

Aus dem LVR-Klinikum Düsseldorf
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. E. Meisenzahl-Lechner

**Überprüfung eines Früherkennungsprogramms für Psychosen:
Bestimmung der Übergangsrate in eine akute Psychose
für Personen mit einem als negativ eingeschätzten Psychoserisiko**

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Miriam Hassel

2019

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Fr. Prof. Dr. med. Birgit Janssen

Zweitgutachter: Herr PD Dr. med. Markus Butz

Zusammenfassung

Überprüfung eines Früherkennungsprogramms für Psychosen: Bestimmung der Übergangsrate in eine akute Psychose für Personen mit einem als negativ eingeschätzten Psychoserisiko

In den letzten 20 Jahren untersuchten zahlreiche Forschungsgruppen Möglichkeiten zur validen Identifikation von Personen mit einem erhöhten Psychoserisiko. Dabei fehlt in den meisten derzeit bekannten Untersuchungen zur prädiktiven Güte der vorhandenen Früherkennungsinstrumente oft die Nachuntersuchung der Personen, die sich in den Früherkennungszentren (FEZ) vorstellten, aber zum Untersuchungszeitpunkt *kein* erhöhtes Psychoserisiko zeigten (= Prodrom-Kriterien nicht erfüllt). Meist wurden im Follow-up lediglich die als prodromal eingestuft Personen nachuntersucht, wodurch besonders für Aussagen zur Spezifität und zum negativ prädiktiven Wert Einschränkungen entstanden. Hier setzte die vorliegende Arbeit an, indem auch die als *nicht*-prodromal getesteten Personen des Düsseldorfer FEZ katamnestisch nachuntersucht wurden.

Dazu wurde auf der Basis der EDV-gestützten Dokumentation des LVR-Klinikums Düsseldorf überprüft, welche Personen des FEZ später in stationärer Behandlung waren. Auf der Basis der Unterlagen dieser Behandlung(en) wurden die Personen danach eingeteilt, ob ein Übergang in eine Psychose stattgefunden hat. Als Übergangskriterien herangezogen wurden: Behandlungsdiagnose, psychopathologischer Befund, sowie verabreichte antipsychotische Medikation. Anhand dieser Daten und der sich ergebenden Vier-Felder-Matrix (Prodromal ja/nein; Übergang ja/nein) wurden dann die gängigen Diagnose- bzw. Prognose-Indizes (Sensitivität, Spezifität, Positiv-Prädiktiver Wert / PPV, Negativ-Prädiktiver Wert / NPV) bestimmt.

Die Auswertung der Screening-Bögen ergab für die untersuchten 138 (100%) Screening-Teilnehmer (n = 48: 34,8 % Frauen, n = 90: 65,2% Männer), dass für n = 74 (54%) später eine stationäre Behandlung im klinikeigenen Dokumentationssystem dokumentiert war. Dabei war für den Großteil aller stationär Behandelten (n = 44 Personen: 61,1%) ein Zeitraum von über 12 Monaten (bis max. 40 Monate) vom Screening bis zur ersten stationären Nachbehandlung in der Klinik vergangen. Ein Gruppenvergleich der beiden Gruppen (später stationär behandelte vs. nicht-stationär behandelte Screening-Teilnehmer) ergab, dass nahezu *keine* signifikanten Unterschiede bestanden (*nicht signifikant* die Ergebnisse für die Items: Geschlechtsverteilung, Alter, Screening-Status, SIPS/SOPS-Score, Screening-Verdachtsdiagnose; *signifikant* lediglich die 2 Items Anzahl der Basissymptome und Verdachtsdiagnose: ICD-10 F3x). Bezogen auf die 72 Personen (mit vorliegenden Behandlungsdaten) wurden die Parameter Übergang in die Psychose, Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV bestimmt: Bei n = 29 (40,3%) Teilnehmern war das Kriterium für den Übergang in die Psychose erfüllt, d.h. für sie war mindestens eine ICD-10-Diagnose mit psychotischer Störung (F2x, F30.2, F31.2, F31.5, F32.3, F33.3) *oder* ein psychoserelevanter psychopathologischer Befund *in Verbindung mit* einer Antipsychotikum-Verabreichung in der späteren stationären Behandlung dokumentiert. Nach weiterer Differenzierung des Outcomes hatte der Großteil mit 23 Personen (79,3%) eine schizophrene Psychose (ICD-10: F2x-Diagnose), und 6 Personen (20,7%) hatten eine affektive Psychose (ICD-10: F3x.3-Diagnose) entwickelt.

Hinsichtlich der „prodromal“-Einstufung wurden 79 (57,2%) der 138 Screening-Teilnehmer zum Screening-Zeitpunkt von den Studien-Ratern als *nicht*-prodromal eingestuft, 36 (26,1%) Screening-Teilnehmer als *prodromal* (= positives Screening-Testergebnis). Die restlichen 23 (16,7%) konnten auf Grund nicht eindeutiger Kriteriengegebenheiten nicht zweifelsfrei zugeordnet werden, weshalb auf der Basis systematischer Variation die verschiedenen Zuordnungsmöglichkeiten vorgenommen und die jeweiligen Prognose-Kennwerte berechnet wurden. Basierend auf dem arithmetischen Mittel über alle Variationsbedingungen lag die Übergangsrate bezogen auf die Gesamtstichprobe bei 35,7%, innerhalb der Gruppe der als „prodromal“ Eingeschätzten bei etwa 41,7% und bei den als „nicht-prodromal“ Eingestuften bei 32,3% (entsprechend: PPV bei 41,7% und NPV bei 67,7%). Für die Sensitivität ergab sich ein Wert von 42%, für die Spezifität von 67,4%. Insbesondere der Vergleich der Übergangsraten der Personen *mit* Prodromal-Symptomen (im Mittel 41,7%) vs. *ohne* (32,3%) ist hier von Bedeutung, zumal die inferenzstatistische Prüfung auf der Basis der einzelnen Kreuztabellen (s. Anhang) nicht signifikant ausfiel. Des Weiteren ergibt sich eine absolute (Risiko-) Differenz von 9,4, sowie ein Risiko-Verhältnis (*Risk Ratio*/RR) von 1,3. Damit ergäbe sich für Personen mit Prodromal-Symptomatik ein 1,3-fach erhöhtes Risiko in eine Psychose überzugehen, verglichen mit einer Inanspruchnahme-Population hilfesuchender Personen ohne Vorliegen der Prodromal-Symptomatik nach den vorliegenden Kriterien.

Durch die unterschiedlichen Ergebnisse zwischen der hier vorliegenden und bereits existierenden Arbeiten zu diesem Thema kann erneut gezeigt werden, dass eine Heterogenität bei Übergangsraten und Prognose-Indizes (Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV) besteht und an welchen Punkten unterschiedliche Moderator-Effekte liegen könnten. Dies macht weitere Untersuchungen hierzu, dabei möglichst einheitlich (bezogen v.a. auf Screening-Instrumente, Follow-up und vordefinierte, standardisierte Übergangskriterien), erforderlich, um eine noch sicherere Detektion von Risiko-Personen zu gewährleisten.

von: Miriam Hassel

Summary

Evaluation of an early detection program for psychosis: Assessment of the rate for transition to psychosis for persons identified as not at risk

In the last 20 years, numerous research groups have investigated ways of validly identifying people with an increased risk for psychosis. In most studies on the predictive quality of early detection tools, there is often a lack of follow-up examinations of those who presented themselves in the early detection centers, however showed *no* increased risk for psychosis at the time of examination (prodromal criteria not fulfilled). In the follow-up, only the individuals classified as prodromal were usually evaluated. This resulted in limitations, especially for statements on specificity and negative predictive value. This was the starting point of the present study in which the individuals classified as *non*-prodromal by the early detection center in Düsseldorf were also examined catamnestically.

For this purpose, the computer-based documentation of the LVR Clinical Center Düsseldorf was used to check which individuals from the early detection center received in-patient treatment later on. Based on the documentation of this in-patient treatment, the individuals were classified according to whether there was a transition to psychosis or not. The transition criteria were treatment diagnosis, antipsychotic medication administered and standardized psychopathological assessment. Based on this data and the resulting cross-tabulation (prodromal yes/no; transition yes/no), the common diagnostic and prognostic indices (sensitivity, specificity, positive predictive value / PPV, and negative predictive value / NPV) were calculated.

Overall, 138 (100%) screening participants (n = 48: 34.8% women, n = 90: 65.2% men) were included, in whom 74 (54%), in-patient treatment was later documented in the clinic's own documentation system. For most in-patients (n = 44 individuals: 61.1%) a period of more than 12 months (up to max. 40 months) had elapsed from screening to the first in-patient follow-up treatment in the clinic. Group comparisons for the two groups (screening participants who were later treated as inpatients vs those who were treated as outpatients) yielded almost *no* significant differences (*nonsignificant* results for the items: gender distribution, age, screening status, SIPS/SOPS score, suspected screening diagnosis; only the 2 items were *significant*: number of basic symptoms and suspected diagnosis of ICD-10 F3x). Based on these 72 individuals (for whom data for in-patient treatment was available), the parameters transition to psychosis, sensitivity, specificity, PPV, and NPV were determined: For n = 29 (40.3%) participants, the criterion for the transition to psychosis was fulfilled. In other words, at least one ICD-10 diagnosis with psychotic disorder (F2x, F30.2, F31.2, F31.5, F32.3, or F33.3) *or* a psycho-relevant psychopathological finding *together with* an antipsychotic drug was documented in the subsequent inpatient treatment. After further differentiation of the outcome, the majority (n = 23; 79.3%) had a schizophrenia spectrum psychosis (ICD-10: F2x diagnosis), and six individuals (20.7%) had developed an affective psychosis (ICD-10: F3x. 3 diagnosis).

79 (57.2%) of the 138 screening participants were classified as *non*-prodromal at screening; and 36 screening participants (26.1%) were classified as *prodromal* (positive screening test result). For the remaining 23 participants (16.7%) screening criteria were ambiguous leading to no distinct classification and classification of these persons was done by systematic variation leading to different cross-tabulation results. Based on the arithmetic mean over all variation conditions, the transition to psychosis rate for the total sample was 35.7%. Within the group of those estimated as "prodromal", this was approx. 41.7%; among those classified as "non-prodromal", this was approx. 32.3% (corresponding to the PPV at 41.7% and the NPV at 67.7%). Sensitivity was 42% and specificity 67.4%. In particular, the comparison of the transition rates of people *with* prodromal symptoms (on average 41.7%) vs *without* (32.3%) is relevant here, since all of cross-tabulation results (see appendix) were not significant. Based on an absolute (risk) difference of 9.4 and a risk ratio (RR) of 1.3 a 1.3-fold increased risk for transition to psychosis evolved for persons with prodromal symptoms compared with a population of individuals seeking help who do not have prodromal symptoms according to the present criteria.

Because of the different results between this study and existing work on this topic, it can once again be shown that there is heterogeneity in transition rates and prognostic indices (sensitivity, specificity, PPV, NPV). This requires further investigations – carried out as uniformly as possible (mainly related to screening instruments, follow-up, and predefined, standardized transition criteria) – in order to ensure a more valid prognosis of individuals at risk for psychosis.

from: Miriam Hassel

Abkürzungsverzeichnis

AMDP	Manual zur Dokumentation psychiatrischer Befunde
AP	Antipsychotikum/ Antipsychotika
APA	<i>American Psychiatric Association</i>
APS	Attenuierte Psychotische Symptome
BLIPS	<i>Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms</i>
BS	Basissymptome
BSABS	Bonner Skala für die Beurteilung von Basissymptomen
CAARMS	<i>Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States</i>
CER	<i>Cologne Early Recognition</i>
CHR	<i>Clinical High Risk</i>
CM	<i>Clinical Management</i> – Klinisches Management
COGDIS	<i>Cognitive disturbances</i>
COMT	Catechol-o-Methyltransferase
COPER	<i>COgnitive PERceptive basic symptoms</i>
DALYs	<i>Disability-Adjusted Life Years</i>
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde
DSM-5	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition</i> – Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen, 5. Aufl.
DSM-III-R	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 3rd edition</i> 1987– Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen, 3. Aufl. 1987
DSM-IV	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition</i> – Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen, 4. Aufl.
DUP	<i>Duration of Untreated Psychosis</i> – Dauer der unbehandelten Psychose
EPA	<i>European Psychiatric Association</i>
EPOS	<i>European Prediction of Psychosis Study</i>
FEZ	Früherkennungszentrum für Psychosen an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
GAF	<i>Global Assessment of Functioning</i>
GRD	<i>Genetic Risk and Functional Decline Prodromal Syndrome</i>
HSC	<i>Help-Seeking Comparison Group</i>
ICC	<i>Inclusion Criteria Checklist</i>
ICD	<i>International Classification of Diseases</i> (Dilling 2011)

KNS	Kompetenznetz Schizophrenie
KVT	Kognitive Verhaltenstherapie
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NPV	Negative Predictive Value - negativ prädikativer Wert = negativer Vorhersagewert
P+	vorhandenes Prodrom
P-	nicht vorhandenes Prodrom
PCP	Phencyclidin = Phenylcyclohexylpiperidin
PPV	<i>Positive Predictive Value</i> - positiv prädikativer Wert
PREVENT	<i>Secondary prevention of schizophrenia. A randomized controlled trial</i> -Sekundäre Prävention der Schizophrenie (Studie von Bechdolf et al. 2011)
RGS4	<i>Regulator of G-protein Signalling-4</i>
RR	<i>Risk Ratio</i>
SD	Standardabweichung
SIPS	<i>Structered Interview for Prodromal Symptoms</i>
SOFAS	<i>Social and Occupational Functioning Assessment Scale</i> - Skala zur Erfassung des sozialen und beruflichen Funktionsniveaus
SOPS	<i>Scale of Prodromal Symptoms</i>
SPI-A	<i>Schizophrenia Proneness Instrument, Adult version</i>
SPSS	Softwareprogramm <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
UHR	<i>Ultra High Risk</i>
ÜR	Übergangsrate
VT	Verhaltenstherapie
YLDs	<i>Years of Life lived with Disability</i>
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Verteilung stationärer Erstaufnahmen schizophrener Patienten differenziert nach Altersgruppen und Geschlecht
- Abb. 2: Erkrankungsrisiko für eine schizophrene Psychose in % in Abhängigkeit vom Verwandtschaftsgrad
- Abb. 3 Vorphasen der Schizophrenie vom ersten Anzeichen der Störung bis zur Ersthospitalisation
- Abb. 4 Verteilung der Altersgruppen innerhalb der Screening-Teilnehmer (n = 135)
- Abb. 5: Anzahl (n) der Männer und Frauen innerhalb der nachbehandelten Screening-Teilnehmer (n = 74) und der nicht-nachbehandelten Screening-Teilnehmer (n = 54). Ergebnis des Signifikanz-Tests $p = 0.09$

Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Psychotische-/Positivsymptome
Tab. 2:	Anzahl der Screening-Teilnehmer mit dokumentierter stationärer Behandlung
Tab. 3:	Angaben zur Stichprobe
Tab. 4:	Anzahl der in der stationären Nachbehandlung „psychotisch“ gewordenen nachuntersuchten Teilnehmer
Tab. 5:	Dauer in Monaten zwischen Screening und der späteren stationären Behandlung bzgl. Outcome „Übergang in die Psychose“
Tab. 6:	Übergangsraten nach Screening-Ergebnis „Weiteste Definition“
Tab. 7:	Übergangsraten nach Screening-Ergebnis „Engste Definition“
Tab. 8:	Prognoseparameter unter Variation der Prodromalkriterien (Ausschlusskriterien nicht berücksichtigt)
Tab. 9:	Prognoseparameter unter Variation der Prodromalkriterien (Ausschlusskriterien berücksichtigt)
Tab. 10:	Mittelwerte und Standardabweichungen und Standardfehler über alle Variationen der Tabellen 8 und 9

Kreuztabellen:

Tab. 1a:	„Ganz weit“: Alle Pn
Tab. 2a:	Weit 1: Alle Pn ohne Psychose
Tab. 3a:	Weit 2: Alle Pn ohne Psychose und Verdacht auf Psychose
Tab. 4a:	Positiv: Alle Pn ohne Psychose und Verdacht auf Psychose
Tab. 5a:	Sehr eng: Alle Pn ohne Psychose und Verdacht auf Psychose
Tab. 1b:	„Ganz weit“: Alle Pn, Ausschluss-Kriterien berücksichtigt
Tab. 2b:	Weit 1: Alle Pn ohne Psychose, Ausschluss-Kriterien berücksichtigt
Tab. 3b:	Weit 2: Alle Pn ohne Psychose und Verdacht auf Psychose, Ausschluss-Kriterien berücksichtigt
Tab. 4b:	Positiv: Alle Pn ohne Psychose und Verdacht auf Psychose, Ausschluss-Kriterien berücksichtigt, Prodromal
Tab. 5b:	Sehr eng: Alle Pn ohne Psychose und Verdacht auf Psychose, Prodromal eindeutig
Tab. I	Psychose nach ICD-10-Diagnose in der Nachbehandlung. Differenzierung der ICD-Diagnosen

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
1.1 Hintergrund der Arbeit	1
1.2 Schizophrenie und psychotische Erkrankungen	4
1.2.1 Historischer Überblick	4
1.2.2 Diagnosedefinitionen und –kriterien (ICD-10, DSM-IV)	5
1.2.3 Epidemiologie	8
1.2.4 Ätiologie und Krankheitsmodelle	9
1.2.5 Verlauf und Prognose	12
1.2.6 Grundlagen der Prävention von Psychosen	14
1.2.7 Früherkennungsinventare	15
1.2.7.1 Basissymptomkonzept	16
1.2.7.2 UHR- Kriterien	18
1.2.8 Die PREVENT-Studie	20
1.2.9 Fragestellung der Arbeit	22
2 Patienten und Methodik	24
2.1 Das Untersuchungskollektiv	24
2.2 Methodik	24
2.2.1 Aufbau der Datengewinnung	24
2.2.2 Aufbau des FEZ-Screenings	26
2.2.3 Statistische Verfahren zur Datenauswertung und verwendete Software	28
2.2.4 Operationalisierung der Hypothesen	29
3 Ergebnisse	34
3.1 Stichprobencharakteristika	34
3.2 Vergleiche der Untersuchungsstichprobe und der Gesamtstichprobe	37

3.3	Übergangsraten in die akute Psychose, Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV	40
4	Diskussion	49
5	Anhang:	61
	Kreuztabellen	61
6	Literaturverzeichnis	67
7	Danksagung	78

Einleitung

1.1 Hintergrund der Arbeit

Der Begriff „Psychose“ wird im Zusammenhang mit unterschiedlichen Störungsbildern und psychischen Zuständen verwendet und stellt einen Sammelbegriff für schwere psychische Erkrankungen dar, die durch gravierende Störungen der Wahrnehmung, des Denkens und des Affekts gekennzeichnet sind. Psychotisches Erleben wird meist mit dem Krankheitsbild der Schizophrenie in Verbindung gebracht. Psychotische Symptome und Episoden sind aber nicht exklusiv bei Schizophrenien zu finden, sondern manifestieren sich auch bei anderen psychischen Erkrankungen.

Es treten Halluzinationen, Wahnvorstellungen und Ich-Störungen auf, wodurch Betroffene meist verängstigt sind und ihr Bezug zu sich selbst und ihrer Umgebung stark beeinträchtigt wird. Diese Beeinträchtigungen können so schwerwiegend sein, dass Betroffene nicht mehr in der Lage sind, ihren Alltag zu bewältigen.

Die häufigste Form der nicht-organisch bedingten Psychosen stellt die Schizophrenie dar. Psychotischen Episoden im Rahmen einer Schizophrenie geht in den meisten Fällen eine mehrjährige Prodromalphase voraus (Häfner et al. 1995, 2012). In den letzten 20 Jahren hat sich eine Früherkennungsforschung etabliert, mit dem Ziel, das Wissen um die Prodromalphase und ihrer Symptome zu nutzen. Durch neue Erkenntnisse zum Frühverlauf der Erkrankung hofft man, Psychosen früher diagnostizieren und gezielt behandeln zu können. Die Psychose-Definition innerhalb der Früherkennungsforschung ist nicht ganz einheitlich, bezieht sich aber insgesamt auf nicht-organisch bedingte Psychosen. Zu den nicht-organisch bedingten Psychosen zählen neben den schizophrenen Psychosen auch Psychosen in Rahmen schwerer affektiver Erkrankungen wie die bipolare Störung, die schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen, die manische Episode mit psychotischen Symptomen und die schizoaffective Störung. Durch Drogen- und Alkoholmissbrauch, Infektionen, Stoffwechselerkrankungen, Delir, Hirntumore oder Demenzen hervorgerufene Psychosen gehen also hier definitionsgemäß nicht mit ein.

Die Schizophrenie ist eine der schwerwiegendsten psychischen Erkrankungen. Sie tritt vor allem im jungen Erwachsenenalter zum ersten Mal auf und bleibt trotz zunehmend verbesserter Behandlungsoptionen weiterhin eine erhebliche persönliche Belastung für Betroffene und deren Angehörige. Funktionelle Einschränkungen und bleibende krankheitsbedingte Defizite

wie soziale Behinderung (Häfner et al. 1995), herabgesetzte Lebensqualität (Bechdolf et al. 2005) und erhöhte Morbidität, Mortalität und Suizidrate bei schizophrenen Erkrankungen sind weitreichende Folgen dieser Krankheit (Huber 2005; Palmer et al. 2005; Leucht et al. 2007; Saha et al. 2007; Tandon et al. 2009; Tiihonen et al. 2009; Gomez-Duran et al. 2012; Laursen et al. 2013; Nielsen et al. 2013; s. auch: DGPPN 2005). Aufgrund des frühen Erkrankungsalters und der teils schweren, chronisch-rezidivierenden Verläufe (Häfner 2005, Huber 2005) gehört die Gruppe der Schizophrenien weltweit zu den zehn Krankheiten, die mit der größten Anzahl von durch „Behinderung beeinträchtigter Lebensjahre“ einhergehen (Murray & Lopez 1996). Laut WHO-Report aus dem Jahr 2001 (WHO 2001) steht die Schizophrenie in der Gruppe der 15- bis 44-jährigen sogar auf Platz acht der Ursachen für DALYs (= *Disability-Adjusted Life Years*) und auf Platz drei der Krankheiten, die am häufigsten YLDs (= *Years of Life lived with Disability*) verursachen. Oft sind Erkrankte als Folge der Krankheit erwerbsunfähig oder früh berentet (Clade 2003; Clouth 2004). Neben dem persönlichen Leid für Betroffene und deren Angehörige entstehen enorme volkswirtschaftliche Kosten für stationäre und ambulante Behandlung, Rehabilitationsmaßnahmen und – allen voran – immense indirekte Kosten durch Produktivitätsverluste infolge Frühberentungen und Erwerbsunfähigkeit (Konnopka et al. 2009). Für Deutschland schätzt man die auf diese Weise durch die Schizophrenie entstehenden Gesamtkosten im Gesundheits- und Sozialsystem auf umgerechnet etwa 4,25 bis 9 Milliarden Euro jährlich (Kissling et al. 1999).

Seit den 1990er Jahren haben sich internationale Forschungsgruppen intensiv mit dem Frühverlauf von Psychosen, wie sie vor allem im Rahmen von schizophrenen Erkrankungen, aber auch schweren affektiven Störungen auftreten können, beschäftigt. Empirische Untersuchungen, wie z.B. die ABC-Studie, konnten nachweisen, dass der Krankheit bei rund 73% der Patienten, die erstmalig eine schizophrene Psychose erleiden, ein im Durchschnitt fünf Jahre andauerndes Vorstadium, die sogenannte Prodromalphase, vorausgeht (Häfner et al. 1995). Man hat ebenfalls Belege dafür gefunden, dass sich die negativen Folgen der Erkrankung auch bereits in ganz frühen Krankheitsstadien manifestieren können und wahrscheinlich mit der Dauer der unbehandelten Psychose (= DUP) korrelieren (Perkins et al. 2005). Eine verzögert einsetzende Behandlung stellt unter anderem ein erhöhtes Risiko für sich entwickelnde kognitive Defizite, Erwerbsunfähigkeit, depressive Symptomatik und suizidale Tendenzen dar (Amminger et al. 2000; Norman et al. 2001; Bottlender et al. 2003; Marshall et al. 2005).

Die gewonnenen Erkenntnisse über die Prodromalphase und die Möglichkeit, diese als Ansatzpunkt für die Prävention von Psychosen nutzen zu können, waren Anlass dafür, Früher-

kennungsinstrumente, die bei der Identifikation der Prodromalsymptomatik ansetzen, zu entwickeln, um Personen mit erhöhtem Risiko zuverlässig und so früh wie möglich zu erkennen. Vorrangiges Ziel der Früherkennungsforschung ist die Entwicklung einer indizierten Prävention für Risikopersonen (Yung et al. 1998; Häfner et al. 2004; Klosterkötter et al. 2001; Klosterkötter 2008), um die Entwicklung einer akuten Psychose zu verhindern, zu verzögern oder den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen. Voraussetzung hierfür sind valide Früherkennungsinventare, sodass Risikopersonen zuverlässig richtig erkannt werden und gleichzeitig möglichst keine Fehldiagnosen im Sinne von „Falschpositiven“ unterlaufen. Eine Fehleinschätzung als irrtümlich "prodromal" (sog. Falsch-Positive) durch ungenügend valide Erhebungsmethoden kann zu nicht indizierter Behandlung mit dem Risiko von medikamentös verursachten Nebenwirkungen und Stigmatisierung führen sowie die adäquate Therapie des tatsächlich vorliegenden Leidens unnötig verzögern. Werden hingegen Personen als nicht psychosegefährdet eingestuft, die es aber tatsächlich sind (also „Falsch-Negative“), ist dies ebenso problematisch, weil es so zu einer Verzögerung der Präventionsmaßnahmen und einer längeren DUP mit all ihren negativen Folgen kommen kann.

