Emotion Recognition via Facial Expression and Affective Prosody in Schizophrenia: A Methodological Review“, *Clinical Psychology Review* 22, 789–832.
- FLEISCHHACKER, W. W., I. P. KEET und R. S. KAHN; EUFEST Steering Committee (2005). „The European First Episode Schizophrenia Trial (EUFEST): Rationale and Design of the Trial“, *Schizophrenia Research* 78(2–3), 147–156.
- FROMMANN, N., M. STREIT und W. WÖLWER (2003). „Remediation of Facial Affect Recognition Impairments in Patients with Schizophrenia: A New Training Program“, *Psychiatry Research* 117, 281–284.
- GAEBEL, W., A. BAUMANN, A. M. WITTE und H. ZÄSKE (2002). „Public Attitudes Towards People with Mental Illness in Six German Cities: Results of a Public Survey under Special Consideration of Schizophrenia“, *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 252, 278–287.
- GAEBEL, W. und A. E. BAUMANN (2003). „Interventions to Reduce the Stigma Associated with Severe Mental Illness: Experiences from the Open the Doors Program in Germany“, *Canadian Journal of Psychiatry* 48(10), 657–662.
- GAEBEL, W., H. J. MÖLLER, G. BUCHKREMER, C. OHMANN, M. RIESBECK, W. WÖLWER, M. VON WILMSDORFF, R. BOTTLENDER und S. KLINGBERG (2004). „Pharmacological Long-Term Treatment Strategies in First Episode Schizophrenia – Study Design and Preliminary Results of an Ongoing RCT Within the German Research Network on Schizophrenia“, *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 254(2), 129–140.

- GAEBEL, W., M. RIESBECK, W. WÖLWER et al. (2007). „Maintenance Treatment With Risperidone or Low-Dose Haloperidol in First-Episode Schizophrenia: One-Year Results of a RCT Within the German Research Network on Schizophrenia“, *Journal of Clinical Psychiatry* 68(11), 1763–1774.
- GAEBEL, W., H. ZÄSKE, A. E. BAUMANN, J. KLOSTERKÖTTER, W. MAIER, P. DECKER und H. J. MÖLLER (2008). „Evaluation of the German WPA ‘Program against Stigma and Discrimination because of Schizophrenia – Open the Doors’: Results from Representative Telephone Surveys Before and After Three Years of Antistigma Interventions“, *Schizophrenia Research* 98(1–3), 184–193.
- GMÜR, M. und A. TSCHOPP (1988). „Die Behandlungskontinuität bei schizophrenen Patienten in der Ambulanz. Eine 5-Jahres Untersuchung“, *Nervenarzt* 59, 727–730.
- HÄFNER, H., K. MAURER, W. LÖFFLER, W. AN DER HEIDEN, P. MUNK-JØRGENSEN, M. HAMBRECHT und A. RIECHER-RÖSSLER (1998). „The ABC Schizophrenia Study: A Preliminary Overview of the Results“, *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 33, 380–386.
- HÄFNER, H., K. MAURER, S. RUHRMANN, A. BECHDOLF, J. KLOSTERKÖTTER, M. WAGNER, W. MAIER, R. BOTTLENDER, H. J. MÖLLER, W. GAEBEL und W. WÖLWER (2004). „Early Detection and Secondary Prevention of Psychosis: Facts and Visions“, *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 254(2), 117–128.
- JANSSEN, B., S. WEINMANN, M. BERGER, M. HARTER, T. HELD, M. LEIPERT, H. J. LUDE- RER, M. SCHWARZ, T. STEINERT und W. GAEBEL (2005). „Leitlinienkonformität und Behandlungsergebnisse in der stationären Schizophrenie-Behandlung. Ein Klinikvergleich“, *Nervenarzt* 76(3), 315–326.
- JANSSEN, B., R. MENKE, F. POURHASSAN, D. GESSNER-ÖZOKYAY, R. PETERS und W. GAEBEL (2006). „Leitlinienimplementierung auf der Basis eines computergestützten Decision-Support- Systems – ein Beitrag zum Qualitätsmanagement in der ambulanten nervenärztlichen Schizo- phreniebehandlung“, *Nervenarzt* 77(5), 567–575.
- KANE, J. M., S. LEUCHT, D. CARPENTER und J. P. DOCHERTY (2003). „Expert consensus guide- line series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary“, *Journal of Clinical Psychiatry* 64(12), 5–19.
- KLOSTERKÖTTER, J., M. HELLMICH, E. M. STEINMEYER und F. SCHULTZE-LUTTER (2001). „Diagnosing Schizophrenia in the Initial Prodromal Phase“, *Archives of General Psychiatry* 58, 158–164.
- LEHMANN, A. F. und D. M. STEINWACHS (1998). „Translating Research Into Practice: The Schizo- phrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) Treatment Recommendations“, *Schizophrenia Bulletin* 24, 1–20.
- MARDER, S. R., S. M. ESSOCK, A. L. MILLER, R. W. BUCHANAN, J. M. DAVIS, J. M. KANE, J. LIEBERMAN und N. R. SCHOOLER (2002). „The Mount Sinai Conference on the Pharma- cotherapy of Schizophrenia“, *Schizophrenia Bulletin* 28(1), 5–16.
- NICE – NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE (2002). „Guidance on the Use of New- er (Atypical) Antipsychotic Drugs for the Treatment of Schizophrenia“, *Technology Appraisal Guidance* 43. <http://www.nice.org.uk>.
- RUHRMANN, S., F. SCHULTZE-LUTTER, W. MAIER und J. KLOSTERKÖTTER (2005). „Pharma- cological Intervention in the Initial Prodromal Phase of Psychosis“, *European Psychiatry* 20(1), 1–6.
- RUHRMANN, S., A. BECHDOLF, K. U. KÜHN, M. WAGNER, F. SCHULTZE-LUTTER, B. JANS- SEN, K. MAURER, H. HÄFNER, W. GAEBEL, H. J. MÖLLER, W. MAIER und J. KLOSTER- KÖTTER; LIPS study group (2007). „Acute Effects of Treatment for Prodromal Symptoms for People Putatively in a Late Initial Prodromal State of Psychosis“, *British Journal of Psychiatry* 51, 88–95.

- STROUP, T. S., J. P. MCEVOY, M. S. SWARTZ, M. J. BYERLY, I. D. GLICK, J. M. CANIVE, M. F. MCGEE, G. M. SIMPSON, M. C. STEVENS und J. A. LIEBERMAN (2003). „The National Institute of Mental Health Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Project: Schizophrenia Trial Design and Protocol Development“, *Schizophrenia Bulletin* 29(1), 15–31.
- WÖLWER, W., M. STREIT, U. POLZER und W. GAEBEL (1996). „Facial Affect Recognition in the Course of Schizophrenia“, *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 246, 165–170.
- WÖLWER, W., G. BUCHKREMER, H. HÄFNER, J. KLOSTERKÖTTER, W. MAIER, H. J. MÖLLER und W. GAEBEL (2003). „German Research Network on Schizophrenia – Bridging the Gap Between Research and Care“, *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 253, 321–329.
- WÖLWER, W., N. FROMMANN, S. HALFMANN, A. PIASZEK, M. STREIT und W. GAEBEL (2005). „Remediation of Impairments in Facial Affect Recognition in Schizophrenia: Efficacy and Specificity of a New Training Program“, *Schizophrenia Research* 80, 295–303.
- WPA – WORLD PSYCHIATRIC ASSOCIATION (1999). Global Programme Against Stigma and Discrimination Because of Schizophrenia Chicago III: Closer Look Creative, Inc; USA.