Für die vorliegende Arbeit wurden von mir die Daten hilfesuchender Personen, die sich im Früherkennungszentrum für Psychosen (kurz: FEZ) an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Kliniken der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, LVR-Klinikum Düsseldorf vorstellten, hinsichtlich des weiteren Krankheitsverlaufs nachuntersucht und statistisch ausgewertet. Diese Personen wurden u.a. im Rahmen der (auch) dort durchgeführten Präventionsstudie PREVENT („*Secondary prevention of schizophrenia. A randomized controlled trial*“; Bechdolf et al. 2011) daraufhin untersucht, ob bei ihnen ein erhöhtes Psychoseisiko vorliegt.

Im Unterschied zu den meisten bestehenden Arbeiten zur prädiktiven Güte von Früherkennungsinstrumenten widmet sich meine Arbeit gezielt der Nachuntersuchung, insbesondere derjenigen, bei denen die Prodrom-Kriterien beim Erstkontakt nicht erfüllt waren. Dies soll der weiteren Evaluation und Optimierung der verwendeten Früherkennungsinstrumente dienen, insbesondere, um empirisch abzuschätzen, wie hoch die Übergangsrate in eine Psychose bei als unauffällig hinsichtlich eines erhöhten Psychoserisikos eingeschätzten Personen, also die Falsch-Negativ-Rate, ist.

1.2 Schizophrenie und psychotische Erkrankungen

1.2.1 Historischer Überblick

Emil Kraepelin beschrieb erstmals 1896 das Krankheitsbild der Schizophrenie und unterschied diese vom „manisch-depressiven Irresein“. Er benutzte hierzu den Begriff „Dementia praecox“, da die Erkrankung in seinen Augen in den meisten Fällen mit einem fortschreitenden geistigen Verfall einherzugehen schien und bereits in jungen Jahren zu kognitiven Defiziten führte (Kraepelin 1896, zit. nach Huber 2005). Später, 1911, ersetzte der Schweizer Psychiater Eugen Bleuler den von Kraepelin geschaffenen Begriff durch den heute gebräuchlichen „Schizophrenie“, was aus dem Griechischen kommt und „Aufspaltung“ (schizo=ich spalte) des Geistes (=phren) bedeutet. Damit meinte Bleuler aber nicht eine gespaltene Persönlichkeit, wie heute noch häufig irrtümlicherweise in der Bevölkerung und in den Medien verwendet. Vielmehr fand Bleuler den Begriff „Dementia praecox“ unpassend, da er auch günstigere Verläufe und Spätschizophrenien beobachtet hatte (Bleuler 1911; Bleuler & Bleuler 1986, beides zitiert nach Huber & Huber 2005). Bleuler nahm eine Einteilung der Symptome in Grundsymptome (Assoziationsstörung, Affektstörung, Autismus, Ambivalenz) und akzessorische Symptome (Wahrnehmungsstörungen/Halluzinationen, inhaltliche Denkstörungen/Wahn und katatone Störungen) vor, wobei Grundsymptome als charakteristisch für die Krankheit angesehen wurden und akzessorische Symptome auch im Rahmen anderer psychotischer Störungen häufiger beobachtet wurden (Bleuler 1908, zit. nach Huber 2005). Beiden Forschern fielen bereits der Psychose vorangehende Veränderungen bei den Patienten, die später eine Psychose entwickelten, auf (aus: Klosterkötter et al. 2008). Weitere frühe Forschung auf dem Gebiet der Schizophrenie leistete Kurt Schneider (1887–1967), der 1946 die Krankheitssymptome in Symptome 1. und 2. Ranges einteilte. Zu Symptomen 1. Ranges gehören dialogisierende/kommentierende Stimmen, Gedankenlautwerden, leibliche Beeinflussungserlebnisse, Gedankeneingebung, -entzug, -ausbreitung und Wahnwahrnehmung. Symptome 2. Ranges sind sonstige akustische Halluzinationen, Halluzinationen auf anderen Sinnesgebieten, Zoenästhesien, Wahneinfall und einfache Eigenbeziehungstendenz (aus: Huber 2005).

Heute nutzt man bei der Diagnosestellung vorwiegend die beiden Klassifikationssysteme nach ICD-10 (Dilling 2011) und nach DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th edition), in denen vor allem Bleulers und Schneiders Klassifikationen mit berücksichtigt werden.

1.2.2 Diagnosedefinitionen und -kriterien (ICD-10, DSM)

Psychotische Störungen stellen sowohl in ihrer Symptomatik als auch im Verlauf eine sehr heterogene Erkrankungsgruppe dar. Oft treten aber charakteristische Störungen in Form formaler und inhaltlicher Denkstörungen, Störungen des Affektes und der Wahrnehmung auf, die die Betroffenen stark in ihrer Alltagsbewältigung und Lebensqualität einschränken können.

Derzeit existieren für die Psychiatrie zwei häufig verwendete Diagnoseklassifikationssysteme. In Deutschland wird für die Einteilung psychotischer Störungen überwiegend auf das Kapitel V (F) der von der WHO (World Health Organization) herausgegebenen ICD (*International Classification of Diseases*)-10-Klassifikation (Dilling 2006) zurückgegriffen. Ein weiteres Klassifikationssystem ist das DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), das von der American Psychiatric Association (APA) herausgegeben wird. Seit 2013 gibt es die neuste, überarbeitete Version, das DSM-5. Dieser Untersuchung liegen jedoch noch die Kriterien von DSM-IV (APA 1994) zugrunde, weshalb diese hier ausführlicher dargestellt werden.

In der ICD-10 werden unter F20-F29 die Schizophrenien, schizotype und wahnhaftige Störungen angegeben. Die Schizophrenien bilden darunter die häufigsten Störungen und werden weiter unterteilt in:

- F20.0 paranoide Schizophrenie
- F20.1 hebephrene Schizophrenie
- F20.2 katatone Schizophrenie
- F20.3 undifferenzierte Schizophrenie
- F20.4 postschizophrene Depression
- F20.5 schizophrenes Residuum
- F20.6 Schizophrenia simplex
- F20.8 sonstige Schizophrenie
- F21 Schizotype Störung
- F22 Anhaltende wahnhaftige Störung
- F23 akute vorübergehende psychotische Störung
- F24 induzierte wahnhaftige Störungen

- F25 schizoaffective Störungen
- F28 sonstige nichtorganische psychotische Störungen
- F29 nicht näher bezeichnete nichtorganische Störungen.

Um eine Schizophrenie (F20) nach ICD-10 diagnostizieren zu können, müssen folgende Kriterien erfüllt sein:

1. Es muss mindestens ein eindeutiges Symptom der Gruppen 1a–1d bestehen oder mindestens zwei Symptome der Gruppen 2a–2d.
 - 1a Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung, Gedankenentzug oder Gedanken-
ausbreitung.
 - 1b Kontrollwahn, Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten, Wahnwahrneh-
mungen.
 - 1c Akustische Halluzinationen in Form von Stimmenhören.
 - 1d Anhaltender, kulturell unangemessener, völlig unrealistischer (bizarrer) Wahn.
 - 2a Anhaltende Halluzinationen jeder anderen Sinnesmodalität.
 - 2b Gedankenabreißen, Zerfahrenheit, Danebenreden, Neologismen.
 - 2c Katatone Symptome wie Haltungsstereotypien, Erregungszustände, *Flexibilitas
cerea* (wächserne Biegsamkeit), Negativismus, Stupor.
 - 2d „Negative“ Symptome wie Apathie, Sprachverarmung, verflachter oder inadä-
quater Affekt, sozialer Rückzug, verminderte soziale Leistungsfähigkeit. Dabei
muss ausgeschlossen sein, dass diese Symptome auf eine depressive Störung
oder neuroleptische Medikation zurückgehen.
2. Eine weitere Bedingung zur Diagnosestellung ist, dass die Symptome fast ständig
während eines Monats oder länger bestehen. Sind sie kürzer als einen Monat vorhan-
den, darf die Diagnose nicht gestellt werden. Bei der Schizophrenia simplex wird so-
gar eine Dauer von einem Jahr als Zeitkriterium gefordert.
3. Bestehen gleichzeitig deutliche depressive oder manische Symptome, soll die Diagno-
se Schizophrenie nicht gestellt werden, es sei denn, schizophrene und affektive Symp-
tome haben sich gleichzeitig entwickelt und sind von gleicher Intensität. Dann wäre
eine F25 (schizoaffective Störung) zu diagnostizieren.

4. Während einer Intoxikation, eines Entzuges oder einer Gehirnerkrankung soll keine Schizophrenie diagnostiziert werden. Sie sind bei der Diagnose einer Schizophrenie immer vorher als Ursache auszuschließen (Dilling 2011).

Das DSM-IV wurde speziell für psychische Störungen verfasst und war auf fünf verschiedene Achsen aufgegliedert, wobei die Schizophrenie der Achse I (= Klinische Störungen und andere klinisch relevante Probleme. Hauptsächlich Zustandsstörungen, schwere mentale Fehlstörung und Lernunfähigkeiten) angehört und die schizoide und schizotypische Persönlichkeitsstörung auf der Achse II (=Persönlichkeitsstörungen) zu finden sind. Die schizotype Persönlichkeitsstörung der ICD-10 und die schizotypische Störung des DSM-IV sind inhaltlich weitgehend identisch. Im Unterschied zum Diagnosekriterium in der ICD-10 wird im DSM-IV eine Symptombdauer von mindestens sechs Monaten –statt einem Monat wie in der ICD-10 –für die Diagnose einer schizophrenen Störung vorausgesetzt.

Beide Klassifikationssysteme erwähnen, dass einer ersten psychotischen Episode eine Prodromalphase vorausgehen kann. Diese beinhaltet Verhaltensänderungen und Symptome wie Interessenverlust an der Arbeit, sozialen Aktivitäten und der Körperhygiene, außerdem generalisierte Angst, Selbstversunkenheit und gegen Ende dieser Phase auch abgeschwächte, vorübergehende psychotische Symptome.

Obwohl das Wissen über die Prodromalphase eine große Relevanz für das Verständnis der Krankheit und die Präventionsansätze hat, fehlte in beiden Klassifikationssystemen eine systematische Darstellung. Im DSM-III-R wurden Diagnosekriterien für das Prodrom definiert, was die Bedeutung der Prodromalphase unterstreicht. Allerdings verschwanden diese Diagnosekriterien für das Prodrom ab dem DSM-IV wieder mit der Begründung, dass die Prodromalsymptome eine zu geringe Spezifität und in ihrer Erfassung eine zu niedrige Reliabilität haben (Jackson et al. 1995;1996).

Untersuchungen von McGorry et al. (1995) zeigten Prävalenzraten für DSM-III-R-Prodromalssymptome zwischen 10–15% und 50% bei psychisch gesunden Highschool-Schülern, was als weiteres Argument dafür genommen wurde, dass diese Kriterien zu unspezifisch für das schizophrene Prodrom seien. Die Diskussionen um die Aufnahme einer „*psychosis risk*“- oder „*attenuated psychosis syndrome*“-Diagnose in das DSM-5 hielten aber an (Carpenter 2009; Woods et al. 2009;Carpenter & van Os 2011;Tandon et al. 2012; Fusar-Poli et al. 2013b). Es sollte ein Syndrom, das sowohl durch unterschwellige psychotische Symptome gekennzeichnet ist, als auch mit einem signifikanten Anstieg für das Risiko einer sich

entwickelnden psychotischen Störung einhergeht, in die DSM-Neuaufgabe integriert werden (Tsuang et al. 2013). Im Mai 2013 erschien das DSM-5, das jetzt das „*attenuated psychosis syndrome*“ enthält, allerdings in dem Teil für Forschungstätigkeiten ("*Conditions for further study*").

1.2.3 Epidemiologie

Die Schizophrenie kommt weltweit in allen Kulturen und sozialen Schichten in etwa gleich häufig vor (Häfner 2005). Es treten etwa 15 bis 20 Neuerkrankungen schizophrener Störungen auf 100 000 Einwohner pro Jahr (Jahresinzidenz) auf (Klosterkötter 2008).

Die Lebenszeitprävalenz, also das individuelle Risiko, einmal im Leben an einer Schizophrenie zu erkranken, beträgt je nach Enge der Krankheitsdefinition zwischen 0,5% und 1,6%, also etwa 1% (Jablensky et al. 1992). Das bedeutet, dass etwa jeder Hundertste einmal in seinem Leben an einer Schizophrenie erkranken wird. Männer und Frauen sind etwa gleich häufig betroffen, aber Männer erkranken, auch innerhalb verschiedener Kulturen und Nationalitäten, signifikant früher, nämlich am häufigsten zwischen dem 15. und 25. Lebensjahr. Bei Frauen liegt das Ersterkrankungsalter am häufigsten zwischen 15 und 29 Jahren, und um die Menopause herum existiert ein zweiter, kleinerer Erkrankungsgipfel (Häfner et al. 1989; Hambrecht et al.; 1992, Jablensky et al. 1992). Diesen Geschlechtsunterschied führt man u.a. auf die Schutzwirkung des Östrogens zurück, welches im Tierversuch (Gattaz et al. 1992) und als Adjuvans zur Pharmakotherapie (Kulkarni et al. 2008) eine Minderung der Sensitivität von D2-Rezeptoren verursachte. Für Frauen mit erheblich erhöhter familiärer Vorbelastung für eine Schizophrenie scheint dieser Effekt aber verloren zu gehen, da sie dann nicht mehr später als Männer zu erkranken scheinen (Albus & Maier 1995). Grundsätzlich kann die Psychose in jedem Alter auftreten, aber für die meisten Betroffenen werden erste Zeichen der Krankheit bereits vor dem 30. Lebensjahr spürbar (Häfner et al. 1998a). Damit bricht die Krankheit meistens, vor allem bei Männern, in einem Lebensabschnitt aus, in dem man sich als Gesunder sozial festigt und eine Ausbildung oder ein Studium beginnt.

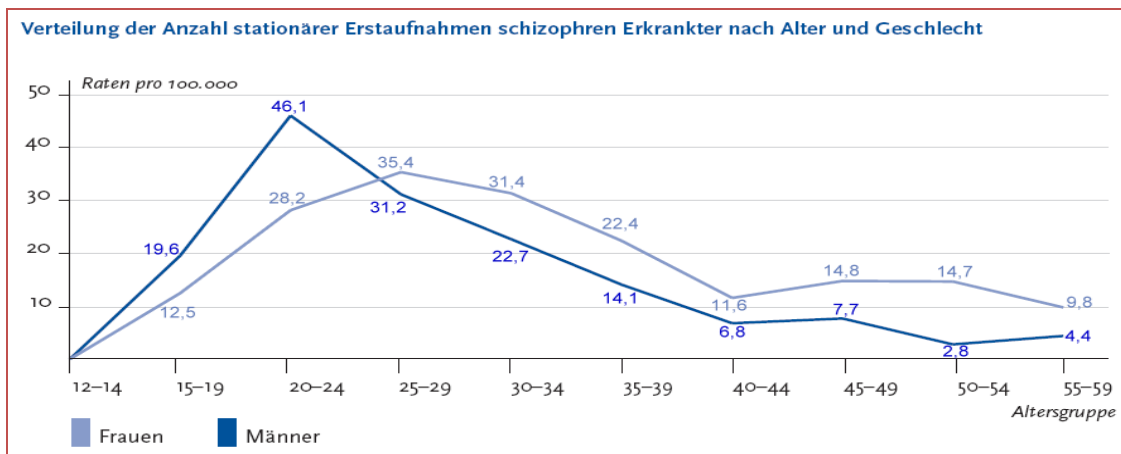


Abb.1: Verteilung stationärer Erstaufnahmen schizophrener Patienten differenziert nach Altersgruppen und Geschlecht (aus: Häfner et al. 1991).

1.2.4 Ätiologie und Krankheitsmodelle

Bis heute ist die Ätiologie der Schizophrenie trotz intensiver Forschung nicht vollständig aufgeklärt. Allerdings wurden Teilaspekte der Genese bereits erforscht, und anhand der bisher gewonnenen Erkenntnisse geht man von einer multifaktoriellen Krankheitsentstehung aus.

Das integrative, derzeit anerkannteste Erklärungsmodell, das mit einem multifaktoriellen Geschehen gut vereinbar ist, ist das *Vulnerabilitäts-Stress-Bewältigungs-Modell*, das ursprünglich auf die Arbeiten von Zubin und Spring (1977) zur psychischen Vulnerabilität zurückgeht und von Nuechterlein und Dawson (1984) zum Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Modell weiterentwickelt wurde. Das Modell geht davon aus, dass jeder Mensch eine individuell ausgeprägte Vulnerabilität (lat. *vulnus*=Wunde), also eine „Verwundbarkeit“ besitzt, die für die Entwicklung einer Schizophrenie prädisponierend ist. Zu den Vulnerabilitätsfaktoren gehören zum Beispiel genetische, entwicklungsbiologische und neuropathologische Faktoren, sowie Veränderungen auf Transmitterebene. Auch Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen werden zu den Vulnerabilitätsfaktoren gezählt. Als alleiniger Faktor ist die Vulnerabilität laut Modell aber nicht ausreichend, um eine Psychose zu verursachen. Erst wenn zu der persönlichen Vulnerabilität äußere, umweltbedingte (z.B. psychosoziale Belastungen und Konflikte, kritische Lebensereignisse, usw.) oder auch biologische Stressoren, wie z.B. Cannabiskonsum (Arseneault et al. 2004) hinzukommen und eine individuelle Stress-Schwelle überschritten wird, sodass eigene Coping-Strategien (=Bewältigungs-Strategien) nicht mehr ausreichen, kommt es zu einer psychotischen Erkrankung. Dies ist auch ein Erklärungsfaktor dafür, warum nicht alle Personen mit erhöhtem Psychoserisiko krank werden.

Der *Einfluss genetischer Risikofaktoren* gilt als gesichert. Die genetische Komponente der Ätiologie der Schizophrenie macht schätzungsweise bis zu 80% aus (Sullivan et al. 2003) und ist damit ein entscheidender Faktor in der Genese der Erkrankung. Belege für den genetischen Einfluss lieferten Familien- und Adoptionsstudien (Gottesman 1991; Ingraham & Kety 2000; McGue & Gottesman 1989). Das Lebenszeitrisko, an einer Schizophrenie zu erkranken, nimmt mit steigendem Verwandtschaftsgrad deutlich zu. Der Einfluss auf genetischer Ebene ist sogar so groß, dass er den Geschlechtsunterschied im Ersterkrankungsalter aufhebt (Albus & Maier 1995).

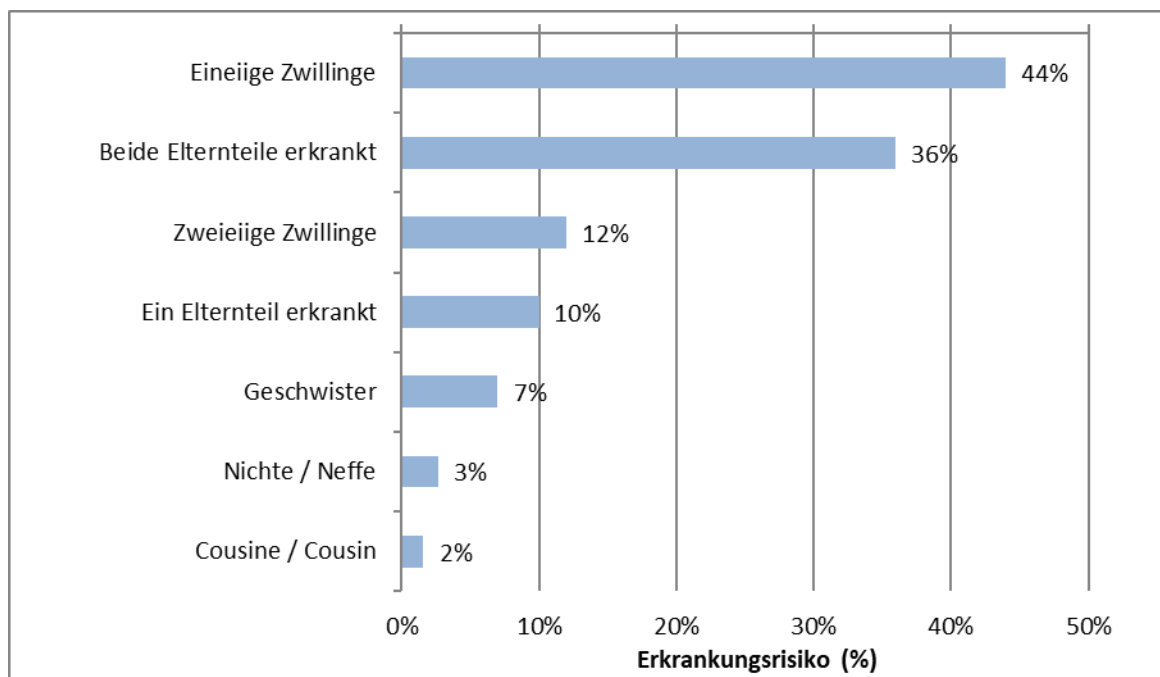


Abb. 2: Erkrankungsrisiko für eine schizophrene Psychose in % in Abhängigkeit vom Verwandtschaftsgrad (nach: McGue & Gottesman 1989).

Man geht davon aus, dass es sich hierbei um eine polygene Vererbung mit einem komplexen Vererbungsmuster handelt. Trotz intensiver Forschungsbemühungen bleibt der genaue Vererbungsmodus weiter unaufgeklärt, dennoch konnten derweil einige sogenannte „Kandidatengene“ identifiziert werden, also Gene, deren Informationen für Enzyme, Proteine und Rezeptoren kodieren, welche potentiell relevant für die Ausbildung krankheitstypischer Merkmale sind, indem sie Hirnfunktionen modifizieren. Zu diesen Genen zählt unter anderem das Gen für Neuregulin-1 auf Chromosom 8 (Stefansson et al. 2002;2003). Ebenso werden das Gen für Dysbindin (Straub et al. 2002;van den Oord et al. 2003;Li & He 2007), das Gen für die Catechol-o-Methyltransferase, kurz COMT (Fan et al. 2005;Greenwood et al. 2011; Ira et al.

2013), der Genlokus G72 (Harrison & Owen 2003) und das RGS4 (= *Regulator of G-protein Signalling 4*) (Chowdari et al. 2002; Morris et al. 2004) als mögliche Kandidatengene diskutiert.

Transmitterhypothesen

Neben den genetischen Faktoren gibt es Hypothesen, die die Veränderung in bestimmten Neurotransmittersystemen als ausschlaggebend für die Entwicklung von Schizophrenie-Symptomen ansehen. Sie gehen überwiegend auf Beobachtungen zurück, dass bestimmte Pharmaka oder Drogen, die Neurotransmitterwirkungen modifizieren, schizophrenieähnliche Psychosen und teilweise sogar eine Negativsymptomatik hervorrufen können. Bereits in den 60er Jahren entstand die sogenannte *Dopaminhypothese*, welche eine dopaminerge Überaktivität im limbischen System annimmt, wodurch Positivsymptome hervorgerufen werden sollen (Carlsson & Lindqvist 1963, zit. nach Snyder 1976).

Eine weitere Transmitter-Hypothese, die *Glutamathypothese*, nimmt eine Unterfunktion des Neurotransmitters Glutamat bei Schizophrenen an und ergänzt so die jahrelang vorherrschende Dopaminhypothese. Bahnbrechend für die Glutamathypothese war die Beobachtung, dass Substanzen, die zu einer NMDA-Rezeptor-Blockade führen, wie Ketamin und die Droge Phencyclidin (=PCP, ein nicht kompetitiver Glutamatrezeptor-Antagonist), alle wesentlichen Symptome einer Schizophrenie, vor allem psychotische Symptome, aber eben auch Negativsymptome, auslösen können (Newcomer et al. 1999). Die Hypothese einer glutamatergen Unterfunktion wird zusätzlich dadurch untermauert, dass eine Behandlung mit Glutamatagonistischen Substanzen wie Glycin (Heresco-Levy et al. 1999) und D-Zykloserin (Goff et al. 1995; Tsai et al. 1998) das Potential haben, Negativsymptome und kognitive Dysfunktionen abzuschwächen. 2007 konnte in Studien eine antipsychotische Wirkung für den neuen metabotropen Glutamat-Rezeptor-Agonisten LY2140023 nachgewiesen werden (Patil et al. 2007), wodurch die Glutamathypothese für die Entwicklung einer Schizophrenie weiter an Bedeutung gewann.

1.2.5 Verlauf und Prognose

Der Verlauf ist ebenso vielfältig wie das Krankheitsbild selbst.

Verlaufstypologie

Nach ICD-10 werden unterschiedliche Verlaufstypen differenziert, nämlich kontinuierlich, episodisch mit zunehmendem Residuum, episodisch mit stabilem Residuum, episodisch remittierend und Verläufe mit unvollständiger oder vollständiger Remission.

Einfacher ist die so genannte „Drittelregel“, wonach ca. ein Drittel der Patienten nach einer oder mehreren Episoden leichte Residualzustände oder Heilung erfahren, ca. ein weiteres Drittel im Verlauf mittelschwere, charakteristische Residualzustände mit gelegentlichen psychotischen Episoden durchläuft und ca. ein Drittel der Verläufe in schweren Residualzuständen und Chronifizierung endet (Lieb et al. 2008).

Der Frühverlauf

Die Erkrankung kann sich schleichend entwickeln oder auch ganz akut beginnen. Oft wird die Schizophrenie erst mit Beginn der Positivsymptomatik und der akuten Psychose richtig als Krankheit erkannt, obwohl man davon ausgeht, dass der Erstmanifestation einer akuten Psychose in ca. 73% der Fälle ein etwa 4,8 Jahre andauerndes Prodromalstadium vorausgeht (Häfner et al. 1995). Man versteht unter dem Begriff Prodrom die Frühphase einer Krankheit: Obwohl die Diagnosekriterien der Krankheit noch nicht erfüllt sind, trotzdem handelt es sich schon um ein Frühzeichen der Erkrankung. Bei der klassischen Definition des Prodroms lassen sich die Symptome allerdings in der Regel erst retrospektiv einer bestimmten Krankheit zuordnen. Im Fall der Schizophrenie sind die Symptome gerade zu Beginn der Prodromalphase oft unspezifisch ausgeprägt. Am häufigsten klagen die Patienten über depressive Verstimmung, Angst und Unruhe (Häfner et al. 2005; Maurer et al. 2006). Das Prodromalstadium kann sich zur akuten Psychose weiterentwickeln, gleichbleibend bestehen bleiben oder sich sogar zurückbilden.

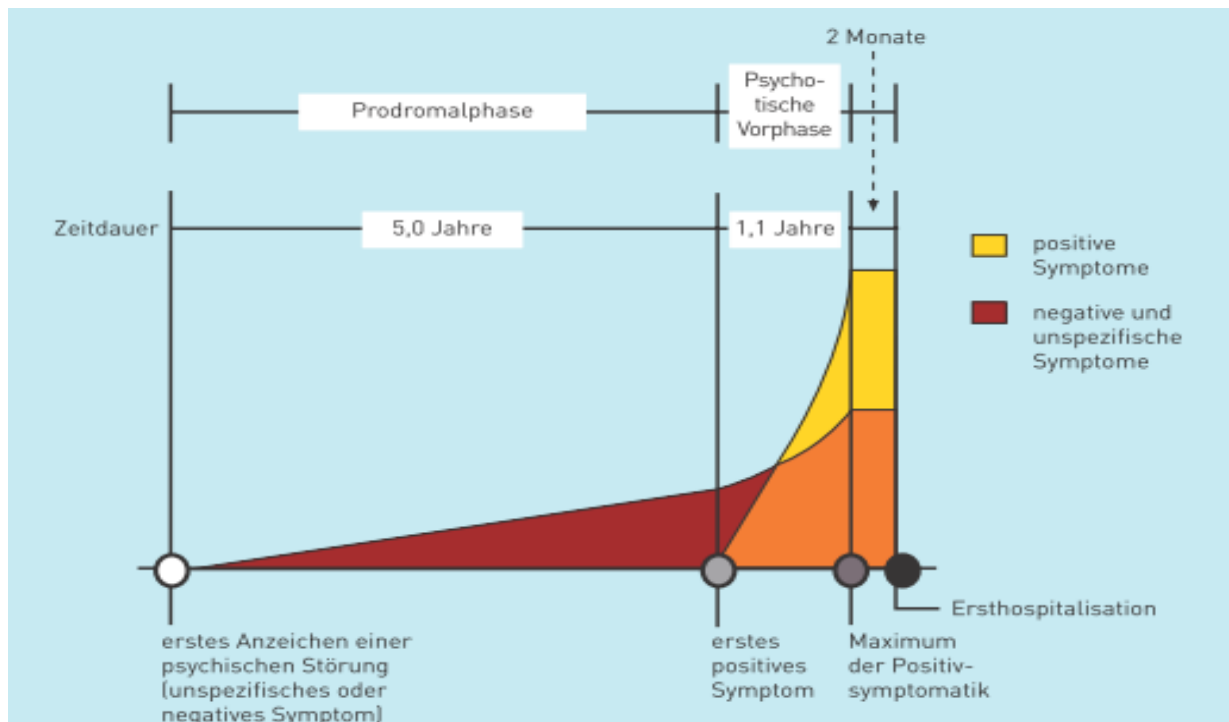


Abb. 3: Vorphasen der Schizophrenie vom ersten Anzeichen der Störung bis zur Ersthospitalisation.

Aus Flyer, herausgegeben von den Früherkennungs- und Frühinterventionszentren der Universitätskliniken Köln und Bonn und der Arbeitsgruppe Schizophrenieforschung am Zentralinstitut für seelische Gesundheit in Mannheim in Kooperation mit dem Kompetenznetz Schizophrenie.

Die Prodromalphase kann weiter – wie in den entsprechenden Früherkennungsstudien des KNS (Kompetenznetz Schizophrenie (Wölwer et al. 2003, 2006)) verwendet – in ein psychosefernes und ein psychosenahes Prodromalstadium unterteilt werden (Häfner et al. 2012). Während des psychosefernen Prodroms klagen die Patienten über sog. Basissymptome. Das sind subtile, selbst wahrgenommene, oft unspezifische, depressive und negative Symptome – vor allem kognitiv-perzeptive Störungen (s. auch Kapitel 1.2.7.1. Früherkennungsinventare). Ebenfalls zum psychosefernen Prodrom werden ein deutlicher Einbruch im Leistungs- und Funktionsniveau bei gleichzeitig bestehenden Risikofaktoren wie einer Psychose aus dem schizophrenen Formenkreis bei einem Angehörigen 1. Grades oder Geburtskomplikationen, sowie Symptome, die für eine schizotype Persönlichkeitsstörung charakteristisch sind, beim Betroffenen selbst gezählt. Das psychosenahe Prodrom ist durch attenuierte psychotische Symptome (=APS) oder kurze remittierende psychotische Symptome, sogenannte BLIPS (*Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms*) charakterisiert. Ab dem Auftreten des ersten psychotischen Symptoms bis zum Höhepunkt der ersten psychotischen Episode vergehen im Durchschnitt 1,1 Jahre (Häfner et al. 1998c).

Während einer Krankheitsepisode unterscheidet man eine Akutphase, die Wochen bis Monate dauert, von einer postakuten Stabilisierungsphase und einer stabilen Phase, die Monate bis Jahre dauern kann. Der stabilen Phase folgt bei einem günstigen Verlauf eine Genesungsphase. In weniger günstigen Fällen treten nach der Erstmanifestation später Rezidive auf, auch chronische Verläufe sind nicht selten. Ohne Fortführung einer antipsychotischen medikamentösen Behandlung treten in etwa 70% Rezidive innerhalb des ersten Jahres auf. Mit medikamentöser Therapie reduziert sich das Rezidivrisiko auf 15-30% (Benkert & Hippus 2015). Man schätzt, dass etwa 56% der Patienten im Verlauf wieder sozial und beruflich rehabilitiert werden können (Huber 2005). Solch ein günstiger Verlauf wird bei Frauen häufiger als bei Männern beobachtet (Huber 2005), was man unter anderem darauf zurückführt, dass Männer im Durchschnitt 4–5 Jahre früher erkranken (Häfner et al. 1998b) und ein ungünstigeres Krankheitsverhalten als Frauen zeigen. Faktoren, die einen günstigen Krankheitsverlauf fördern, sind weibliches Geschlecht, ein akuter Krankheitsausbruch mit auslösendem Moment (Huber 2005), ein gutes soziales Netzwerk, eine feste Partnerschaft, und eine adäquat durchgeführte medikamentöse Therapie (Lieb et al. 2008).

1.2.6 Grundlagen der Prävention von Psychosen

In den letzten 20 Jahren hat sich international eine Früherkennungsforschung für Psychosen etabliert. Dies liegt vor allem an den neu gewonnenen Erkenntnissen über den Frühverlauf und die Prodromalphase, die sich als Ansatzpunkt zur Prävention anbietet.

Man unterscheidet prinzipiell drei verschiedene Präventionsansätze – die universelle, die selektive und die indizierte Prävention. Diese Präventionsansätze sprechen jeweils unterschiedliche Zielgruppen an und fokussieren verschiedene Krankheitsstadien. Maßnahmen einer universellen Prävention richten sich an die gesamte Bevölkerung, also auch an Gesunde. Ein Beispiel für eine universelle Prävention sind Impfungen. Zielgruppe einer selektiven Prävention sind Personen, die im Vergleich zur Gesamtbevölkerung ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Erkrankung aufweisen, aber noch keinerlei Symptome der Krankheit haben. Dies ist beispielsweise bei den meisten Früherkennungsuntersuchungen – wie auch bei der Mammographie bei Frauen ab dem 50. Lebensjahr – der Fall. Die indizierte Prävention spricht Personen an, die bereits behandlungsbedürftige Risikosymptome zeigen. Ein Beispiel aus der Somatik stellen hier Personen mit behandlungsbedürftigen Präkanzerosen (= Gewebsveränderungen, die mit einem erhöhten Risiko für eine bösartige Entartung einhergehen) dar.

Im Falle der Psychosen beinhaltet indizierte Prävention, dass Personen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Psychose, die bereits abgeschwächte Symptome des Frühverlaufs, also Prodromalsymptome zeigen, gezielt erkannt und behandelt werden.

Da die Ätiologie für psychotische Erkrankungen multifaktoriell ist und weiterhin nicht ausreichend aufgeklärt wurde, und weil sie eine niedrige Inzidenz in der Allgemeinbevölkerung haben, scheint hier die indizierte Prävention am sinnvollsten. Bleibt eine psychotische Phase unbehandelt (sog. DUP – *Duration of Untreated Psychosis*), kann diese zu sozialer Behinderung und kognitiven Defiziten führen (Bechdolf et al. 2005; Häfner et al. 1995; Marshall et al. 2005; Perkins et al. 2005). Ist die Prävention jedoch bereits im Frühverlauf erfolgreich, hofft man, den Übergang in die Psychose sowie einen verzögerten Behandlungsbeginn mit weitreichenden Folgen der Erkrankung frühzeitig aufhalten zu können.

Der indizierte Präventionsansatz bietet, im Gegensatz zu einer universellen oder selektiven Prävention, auch den Vorteil, dass Betroffene aufgrund ihres bereits vorhandenen Leidensdrucks eher professionelle Hilfe aufsuchen und so für spezialisierte Früherkennungszentren besser zugänglich sind. Außerdem können die Maßnahmen einer indizierten Prävention in Studien über kürzere Follow-up-Perioden hinweg und somit kostengünstiger evaluiert werden, da sich die Risikopersonen im Prodrom näher am potentiellen Outcome („Übergang in die Psychose“) befinden, als dies bei der Zielgruppe einer primären Prävention der Fall wäre. Gleichzeitig kann die Prävention dadurch, dass sich die Risikopersonen dann bereits in einem Prodromalstadium befinden, erschwert sein, da sie dann krankheitsbedingt evtl. misstrauischer und weniger zugänglich sein können.

1.2.7 Früherkennungsinventare

Aufgrund des vielversprechenden Präventionsansatzes wurden innerhalb der Früherkennungsforschung für Psychosen im Lauf der letzten Jahre zunehmend Kriterien und Erhebungsinstrumente entwickelt, um Risikopersonen für die Entwicklung einer Psychose möglichst frühzeitig detektieren zu können. Eine 2013 erschienene Übersichtsarbeit von Daneault et al., in der die Ergebnisse dieser Entwicklung zusammengefasst werden, hat –allein in der Literatur von 1987–2011 – 395 Publikationen und 22 verschiedene Früherkennungsinventare ausfindig gemacht. Anhand dieser großen Anzahl wird deutlich, dass ein enormes Interesse auf diesem Gebiet besteht, und dass die Entwicklung eines optimalen Früherkennungsinventars aufwendig ist und weiterhin der Forschung und Evaluation bedarf.

Die in der vorliegenden Studie im Rahmen des FEZ-Screenings verwendeten Kriterien zur Früherkennung von Risikopersonen für die Entwicklung einer Psychose gehen auf das Basis-symptom-Konzept und die UHR (*Ultra High Risk*)-Kriterien zurück und gehören international zu den am häufigsten verwendeten Kriterien für die Diagnose eines Prodroms. Daher sollen diese beiden an dieser Stelle kurz vorgestellt werden.

1.2.7.1. Das Basissymptomkonzept

Das Basissymptomkonzept basiert auf Gerd Hubers Konzeption der Basissymptome (BS) in den 60er Jahren (zitiert aus: Huber 2005). Die von Huber beschriebenen Basissymptome sind Defizite in Form von subtilen Störungen des Antriebs und Affekts, von Sprach- und Denkvorgängen, Wahrnehmungsstörungen und vegetativen Funktionen, sowie Bewegungsstörungen, die sowohl vor akuter als auch nach einer psychotischen Episode oder auch vor einem Rezidiv auftreten können. Kennzeichnend ist, dass die Basissymptome von den Betroffenen selbst wahrgenommen werden und retrospektiv berichtet werden können. Auch wenn die Ausprägung der Basissymptome eher subklinisch ist, berichten Betroffene über einen hohen Leidensdruck (Huber 2005).

Das ursprüngliche Basissymptomkonzept von Huber beschreibt den Entwicklungsweg über drei Basissymptom-Stufen bis hin zur Psychose, wobei jedoch die Basissymptome aus Level 1 und 2 auch spontan remittieren können. Level 1 ist gekennzeichnet durch unspezifische, uncharakteristische Basissymptome, die vor allem Affekt, Konzentration, Gedächtnis und Willenskraft beeinträchtigen. Basissymptome aus Level 2 sind charakteristisch und beinhalten Störungen der Sprache, des Denkens, der Bewegung und Wahrnehmung. Akut psychotische Symptome treten in Level 3 auf (Schultze-Lutter 2009).

In der Bonner Skala für die Beurteilung von Basissymptomen (BSABS), einem Fremdbeurteilungsverfahren, wurden die Basissymptome erstmals operationalisiert.

In der Cologne Early Recognition-Studie (CER) wurden die BS dann insbesondere auf ihre Sensitivität, Spezifität und positive Vorhersagekraft weiter untersucht und prädiktive Basissymptome herausgearbeitet, die eine besonders hohe Validität bieten und somit vorrangig zur Früherkennung genutzt werden (Klosterkötter et al. 2001). In der CER-Studie konnte gezeigt werden, dass bei Vorhandensein von mindestens einem Basissymptom der BSABS nach einer durchschnittlichen Follow-up-Periode von 9,6 Jahren eine Sensitivität von 0,98 und ein positiv-prädiktiver Wert (PPV) von 0,70 erreicht wurde. Die Spezifität lag bei 0,59 und der nega-

tiv-prädiktive Wert (NPV) bei 0,96. Das Fehlen von Basissymptomen schließt die Entwicklung einer späteren Erstmanifestation einer Psychose demnach zu 96% aus, aber die Falsch-Positiv-Rate ist mit 20% noch recht hoch (Klosterkötter et al., 2001). Des Weiteren konnten Klosterkötter et al. im Rahmen der CER-Studie zehn kognitiv-perzeptive Basissymptome mit einer positiven prädiktiven Stärke von mindestens 0,70 und einer Sensitivität von mindestens 0,25 herausarbeiten. Diese Basissymptome (BS) –auch bekannt als sog. COPER (*COgnitive PERceptive basic symptoms*)-Kriterien– sind erfüllt, wenn mindestens eines dieser zehn BS innerhalb der letzten drei Monate über mindestens eine Woche lang mehrfach auftritt und das erste Auftreten mindestens 12 Monate zurückliegt.

Zu diesen besonders prädiktiven Basissymptomen gehören:

- Gedankeninterferenz
- Zwangsähnliches Perseverieren
- Gedankendrängen/Gedankenjagen
- Gedankenblockierung
- Störung der rezeptiven Sprache
- Störung der Diskriminierung von Vorstellungen und Wahrnehmungen
- Eigenbeziehungstendenz
- Derealisation
- Optische Wahrnehmungsstörungen
- Akustische Wahrnehmungsstörungen

Neben der BSABS gibt es weitere BS-Erhebungsinstrumente wie das SPI-A (*Schizophrenia Proneness Instrument, Adult version*). Das SPI-A wurde von Schultze-Lutter et al. (2007a) entwickelt und enthält mit 40 Items weniger Items im Vergleich zu den 142 Einzelitems der BSABS, wodurch es praktikabler als die BSABS ist. Das SPI-A ermöglicht zudem eine Schweregradeinschätzung auf einer Rating-Skala von 1–6 (zitiert aus: Picker 2007). Für mittels SPI-A als prodromal getestete Personen wurden Übergangsraten in eine Psychose von 34,9% ermittelt (Schultze-Lutter 2007b). Im Screening der PREVENT-Studie (siehe Kapitel 1.2.8) wurde das SPI-A verwendet, um die Screening-Teilnehmer auf das Kriterium, *cognitive disturbances*“, genannt COGDIS (Schultze-Lutter 2006) zu testen (s. Aufstellung unten). Für

das COGDIS-Kriterium wurden Übergangsraten in eine Psychose von 23,9% in 12 Monaten und 22,4% innerhalb von 2 Jahren ermittelt.

COGDIS- Kriterien wiesen in der CER-Studie eine Sensitivität von 0,67 und Spezifität von 0,83, einen positiv prädiktiven Wert von 0,79 und negativ prädiktiven Wert von 0,72, eine Falschpositivrate von 8,8% und eine Falschnegativrate von 16,3 % auf und führten zu einer Übergangsrate von 79% innerhalb einer Follow-up-Periode von etwa zehn Jahren (Klosterkötter et al. 2011). Zu den COGDIS- Kriterien zählen 9 kognitive Basissymptome mit einer guten Spezifität bzw. prädiktiven Stärke, die zum Teil die o.g. COPER-Basissymptome enthalten.

Die COGDIS-Kriterien sind erfüllt, wenn mindestens zwei der unten aufgeführten neun BS auftreten, diese über den Zeitraum von mindestens einer Woche innerhalb der letzten 3 Monate mehrfach aufgetreten sind und vor mindestens 1 Jahr erstmalig begonnen haben.

COGDIS- Basissymptome:

- Unfähigkeit, die Aufmerksamkeit zu spalten
- Gedankeninterferenz
- Gedankendrängen/Gedankenjagen
- Gedankenblockierung
- Störungen der rezeptiven Sprache
- Störungen der expressiven Sprache
- Störung der Symbolerfassung
- Eigenbeziehungstendenz
- Fesselung durch Wahrnehmungsdetails.

1.2.7.2 Die Ultra-High-Risk-Kriterien

Die *Ultra-High-Risk*-Kriterien (kurz UHR-Kriterien) gehen auf die Melbournier Forschungsgruppe um McGorry und Phillips zurück (Phillips et al. 2000; Yung et al. 1998, 2003, 2004). Zu den UHR-Kriterien gehören APS (*Attenuierte Psychotische Symptome*), BLIPS (*Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms*) oder die Kombination aus den Risikofaktoren familiär erhöhtes Psychoserisiko oder schizotype Persönlichkeitsstörung beim Betroffenen

selbst mit gleichzeitigem Absinken im globalen Funktionsniveau. Das Absinken im globalen Funktionsniveau wird dabei über den sog. GAF Wert (GAF= *Global Assessment of Functioning* (Frances et al. 1994)) definiert. Ein Absinken des GAF-Werts um mindestens 30% geht als Risikokriterium mit ein.

Zu den APS (Attenuierte Psychotische Symptome) gehören abgeschwächte, einer akuten Psychose stark ähnelnde Symptome wie magisches Denken oder eigentümliche Vorstellungen, ungewöhnliche Wahrnehmungserlebnisse, eigenartige Denk- und Sprechweise, Beziehungsideen und paranoide Ideen. Laut Definition treten diese Symptome mehrfach über *mindestens eine Woche* auf mit einem SIPS (*Structured Interview for Prodromal Symptoms*)/SOPS (*Scale Of Prodromal Symptoms*)-Score (Miller et al. 2002;2003) von 3–5.

BLIPS (*Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms*) steht für vorübergehende, *nicht länger als eine Woche und nicht häufiger als zweimal pro Woche in einem Monat* bestehende, spontan remittierende psychotische Symptome wie Halluzinationen, Wahnideen und formale Denkstörungen. Der SIPS/SOPS-Score entspricht mit einem Wert von 6 dem einer akuten Psychose. Die Differenzierung zu der Diagnose einer akuten Psychose erfolgt hier über das Zeitkriterium (Symptome nicht länger als 7 Tage bei BLIPS).

Im Gegensatz zu den Risikokriterien, die sich über die Basissymptome definieren und schon im psychosefernen Prodrom auftreten, gilt das Auftreten von APS und/oder BLIPS als psychosenah und daher als besonders gut geeignet für eine kurzfristige Vorhersage des Übergangsrisikos in eine Psychose. Die Übergangsraten für die Entwicklung einer Psychose innerhalb von 12 Monaten variieren. In älteren Arbeiten lagen die Übergangsraten für die UHR-Kriterien durchschnittlich bei etwa 40% (Miller et al. 2002;Ruhrmann et al. 2003;Yung et al. 2003; 2007; 2008). In neueren Studien gibt es niedrigere Werte für die Übergangsraten nach UHR-Kriterien (Yung et al. 2007; 2008). In aktuellen Übersichtsarbeiten von Fusar-Poli wurden die Übergangsraten für „*High-risk*“-Individuen aus der Literatur der letzten Jahre berechnet. Hier ergaben sich Übergangsraten von 18% nach 6 Monaten Follow-up, 22% nach 1 Jahr, 29% nach 2 Jahren, 32% nach 3 Jahren und 36% nach über 3 Jahren Follow-up (Fusar-Poli et al. 2012;2013b). Insgesamt bilden die UHR-Kriterien international die am häufigsten angewandten Kriterien für die Diagnose eines Psychoserisikos bzw. eines Prodroms.

1999 entwickelte die Arbeitsgruppe um McGlashan und Miller ein zweiteiliges Instrument, mit dem gezielt die UHR-Kriterien erhoben werden können (Miller et al. 1999, 2002). Es handelt sich dabei um das SIPS (*Structured Interview for Prodromal Symptoms*) mit der da-

zugehörigen Skala für die Erfassung des Ausprägungsgrades der Symptomatik der SOPS (*Scale Of Prodromal Symptoms*). Im FEZ-Screening bedient man sich zur Erfassung der UHR-Kriterien des SIPS/SOPS und der SOFAS (Skala zur Erfassung des sozialen und beruflichen Funktionsniveaus). Das Absinken im globalen Funktionsniveau wird hier also nicht, wie häufig üblich, über den GAF-Wert bestimmt. Für die Übergangsraten nach SIPS/SOPS-Kriterien liegen Ergebnisse zwischen 13,5% nach einer zwölfmonatigen Follow-up-Periode (Simon&Umbricht 2010) und bis zu 57,1 % nach 24 Monaten vor (Miller et al. 2003).

Neben den SIPS/SOPS- Kriterien gibt es zur Erfassung der UHR-Kriterien unter anderem noch das Erhebungsinstrument CAARMS (*Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States*) (Yung et al. 2005). Mit CAARMS werden sowohl UHR-Kriterien als auch Basissymptome berücksichtigt. Übergangsraten in eine Psychose für Personen, die mittels CAARMS prodromal getestet wurden, variieren je nach Studie zwischen 29% nach 6 Monaten Follow-up (Lam et al. 2006), 16% nach 24 Monaten (Yung et al. 2008), 8,8 % nach 6 Monaten (Nelson et al. 2011) und 34,9% durchschnittlich nach einer 10-Jahres-Follow-up-Periode (Nelson et al. 2013).

In den Empfehlungen der kürzlich erschienenen “*EPA guidance on the early detection of clinical high risk states of psychoses*” (Schultze-Lutter et al. 2015) werden die gleichen Kriterien (entsprechende APS, BLIPS, BS), zum Screening von Hochrisiko-Personen (CHR = *Clinical High Risk*) empfohlen. Allerdings wird auch darauf hingewiesen, diese Kriterien nur bei Hilfesuchenden zu verwenden, die bereits Leidensdruck verspüren und möglichst bereits mindestens 18 Jahre alt sind, sowie die Anwendung trainierten Experten vorzubehalten. Das bisherige UHR-Kriterium „Kombination aus den Risikofaktoren familiär erhöhtes Psychoserisiko oder schizotype Persönlichkeitsstörung beim Betroffenen selbst mit gleichzeitigem Absinken im globalen Funktionsniveau“ allein (also ohne gleichzeitiges Vorhandensein der anderen CHR-Kriterien) sollte im Unterschied zum FEZ-Screening jedoch laut Schultze-Lutter et al. (2015) *nicht* mehr als klinischer Indikator für CHR genutzt werden.

1.2.8 Die PREVENT-Studie

Eine groß angelegte Früherkennungsstudie, die PREVENT-Studie, rekrutierte einen Teil ihrer Studienteilnehmer ebenfalls am Früherkennungszentrum für Psychosen (kurz: FEZ) an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Kliniken der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, LVR-Klinikum Düsseldorf. Die Vorgehensweise des Screenings der

vorliegenden Studie fand in Anlehnung an die der PREVENT-Studie statt. Deshalb möchte ich im Folgenden etwas ausführlicher auf die PREVENT-Studie eingehen.

Bei der PREVENT-Studie handelte es sich um eine multizentrische, randomisierte, (doppel-) blinde placebo-kontrollierte Studie zur Vorbeugung von psychotischen Erkrankungen bei Risikopersonen im Prodromalstadium (Bechdolf et al. 2011). Ziel der PREVENT-Studie war es, neue Erkenntnisse zur indizierten Prävention von Psychosen zu gewinnen. Die PREVENT-Studie wurde von der Klinik für Neurologie und Psychiatrie der Universitätsklinik Köln geleitet und fand von 2008–2012 in Zusammenarbeit mit Früherkennungszentren in Düsseldorf, Bonn, Aachen, Berlin, München und Göttingen statt. Sie wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert (siehe: Uniklinik Köln, Zentrum für Neurologie und Psychiatrie: *Prädiktion und Prävention – frühere Projekte*)¹. Die in PREVENT verwendeten Risikokriterien bestanden aus einer Kombination der UHR-Kriterien (UHR = *ultra-high-risk* (Phillips et al. 2000) und der 9 Basissymptome des COGDIS („*cognitive-disturbances*“)-Kriteriums, welche beide prospektiv auf ihre Vorhersagekraft für die Entwicklung einer psychotischen Erstmanifestation hin untersucht worden sind. Durch die Kombination beider Kriterien, entsprechend der *Close-in*-Strategie nach Bell (1992), sollte eine Abnahme der Falsch-Positiv-Rate erreicht werden.

In der PREVENT-Studie lag der Fokus auf der Untersuchung der Wirksamkeit und dem Vergleich von Kognitiver Verhaltenstherapie (KVT) und medikamentöser Behandlung. Hierzu wurden drei Therapie-Gruppen für die als prodromal getesteten Teilnehmer gebildet. Die erste Gruppe erhielt das Studienmedikament Aripiprazol in Kombination mit klinischem Management (CM), die zweite Teilnehmergruppe Placebo und CM, und die dritte Gruppe wurde mit kognitiver Verhaltenstherapie (KVT) behandelt.

Der Haupt-Outcome hieß „Übergang in die Psychose“. Die Kriterien für den Outcome „Übergang in die Psychose“ waren erfüllt, wenn ein Screening-Teilnehmer im SIPS/SOPS für eines der Items P1-P6 einen Schweregrad-Score ≥ 6 erreichte und die Symptome länger als 7 Tage überwiegend durchgehend vorhanden waren.

¹http://neurologie-psychiatrie.uk-koeln.de/psychiatrie-und-psychotherapie/forschung/arbeitsgruppen/Praediktion-und-Praevention/fruehere_projekte-fetz

1.2.9 Fragestellung der Arbeit

Dadurch, dass bisher nur wenige Arbeiten zu Nachuntersuchungen von Personen vorliegen, die sich an Früherkennungszentren wenden, aber als *nicht*-prodromal eingestuft werden, entstanden Schwierigkeiten bei der Abschätzung der Gütekriterien der Früherkennungsinstrumente, sowohl der Sensitivität und Spezifität, vor allem aber der Übergangsrate der als negativ Diagnostizierten bzw. der negativen prädiktiven Stärke.

Hauptfragestellung der vorliegenden Arbeit ist deshalb insbesondere, wie hoch die Übergangsrate (in eine Psychose) bei Personen ist, die im Früherkennungszentrum als negativ bzgl. eines erhöhten Psychoserisikos oder Vorliegen eines Prodromalstadiums diagnostiziert wurden. Da eine standardisierte Nachuntersuchung dieser Personengruppe nicht vorgesehen ist und daher nicht erfolgte, wurde das Vorliegen einer Psychose anhand von Routinedaten, die im Rahmen einer (möglichen) stationären psychiatrischen Behandlung am LVR-Klinikum Düsseldorf erhoben wurden, unter Berücksichtigung des dazwischen liegenden Zeitraumes eingeschätzt. Fand also zu einem späteren Zeitpunkt nach dem FEZ-Screening eine stationäre Behandlung in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Kliniken der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, LVR-Klinikum Düsseldorf statt, wurden die Daten aus diesem stationären Aufenthalt ausgewertet. Diese Daten umfassten im Wesentlichen die Behandlungs-/Entlass-Diagnose, den erhobenen psychopathologischen Befund (nach AMDP), sowie die verabreichte Medikation (insbesondere hochpotente Antipsychotika) aus der stationären Behandlung. Zum Vergleich wurde ebenfalls die Übergangsrate der als positiv, i.S.e. erhöhten Risikos/Prodroms Getesteten auf der Basis der entsprechenden Daten einer stattgefundenen stationären Behandlung bestimmt.

Weitere Teil-Fragestellungen waren:

- Charakterisierung der Stichprobe(n) und Vergleich der Teil-Stichproben (differenziert nach "prodromal"/"nicht-Prodromal"; "stationär behandelt"/"nicht stationär behandelt") hinsichtlich soziodemografischer (Alter, Geschlecht), behandlungsbezogener (Anteil der stationären Patienten, Diagnosen, Medikation) und psychopathologischer (AMDP-Befund) Variablen,
- Ermittlung (weiterer) diagnostischer/prognostischer Kennwerte (Sensitivität, Spezifität, positiv-prädiktiver Wert) auf der Basis verschiedener Annahmen/variierten Kriterien.

Für die Studie liegt ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf vor. Die Studie ist dort unter der Studiennummer: 5000 registriert.

Die für die Studie verwendeten Daten wurden von geschulten Screening-Ratern (Psychologen und Ärzten) im Rahmen des Erstkontakts im FEZ erhoben. Die Daten wurden entsprechend Datenschutzrichtlinien einer Anonymisierung unterzogen.

2 Patienten und Methodik

2.1 Das Untersuchungskollektiv

Das Untersuchungskollektiv besteht aus 138 Personen, die sich im Zeitraum vom 05.03.2008 bis zum 08.06.2010 im FEZ (Früherkennungszentrum zur Beratung und Hilfe bei erhöhtem psychischem Erkrankungsrisiko) der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Kliniken der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, LVR-Klinikum Düsseldorf vorstellten und auch in Hinblick auf eine mögliche Teilnahme an der PREVENT-Studie auf die Möglichkeit eines vorliegenden Prodromalstadiums getestet wurden. Die Personen wurden überwiegend von kooperierenden ambulanten psychiatrischen und neurologischen Facharztpraxen, sowie tagesklinischen psychiatrischen Einrichtungen, aus der hauseigenen ADHS-Sprechstunde und Institutsambulanz, aber auch aus der stationären Behandlung, von Beratungsstellen und schulpsychologischen Diensten überwiesen. Ein Teil des Stichprobenkollektivs kam eigeninitiativ zur FEZ-Beratung, und wurde zumeist über das sogenannte Awareness-Programm im Internet auf das Angebot aufmerksam.

Da aufgrund der Fragestellung vordergründig interessierte, mit welcher Wahrscheinlichkeit die Personen, die im Screening als *nicht*-prodromal eingestuft wurden, aber doch im Verlauf in eine Psychose übergangen, wurde die EDV-gestützte Krankenhausdokumentation daraufhin untersucht, wer von den 138 Screening-Teilnehmern später eine stationäre Behandlung im LVR-Klinikum Düsseldorf erfuhr, und ob in der Dokumentation dieser stationären Behandlung Hinweise auf den Outcome „Übergang in die Psychose“ zu finden waren.

2.2 Methodik

2.2.1 Aufbau der Datengewinnung

Die Daten für die vorliegende Arbeit wurden von mir zum einen aus den Screening-Unterlagen des FEZ und zum anderen aus Aktenrecherchen im EDV-Dokumentationssystem „KIS“ des LVR-Klinikums Düsseldorf erhoben.

Die Screening-Termine der untersuchten Teilnehmergruppe lagen zwischen dem 05.03.2008 und dem 08.06.2010. Hieraus ergibt sich ein unterschiedlich langer Katamnesezeitraum, der bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen ist.

Aus den Screening-Unterlagen wurden folgende Informationen gewonnen:

- Geschlecht
- Alter
- Screening-Datum (TT/MM/JJJJ)
- Verdachtsdiagnose Prodrom: ja / nein
- Falls Prodrom: Einschlusskriterien erfüllt oder nicht
- ICC (*Inclusion Criteria Checklist*) mit:
 - Basissymptomen inkl. Score
 - Attenuierten Positivsymptomen (APS) inkl. SOPS-Score
 - *Brief Limited Psychotic Symptoms* (BLIPS) inkl. SOPS-Score
 - Angabe zur evtl. vorhandenen deutlichen Minderung des Leistungs- und sozialem Funktionsniveau bei vorhandenem Risikoprofil
- Optionale Verdachtsdiagnose des Raters

(Hierbei handelt es sich um einen optional vom Rater rein subjektiv geäußerten Verdacht, welche psychiatrische Diagnose bei einem Screening Teilnehmer vorliegen könnte.)

Aus der Dokumentation im KIS stammen folgende Daten:

- Hat eine stationäre Behandlung in der Klinik stattgefunden? Und, wenn ja:
 - Wie viele stationäre Behandlungen fanden statt?
 - Wann fand die stationäre Behandlung statt (Datum)? Davon wurde abgeleitet, wie viele Tage zwischen dem Früherkennungs-Screening und der stationären Behandlung lagen.
 - Unter welcher ICD-10-Diagnose wurde der Patient stationär behandelt?
 - Fand eine antipsychotische Pharmakotherapie während der stationären Behandlung statt?
 - Wurden im psychopathologischen Befund (standardisiert erfasst nach AMDP) psychoserelevante Symptome genannt?

2.2.2 Aufbau des FEZ-Screenings

Damit nachvollziehbar wird, welche Erhebungsverfahren eingesetzt wurden und wie die Einstufung „prodromal“ versus „nicht prodromal“ bei der untersuchten Population zustande kam, folgt eine kurze Übersicht zum Screening-Prozedere, das in Anlehnung an das Vorgehen der PREVENT-Studie durchgeführt wurde.

Einschlusskriterien für die Studienteilnahme:

Die Einschlusskriterien der vorliegenden Studie sind an die der PREVENT-Studie (siehe (Bechdorf et al., 2011)) angelehnt und fordern, dass die Teilnehmer zwischen 18 und 49 Jahre alt sind und dass keine Substanzabhängigkeit, organische ZNS-Erkrankung, akute Eigen- oder Fremdgefährdung, antipsychotische Behandlung oder eine Psychose vorliegen.

Die geschulten Screening-Rater nutzen folgende standardisierte Erhebungsinstrumente:

Das SPI-A (= *Schizophrenia Proneness Instrument, Adult version*), um auf prädiktive Basis-symptome des COGDIS-Kriteriums, und das SIPS (*Structured Interview for Prodromal Symptoms*)/SOPS(= *Scale Of Prodromal Symptoms*), um bezüglich attenuierter psychotischer Symptome (APS), sowie BLIPS (*Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms*) zu untersuchen.

Um auf einen Abfall im globalem Funktionsniveau hin zu testen, wurde die SOFAS (= Skala zur Erfassung des sozialen und beruflichen Funktionsniveaus) verwendet (APA, 2000).

Außerdem wurde eine kurze psychiatrische und somatische Anamnese durchgeführt, um evtl. vorhandene Risikofaktoren (z.B.: Verwandter ersten Grades mit psychotischer Störung oder schizotype Persönlichkeitsstörung des Patienten selbst) zu erfassen.

SPI-A

Das SPI-A (*Schizophrenia Proneness Instrument, Adult version*) ist ein Instrument, das der Erhebung von prädiktiven Basissymptomen dient und eigens hierfür von Schultze-Lutter et al. entwickelt wurde (Schultze-Lutter et. al. 2007). Im Screening der Studie wird das SPI-A verwendet, um die Screening-Teilnehmer auf das COGDIS-Kriterium (Schultze-Lutter, 2006) zu testen. Dazu gehören neun kognitive Basissymptome (BS) mit einer guten Spezifität bzw. prädiktiven Stärke, die zum Teil die o.g. COPER-Basissymptome enthalten. Die COGDIS-Kriterien sind erfüllt, wenn zwei der folgenden BS seit mindestens drei Monaten und mit ei-

nem Score (Skala von 0-6 möglich) von mindestens drei bestehen und seit mindestens einem Jahr vorliegen.

- B1 Unfähigkeit, die Aufmerksamkeit zu spalten
- C2 Interferenz emotional neutraler Gedanken
- D3 Gedankenjagen, -drängen
- C3 Gedankenblockaden
- C4 Störung der rezeptiven Sprache
- C5 Störung der expressiven Sprache
- O3 Störung der Symbolerfassung, Konkretismus
- D4 Eigenbeziehungstendenzen
- O7 Fesselung, Bannung durch optische Wahrnehmungsdetails

SIPS/SOPS

Ein weiteres im Screening angewandtes Erhebungsinstrument ist das SIPS (*Structured Interview for Prodromal Symptoms*), mit dem gezielt die UHR-Kriterien APS (Attenuierte Positiv-Symptome) und BLIPS (*Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms*) erhoben werden können (Miller et al. 1999;2002). Zur Erfassung des Ausprägungsgrades der Symptomatik wird der SOPS-Score (*Scale Of Prodromal Symptoms*) bestimmt. Zur Unterscheidung zwischen APS, BLIPS und einer bereits bestehenden Psychose werden ein Zeitkriterium sowie der SOPS-Score herangezogen. Insgesamt existieren vier SIPS-Symptom-Kategorien mit verschiedenen Items: Die Positivsymptome (P), Negativsymptome (N), Desorganisierte Symptome (D) und allgemeine Symptome (G). Außerdem werden soziodemografische Daten erhoben und mittels GAF das soziale Funktionsniveau ermittelt. Um auf das Vorliegen eines Prodromalstadiums zu untersuchen, verwendet man hauptsächlich die Positivsymptom-Kategorie (P) mit den Items P1–P5. Der zugehörige SOPS-Score bietet eine Skalierung für den Schweregrad der vorhandenen Symptome an und reicht von 0 bis 6:

- 0 = nicht vorhanden
- 1 = fraglich vorhanden
- 2 = leicht
- 3 = mäßig
- 4 = mäßig schwer
- 5 = schwer, aber nicht psychotisch
- 6 = schwer und psychotisch

Im Screening des Düsseldorfer FEZ wurde nur auf die 5 Positivsymptome P1–P5 der SIPS/SOPS hin getestet. Um soziale Funktionseinbußen abzuschätzen, wurde nicht der GAF-Wert bestimmt, sondern stattdessen die SOFAS verwendet.

SOFAS

Mit der Skala zur Erfassung des sozialen und beruflichen Funktionsniveaus (SOFAS = *Social and Occupational Functioning Assessment Scale*) kann einer Person ein Wert zwischen 1 und 100 für ihre soziale oder berufliche Funktion zugeordnet werden. Der Wert 0 ist auch möglich; er wird vergeben, wenn die Informationen nicht ausreichen, um eine Zuordnung auf der Skala vorzunehmen. Ein Abfall des SOFAS-Wertes um mindestens 30% wird im Screening im Düsseldorfer FEZ, wenn er in Kombination mit einem bestehendem familiär erhöhtem Psychoserisiko oder einer schizotypen Persönlichkeitsstörung nach DSM-IV auftritt, als Risikofaktor für die Entwicklung einer Psychose benutzt.

2.2.3 Statistische Verfahren zur Datenauswertung und verwendete Software:

Zur statistischen Auswertung der erhobenen Daten wurde das Software-Programm SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*, Version 21.0) für Windows verwendet.

In der vorliegenden Arbeit wird anhand der erhobenen Daten des Untersuchungskollektivs die prädiktive Güte der Screening-Kriterien, wie sie auch in der PREVENT-Studie verwendet wurden, evaluiert. Als deskriptive Statistik werden bei kategorialen Daten Häufigkeiten und Prozentangaben angegeben. Bezüglich metrischer Daten werden die Mittelwerte und die Standardabweichung (SD) genannt. Im Anschluss an die Deskription erfolgen ggf. eine Signifikanzprüfung, die Berechnung der Übergangsraten in eine Psychose und die Schätzung von Spezifität, Sensitivität, positiv prädiktiven Wert (PPV) und negativ prädiktiven Wert (NPV). Zudem wurden die 95%-Konfidenzintervalle dieser Parameter mit Hilfe eines online-verfügbaren Java-Applets des Instituts für Biometrie und klinische Forschung der Universität Münster² berechnet.

Zu Beginn wurde das Signifikanzniveau α auf $p \leq 0,05$ festgelegt. Eine statistische Signifikanz liegt also vor, wenn der p-Wert kleiner gleich dem Wert 0,05 ist. Durch Festlegen des

²<http://campus.uni-muenster.de/fileadmin/einrichtung/imib/lehre/skripte/biomathe/bio/vierf.html>

Signifikanzniveau wird der Fehler 1. Art, nämlich die Nullhypothese fälschlicherweise abzulehnen, obwohl sie richtig ist, auf ein bestimmtes Maß begrenzt. Von einem Trend wird gesprochen, wenn p ein Wert zwischen $>0,05$ bis $0,10$ annimmt.

Für die Gruppenvergleiche in Bezug auf kategoriale Variablen wie Geschlecht, Status der Nachbehandlung, Einschätzung der Screening-Diagnose (prodromal/nicht-prodromal) und mutmaßliche ICD-10-Diagnose wurde als Signifikanztest der **Chi-Quadrat**-Test gewählt.

Für die Gruppenvergleiche stetiger Werte wie Alter der Teilnehmer, Anzahl der Basissymptome und der SIPS/SOPS-Score zum Screening-Zeitpunkt wurde der **t-Test** für unabhängige Stichproben verwendet.

SPSS gibt zu jedem t-Test das Ergebnis des **Levene-Tests**, der die Prüfung der Varianzgleichheit als Voraussetzung für die Verwendung der t-Tests darstellt, mit an. Bei der Verletzung dieser Voraussetzung wird der von SPSS ebenfalls angegebene adjustierte Wert verwendet.

2.2.4 Operationalisierung der Hypothesen

Um die Frage nach dem Outcome „Übergang in eine Psychose“ zu untersuchen, wurden lediglich die Daten der Screening-Teilnehmer, die in der KIS-Dokumentation vorlagen, bei denen also später eine stationäre Behandlung in der Klinik stattfand, detaillierter ausgewertet. So konnten für diese Gruppe die Sensitivität, Spezifität, der positive prädiktive Wert (PPV) und der negative prädiktive Wert (NPV) für die Kombinationen „Screening überschwellig ja/nein“ und „Übergang in eine Psychose ja/nein“ anhand der Vier-Felder-Tafel abgeschätzt werden. Dabei wird der Outcome „Übergang in die Psychose“ in der Gegenüberstellung der Personen, die beim Screening als *nicht* prodromal (negativer Test) eingestuft wurden, mit denen, die beim Screening *prodromal* waren (positiver Test), verglichen. In Bezug auf die Fragestellung interessiert besonders, wie hoch die Übergangsrate für die Personen ist, die im Screening als unterschwellig hinsichtlich einer Psychosegefährdung eingeschätzt wurden.

Um den Outcome „Übergang in die Psychose“ zu operationalisieren, wurden zuvor Indikatoren gebildet, um festzulegen, welche Personen anhand der vorliegenden Informationen aus der Dokumentation in der Nachbehandlung als psychotisch und damit als in die Psychose übergegangen gelten.

Folgende Variablen wurden mithilfe der Klinikdaten erhoben und zur Indikatorbildung herangezogen:

- Der psychopathologische Befund (AMDP-Kodierungen)
- Die ICD-10-Diagnosen der Nachbehandlung
- Einnahme von „hochpotenten“ Antipsychotika.

Indikatorbildung

a) Indikator: Psychotisch nach psychopathologischen (AMDP)-Befund:

Eine später stationär behandelte Person wurde der Gruppe „psychotisch nach psychopathologischen Befund“ zugeordnet, wenn Symptome der Tab. 1 „Psychotische-/Positivsymptome“ dokumentiert waren. War dies der Fall, wurde die Gesamtanzahl der Nennungen psychopathologischer (AMDP-)Befunde erfasst und ausgewertet.

Tabelle 1: Psychotische Symptome/Positivsymptome

Vorbeireden (23)	Verarmungswahn (43)
Gesperrt/Gedankenabreißen (24)	Hypochondrischer Wahn (44)
Inkohärent/zerfahren (25)	Größenwahn (45)
Wahngedanken (36)	Andere Wahninhalte (46)
Systematischer Wahn (37)	Stimmenhören (48)
Wahndynamik (38)	Andere akustische Halluzinationen (49)
Beziehungswahn (39)	Optische Halluzinationen (50)
Beeinträchtigungs-/Verfolgungswahn (40)	Körperhalluzinationen (51)
Eifersuchtswahn (41)	Geruchs-/Geschmackshalluzinationen (52)
Schuldwahn (42)	

Die Zahl in Klammern gibt die Item-Nummer im AMDP-Bogen an (Arbeitsgemeinschaft für Dokumentation und Methodik in der Psychiatrie e.V.)

b) Indikator: Psychotisch nach ICD-10-Diagnose(n) der stationären Behandlung(en):

In die Variable „psychotisch nach ICD-10-Diagnose“ (= Übergangskriterium) gingen stationär behandelte Personen ein, für die eine der folgenden ICD-10-Diagnosen dokumentiert war: F2x oder auch F32.3, F33.3, F30.2, F31.2, F31.5.

- F20.0 paranoide Schizophrenie
- F20.1 hebephrene Schizophrenie

- F20.2 katatone Schizophrenie
- F20.3 undifferenzierte Schizophrenie
- F20.4 postschizophrene Depression
- F20.5 schizophrenes Residuum
- F20.6 Schizophrenia simplex
- F20.8 sonstige Schizophrenie
- F21 Schizotype Störung
- F22 Anhaltende wahnhafte Störung
- F23 akute vorübergehende psychotische Störung
- F24 induzierte wahnhafte Störungen
- F25 schizoaffective Störungen
- F28 sonstige nichtorganische psychotische Störungen
- F29 nicht näher bezeichnete nichtorganische Störungen
- F32.3/F33.3 (Rezidivierende) depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode *mit* psychotischen Symptomen
- F30.2 Manie *mit* psychotischen Symptomen
- F31.2 Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode *mit* psychotischen Symptomen)
- F31.5 Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode *mit* psychotischen Symptomen

Bipolare Störungen ohne psychotische Symptome und F60.3x-Diagnosen (Emotional instabile Persönlichkeitsstörung) wurden als „grenzwertig psychotisch“ gewertet. In Anlehnung an die PREVENT-Studie wurden Personen, die eine Psychose bei begleitendem Drogenkonsum aufwiesen, separat aufgeführt. Auch organisch bedingte Psychosen, die ebenfalls ein Ausschlusskriterium darstellen, wurden nicht mit gewertet.

c) Indikator: Psychotisch nach Gabe mindestens eines „(hochpotenten)“ Antipsychotikums:

Anhand der Krankenhausdokumentation wurde ebenfalls erfasst, ob und wenn ja, welche Psychopharmaka in der stationären Behandlung verordnet wurden. Erhielt ein Patient mindestens eines der in der Liste (s. unten) aufgeführten Medikamente, wurde er der Gruppe „Psychotisch nach Gabe mind. eines (hochpotenten) Antipsychotikums“ zugeordnet. Dies geschah ebenfalls, wenn aus der Dokumentation hervorging, dass dem Patienten in der stationären Behandlung die Therapie mit einem der unten aufgeführten Medikamente empfohlen wurde, die Einnahme aber vom Patienten abgelehnt wurde.

- | | |
|---------------------------------------|----------------------|
| - Benperidol (hochpotent, klassisch) | - Olanzapin (atyp.) |
| - Haloperidol (hochpotent, klassisch) | - Quetiapin (atyp.) |
| - Sulpirid (niedrigpotent, klassisch) | - Risperidon (atyp.) |
| - Aripiprazol (atyp.) | - Sertindol (atyp.) |
| - Amisulprid (atyp.) | - Ziprasidon atyp.) |
| - Clozapin (atyp.) | - Zotepin (atyp.) |

d) Psychotisch in der Gesamtheit o.g. Kriterien: „psychotisch gesamt“

Auf der Basis der drei Einzelindikatoren für "Übergang in eine Psychose" wurde ein Gesamtkriterium erstellt. Zunächst war vorgesehen, das Vorliegen mindestens eines der drei Kriterien als Gesamt-Kriterium zu verwenden. Demnach hätte bei 52 der 72 Personen (72%) ein Übergang in eine Psychose stattgefunden, was als verhältnismäßig (zu) hoch angesehen wurde und deutlich über den Befunden anderer Studien liegt (vgl.: Klosterkötter et al. 2008;Schultze-Lutter et al. 2015).

Diese hohe Zahl kam insbesondere durch das Einzel-Kriterium "Einnahme hochpotenter Antipsychotika" zustande, was bei 37 Personen (51,4%) der Fall war. Es wurde deshalb entschieden, die beiden Kriterien "psychotisch nach psychopathologischen Befund" und "Einnahme hochpotenter Antipsychotika" in "und"- Kombination miteinander zu verbinden. Daraus resultierte das folgende "Gesamt-Kriterium":

Eine Person, die nach dem Screening später in der Klinik stationär behandelt wurde und dann entweder mit einer der o.g. Diagnosen behandelt wurde *oder* bei der der psychopathologische

Befund eine psychoserelevante Symptomatik (s. oben Tabelle1: Psychotische-/Positivsymptome) beschrieb *und* mindestens ein hochpotentes Antipsychotikum (siehe oben) angeordnet wurde, wird als „psychotisch-gesamt“ definiert.

Anhand dieser Variablen „psychotisch gesamt“ wurde der Outcome „Übergang in eine akute Psychose“ definiert.

Definition der Prognoseparameter:

Sensitivität, Spezifität sowie **positiver** und **negativer Vorhersagewert** geben die Güte eines Tests wieder. Dabei sind Sensitivität und Spezifität prävalenzunabhängige Parameter, positiver und negativer Vorhersagewert werden hingegen von der Prävalenz beeinflusst.

	diagnostischer Test		Summe
	positiv	negativ	
krank	a	b	a+b
gesund	c	d	c+d
Summe	a+c	b+d	n=a+b+c+d

Die **Sensitivität** ist die Wahrscheinlichkeit, mit der ein diagnostischer Test einen Kranken als krank diagnostiziert: **Sensitivität** = $a/(a + b)$

Die **Spezifität** ist die Wahrscheinlichkeit, mit der ein diagnostischer Test einen Gesunden als gesund einstuft: **Spezifität** = $d/(c + d)$

Die Vorhersagewerte geben die Wahrscheinlichkeit an, mit der die aus dem diagnostischen Test gefolgerte Entscheidung zum Vorliegen der Krankheit richtig ist.

Der **positive prädiktive Wert (PPV)** oder auch **positive Vorhersagewert** ist die Wahrscheinlichkeit, mit der die Krankheit bei positivem Testergebnis tatsächlich vorliegt: **PPV** = $a/(a + c)$

Der **negative prädiktive Wert (NPV)** oder auch **negative Vorhersagewert** ist die Wahrscheinlichkeit, mit der die untersuchte Person (Untersuchungseinheit) bei negativem Testergebnis tatsächlich gesund ist: **NPV** = $d/(b + d)$

3 Ergebnisse

3.1 Stichprobencharakteristika

Status stationäre Behandlung:

Für 138 Personen der Stichprobe wurde anhand der Aktenrecherche die Information gewonnen, ob nach dem Screening eine stationäre Behandlung im LVR-Klinikum Düsseldorf stattfand oder nicht. Von diesen 138 Personen wurde für 64 Personen (46%) keine Dokumentation im klinikeigenen EDV-System „KIS“ gefunden. Für über die Hälfte der Screening-Teilnehmer, nämlich für 74 (54 %) der 138 Screening-Teilnehmer, existiert mindestens eine im „KIS“ dokumentierte stationäre Behandlung innerhalb des Katamnesezeitraums (s. Tabelle 2). Folglich konnten die Behandlungsdaten von 74 (54%) der 138 Screening-Teilnehmer anhand der Klinikdokumentation der weiteren Aktenrecherche dienen, sodass dieser Teil der ehem. Screening-Teilnehmer über die spätere Klinik-Dokumentation auf Hinweise eines möglichen Übergangs in eine akute Psychose nachuntersucht werden konnte.

Tab. 2: Anzahl der Screening- Teilnehmer mit dokumentierter stationärer Behandlung
(Aktenrecherche im KIS-Dokumentationssystem des LVR-Klinikums Düsseldorf)

Status stationäre Behandlung	Anzahl der Personen	Prozent
Keine stationäre Behandlung	64	46 %
Dokumentierte stationäre Behandlung	74	54 %
Gesamtstichprobe	138	100 %

Tabelle 3: Angaben zur Stichprobe

Angaben zur Stichprobe	Gesamtstichprobe (n = 138)	Nachbehandelte (n = 74)	Nicht Nachbehandelte (n = 64)	p
Geschlechtsverteilung: Frauen n (%) Männer n (%)	48 (34,8 %) 90 (65,2 %)	21 (28,4 %) 53 (71,6 %)	27 (42,2 %) 37 (57,8 %)	0.09
Alter (Jahre): MW / SD	25,9 / 7,1	26,3 / 6,9	25,3 / 7,4	0.42
Optionale Screening-Verdachtsdiagnose nach ICD-10* Keine Angaben n (%) Angaben zur Diagnose insges. n (%)	37 (26,8 %) 101 (73,2 %)	20 (27 %) 54 (73 %)	17 (26,6 %) 47 (73,4 %)	0.95
Jeweils von den Pn mit Angaben: n (%) Andere als Fx-Diagnose Mindestens eine Fx-Verdachtsdiagnose	25 (24,8 %) 76 (75,3 %)	17 (31 %) 37 (69 %)	8 (17 %) 39 (83 %)	0.09
(Mehrfachnennungen möglich): F1x F2x F3x F4x F6x F9x	3 (3 %) 10 (9,9 %) 42 (41,6 %) 15 (14,9 %) 20 (19,8 %) 2 (2 %)	2 (3,7 %) 6 (11,1 %) 17 (31,5 %) 8 (14,8 %) 8 (14,8 %) 1 (1,9 %)	1 (2,1 %) 4 (8,5 %) 25 (53,2 %) 7 (14,9 %) 12 (25,5 %) 1 (2,1 %)	0.55 0.66 0.03 0.99 0.18 0.72
Screening-Status** n (%) Nicht-prodromal Prodromal V. a. Prodrom V. a. Psychose Bereits Übergang in Psychose Fehlende Angaben / unklar	79 (57,2 %) 36 (26,1 %) 8 (5,8 %) 1 (0,7 %) 12 (8,7 %) 2 (1,4 %)	38 (51,4 %) 21 (28,4 %) 5 (6,8 %) 1 (1,4 %) 8 (10,8 %) 1 (1,4 %)	41 (64,1 %) 15 (23,4 %) 3 (4,7 %) 0 (0,0 %) 4 (6,3 %) 1 (1,6 %)	0.59
Dauer-Screening bis zur 1. stationären Behandlung n (%) Bis 3 Monate Bis 6 Monate 6-12 Monate Über 12 Monate*** Fehlende Angaben		11 (15,3 %) 8 (11,1 %) 7 (9,7 %) 44 (61,1 %) 2 (2,8 %)		

* Optionale Verdachtsdiagnose des Raters: Optional vom Rater rein subjektiv geäußelter Verdacht, welche psychiatrische Diagnose bei einem Screening Teilnehmer vorliegen könnte.

** Erläuterungen zum Screening-Status: Anhand des Ergebnisses der Screening-Untersuchung wurden die Teilnehmer des Screenings durch die Rater folgenden Kategorien zugeordnet:

- Nicht-prodromal: Alle Screening-Teilnehmer, die die Screening-Kriterien für das Vorliegen eines Prodroms (s. oben: PREVENT-Studie, Kapitel 1.2.8.) nicht erfüllten und auch sonst keine eindeutigen Hinweise auf das Vorliegen eines Prodroms boten.
- Prodromal: Diese Teilnehmergruppe erfüllte die entsprechenden Prodrom-Kriterien und zudem alle Einschlusskriterien (s. oben) der Studie.
- V.a. Prodrom: Diesem Screening-Status wurden Teilnehmer zugeordnet, die die Prodrom-Kriterien *nicht voll* erfüllten, aber einzelne Hinweise auf ein Prodrom boten bzw. bei denen die Rater trotz nicht voll erfüllten Prodrom-Kriterien klinisch den V.a. ein vorliegendes Prodrom hatten.
- V.a. Psychose: Diesem Screening-Status wurden Teilnehmer zugeordnet, die die Psychose-Kriterien (s. folgend) *nicht voll* erfüllten, aber einzelne Hinweise auf eine Psychose boten bzw. bei denen die Rater trotz nicht voll erfüllter Psychose-Kriterien klinisch den V.a. einer vorliegenden Psychose hatten
- Bereits Übergang in eine Psychose: Ist der SOPS-Score ≥ 6 und sind die Symptome *länger als 7 Tage* überwiegend durchgehend vorhanden, so gilt der Screening-Teilnehmer als bereits in die akute Psychose übergegangen.

***Über 12 Monate: Die Dauer des Screenings bis zur stationären Behandlung lag zwischen 12 bis max. 40 Monaten.

Die Auswertung der Screening-Bögen ergab, dass sich unter den insgesamt 138 Screening-Teilnehmern, auf deren Daten sich diese Arbeit bezieht, 48 (34,8%) Frauen und 90 Männer (65,2%) befanden (vgl. Tab. 3).

Für 135 Personen der Screening-Teilnehmer lagen Angaben über das Geburtsdatum vor, für 3 Personen fehlten die Angaben. Das Alter wies eine Spannbreite von mindestens 17 Lebensjahren bis maximal zum 54 Jahren auf. Innerhalb der Stichprobe liegt der Mittelwert für das Alter bei 25,9 Jahren, der Median bei 24 Jahren, und die Standardabweichung beträgt 7,1.

Nach Aufteilung der Teilnehmer in Altersgruppen erkennt man deutlich, in welchem Altersbereich der Schwerpunkt liegt. Dies ist hier in der Gruppe der 18–25-Jährigen der Fall, in der sich 75 (54,3%) der Screening-Teilnehmer befinden. Weitere, aber niedrigere Schwerpunkte lagen mit 34 (24,6%) Teilnehmern in der Gruppe der 26–31-Jährigen und mit 18 (13%) Teilnehmern in der Gruppe der 32–38-Jährigen. Alle anderen Altersgruppen bildeten nur einen sehr kleinen Anteil von jeweils < 2,2 %.

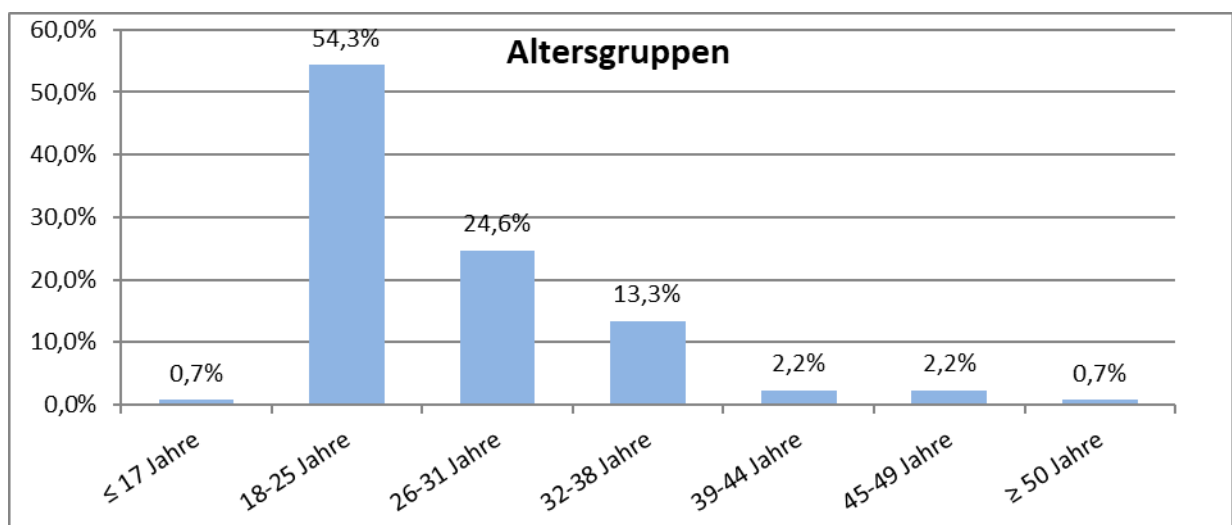


Abb. 4: Verteilung der Altersgruppen innerhalb der Screening-Teilnehmer (n = 135)

Für 101 Screening-Teilnehmer gab es eine Angabe, ob eine Verdachtsdiagnose des Raters zum Screening-Zeitpunkt vorlag. Am häufigsten kamen F1x-, F2x-, F3x-, F4x- und F6x-Verdachtsdiagnosen vor. Weitere Verdachtsdiagnosen kamen so selten unter den Teilnehmern vor, so dass sie hier nicht erwähnt werden. Generell waren Mehrfachnennungen möglich, da einem einzelnen Screening-Teilnehmer mehrere Verdachtsdiagnosen gleichzeitig zugeordnet werden konnten. Innerhalb der Gesamtstichprobe gab es 3 Nennungen für eine F1x-

Verdachtsdiagnose, 10 Nennungen für eine F2x-, 42 für eine F3x-, 15 für eine F4x-, 20 für eine F6x- und 2 Nennungen für eine F9x-Diagnose (siehe Tab. 3).

Wie aus Tabelle 3 hervorgeht, wurden 79 (57,2%) der 138 Screening-Teilnehmer zum Screening-Zeitpunkt von den Studien-Ratern als *nicht*-prodromal eingestuft. Für 36 (26,1%) Screening-Teilnehmer wurde ein positives Screening-Testergebnis ermittelt, sie wurden als *prodromal* eingeschätzt. Bei 8 Teilnehmern (5,8%) hielten die Rater das Vorliegen eines Prodromalstadiums subjektiv für eventuell möglich, aber es lag kein positives Screening-Ergebnis vor. Für 2 Screening-Teilnehmer (1,4%) blieb unklar, ob ein Prodromalstadium vorlag. Für 1 Person (0,7%) bestand Verdacht auf eine Psychose. Weitere 12 Teilnehmer (8,7%) erfüllten bereits zum Screening-Zeitpunkt die Kriterien für eine akute Psychose.

Von den 138 (100%) Screening-Teilnehmern war für 74 (54%) später eine stationäre Behandlung im klinikeigenen Dokumentationssystem dokumentiert.

Für den Großteil aller später stationär Behandelten, für 44 Personen (61,1%), verging ein Zeitraum von über 12 Monaten (bis maximal 40 Monate) vom Screening bis zur ersten stationären Nachbehandlung in der Klinik.

3.2 Vergleiche der Untersuchungsstichprobe und der Gesamtstichprobe

In diesem Abschnitt der Arbeit wird die Gesamtstichprobe der 138 Screening-Teilnehmer auf zwei voneinander unabhängige Gruppen aufgeteilt. In der 1. Gruppe finden sich die Screening-Teilnehmer wieder, die im Anschluss an das Screening zu einem späteren Zeitpunkt eine stationäre Behandlung in der Klinik erfuhren und weiter nachuntersucht werden konnten. Die 2. Gruppe wird von den Screening-Teilnehmern gebildet, die im Katamnesezeitraum keinen Eintrag im klinikeigenen Dokumentationssystem aufweisen, die also keine stationäre Behandlung in der Klinik erfuhren und somit nicht nachuntersucht werden konnten. Bevor mittels der Krankenhaus-Daten der 1. Gruppe auf die Validität des Screening-Inventars hin untersucht wurde, wurden beide Gruppen miteinander verglichen, um einen möglichen Unterschied feststellen zu können.

Gruppenvergleiche zur Geschlechtsverteilung:

Für den Gruppenvergleich bezüglich der Geschlechtsverteilung ergab die Signifikanzprüfung eine grenzwertige Signifikanz (2-seitig) von $p = 0.09$ ($\chi^2 = 2,885$; $df = 1$). Das Ergebnis ist also nicht signifikant, in beiden Gruppen ist das männliche Geschlecht häufiger als das weibliche vertreten, aber bei $p = 0.09$ liegt ein statistischer Trend zugunsten eines höheren Männeranteils

in der Gruppe der Nachbehandelten im Vergleich zur Gruppe der nicht nachbehandelten Screening-Teilnehmer (71,6%vs. 57,8% Männeranteil) vor.

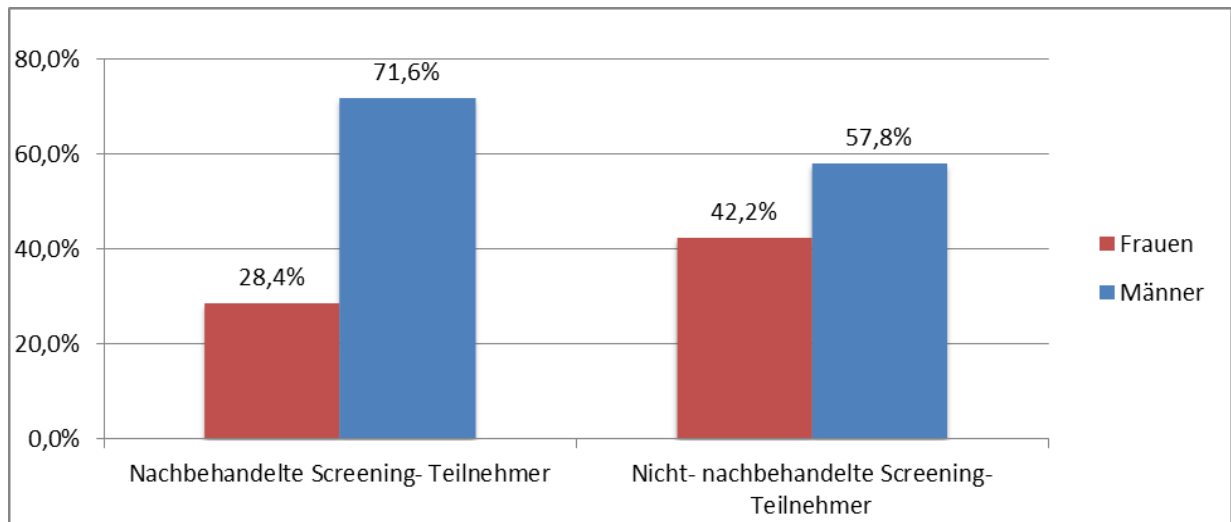


Abb. 5: Anzahl (n) der Männer und Frauen innerhalb der nachbehandelten Screening-Teilnehmer (n=74) und der nicht-nachbehandelten Screening-Teilnehmer (n=54). Ergebnis des Signifikanz-Tests $p = 0.09$.

Gruppenvergleiche für die Verteilung der Screening-Verdachtsdiagnosen:

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die Häufigkeiten und Gruppenvergleiche für die Rater-Verdachtsdiagnosen nach ICD-10 F1x, F2x, F3x, F4x und F6x vorgestellt. Weitere Rater-Verdachtsdiagnosen kamen so selten unter den Teilnehmern vor, dass sie hier nicht erwähnt werden. Die Signifikanz-Prüfung wurde dabei pro ICD-10-Kategorie vorgenommen.

Zu den Störungen nach ICD-10 F1x gehören psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen. F2x-Diagnosen beinhalten die Schizophrenie, schizotype und wahnhaftige Störungen. Affektive Störungen wie depressive, manische und bipolare Störungen findet man unter den F3x- Diagnosen. Zu den ICD-10 F4x-Diagnosen zählen die neurotische Störung, Belastungs- und somatoforme Störungen. F6x-Diagnosen umfassen die Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen.

Tabelle 3 kann man entnehmen, dass sich die beiden Gruppen hinsichtlich der Rater-Verdachtsdiagnosen lediglich bei den F3x-Diagnosen *signifikant* unterscheiden. In der Gruppe der später nicht-stationär Behandelten war der Anteil der Personen (53,2% vs. 31,5%), bei denen beim Screening der Rater V.a. eine F3x-Diagnose gestellt hat, höher ($p = 0.03$).

Gruppenvergleich zwischen später stationär Behandelten und nicht-stationär Behandelten hinsichtlich ihres Screening-Status:

Für 74 später stationär behandelte und 64 später nicht stationär behandelte Screening-Teilnehmer wurde die Verteilung des Screening-Status verglichen. Dabei gab es in den beiden Gruppen jeweils einen fehlenden Wert. Es traten zwar leichte Unterschiede im erwarteten Sinne (wonach die Nicht-Stationär-Behandelten weniger häufig „prodromal“ sowie „psychotisch“ waren), aber insgesamt zeigte der Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit $p = 0.59$ ein nicht-signifikantes Ergebnis, woraus zu schließen ist, dass sich die beiden Gruppen hinsichtlich des Kriteriums Screening-Status „Prodromal Ja vs. Nein“ nicht signifikant unterscheiden.

Gruppenvergleich bezüglich der Anzahl der Basissymptome:

Beim Vergleich der Mittelwerte (MW) des Gesamt-Scores der Basissymptome fällt auf, dass sich die beiden Gruppen signifikant unterscheiden. In der Gruppe der später stationär behandelten Screening-Teilnehmer hatten diese höhere Gesamt-Scores für Basissymptome (MW 6,4 vs. MW 2,5). Der t-Test für Mittelwertvergleiche liefert hierfür ein *signifikantes* Ergebnis: ($p = 0.006$). Die Standardabweichung (SD) beträgt für Nachbehandelte 7,8 vs. 4,1 bei den Nicht-Stationär-Behandelten.

Gruppenvergleich für den SIPS/SOPS-Gesamtscore:

Für den Mittelwert-Vergleich (MW) bezüglich des SIPS/SOPS-Gesamtscores innerhalb der Screening-Teilnehmer zeigte sich ein nicht signifikantes Ergebnis ($p = 0.65$), was bedeutet, dass kein überzufälliger MW-Unterschied (MW 3,5 Nachbehandelte vs. MW 3,1 Nicht-Nachbehandelte) für den APS/BLIPS-Score zwischen den Gruppen besteht. Die Standardabweichung (SD) beträgt für später stationär Behandelte 3,6 vs. 3,9 bei den nicht stationär Behandelten.

Zusammenfassend unterschieden sich die beiden Gruppen (stationär behandelte vs. nicht-stationär behandelte Screening-Teilnehmer) *signifikant* nur in 2 Items, nämlich Anzahl der Basissymptome und Rater-Verdachtsdiagnose: F3x.

3.3 Übergangsraten in die akute Psychose, Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV

Die folgenden statistischen Ergebnisse beziehen sich nur noch auf die 74 Screening-Teilnehmer, die später eine stationäre Behandlung in der Klinik erfuhren.

Übergang in die Psychose:

Für die insgesamt 74 ehemaligen Screening-Teilnehmer, für die eine stationäre Behandlung in der Klinik dokumentiert wurde, wurde überprüft, bei wie vielen ein Übergang in eine Psychose stattfand. Bei 2 der 74 Screening-Teilnehmer lagen diesbezüglich keine oder nur sehr ungenügende Angaben vor, sie sind deshalb in den folgenden Auswertungen nicht weiter berücksichtigt, sodass den folgenden Auswertungen eine Stichprobengröße von $n = 72$ Personen zugrunde liegt.

Von diesen 72 Personen (mit vorliegenden Daten aus einer der stationären Behandlungen) war bei 29 (40,3%) Teilnehmern das Kriterium „psychotisch gesamt“ (= Übergang in die Psychose) erfüllt, d.h. für sie war mindestens eine ICD-10-Diagnose mit psychotischer Störung (F2x, F30.2, F31.2, F31.5, F32.3, F33.3) *oder* ein psychoserelevanter psychopathologischer Befund *und* eine Antipsychotikum-Einnahme in der stationären Behandlung dokumentiert. Bei 43 Teilnehmern (58,7%) war das Gesamtkriterium für eine Psychose in der stationären Behandlung nicht erfüllt.

Der folgenden Tabelle 4 kann entnommen werden, wie hoch jeweils die Anzahl von Nachuntersuchten mit psychoserelevantem Befund, einer Antipsychotika-Einnahme oder einer ICD-10-Diagnose mit psychotischer Störung war, bezogen auf alle Nachuntersuchten.

Tab. 4: Anzahl der in der stationären Behandlung „psychotisch“ gewordenen, nachuntersuchten Teilnehmer (mindestens eine ICD-10-Diagnose mit psychotischer Störung *oder* psychoserelevanter Befund *und* Antipsychotika-Einnahme).

Nachuntersuchte mit validen Daten insgesamt	Übergang in die Psychose (Kriterium Fx od. PPB+AP erfüllt)	Kriterium ICD-10-Diagnose Fx	Kriterium psychopathologischer Befund	Kriterium Antipsychotika-Einnahme
n = 72 (100 %)	29 (40,3 %) n (%)	29 (40,3 %) n (%)	14 (19,4 %) n (%)	37 (51,4 %) n (%)

Insgesamt war bei 29 (40,3%) der 72 Nachuntersuchten das festgelegte Kriterium für den Übergang in eine Psychose (ICD-10-Diagnose mit psychotischer Störung *oder* ein psychoserelevanter psychopathologischer Befund *und* eine Antipsychotikum-Einnahme) erfüllt. Bei allen 29 Nachuntersuchten wurde eine psychoserelevante ICD-10-Diagnose dokumentiert. Nach weiterer Differenzierung des Outcomes (s.Tab. I im Anhang) hatte der Großteil mit 23 Personen (79,3%) eine schizophrene Psychose (ICD-10: F2x-Diagnose). Lediglich 6 Personen (20,7%) hatten eine affektive Psychose (ICD-10: F3x.3-Diagnose).

Für 14 Personen (19,4% der 72 Nachuntersuchten) war ein psychoserelevanter psychopathologischer Befund in der Dokumentation der stationären Behandlung zu finden und 37 Personen bekamen in der stationären Behandlung mindestens ein („hochpotentes“) Antipsychotikum verordnet. Bei 8 Personen wurden damit zwar Antipsychotika im Rahmen der Behandlung verabreicht, das Gesamtkriterium „Übergang in eine Psychose“ war jedoch nicht erfüllt.

Übergangsraten bezogen auf die Dauer, die zwischen dem Screening und der stationären Behandlung verging:

Wie aus Tabelle 5 ersichtlich ist, verging für den Großteil aller später stationär behandelten Screening-Teilnehmer, nämlich für 44 Personen (61,1%), ein Zeitraum von über 12 Monaten (bis max. 40 Monate) bis zur ersten stationären Nachbehandlung in der Klinik. 58,6 % der stationär Behandelten *mit* mindestens einem der „Psychose-Kriterien“ wurden nach über 12 Monaten, 20,7% nach bis zu 3 Monaten, 10,3% nach bis zu 6 Monaten und 10,3% nach 6–12 Monaten nachbehandelt. Die stationär Behandelten *ohne* Übergang in die Psychose kamen zu 62,8% nach über 12 Monaten (bis max. 40 Monaten) in die Klinik. Weitere 9,3 % von ihnen wurden zwischen 6–12 Monaten nach dem Screening nachbehandelt, 11,6% bis zu 6 Monate nach Screening und 11,6% nach bis zu 3 Monaten.

Tab. 5: Dauer (in Monaten) zwischen dem Screening und der späteren stationären Behandlung bezogen auf den Outcome „Übergang in die Psychose“

Dauer vom Screening bis zur stationären Behandlung	Alle Teilnehmer mit stationärer Behandlung n (%)	Mindestens 1 „Psychose-Kriterium“ erfüllt n (%)	Keine Psychose n (%)
Bis 3 Monate	11 (15,3%)	6 (20,7%)	5 (11,6%)
Bis 6 Monate	8 (11,1%)	3 (10,3%)	5 (11,6%)
6–12 Monate	7 (9,7%)	3 (10,3%)	4 (9,3%)
Über 12 Monate (bis max. 40 Monate)	44 (61,1%)	17 (58,6%)	27 (62,8%)
Fehlende Angabe	2 (2,8%)	0 (0 %)	2 (4,7%)
Insgesamt	72 (100%)	29 (100%)	43 (100%)

Im Mittel unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant in der Dauer bis zur (ersten) stationären Behandlung (Übergang Psychose: MW=453 Tage, SD=339; kein Übergang: MW=500 Tage, SD=325; $p=0.57$).

Übergangsraten in die Psychose in Abhängigkeit von dem Screening-Ergebnis („prodromal“ ja/nein). Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert (PPV) und negativ prädiktiver Wert (NPV) für die später stationär behandelten Screening-Teilnehmer:

Wie aus Tabelle 3 (s. oben S. 35) zur Verteilung der Prodromal-Einschätzung ("Screening-Status") ersichtlich, gibt es neben der eindeutigen "nicht-prodromal" sowie "prodromal"-Einschätzung verschiedene weniger eindeutige Kategorien ("V.a. Prodrom", "V.a. Psychose", "bereits Übergang in Psychose"), die je nach Vorgehen (enge vs. weite Definition; konservativ vs. nicht-konservativ) zu verschiedenen Gruppenzuordnungen führen können. Weiterhin gilt zu berücksichtigen, dass der Studie (und damit der Beurteilung der Prognosegüte) verschiedene Ein-/Ausschlusskriterien zugrunde lagen (s. Kapitel 2.2.2), die es ebenfalls zu berücksichtigen gilt.

So lag bei 3 der 72 Personen (4,2%) eine Vorbehandlung mit Antipsychotika vor, bei 2 Personen (2,8%) bestand ein Drogenabusus, und bei einer Person stand die Symptomatik (möglicherweise) im Zusammenhang mit organischen Ursachen (1,4%). Auch die Berücksichtigung dieser Kriterien hat Einfluss auf die Gruppenzusammensetzung und damit auf die Ausprägung der verschiedenen Parameter zur Einschätzung der Prognosegüte. Um eine hinreichend valide Einschätzung dieser Parameter zu gewährleisten, wurden deshalb verschiedene Gruppen-Zuordnungen (mit Variationen der jeweiligen Zuordnung der uneindeutigen Kategorien) sowie jeweils mit vs. ohne Berücksichtigung der Ein-/Ausschlusskriterien vorgenommen und hierfür die Prognose-Parameter bestimmt. Begonnen wurde mit der "weitesten" Definition (Prodromal-Kriterien erfüllt nach Befundlage, d.h. "V.a. prodromal" als "nicht erfüllt"; "prodromal" beinhaltet auch die bereits (vermeintlich) psychotischen Fälle; alle Personen gehen mit ein, unabhängig von den Ein-/Ausschlusskriterien) bis hin zur "engsten" Definition (Berücksichtigung nur der eindeutigen "prodromal"/"nicht-prodromal"-Fälle; Ausschluss nach Vorliegen der Ein-/Ausschlusskriterien). Sie werden im Folgenden ausführlich (s.u. Kreuztabellen) dargestellt. Die jeweiligen Zwischenstufen wurden ebenfalls vollzogen, ihre ausführliche Darstellung befindet sich im Anhang. Die jeweiligen Prognose-Parameter sind zusammenfassend in einer Übersichtstabelle (Tab. 6 und Tab.7) dargestellt.

Ergebnisse für die Prognoseparameter der vorliegenden Stichprobe:

- a) "Weiteste" Definition (Prodromal-Kriterien erfüllt nach Befundlage, d.h. "V.a. prodromal" als "nicht erfüllt"; "prodromal" beinhaltet auch die bereits vermeintlich psychotischen Fälle); alle Personen berücksichtigt unabhängig von den Ein-/Ausschlusskriterien.

Tab. 6: Übergangsraten nach Screening-Ergebnis „Weiteste Definition“

	Übergang Psychose	Kein Übergang	Alle Nachuntersuchten
Prodromal (weiteste Definition)	n = 15 Ze-%: 51,7	n = 14 Ze-%: 48,3	n = 29 PPV 51,7
Nicht-prodromal (weiteste Definition)	n = 14 Ze-%: 32,6	n = 29 Ze-%: 67,4	n = 43 NPV: 67,4
Gesamt	n = 29 Ze-%: 40,3	n = 43 Ze-%: 59,7	n = 72* ÜR = 40,3 %
	Sensitivität 51,7% (15/29)	Spezifität 67,4% (29/43)	Chi ² = 2,6; p = 0.10 Odds Ratio = 2,2; 95% KI: 0,84–5,84 (n.s.)

* n=72, da 1 = fehlend, 1 = unklar; Def.= Definition; Ze-%= Zeilen-%; PPV= Positiv-Prädiktiver Wert; NPV= Negativ-Prädiktiver Wert; ÜR= Übergangsrate.

- b) "Engste" Definition (Berücksichtigung nur der eindeutigen "prodromal"/"nicht-prodromal" Fälle; Ausschluss nach Vorliegen der Ein-/Ausschlusskriterien).

Tabelle 7: Übergangsraten nach Screening-Ergebnis „Engste Definition“

	Übergang Psychose	Kein Übergang	Alle Nachuntersuchten
Prodromal (engste Definition)	n = 7 Ze-%: 38,9	n = 11 Ze-%: 61,1	n = 18 PPV: 38,9
Nicht-Prodromal (engste Definition)	n = 11 Ze-%: 32,4	n = 23 Ze-%: 67,6	n = 34 NPV 67,6
Gesamt	n = 18 Ze-%: 34,6	n = 34 Ze-%: 65,4	n = 52* ÜR = 34,6%
	Sensitivität 38,9% (7/18)	Spezifität 67,6% (23/34)	Chi ² = 0,22; p= 0,64 Odds Ratio= 1,3; 95% KI:0,40-4,44 (n.s.)

* Def.= Definition; Ze-%= Zeilen-%; PPV= Positiv-Prädiktiver Wert; NPV= Negativ-Prädiktiver Wert;
ÜR= Übergangsrate;

In den beiden folgenden Tabellen 8 und 9 sind die jeweiligen Kennwerte je nach Berücksichtigung der Kriterien bzw. Stichprobenauswahl zusammengefasst. Zur Abschätzung der Güte der Kennwerte sind jeweils für die größte (n=72) und kleinste Stichprobe (n=52) die 95%-Konfidenzintervalle angegeben. Weiterhin wurden für die jeweiligen Parameter die Mittelwerte und Standardabweichungen (SDs) über die verschiedenen Stichprobenzusammensetzungen bestimmt.

- a) Alle Personen berücksichtigt, Ausschlusskriterien nicht berücksichtigt, Variationen der Prodromalkriterien (zugrundeliegende Kreuz-Tabellen. s. Anhang)

Tab. 8: Prognoseparameter unter Variation der Prodromalkriterien
(Ausschlusskriterien nicht berücksichtigt)

	n	ÜR "Ges." %	ÜR "P+" %	ÜR "P -" %	Sens %	Spez %	PPV %	NPV %
Ganz weit (95%-Konfidenzintervall)	72	40,3 (30,5- 53,2)	51,7 (32,5- 69,1)	32,6 (21,4- 49,5)	51,7 (32,5- 69,1)	67,4 (54,8- 82,9)	51,7 (32,5- 69,1)	67,4 (54,8- 82,9)
Weit 1 (alle ohne Psychose)	64	35,9	42,9	32,6	39,1	70,7	42,9	67,4
Weit 2 (alle ohne Psychose und V.a.)	63	36,5	45,0	32,6	39,1	72,5	45,0	67,4
Positiv (inkl. „evtl. Prodrom“; alle ohne Psychose und V.a.)	63	36,5	36,0	36,8	39,1	60,0	36,0	63,2
Sehr eng (nur eindeutig „Prodrom“ oder „kein Prodrom“, ohne Psychose und V.a.)	58	39,7	45,0	36,8	39,1	68,6	45,0	63,2
(Arithmetischer) MW		37,8	44,1	34,3	41,6	67,8	44,1	65,7

Die Prüfung auf statistische Signifikanz (Chi², Odds Ratio) ergab für alle Kreuztabellen $p > 0.05$;
n= Anzahl; "ÜR"=Übergangsrate; "Ges"= Gesamt; "P+"= vorhandenes Prodrom; "P-"= nicht vorhandenes Pro-
drom; Sens= Sensitivität. Spez= Spezifität. PPV= Positiv-Prädiktiver Wert; NPV= Negativ-Prädiktiver Wert;.
MW= Mittelwert.

- b) *Berücksichtigung der Ein-/Ausschlusskriterien (Ausschluss von Personen mit antipsychotischer Behandlung in der Vorgeschichte, mit Drogenabusus, mit möglichen organischen Ursachen) und Variation der Prodromal-Kriterien:

Tabelle 9: Prognoseparameter unter Variation der Prodromalkriterien
(Ausschlusskriterien berücksichtigt)

	n	ÜR "Ges" %	ÜR "P+" %	ÜR "P -" %	Sens %	Spez %	PPV %	NPV %
Ganz weit (alle*)	66	37,9	50,0	28,9	56,0	65,9	50,0	71,1
Weit 1 (alle* ohne Psychose)	57	31,6	36,8	28,9	38,9	69,2	36,8	71,1
Weit 2 (alle* ohne Psychose und V.a.)	56	32,1	38,9	28,9	38,9	71,1	38,9	71,1
Positiv (inkl. „evtl. Prodrom“; alle* ohne Psychose und V.a.)	56	32,1	31,8	32,4	38,9	60,5	31,8	67,6
Sehr eng (nur eindeutig „Prodrom“ oder „kein Prodrom“, ohne Psychose und V.a.) (95%-Konfidenzintervall)	52	34,6 (24,0- 49,9)	38,9 (17,3- 62,2)	32,4 (17,4- 49,5)	38,9 (17,3- 62,2)	67,6 (49,5- 81,3)	38,9 (17,3- 62,2)	67,6 (49,5- 81,3)
(Arithmetischer) MW		33,7	39,3	30,3	42,3	66,9	39,3	69,7

Die Prüfung auf statistische Signifikanz (Chi², Odds Ratio) ergab für alle Kreuztabellen $p > 0.05$;
n= Anzahl; "ÜR"= Übergangsrate; "Ges"= Gesamt; "P+"= vorhandenes Prodrom; "P-"= nicht vorhandenes Prodrom; Sens= Sensitivität. Spez= Spezifität; PPV= Positiv-Prädiktiver Wert; NPV= Negativ-Prädiktiver Wert; MW= Mittelwert.

"alle*": ohne Pn, die Ausschlusskriterien der Studie erfüllten.

a) + b): In der folgenden Tabelle (Tab. 10) sind die Mittelwerte und Standardabweichungen sowie der Standardfehler über alle Variationen der beiden vorhergehenden Tabellen dargestellt:

Tab. 10: Mittelwerte und Standardabweichungen sowie Standardfehler über alle Variationen der Tabellen 8 und 9

	ÜR "Ges." %	ÜR "P+" %	ÜR "P-" %	Sens %	Spez %	PPV %	NPV %
(Arithmetischer) MW	35,7	41,7	32,3	42,0	67,4	41,7	67,7
SD	3,1	6,3	2,9	6,3	4,2	6,3	2,9
Standardfehler (SD/Wurzel(n))	1,0	2,0	0,9	2,0	1,3	2,0	0,9

"ÜR"=Übergangsrate; "Ges"= Gesamt; "P+"= vorhandenes Prodrom; "P-"= nicht vorhandenes Prodrom; Sens= Sensitivität. Spez= Spezifität; PPV= Positiv-Prädiktiver Wert; NPV= Negativ-Prädiktiver Wert; MW= Mittelwert; SD= Standardabweichung

Wie aus den Tabellen 8 und 9 ersichtlich, variieren die jeweiligen Prognose-Parameter in Abhängigkeit von den jeweiligen engeren oder weiteren Kategorienfestlegung bzw. von der Berücksichtigung der Ein-/Ausschlussparameter eher geringfügig in einer Bandbreite von 10–15%. Die berechneten Standard-Abweichungen (SDs) liegen zwischen 2,9 und 6,3. Allerdings sind die Konfidenzintervalle aufgrund der Stichprobengröße mit 20 bis 30 Prozent-Einheiten recht erheblich. Die Signifikanz-Prüfung ergab für alle einzelnen Kreuztabellen jeweils keine signifikanten Ergebnisse (s. auch Anhang: Tab. 1a–5a, 1b–5b).

Basierend auf dem arithmetischen Mittel über alle Variationsbedingungen liegt die Übergangsrate bezogen auf die Gesamtstichprobe bei 35,7%. Innerhalb der Gruppe der als "prodromal" Eingeschätzten liegt sie bei etwa 41,7% und bei den als "nicht-prodromal" Eingestufteten bei 32,3% (entsprechend der PPV bei 41,7% und der NPV bei 67,7%). Für die Sensitivität ergibt sich ein Wert von 42%, für die Spezifität von 67,4%.

Für die Fragestellung der vorliegenden Arbeit ist besonders der Vergleich der Übergangsraten der Personen *mit* Prodromal-Symptomen (im Mittel 41,7%) vs. *ohne* (32,3%) von Bedeutung. Die Signifikanz-Prüfung auf der Basis der einzelnen Kreuztabellen (s. Anhang) fiel nicht signifikant aus. Weiterhin ergeben sich eine absolute (Risiko-) Differenz von 9,4, sowie ein Risiko-Verhältnis (*Risk Ratio*/RR) von 1,3. Damit ergäbe sich für die Personen mit Prodromal-Symptomatik ein 1,3-fach erhöhtes Risiko in eine Psychose überzugehen, verglichen mit einer Inanspruchnahme-Population hilfesuchender Personen ohne Vorliegen der Prodromal-Symptomatik nach den vorliegenden Kriterien.

4 Diskussion

Wie in vielen anderen Bereichen der Medizin, kam es auch bei psychischen Erkrankungen, insbesondere auf dem Gebiet der Psychosen, vermehrt dazu, den Forschungsschwerpunkt von einem rein kurativen Ansatz auf die Früherkennung und Prävention zu erweitern. Dies geht vor allem auf die Idee zurück, bereits die Prodromalphase als Ansatzpunkt der Prävention nutzen zu können, um einen möglichen verzögerten Behandlungsbeginn mit weitreichenden negativen Krankheitsfolgen zu verhindern. Grundlage für den Einsatz von Präventionsmaßnahmen sind valide Früherkennungsinventare, u.a. um den Anteil der Behandlung „Falsch-Positiver“ möglichst gering zu halten und gleichzeitig möglichst wenige „Falsch-Negative“ unbehandelt zu lassen. Obwohl sich in den letzten 20 Jahren bereits viele Forschungsgruppen damit befasst haben, bleibt die sichere Identifikation von Risikopersonen in der Prodromalphase weiterhin schwierig, gerade auch, weil in der frühen Prodromalphase meist unspezifische Symptome vorherrschen. In den derzeit bekannten Untersuchungen zur prädiktiven Güte der Früherkennungsinstrumente (eine Auswahl in folgender Übersichtsarbeit: Daneault et al. 2013) wurde bisher oftmals die Nachuntersuchung der Personen, die sich in den Früherkennungszentren vorstellten, aber zum Untersuchungszeitpunkt *kein* erhöhtes Psychoserisiko zeigten (= Prodrom-Kriterien nicht erfüllt), vernachlässigt. Meist wurden im Follow-up lediglich die als prodromal eingestuft Personen nachuntersucht, wodurch besonders für Aussagen zur Spezifität und negativ prädiktivem Wert Einschränkungen entstanden. An diesem Punkt besteht noch Forschungsbedarf, um aussagekräftigere Ergebnisse zur prädiktiven Güte der verwendeten Früherkennungskriterien leisten zu können.

Die vorliegende Arbeit setzt hier an, indem die gesamte FEZ-Inanspruchnahmepopulation, also auch die als *nicht*-prodromal getesteten Personen, katamnestisch nachuntersucht wurden. Dazu wurde auf der Basis der EDV-gestützten Dokumentation des LVR-Klinikums Düsseldorf, an dem das FEZ angesiedelt ist, überprüft, welche Personen des FEZ später in stationärer Behandlung waren. Auf der Basis der Unterlagen dieser stationären Behandlung(en) wurden die Personen danach eingeteilt, ob ein Übergang in eine Psychose stattgefunden hat. Diese Einteilung erfolgte anhand dreier Indikatorkriterien: der Behandlungsdiagnose, dem psychopathologischen Befund, sowie der verabreichten antipsychotischen Medikation. Anhand dieser Daten und der sich ergebenden Vier-Felder-Matrix (Prodromal ja/nein; Übergang ja/nein) konnten die gängigen Diagnose- bzw. Prognose-Indizes (Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV) bestimmt werden.

Übergangsraten

Zunächst war in dieser Arbeit bei 29 der 72 nachbehandelten Screening-Teilnehmer das hier verwendete Kriterium für den Übergang in eine Psychose während einer/oder mehrerer später stattgehabten stationären Behandlungen erfüllt. Die Übergangsrate lag somit insgesamt bei 40,3% wobei für den Großteil (61,1%) das Follow-up über 12 Monate (bis max. 40 Monate) betrug. Da die Kriterien-Festlegung für "prodromal (ja/nein)" in der hier durchgeführten Untersuchung Variationsmöglichkeiten beinhaltete und auch die Berücksichtigung der verschiedenen Ein-/Ausschlusskriterien eine variable Stichprobenzusammensetzung bedingte, wurden diese Variationsmöglichkeiten systematisch durchgeführt. Auf der Basis der jeweils resultierenden Vier-Felder-Tafel wurden die Übergangsraten und prognostischen Kennwerte bestimmt, und der pro Prognose-Parameter berechnete (arithmetische) Mittelwert wurde als Schätzwert herangezogen. Dabei zeigte sich, dass sich die Parameter je nach Kriterien / Stichprobendefinition nur geringfügig unterschieden und somit als repräsentativ angesehen werden können. Auf Basis dieser Schätzprozedur ergab sich eine Gesamt-Übergangsrate von 35,7% (SD=3,1). Dabei lag die Schätzung für die Übergangsrate nur für die als prodromal Getesteten bei 41,7% (SD=6,3), wohingegen die Übergangsrate für die als negativ getesteten Teilnehmer mit 32,3% (SD=2,9) niedriger ausfiel.

Die Übergangsrate der „prodromalen“ Screening-Teilnehmer liegt in der vorliegenden Arbeit mit rund 40% im oberen Bereich, verglichen mit den Ergebnissen anderer Studien (Miller et al. 2003; Cannon et al. 2008; Young et al. 2008; Woods et al. 2009; Bechdolf et al. 2010; Ruhrmann et al. 2010; Nelson et al. 2011; Ziermans et al. 2011; Fusar-Poli et al. 2012; Nelson et al. 2013).

Vor allem in den älteren Früherkennungsstudien liegt die Übergangsrate auch bei etwa 40% (Miller et al. 2002; Ruhrmann et al. 2003; Young et al. 2003; Klosterkötter 2008; McGorry et al. 2009). Dazu passt das Ergebnis von Fusar-Poli et al. (2012), in welchem beim Vergleich verschiedener Studien zu Übergangsraten in eine Psychose ein signifikanter Unterschied je nach Publikationsjahr (1996–2011) bestand (dabei signifikant reduzierte Übergangsraten für die zuletzt veröffentlichten Studien mit $p = 0.001$).

In der EPOS-Studie (*European Prediction Of Psychosis Study*) bediente man sich mit der Kombination aus UHR-Kriterien und COGDIS-Basisssymptomen derselben Prodrom-Kriterien wie in der vorliegenden Arbeit. Für die „Prodromalen“ der EPOS-Studie wird eine Übergangsrate in die Psychose von 14% nach 12 Monaten und 19% nach 18 Monaten benannt

(Ruhrmann et al. 2010). Da die Prodrom-Kriterien der vorliegenden Arbeit mit denen der EPOS-Studie weitgehend übereinstimmen, sind diese Raten annähernd mit den Übergangsraten dieser Arbeit, aber nur für die „Prodromalen“ Screening-Teilnehmer des FEZ vergleichbar. In der hier vorliegenden Arbeit wurde eine Übergangsrate für die „Prodromalen“ von 41,7% ermittelt, also deutlich höher als in der EPOS-Studie. Die Definition des Übergangskriteriums unterscheidet sich jedoch zwischen beiden Arbeiten.

Es existiert eine Metaanalyse von Fusar-Poli, die erstmals Übergangsraten aus veröffentlichten Arbeiten (insgesamt 27 Studien, zusammengefasst 2502 „High-risk“-Personen) auf eine durchschnittliche Übergangsrate hin untersuchte (Fusar-Poli et al. 2012). In dieser Metaanalyse liegt die durchschnittliche Übergangsrate (ÜR) bei 21,7% nach 12 Monaten. Sie stieg mit zunehmenden Follow-up an (17,7% ÜR nach 6 Monaten, 21,7% ÜR nach 12 Monaten, 26,9% nach 18 Monaten, 29,1% nach 24 Monaten, 29,2% nach 31 Monaten, 31,5% nach 36 Monaten und 35,8% nach ≥ 36 Monaten). Dabei wurden in o.g. Arbeit signifikante (Moderator)-Effekte für Alter der Teilnehmer ($p < 0.01$), Publikationsjahr ($p < 0.01$), verwendete Kriterien für die Definition des „HR (high risk) State“ (UHR, BS, oder Kombination UHR+BS) und Übergangs-Kriterien (kein Unterschied zwischen Definition über SIPS vs. CAARMS, aber große Varianz, wenn der Übergang in die Psychose über die Standard-Klassifikationen ICD-10 oder DSM vorgenommen worden war), gefunden. Fusar-Poli et al. (2013b) stellten auch in einer späteren Studie erneut fest, dass die Ergebnisse für die Übergangsraten zwischen den verschiedenen Studien eine signifikant hohe Heterogenität zeigten ($p < .001$). In den dort untersuchten Studien wurden zum Screening auf ein „High-Risk-state“ –wie auch hier im Screening in Anlehnung an die PREVENT-Studie – hauptsächlich 2 Ansätze, das UHR- und das Basis-Symptom-Konzept, verwendet.

Auch Schultze-Lutter et. al (2015) weisen in Bezug auf die EPA-(*European Psychiatric Association*) Leitlinie zur Früherkennung des „*clinical high risk states of psychoses*“ auf eine vorhandene Heterogenität bei Übergangsraten hin.

Es gibt kaum vergleichbare Studien, die – wie in der hier vorliegenden Arbeit – den Outcome „Übergang in eine Psychose“ weiter differenzieren. Die Studien von Fusar-Poli et al. (2013a) und Woods et al. (2009) zählen zu den wenigen, die beim Outcome „Übergang in eine Psychose“ genauer unterscheiden, nämlich ob es sich um eine affektive oder eine schizophrenieforme Psychose handelt. Bei Fusar-Poli entwickelten 26% der sog. High-Risk-Personen später eine Psychose, wovon 73% schizophrene Psychosen waren und 11% affektive Psychosen (Follow-up 2,35 Jahre). In der Studie von Woods et al. (2009) hatten die später in eine Psy-

chose Übergegangenen der Prodromalen zu 55,9 % eine Psychose aus dem Schizophrenie-Spektrum und etwa 10% eine affektive Psychose (restliche nicht näher bezeichnete Psychose). Diese Ergebnisse entsprechen weitgehend denen der vorliegenden Arbeit. Hier wurde für 29 (40,3%) Personen der 72 Nachbehandelten ein Übergang in die Psychose detektiert, wovon 23 Personen (79,3%) eine schizophrene Psychose und 6 Personen (20,7%) eine affektive Psychose hatten (s. Tabellen im Anhang).

Es fällt auf, dass auch für die *nicht*-prodromalen Screening-Teilnehmer eine hohe Übergangsrate von 32,2% ermittelt wurde. Beim Vergleich der Übergangsraten der Personen *mit* Prodromal-Symptomen (im Mittel 41,7%) vs. *ohne* (32,3%) war das Ergebnis der Signifikanzprüfung auf der Basis der einzelnen Kreuztabellen (s. Anhang) bei allen *nicht* signifikant.

Weiterhin ergab sich ein Risiko-Verhältnis (Risk Ratio/RR) von 1,3. Damit ergäbe sich für die Personen mit Prodromal-Symptomatik ein 1,3-fach erhöhtes Risiko, in eine Psychose überzugehen, verglichen mit einer Inanspruchnahme-Population hilfeschender Personen ohne Vorliegen der Prodromal-Symptomatik nach den vorliegenden Kriterien. Demnach scheinen die Unterschiede (*nicht*-prodromale Screening-Teilnehmer vs. prodromale Screening-Teilnehmer) – entgegen den Erwartungen – nicht so gravierend. Dies widerspricht den Ergebnissen von zwei kürzlich erschienenen Arbeiten (Fusar-Poli et al. 2015; Webb et al. 2015). In der Arbeit von Webb et al. gab es einen signifikanten Unterschied der Übergangsraten: CHR+ (= *clinical High Risk*)-Patienten wiesen eine Übergangsrate in eine Psychose von 19,6% auf vs. 1,8% bei HSC (= *help-seeking comparison group*). Bei Fusar-Poli et al. lag die Übergangsrate für CHR+ Personen bei 26% vs. 1,56 % bei den CHR-neg. getesteten Personen. In diesem Zusammenhang ist auch das Ergebnis für den auf den Screening-Status (prodromal vs. nicht-prodromal) bezogenen Gruppenvergleich (s. Tab. 3, Kapitel 3.1.: Stichprobencharakteristika) interessant. Dabei fällt auf, dass sich auch die beiden Gruppen (später stationär Behandelte vs. nicht-stationär Behandelte) hinsichtlich des Screening-Ergebnisses (prodromal ja/nein), entgegen den Erwartungen, nicht signifikant ($p=0.59$) unterschieden. Erwartungsgemäß wäre man jedoch davon ausgegangen, dass ein positives Screening-Ergebnis bei den später stationär behandelten Personen häufiger zutreffen würde. Doch laut Ergebnis benötigten auch viele Screening-Teilnehmer mit negativem Screening-Ergebnis im Verlauf eine stationäre Behandlung in der Klinik. Dieses Ergebnis lässt den Verdacht aufkommen, dass möglicherweise der Großteil aller Screening-Teilnehmer (= sowohl Prodrom-positiv als auch Prodrom-negativ) bereits beim Screening einen krankheitsrelevanten Leidensdruck verspürten und deshalb das Früherkennungszentrum aufsuchten.

Gründe dafür, warum die Übergangsraten hier so stark von denen anderer Studien abweichen, könnten sein, dass es für die Teilnehmer der vorliegenden Arbeit z.T. (bei möglichen Einschluss in die PREVENT-Studie) eine Intervention (Aripiprazol, CM, kognitive VT, Placebo) gab. Allerdings hätte dies nur Einfluss auf die prodrom-positiv getesteten Screening-Teilnehmer gehabt, die nachher auch an der PREVENT-Studie teilnahmen.

Das würde daher keine Erklärung dafür bieten, warum insbesondere die Übergangsrate für die prodrom-negativ getesteten Screening-Teilnehmer recht hoch ausfiel und von den Übergangsraten anderer Studien abweicht. Zudem konnte für die zum Vergleich herangezogenen Studien anhand der Literatur größtenteils nicht gefunden werden, ob es dort ebenfalls Interventionen gab, die die Übergangsraten verzerrt haben könnten.

Durch möglichen Einschluss in eine andere Studie könnte es sein, dass prodrom-positiv Getestete dadurch später weniger häufig einer stationären Behandlung in der Klinik bedurften. Sollten sie eine Studien-Intervention erfahren haben, könnte dies zusätzlich deren Übergangsrate im Sinne einer erfolgreichen Intervention beeinflusst und gesenkt haben. Allerdings unterscheiden sich die Personen mit vs. ohne Nachbehandlung in der Klinik nicht (signifikant) in Bezug auf das Screening-Ergebnis Prodromal-Positiv vs. -Negativ.

Ein weiterer wichtiger Punkt liegt darin, dass man bei den Nachuntersuchten (dies betrifft sowohl die prodrom-positiv als auch die prodrom-negativ getesteten Screening-Teilnehmer) der vorliegenden Arbeit davon ausgehen muss, dass es sich hierbei – bezogen auf die untersuchte Störung (Psychose) – bereits um ein schwerer krankes Sample als in anderen Studien gehandelt hat. Schließlich waren die Nachuntersuchten der vorliegenden Arbeit alle in stationärer Behandlung (Datenauswertung aus der Klinikdokumentation des LVR-Klinikums Düsseldorf), wohingegen in den zum Vergleich herangezogenen anderen Früherkennungsstudien die Nachuntersuchten keine stationären Patienten waren. Dadurch, dass in der vorliegenden Arbeit lediglich stationär behandelte Patienten auf den Outcome hin nachuntersucht wurden, wurde eine Negativ-Auswahl getroffen und das Ergebnis damit vermutlich in Richtung einer höheren Wahrscheinlichkeit des Übergangs in die Psychose beeinflusst.

Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV

Aus den Werten der Tab. 8 und 9 wurde eine **Sensitivität** von 42,0% (SD 6,3; Standardfehler 2,01), eine **Spezifität** von 67,4% (SD 4,2; Standardfehler 1,33) sowie ein **positiv-prädiktiver Wert** von 41,7 (SD 6,3; Standardfehler 2,01) und ein **negativ-prädiktiver Wert** von 67,7 (SD 2,9; Standardfehler 0,91) ermittelt (s. Tab. 10, S.48).

Eine in Bezug auf die Prodrom-Kriterien (COGDIS+UHR) vergleichbare Studie, die EPOS-Studie, zeigte Ergebnisse von 0.42 für die Sensitivität, 0.98 für die Spezifität, 0.83 für den PPV, sowie 0.87 für den NPV (Ruhrmann et al. 2010). Diese Werte sind (bis auf den Wert für die Sensitivität) für die FEZ-Screening-Teilnehmer der vorliegenden Arbeit wesentlich niedriger ausgefallen.

Es existiert eine Arbeit von Woods et al. (2009) zur Validität des „Prodromal-Risiko-Syndroms“ (erfasst mit SIPS) für die Psychose, die ebenfalls für eine hohe Validität spricht. In dieser Arbeit gab es zwischen denen im Test Prodrom-Positiven und allen anderen Vergleichsgruppen (Normale Vergleichsgruppe. Verdacht auf Prodrom, aber negatives Testergebnis. Erhöhtes familiäres Risiko. Schizotype Persönlichkeitsstörung) *signifikante* Unterschiede für die Ausgangsvariablen (APS, BLIPS, GRD, SOPS-Score, Familien-Anamnese, Komorbiditäten), Übergangsraten (hier lediglich kein signifikates Ergebnis, $p = 0.230$, zwischen Prodrom-Positiven und Vergleichsgruppe schizotype Persönlichkeitsstörung) und Zeit bis zum Übergang. Die Sensitivität betrug bei Woods et al. 89,0% und die Spezifität 60,2%. Diese Ergebnisse sprechen für eine hohe Validität der Prodromalsymptome (erfasst über SIPS).

Eine Studie von Webb et al (2015) spricht sich dafür aus, dass der Outcome "Psychose" spezifisch für CHR (*clinical high risk*)-Personen (= Prodrom positiv getestete Personen) sei. Bei Webb et al. (2015) ist der Outcome "Psychose" signifikant höher bei den CHR-Personen als alle anderen nicht-psychotischen Störungen. Gleichzeitig war der Outcome "Psychose" in der Vergleichsgruppe HSC (= *help-seeking comparison*) signifikant niedriger als alle anderen nicht-psychotischen Störungen vertreten. Dies deutet nach Webb et al. darauf hin, dass die CHR-Personen (=Prodrom positiv getestete Personen) kein generell erhöhtes Risiko für psychiatrische Störungen haben, sondern ein spezifisch erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Psychose.

Gründe, warum in der vorliegenden Arbeit deutlich niedrigere Werte für Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV als in anderen Studien ermittelt wurden, liegen am ehesten im unterschied-

lichen Aufbau der verschiedenen Arbeiten. Dabei fällt wahrscheinlich am meisten ins Gewicht, dass die Werte in der vorliegenden Arbeit für *alle* Nachbehandelten berechnet wurden. In anderen Studien (außer bei z.B.: Klosterkötter et al. 2001; Young et al. 2008; Woods et al. 2009; Fusar-Poli et al. 2015; Webb et al. 2015) gingen aber nur Zahlen der prodromal-positiv getesteten Personen in die Ergebnisse ein. Die beim Screening als *nicht*-prodromal eingestufteten Teilnehmer wurden dort nicht mit nachuntersucht. Das wirkt sich vor allem auf prävalenzabhängige Parameter (PPV, NPV) aus und verhindert einen direkten Vergleich der Ergebnisse.

Soziodemografische Daten der Gesamtstichprobe

Bisher ging man davon aus, dass Männer und Frauen in etwa gleich häufig an nicht-organischen Psychosen erkranken. Das Ergebnis der vorliegenden Arbeit zur Geschlechtsverteilung mit einem Überwiegen des Männeranteils (65,2% unter den Screening-Teilnehmern) harmonisiert jedoch sehr gut mit den Angaben zur Geschlechtsverteilung anderer Früherkennungsstudien, wie z.B. der epidemiologischen Untersuchung der Inanspruchnahmepopulation des Kölner Früherkennungszentrum für Psychosen mit einem Männeranteil von ca. 60% (Schultze-Lutter et al., 2008), sowie einer Publikation zu den Charakteristika der PREVENT-Studie, in der der Männeranteil unter den Studienteilnehmern bei 68% liegt (Bechdolf et al. 2011) und zahlreichen weiteren Präventionsstudien (Carr et al. 2000; Broome et al. 2005; Klosterkötter et al. 2005; Amminger et al. 2006; Ruhrmann et al. 2010), in denen der Männeranteil unter den Erkrankten ebenfalls höher ist als der Frauenanteil.

Das Screening (in Anlehnung an die PREVENT-Studie) sollte Personen mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer Psychose ansprechen. Da besonders die Altersgruppe junger Erwachsener gefährdet ist (Häfner et al. 1989; Hambrecht et al. 1992; Jablensky et al. 1992; Häfner et al. 1998a), wurde über das Einschlusskriterium Alter zwischen 18–49 Jahre bereits vorselektiert. Das Ergebnis für die Altersverteilung innerhalb der Screening-Teilnehmer (54,3% der Screening-Teilnehmer waren zwischen 18–25 Jahre, weitere 24,6% zwischen 26–31 Jahre alt, und der Mittelwert für das Alter lag bei 25,9 Jahren. Median 24, SD 7,1) spiegelt dies auch wieder, was dafür spricht, dass die gewünschte Altersklasse angesprochen wird.

Gruppenvergleiche zwischen später stationär behandelten Screening-Teilnehmern und nicht-stationär behandelten Screening-Teilnehmern:

Die Gesamtheit aller Screening-Teilnehmer wurde auf zwei Gruppen aufgeteilt, nämlich die Gruppe der im späteren Verlauf stationär behandelten und die der nicht-stationär behandelten Teilnehmer, sodass beide Gruppen miteinander verglichen werden konnten. Hierbei konnten nahezu *keine* signifikanten Unterschiede zwischen den beiden genannten Gruppen festgestellt werden:

Hinsichtlich der Mittelwertvergleiche für das Alter zwischen stationär behandelten und nicht-stationär behandelten Screening-Teilnehmern fanden sich, wie erwartet, keine signifikanten Unterschiede.

Bezüglich der Geschlechtsverteilung ergab sich kein signifikanter Unterschied, aber ein Trend mit Überwiegen des Männeranteils in beiden Gruppen, wobei in der Gruppe der später stationär behandelten im Vergleich zur Gruppe der nicht-stationär behandelten Screening-Teilnehmer ein höherer Männeranteil (71,6% vs. 57,8% Männeranteil) vertreten war. Dies könnte ein weiterer Anhaltspunkt dafür sein, dass Männer nicht nur, wie seit langem bekannt, früher (Eranti et al. 2013; Häfner et al. 1991), sondern eventuell doch auch häufiger an einer psychotischen Störung erkranken. Generell weisen Männer häufiger ein schlechteres Krankheitsverhalten als Frauen auf, das heißt, sie nehmen seltener Früherkennungsuntersuchungen wahr, gehen seltener und später zum Arzt als Frauen und zeigen eine schlechtere Compliance. Zudem wurde bezogen auf die Schizophrenie ein signifikantes Überwiegen von acht Items für sozial aversives Verhalten bei Männern entdeckt (Häfner et al. 2003;2013), das auch zum insgesamt ungünstigeren Krankheitsverlauf bei Männern beiträgt. Berücksichtigt man dies, müssten sie eigentlich bei einer Präventionsmaßnahme (wie in der Inanspruchnahmepopulation des FEZ) in der Minderheit auftreten. Das ist möglicherweise ein Hinweis darauf, dass Männer zum Screening-Zeitpunkt evtl. schon in einem fortgeschritteneren Prodromal-Stadium gewesen sein könnten.

Die untersuchten Häufigkeitsvergleiche für die Rater-Verdachtsdiagnosen nach ICD-10 für F1x, F2x, F4x und F6x zum Screening-Zeitpunkt ergaben alle ein nicht-signifikantes Ergebnis. Daraus kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass sich später stationär behandelte und nicht-stationär behandelte Screening-Teilnehmer diesbezüglich nicht unterschieden. Lediglich für den Vergleich der Häufigkeiten der F3-Verdachtsdiagnosen wurde ein signifikantes Ergebnis gefunden.

Neben den Gruppenvergleichen für die Verteilung der Verdachtsdiagnosen beim Screening sind die Ergebnisse zum Vorkommen der Verdachtsdiagnosen insgesamt interessant. Es fällt auf, dass die Rater bei 101 Teilnehmern (73,2%) von insgesamt 138 Screening-Teilnehmern den Verdacht auf eine psychische Störung nach ICD-10 dokumentierten. Dieser relativ hohe Anteil von anscheinend psychisch auffälligen Screening-Teilnehmern spricht dafür, dass die vom KNS durchgeführten Awareness-Programme für das FEZ, wie gewünscht (da die Screening-Instrumente nicht auf die Allgemeinbevölkerung, sondern auf Risikopersonen ausgerichtet sind), vor allem Personen anspricht, die bereits leichte psychische Auffälligkeiten bei sich selbst verspüren und/oder zeigen.

Das häufige Vorkommen anderer psychischer Störungen unter den Screening-Teilnehmern mag zusätzlich auf Komorbiditäten hinweisen, welche für Psychosen bereits lange bekannt sind.

Bezüglich der Mittelwerte für den Gesamt-Score der Basissymptome und für den der SIPS/SOPS würde man annehmen, beide unterschieden sich zugunsten eines jeweils höheren Scores in der Gruppe der später stationär Behandelten. Denn schließlich geht man davon aus, dass i.d.R. behandlungsbedürftige Personen stärker ausgeprägte Symptome aufweisen. Die Ergebnisse des t-Tests ergaben jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Lediglich für den Mittelwertvergleich des Gesamt-Scores der Basissymptome konnte ein statistischer Trend ausgemacht werden. Die später stationär behandelten Screening-Teilnehmer hatten einen höheren Mittelwert des Gesamt-Scores für Basissymptome als die nicht-stationär behandelten Teilnehmer.

Limitierung der vorliegenden Untersuchung:

Die vorliegenden Ergebnisse betreffen eine bereits stark vorselektierte Stichprobe, weil sie auf ein Klientel zurückgehen, das allein schon durch das Aufsuchen des FEZ, also eines spezialisierten Früherkennungszentrums, eine Selektion erfuhr, und weiter dadurch, weil die Ergebnisse sich lediglich auf die weiter nachuntersuchten Screening-Teilnehmer beziehen, die im weiteren Verlauf krank wurden und dann stationär im LVR-Klinikum Düsseldorf behandelt wurden. Für eine weniger stark vorselektierte Stichprobe oder gar die Allgemeinbevölkerung würden die Werte wesentlich geringer ausfallen, da die Prävalenz für psychotische Störungen dann viel niedriger wäre. Dies ist jedoch auch bei den anderen Studien zum Thema ähnlich und liefert keine hinreichende Erklärung für die divergierenden Studienergebnisse.

Bei den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit ist zu berücksichtigen, dass durch die Vorgehensweise leider nicht alle Personen, die sich ursprünglich im FEZ vorstellten, nachuntersucht werden konnten, sondern nur der Anteil, der im Verlauf wieder im LVR-Klinikum Düsseldorf vorstellig und stationär behandelt wurde. Personen, die nach dem Screening aufgrund psychischer Störungen ambulant oder außerhalb des Einzugsgebiets des LVR-Klinikums Düsseldorf behandelt wurden oder trotz Krankheit gar keine medizinische Hilfe in Anspruch nahmen, werden in der vorliegenden Arbeit somit leider nicht erfasst. Der geschätzte Anteil der Falsch-Negativen kann artifiziell vermindert sein, was bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen ist.

Es gab im Vorfeld die Überlegung, eine Telefonbefragung durchzuführen oder alle ehemaligen FEZ-Vorstelligen anzuschreiben. Aus Datenschutzgründen und wegen des erwarteten sehr geringen Zugewinns wurde jedoch darauf verzichtet.

Gleichzeitig ist die Wahrscheinlichkeit einer stationären Behandlung für Personen mit einem erhöhtem („endogenen“) Erkrankungsrisiko höher, sodass also ein Selektions-Bias hinsichtlich einer Überschätzung der Falsch-Negativen vorliegen kann. Allerdings ergab der Vergleich der Personen mit vs. ohne stationäre Behandlung hinsichtlich soziodemographischer oder krankheitsbezogener Variablen keine signifikanten Unterschiede. Dennoch sind mögliche („endogene“) Unterschiede nicht auszuschließen.

Alle Daten für die Nachuntersuchung wurden zu einem einheitlichen Zeitpunkt zusammengetragen, die Screening-Termine fanden aber zu unterschiedlichen Daten, nämlich zwischen dem 05.03.2008 und dem 08.06.2010 statt, was dazu führte, dass der Katamnesezeitraum für die einzelnen Teilnehmer unterschiedlich lang ist. Dieser variiert zwischen 13 Monaten bis zu längstens 40 Monaten, die zwischen dem Screening und der Datenerhebung für diese Arbeit liegen. Der Nachuntersuchungszeitraum ist also begrenzt und bezüglich einer Beurteilung des Überganges (bei einigen Personen) wahrscheinlich zu kurz. Laut anderen, größeren Studien wie von Yung et al. (2003; 2004) und Cannon et al. (2008) wurden die höchsten Übergangsraten in den ersten 6–12 Monaten gefunden. Außerdem wurde in den meisten ähnlich aufgebauten Studien meistens eine Follow-up-Periode von 12 Monaten gewählt, was wiederum den Vergleich mit den Ergebnissen meiner Arbeit möglich macht, da für alle nachuntersuchten Teilnehmer der vorliegenden Untersuchung eine Follow-up-Periode von mindestens 12 Monaten gegeben ist, auch wenn sie nicht für alle gleichlang ist.

Für die Nachuntersuchung der Screening-Teilnehmer gab es keine a priori Kriterien oder standardisierten Erhebungsinstrumente. Stattdessen wurden hierfür im Laufe der Routinedokumentation einer stationären psychiatrischen Behandlung anfallende Daten genutzt, wodurch mögliche Einschränkungen bezüglich der Validität der erhobenen Daten nicht ausgeschlossen werden können. Allerdings kann bei behandlungsbezogenen Routinedaten, wie der ICD-10-Diagnose, dem psychopathologischen Befund und der Medikation deren Validität angenommen werden, schließlich sollten die dokumentierenden Therapeuten die Erfassung und Dokumentation dieser Routinedaten sicher beherrschen. Die Klinik arbeitet zudem nach Qualitätsstandards u.a. DGPPN-Leitlinien (DGPPN 2004), und die Verabreichung (hochpotenter) APs sollte größtenteils nur bei einer spezifischen Indikation (nämlich überschwelligen psychotischen Symptomen) gegeben sein. Das gewählte Übergangskriterium (= Kombination Antipsychotika-Gabe plus psychotischer psychopathologischer Befund oder psychotische ICD-10-Diagnose) sollte recht valide sein, erschwert aber den Vergleich mit anderen Arbeiten, in denen andere Kriterien verwendet wurden.

Methodisch wäre es sinnvoller gewesen, die Personen bereits beim Screening für eine geplante Nachuntersuchung zu motivieren und dann *alle* wieder einzubestellen und –für einen besseren Vergleichsmöglichkeit zu anderen Studien– mittels standardisierter Erhebungsinstrumente (z.B. SIPS mit SOPS-Score) *alle*, also auch alle ehemals nicht-prodromal getesteten Personen, nachzuuntersuchen.

Schlussfolgerung

Auffällig war bei den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, dass viele Screening-Teilnehmer, darunter auch viele prodrom-negativ getestete, im Anschluss einer stationären Behandlung bedurften. Daher scheint es sehr sinnvoll, hilfesuchenden Personen Angebote zur Früherkennung und Intervention zu machen. Dabei sollte man in diesem unspezifischen Früh-Stadium weiter sehr kritisch bleiben, was eine (nebenwirkungsreiche) Medikation angeht, da die Identifikation der „Prodromalen“ weiterhin nicht so zielsicher zu sein scheint wie gewünscht. Ein nebenwirkungsarmes Angebot für Hilfesuchende – dabei sowohl prodrom-positiv als auch prodrom-negativ Getestete –, die sich an Früherkennungszentren wenden, könnte darin bestehen, Psychoedukation bezüglich möglicher Frühwarnzeichen zu vermitteln, und ihnen eine fortlaufende Betreuung/Verlaufsbeobachtung sowie eine adäquate Anlaufstelle/Ansprechpartner zu bieten. Dies würde auch den Leitlinien-Empfehlungen (S3-

Behandlungsleitlinie Schizophrenie, 2006)³ für die praepsychotischen Prodromalstadien entsprechen. Eine intensive psychotherapeutische/psychiatrische Anbindung im Sinne der o.g. Angebote könnte vielleicht verhindern, dass im weiteren Verlauf so zahlreiche stationäre Aufenthalte nach einer Vorstellung in einem Früherkennungszentrum notwendig werden.

Überraschend ist zudem die hohe Zahl an Übergängen auch bei den als nicht-prodromal eingeschätzten. Auch wenn die Ergebnisse hier deutlich über den bisher in der Literatur berichteten liegen, sollte diese Personengruppe auch weiterhin möglichst mit standardisierten Erhebungsinstrumenten nachuntersucht werden, um diesen Sachverhalt und damit die prädiktive Validität der Früherkennung von Psychosen empirisch zu evaluieren.

³DGPPN, 2006 (Status: abgelaufen, NVL angemeldet, geplante Fertigstellung: 30.04.2017,AWMF-Registernr.: 038-009).

URL:

https://www.dgppn.de/_Resources/Persistent/a6e04aa47e146de9e159fd2ca1e6987853a055d7/S3_Schizo_Kurzversion.pdf, Seite 219

5 Anhang

Kreuztabellen zum Vergleich Prodromal bei Screening Ja/Nein mit Psychotisch bei der Nachuntersuchung Ja/Nein unter Variation verschiedener Kriterienfestlegungen und Ein-/ Ausschlussparameter

1a) "Ganz weit":

alle Pn (Ausschluss-Kriterien nicht berücksichtigt); "Prodromal" entsprechend Kodierung

Prodromal	Psychotisch (nach Gesamt-Kriterium)						Gesamt		
	Nein			Ja			n	Sp%	Ze%
	n	Sp%	Ze%	n	Sp%	Ze%			
nein	29	67,4	67,4	14	48,3	32,6	43	59,7	100,0
ja	14	32,6	48,3	15	51,7	51,7	29	40,3	100,0
Gesamt	43	100,0	59,7	29	100,0	40,3	72	100,0	100,0

"Sp%" = Spalten-%; "Ze%" = Zeilen-%;

Chi-Quadrat = 2,65; *p* = 0.10; *Odds Ratio (OR)* = 2,22; *95%-KI* = 0,84-5,84 (*n.s.*)

2a) "Weit 1":

alle Pn ohne Psychose; "Prodromal" entsprechend Kodierung

Prodromal	Psychotisch (nach Gesamt-Kriterium)						Gesamt		
	Nein			Ja			n	Sp%	Ze%
	n	Sp%	Ze%	n	Sp%	Ze%			
nein	29	70,7	67,4	14	60,9	32,6	43	67,2	100,0
ja	12	29,3	57,1	9	39,1	42,9	21	32,8	100,0
Gesamt	41	100,0	64,1	23	100,0	35,9	64	100,0	100,0

"Sp%" = Spalten-%; "Ze%" = Zeilen-%;

Chi-Quadrat = 0,65; *p* = 0.42; *Odds Ratio (OR)* = 1,55; *95%-KI* = 0,53-4,55 (*n.s.*)

3a) "Weit 2":

alle Pn ohne Psychose und Verdacht auf Psychose; "Prodromal" entsprechend Kodierung

Prodromal	Psychotisch (nach Gesamt-Kriterium)						Gesamt		
	Nein			Ja			n	Sp%	Ze%
	n	Sp%	Ze%	n	Sp%	Ze%			
nein	29	72,5	67,4	14	60,9	32,6	43	68,3	100,0
ja	11	27,5	55,0	9	39,1	45,0	20	31,7	100,0
Gesamt	40	100,0	63,5	23	100,0	36,5	63	100,0	100,0

"Sp%" = Spalten-%; "Ze%" = Zeilen-%;

Chi-Quadrat = 0,91; p=0.34; Odds Ratio (OR)= 1,70; 95%-KI=0,57-5,03 (n.s.)

4a) "Positiv":

alle Pn ohne Psychose und Verdacht auf Psychose; "Prodromal" inkl. eventuell prodromal

Prodromal	Psychotisch (nach Gesamt-Kriterium)						Gesamt		
	Nein			Ja			n	Sp%	Ze%
	n	Sp%	Ze%	n	Sp%	Ze%			
nein	24	60,0	63,2	14	60,9	36,8	38	60,3	100,0
ja	16	40,0	64,0	9	39,1	36,0	25	39,7	100,0
Gesamt	40	100,0	63,5	23	100,0	36,5	63	100,0	100,0

"Sp%" = Spalten-%; "Ze%" = Zeilen-%;

Chi-Quadrat = 0,01; p=0.95; Odds Ratio (OR)= 0,96; 95%-KI=0,34-2,75 (n.s.)

5a) "Sehr eng":

alle Pn ohne Psychose und Verdacht auf Psychose;

"Prodromal" nur eindeutige (ohne eventuell prodromal oder evtl. psychotisch)

Prodromal	Psychotisch (nach Gesamt-Kriterium)						Gesamt		
	Nein			Ja			n	Sp%	Ze%
	n	Sp%	Ze%	n	Sp%	Ze%			
nein	24	68,6	63,2	14	60,9	36,8	38	65,5	100,0
ja	11	31,4	55,0	9	39,1	45,0	20	34,5	100,0
Gesamt	35	100,0	60,3	23	100,0	39,7	58	100,0	100,0

"Sp%" = Spalten-%; "Ze%" = Zeilen-%;

*Chi-Quadrat = 0,36; p=0.55; Odds Ratio (OR)= 1,40; 95%-KI=0,47-4,22 (n.s.)***1b) "Ganz weit":**

alle Pn, wobei Ausschluss-Kriterien berücksichtigt; "Prodromal" entsprechend Kodierung

Prodromal	Psychotisch (nach Gesamt-Kriterium)						Gesamt		
	Nein			Ja			n	Sp%	Ze%
	n	Sp%	Ze%	n	Sp%	Ze%			
nein	27	65,9	71,1	11	44,0	28,9	38	57,6	100,0
ja	14	34,1	50,0	14	56,0	50,0	28	42,4	100,0
Gesamt	41	100,0	62,1	25	100,0	37,9	66	100,0	100,0

"Sp%" = Spalten-%; "Ze%" = Zeilen-%

Chi-Quadrat = 3,04; p=0.81; Odds Ratio (OR)= 2,46; 95%-KI=0,89-6,81 (n.s.)

2b) "Weit 1":

alle Pn (Ausschluss-Kriterien berücksichtigt) ohne Psychose;
 "Prodromal" entsprechend Kodierung

Prodromal	Psychotisch (nach Gesamt-Kriterium)						Gesamt		
	Nein			Ja			n	Sp%	Ze%
	n	Sp%	Ze%	n	Sp%	Ze%			
nein	27	69,2	71,1	11	61,1	28,9	38	66,7	100,0
ja	12	30,8	63,2	7	38,9	36,8	19	33,3	100,0
Gesamt	39	100,0	68,4	18	100,0	31,6	57	100,0	100,0

"Sp%" = Spalten-%; "Ze%" = Zeilen-%;

Chi-Quadrat = 0,37; p=0.55; Odds Ratio (OR)= 1,43; 95%-KI=0,45-4,60 (n.s.)

3b) "Weit 2":

alle Pn (Ausschluss-Kriterien berücksichtigt) ohne Psychose und Verdacht auf Psychose;
 "Prodromal" entsprechend Kodierung

Prodromal	Psychotisch (nach Gesamt-Kriterium)						Gesamt		
	Nein			Ja			n	Sp%	Ze%
	n	Sp%	Ze%	n	Sp%	Ze%			
nein	27	71,1	71,1	11	61,1	28,9	38	67,9	100,0
ja	11	28,9	61,1	7	38,9	38,9	18	32,1	100,0
Gesamt	38	100,0	67,9	18	100,0	32,1	56	100,0	100,0

"Sp%" = Spalten-%; "Ze%" = Zeilen-%;

Chi-Quadrat = 0,55; p=0.46; Odds Ratio (OR)= 1,56; 95%-KI=0,48-5,08 (n.s.)

4b) "Positiv":

alle Pn (Ausschluss-Kriterien berücksichtigt) ohne Psychose und Verdacht auf Psychose;
 "Prodromal" inkl. eventuell prodromal

Prodromal	Psychotisch (nach Gesamt-Kriterium)						Gesamt		
	Nein			Ja			n	Sp%	Ze%
	n	Sp%	Ze%	n	Sp%	Ze%			
nein	23	60,5	67,6	11	61,1	32,4	34	60,7	100,0
ja	15	39,5	68,2	7	38,9	31,8	22	39,3	100,0
Gesamt	38	100,0	67,9	18	100,0	32,1	56	100,0	100,0

"Sp%" = Spalten-%; "Ze%" = Zeilen-%;

Chi-Quadrat = 0,55; p=0.46; Odds Ratio (OR)= 1,56; 95%-KI=0,48-5,08 (n.s.)

5b) "Sehr eng":

alle Pn (Ausschluss-Kriterien berücksichtigt) ohne Psychose und Verdacht auf Psychose;
 "Prodromal" nur eindeutige (ohne eventuell prodromal oder evtl. psychotisch)

Prodromal	Psychotisch (nach Gesamt-Kriterium)						Gesamt		
	Nein			Ja			n	Sp%	Ze%
	n	Sp%	Ze%	n	Sp%	Ze%			
nein	23	67,6	67,6	11	61,1	32,4	34	65,4	100,0
ja	11	32,4	61,1	7	38,9	38,9	18	34,6	100,0
Gesamt	34	100,0	65,4	18	100,0	34,6	52	100,0	100,0

"Sp%" = Spalten-%; "Ze%" = Zeilen-%;

Chi-Quadrat = 0,22; p=0.64; Odds Ratio (OR)= 1,33; 95%-KI=0,41-4,37 (n.s.)

Tab.I: Psychotisch nach ICD-10-Diagnose in der Nachbehandlung.
Differenzierung der ICD-Diagnosen

Psychotisch nach ICD-10-Diagnose	Alle Teilnehmer mit Nachbehandlung
Ja (F2x)	n = 23 (79,3%)
Ja (F3x.3)	n = 6 (20%)
Insgesamt	n = 29 (100 %)

6 Literaturverzeichnis

- Albus, M. & Maier, W. 1995. Lack of gender differences in age at onset in familial schizophrenia. *Schizophr Res*, 18, 51-7.
- Amminger, G. P.; Edwards, J.; Brewer, W. J.; Harrigan, S. & McGorry, P. D. 2002. Duration of untreated psychosis and cognitive deterioration in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*, 54, 223-30.
- Amminger, G.P.; Harris, M.G.; Conus, P.; Lambert, M.; Elkins, K.S.; Yuen, H. P. & McGorry, P. D. 2006. Treated incidence of first-episode psychosis in the catchment area of EPPIC between 1997 and 2000. *Acta Psychiatr Scand*, 114, 337-45.
- APA 1994. American Psychiatric Association. Diagnostic Criteria From DSM IV. Washington D.C. [u.a.], 2. print, 1994.
- APA 2000. Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (text revision) American Psychiatric Association, Washington, DC, pp. 817–818; Goldman, H.H.; Skodol, A.E.; Lave, T.R. 1992. Revising axis V for DSM-IV. A review of measures of social functioning. *Am. J. Psychiatry* 149 1148–1156.
- APS 2013: American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington, DC: 5. ed. 2013.
- Arseneault, L.; Cannon, M.; Witton, J. & Murray, R.M. 2004. Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *Br J Psychiatry*, 184, 110-7.
- Bechdolf, A.; Muller, H.; Stutzer, H.; Wagner, M.; Maier, W.; Lautenschlager, M.; Heinz, A.; de Millas, W.; Janssen, B.; Gaebel, W.; Michel, T.M.; Schneider, F.; Lambert, M.; Naber, D.; Brune, M.; Kruger-Ozgurdal, S.; Wobrock, T.; Riedel, M.; Klosterkötter, J. & Group, P.S. 2011. Rationale and baseline characteristics of PREVENT: a second-generation intervention trial in subjects at-risk (prodromal) of developing first-episode psychosis evaluating cognitive behavior therapy, aripiprazole, and placebo for the prevention of psychosis. *Schizophr Bull*, 37 Suppl 2, S111-21.
- Bechdolf, A.; Pukrop, R.; Kohn, D.; Tschinkel, S.; Veith, V.; Schultze-Lutter, F.; Ruhrmann, S.; Geyer, C.; Pohlmann, B. & Klosterkötter, J. 2005. Subjective quality of life in subjects at risk for a first episode of psychosis: a comparison with first episode schizophrenia patients and healthy controls. *Schizophr Res*, 79, 137-43.
- Bechdolf, A.; Thompson, A.; Nelson, B.; Cotton, S.; Simmons, M.B.; Amminger, G.P.; Leicester, S.; Francey, S.M.; McNab, C.; Krstev, H.; Sidis, A.; McGorry, P.D. & Yung, A.R. 2010. Experience of trauma and conversion to psychosis in an ultra-high-risk (prodromal) group. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 121, 377-384.
- Bell, R.Q. 1992. Multiple-risk cohorts and segmenting risk as solutions to the problem of false positives in risk for the major psychoses. *Psychiatry*, 55, 370-81.

- Benkert, O. & Hippus, H. 2015. *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*. Berlin/Heidelberg: Springer 102015.
- Bleuler, M. & Bleuler, R. 1986. Dementia praecox oder die Gruppe der Schizophrenien: Eugen Bleuler. *Br J Psychiatry*, 149, 661-2.
- Bottlender, R.; Sato, T.; Jager, M.; Wegener, U.; Wittmann, J.; Strauss, A. & Moller, H. J. 2003. The impact of the duration of untreated psychosis prior to first psychiatric admission on the 15-year outcome in schizophrenia. *Schizophr Res*, 62, 37-44.
- Broome, M.R.; Woolley, J.B.; Johns, L.C.; Valmaggia, L.R.; Tabraham, P.; Gafoor, R.; Bramon, E. & McGuire, P.K. 2005. Outreach and support in south London (OASIS): implementation of a clinical service for prodromal psychosis and the at risk mental state. *Eur Psychiatry*, 20, 372-8.
- Buckley, P.F.; Miller, B.J.; Lehrer, D.S. & Castle, D.J. 2009. Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophr Bull*, 35, 383-402.
- Cannon, T. D.; Cadenhead, K.; Cornblatt, B.; Woods, S. W.; Addington, J.; Walker, E.; Seidman, L. J.; Perkins, D.; Tsuang, M.; McGlashan, T. & Heinssen, R. 2008. Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America. *Arch Gen Psychiatry*, 65, 28-37.
- Carlsson, A. & Lindqvist, M. 1963. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*, 20, 140-4.
- Carpenter, W. T. 2009. Anticipating DSM-V: should psychosis risk become a diagnostic class? *Schizophr Bull*, 35, 841-3.
- Carpenter, W.T. & van Os, J. 2011. Should attenuated psychosis syndrome be a DSM-5 diagnosis? *Am J Psychiatry*, 168, 460-3.
- Carr, V.; Halpin, S.; Lau, N.; O'Brien, S.; Beckmann, J. & Lewin, T. 2000. A risk factor screening and assessment protocol for schizophrenia and related psychosis. *Aust N Z J Psychiatry*, 34 Suppl, S170-80.
- Chowdari, K. V.; Mirnics, K.; Semwal, P.; Wood, J.; Lawrence, E.; Bhatia, T.; Deshpande, S.N.; B, K.T.; Ferrell, R.E.; Middleton, F.A.; Devlin, B.; Levitt, P.; Lewis, D.A. & Nimgaonkar, V.L. 2002. Association and linkage analyses of RGS4 polymorphisms in schizophrenia. *Hum Mol Genet*, 11, 1373-80.
- Clade, H. 2003. Versorgungsforschung: Fallbeispiel Schizophrenie – Hohe soziale Kosten. *Dtsch Arztebl International*, 2, [353].
- Clouth, J. 2004. Kosten der Frühverrentung am Beispiel der Schizophrenie. *Psychiatr Prax*, 31, 238-245.
- Daneault, J. G., Stip, E. & Refer, O. S. G. 2013. Genealogy of instruments for prodrome evaluation of psychosis. *Front Psychiatry*, 4, 25.

- DGPPN 2005: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde
DGPPN (Hrsg.) S 3 *Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. Band 1 – Behandlungsleitlinie Schizophrenie*. Darmstadt: Steinkopf-Verlag Nov. 2005.
URL:http://www.awmf.org/uploads/tx_szeitlinien/038-009k_S3_Schizophrenie_01.pdf (letzter Aufruf: 30.06.2017).
- Dilling, H.; Mombour, W.; Schmidt, M.H.; Schulte-Markwort, E. ³2006. *Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F). Diagnostische Kriterien für Forschung und Praxis*, Bern: Huber.
- Dilling, H.; Mombour, W.; Schmidt, M.H. ⁸2011. *Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien*, Bern: Huber.
- Eranti, S. V.; MacCabe, J. H.; Bundy, H. & Murray, R. M. 2013. Gender difference in age at onset of schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med*, 43, 155-67.
- Fan, J. B.; Zhang, C. S.; Gu, N. F.; Li, X. W.; Sun, W. W.; Wang, H. Y.; Feng, G. Y.; St Clair, D. & He, L. 2005. Catechol-O-methyltransferase gene Val/Met functional polymorphism and risk of schizophrenia: a large-scale association study plus meta-analysis. *Biol Psychiatry*, 57, 139-44.
- Frances, A.; Pincus, H. A. & First, M. B. 1994. The Global Assessment of Functioning Scale (GAF). In: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. American Psychiatric Association*, 32.
- Fusar-Poli, P.; Bonoldi, I.; Yung, A. R.; Borgwardt, S.; Kempton, M. J.; Valmaggia, L.; Barale, F.; Caverzasi, E. & McGuire, P. 2012. Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry*, 69, 220-9.
- Fusar-Poli, P.; Bechdolf, A.; Taylor, M. J.; Bonoldi, I.; Carpenter, W. T.; Yung, A. R. & McGuire, P. 2013a. At risk for schizophrenic or affective psychoses? A meta-analysis of DSM/ICD diagnostic outcomes in individuals at high clinical risk. *Schizophr Bull*, 39, 923-32.
- Fusar-Poli, P.; Borgwardt, S.; Bechdolf, A.; Addington, J.; Riecher-Rossler, A.; Schultze-Lutter, F.; Keshavan, M.; Wood, S.; Ruhrmann, S.; Seidman, L. J.; Valmaggia, L.; Cannon, T.; Velthorst, E.; de Haan, L.; Cornblatt, B.; Bonoldi, I.; Birchwood, M.; McGlashan, T.; Carpenter, W.; McGorry, P.; Klosterkötter, J.; McGuire, P. & Yung, A. 2013b. The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry*, 70, 107-20.
- Fusar-Poli, P.; Cappucciati, M.; Rutigliano, G.; Schultze-Lutter, F.; Bonoldi, I.; Borgwardt, S.; Riecher-Rossler, A.; Addington, J.; Perkins, D.; Woods, S. W.; McGlashan, T. H.; Lee, J.; Klosterkötter, J.; Yung, A. R. & McGuire, P. 2015. At risk or not at risk? A meta-analysis of the prognostic accuracy of psychometric interviews for psychosis prediction. *World Psychiatry*, 14, 322-32.

- Gattaz, W.F.; Behrens, S.; De Vry, J.; Häfner, H. 1992. *Estradiol inhibits dopamine mediated behaviour in rats - an animal model of sex-specific differences in schizophrenia*. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 60, 8-16.
- Goff, D. C.; Tsai, G.; Manoach, D. S. & Coyle, J. T. 1995. Dose-finding trial of D-cycloserine added to neuroleptics for negative symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 152, 1213-5.
- Gomez-Duran, E. L.; Martin-Fumado, C. & Hurtado-Ruiz, G. 2012. Clinical and epidemiological aspects of suicide in patients with schizophrenia. *Actas Esp Psiquiatr*, 40, 333-45.
- Gottesman, I. 1991. *Schizophrenia genesis: the origins of madness*.
- Greenwood, K.; Hung, C. F.; Tropeano, M.; McGuffin, P. & Wykes, T. 2011. No association between the Catechol-O-Methyltransferase (COMT) val158met polymorphism and cognitive improvement following cognitive remediation therapy (CRT) in schizophrenia. *Neurosci Lett*, 496, 65-9.
- Häfner, H.; Riecher, A.; Maurer, K.; Löffler, W.; Munk-Jorgensen, P. & Stromgren, E. 1989. How does gender influence age at first hospitalization for schizophrenia? A transnational case register study. *Psychol Med*, 19, 903-18.
- Häfner, H.; Maurer, K.; Löffler, W. & Riecher-Rossler, A. 1991.[Schizophrenia and age]. *Nervenarzt*, 62, 536-48.
- Häfner, H.; Nowotny, B.; Löffler, W.; An der Heiden, W. & Maurer, K. 1995. When and how does schizophrenia produce social deficits? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 246, 17-28.
- Häfner, H.; An der Heiden, W.; Behrens, S.; Gattaz, W. F.; Hambrecht, M.; Löffler, W.; Maurer, K.; Munk-Jorgensen, P.; Nowotny, B.; Riecher-Rossler, A. & Stein, A. 1998a. Causes and consequences of the gender difference in age at onset of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 24, 99-113.
- Häfner, H.; Hambrecht, M.; Löffler, W.; Munk-Jorgensen, P. & Riecher-Rossler, A. 1998b. Is schizophrenia a disorder of all ages? A comparison of first episodes and early course across the life-cycle. *Psychol Med*, 28, 351-65.
- Häfner, H.; Maurer, K.; Löffler, W.; An der Heiden, W.; Munk-Jorgensen, P.; Hambrecht, M. & Riecher-Rossler, A. 1998c. The ABC Schizophrenia Study: a preliminary overview of the results. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 33, 380-6.
- Häfner, H.; Maurer, K.; Löffler, W.; An der Heiden, W.; Hambrecht, M. & Schultze-Lutter, F. 2003. Modeling the early course of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 29, 325-40.
- Häfner, H.; Maurer, K.; Ruhrmann, S.; Bechdolf, A.; Klosterkötter, J.; Wagner, M.; Maier, W.; Bottlender, R.; Moller, H. J.; Gaebel, W. & Wwolwer, W. 2004. Early detection and secondary prevention of psychosis: facts and visions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 254, 117-28.

- Häfner, H. 2005. *Das Rätsel Schizophrenie: eine Krankheit wird entschlüsselt*, München: Beck 2005.
- Häfner, H.; Maurer, K.; Trendler, G.; An der Heiden, W.; Schmidt, M. & Konnecke, R. 2005. Schizophrenia and depression: challenging the paradigm of two separate diseases – a controlled study of schizophrenia, depression and healthy controls. *Schizophr Res*, 77, 11-24.
- Häfner, H.; Klosterkötter, J.; Bechdolf, A. & Maurer, K. 2012. *Psychosen Früherkennung und Frühintervention*, Stuttgart: Schattauer.
- Häfner, H.; Maurer, K. & An der Heiden, W. 2013. [Schizophrenia – a disorder in its own right?: Results from 25 years of the ABC study.]. *Nervenarzt*.
- Hambrecht, M.; Maurer, K.; Häfner, H. & Sartorius, N. 1992. Transnational stability of gender differences in schizophrenia? An analysis based on the WHO study on determinants of outcome of severe mental disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 242, 6-12.
- Harrison, P. J. & Owen, M. J. 2003. Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications. *Lancet*, 361, 417-9.
- Heresco-Levy, U.; Javitt, D. C.; Ermilov, M.; Mordel, C.; Silipo, G. & Lichtenstein, M. 1999. Efficacy of high-dose glycine in the treatment of enduring negative symptoms of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 56, 29-36.
- Huber, G. 2005. *Psychiatrie: Lehrbuch für Studium und Weiterbildung; mit 44 Tabellen*. Stuttgart/New York: Schattauer 2005.
- Ingraham, L. J. & Kety, S. S. 2000. Adoption studies of schizophrenia. *Am J Med Genet*, 97, 18-22.
- Ira, E.; Zanoni, M.; Ruggeri, M.; Dazzan, P. & Tosato, S. 2013. COMT, neuropsychological function and brain structure in schizophrenia: a systematic review and neurobiological interpretation. *J Psychiatry Neurosci*, 38, 366-80.
- Jablensky, A.; Sartorius, N.; Ernberg, G.; Anker, M.; Korten, A.; Cooper, J. E.; Day, R. & Bertelsen, A. 1992. Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychol Med Monogr Suppl*, 20, 1-97.
- Jackson, H. J.; McGorry, P. D. & Dudgeon, P. 1995. Prodromal symptoms of schizophrenia in first-episode psychosis: prevalence and specificity. *Compr Psychiatry*, 36, 241-50.
- Jackson, H. J.; McGorry, P. D.; Dakis, J.; Harrigan, S.; Henry, L. & Mihalopoulos, C. 1996. The inter-rater and test-retest reliabilities of prodromal symptoms in first-episode psychosis. *Aust N Z J Psychiatry*, 30, 498-504.
- Kissling, W.; Hoffler, J.; Seemann, U.; Müller, P.; Ruther, E.; Trenckmann, U.; Uber, A.; Graf von der Schulenburg, J. M.; Glaser, P.; Glaser, T.; Mast, O. & Schmidt, D. 1999. [Direct and indirect costs of schizophrenia]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 67, 29-36.

- Klosterkötter, J.; Hellmich, M.; Steinmeyer, E. M. & Ssultze-Lutter, F. 2001. Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch Gen Psychiatry*, 58, 158-64.
- Klosterkötter, J.; Ruhrmann, S.; Schultze-Lutter, F.; Salokangas, R. K.; Linszen, D.; Birchwood, M.; Juckel, G.; Morrison, A.; Vazquez-Barquero, J. L.; Hambrecht, M. & H, V. O. N. R. 2005. The European Prediction of Psychosis Study (EPOS): integrating early recognition and intervention in Europe. *World Psychiatry*, 4, 161-7.
- Klosterkötter, J. 2008. Indizierte Prävention schizophrener Erkrankungen: Übersichtsarbeit. *Deutsches Ärzteblatt*, 532-539.
- Klosterkötter, J.; Schultze-Lutter, F. & Ruhrmann, S. 2008. Kraepelin and psychotic prodromal conditions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 258 Suppl 2, 74-84.
- Klosterkötter, J.; Schultze-Lutter, F.; Bechdolf, A. & Ruhrmann, S. 2011. Prediction and prevention of schizophrenia: what has been achieved and where to go next? *World Psychiatry*, 10, 165-74.
- Konnopka, A.; Klingberg, S.; Wittorf, A. & König, H.-H. 2009. Die Kosten der Schizophrenie in Deutschland: Ein systematischer Literaturüberblick. *Psychiatr Prax*, 36, 211-218.
- Kulkarni, J.; De Castella, A.; Fitzgerald, P. B.; Gurvich, C. T.; Bailey, M.; Bartholomeusz, C. & Burger, H. 2008. Estrogen in severe mental illness: a potential new treatment approach. *Arch Gen Psychiatry*, 65, 955-60.
- Lam, M. M.; Hung, S. F. & Chen, E. Y. 2006. Transition to psychosis: 6-month follow-up of a Chinese high-risk group in Hong Kong. *Aust N Z J Psychiatry*, 40, 414-20.
- Laursen, T. M.; Nordentoft, M. & Mortensen, P. B. 2013. Excess Early Mortality in Schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol*.
- Leucht, S., Burkard, T.; Henderson, J.; Maj, M. & Sartorius, N. 2007. Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand*, 116, 317-33.
- Li, D. & He, L. 2007. Association study between the dystrobrevin binding protein 1 gene (DTNBP1) and schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res*, 96, 112-8.
- Lieb, K.; Fauenknecht, S.; Brunnhuber, St. 2008. *Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie*. München/Jena: Elsevier/Urban & Fischer 2008.
- Marshall, M.; Lewis, S.; Lockwood, A.; Drake, R.; Jones, P. & Croudace, T. 2005. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry*, 62, 975-83.
- Maurer, K.; Trendler, G.; Schmidt, M.; An der Heiden, W.; Konnecke, R. & Hafner, H. 2006. [Schizophrenia and depression]. *Nervenarzt*, 77, 809-22.
- McGorry, P. D.; McFarlane, C.; Patton, G. C.; Bell, R.; Hibbert, M. E.; Jackson, H. J. & Bowes, G. 1995. The prevalence of prodromal features of schizophrenia in adolescence: a preliminary survey. *Acta Psychiatr Scand*, 92, 241-9.

- McGorry, P. D.; Nelson, B.; Amminger, G. P.; Bechdolf, A.; Francey, S. M.; Berger, G.; Riecher-Rossler, A.; Klosterkötter, J.; Ruhrmann, S.; Schultze-Lutter, F.; Nordentoft, M.; Hickie, I.; McGuire, P.; Berk, M.; Chen, E. Y.; Keshavan, M. S. & Yung, A. R. 2009. Intervention in individuals at ultra-high risk for psychosis: a review and future directions. *J Clin Psychiatry*, 70, 1206-12.
- McGue, M. & Gottesman, II 1989. Genetic linkage in schizophrenia: perspectives from genetic epidemiology. *Schizophr Bull*, 15, 453-64.
- Miller, T. J.; Mcglashan, T. H.; Woods, S. W.; Stein, K.; Driesen, N.; Corcoran, C. M.; Hoffman, R. & Davidson, L. 1999. Symptom assessment in schizophrenic prodromal states. *Psychiatr Q*, 70, 273-87.
- Miller, T. J.; Mcglashan, T. H.; Rosen, J. L.; Somjee, L.; Markovich, P. J.; Stein, K. & Woods, S. W. 2002. Prospective diagnosis of the initial prodrome for schizophrenia based on the Structured Interview for Prodromal Syndromes: preliminary evidence of interrater reliability and predictive validity. *Am J Psychiatry*, 159, 863-5.
- Miller, T. J.; Mcglashan, T. H.; Rosen, J. L.; Cadenhead, K.; Cannon, T.; Ventura, J.; Mcfarlane, W.; Perkins, D. O.; Pearlson, G. D. & Woods, S. W. 2003. Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal symptoms: predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. *Schizophr Bull*, 29, 703-15.
- Möller, H. J. & Müller, N. 2010. *Schizophrenie – Zukunftsperspektiven in Klinik Und Forschung*. Wien: Springer.
- Morris, D. W.; Rodgers, A.; McGhee, K. A.; Schwaiger, S.; Scully, P.; Quinn, J.; Meagher, D.; Waddington, J. L.; Gill, M. & Corvin, A. P. 2004. Confirming RGS4 as a susceptibility gene for schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 125b, 50-3.
- Murray CJL, Lopez AD, eds.: *The Global Burden of Disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Cambridge: Harvard University Press, 1996. URL: https://extranet.who.int/iris/restricted/bitstream/10665/41864/1/0965546608_eng.pdf (letzter Aufruf: 30.06.2017)
- Nelson, B.; Yuen, K. & Yung, A. R. 2011. Ultra high risk (UHR) for psychosis criteria: are there different levels of risk for transition to psychosis? *Schizophr Res*, 125, 62-8.
- Nelson, B.; Yuen, H. P.; Wood, S. J.; Lin, A.; Spiliotacopoulos, D.; Bruxner, A.; Broussard, C.; Simmons, M.; Foley, D. L.; Brewer, W. J.; Francey, S. M.; Amminger, G. P.; Thompson, A.; McGorry, P. D. & Yung, A. R. 2013. Long-term Follow-up of a Group at Ultra High Risk ("Prodromal") for Psychosis: The PACE 400 Study. *JAMA Psychiatry*, 70, 793-802.
- Newcomer, J. W.; Farber, N. B.; Jevtovic-Todorovic, V.; Selke, G.; Melson, A. K.; Hershey, T.; Craft, S. & Olney, J. W. 1999. Ketamine-induced NMDA receptor hypofunction as

- a model of memory impairment and psychosis. *Neuropsychopharmacology*, 20, 106-18.
- Nielsen, R. E.; Uggerby, A. S.; Jensen, S. O. & McGrath, J. J. 2013. Increasing mortality gap for patients diagnosed with schizophrenia over the last three decades—a Danish nationwide study from 1980 to 2010. *Schizophr Res*, 146, 22-7.
- Norman, R. M.; Townsend, L. & Malla, A. K. 2001. Duration of untreated psychosis and cognitive functioning in first-episode patients. *Br J Psychiatry*, 179, 340-5.
- Nuechterlein, K. H. & Dawson, M. E. 1984. A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. *Schizophr Bull*, 10, 300-12.
- Palmer, B. A.; Pankratz, V. S. & Bostwick, J. M. 2005. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Arch Gen Psychiatry*, 62, 247-53.
- Patil, S. T.; Zhang, L.; Martenyi, F.; Lowe, S. L.; Jackson, K. A.; Andreev, B. V.; Avedisova, A. S.; Bardenstein, L. M.; Gurovich, I. Y.; Morozova, M. A.; Mosolov, S. N.; Neznanov, N. G.; Reznik, A. M.; Smulevich, A. B.; Tochilov, V. A.; Johnson, B. G.; Monn, J. A. & Schoepp, D. D. 2007. Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized Phase 2 clinical trial. *Nat Med*, 13, 1102-7.
- Perkins, D. O.; Gu, H.; Boteva, K. & Lieberman, J. A. 2005. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 162, 1785-804.
- Phillips, L. J.; Yung, A. R. & McGorry, P. D. 2000. Identification of young people at risk of psychosis: validation of Personal Assessment and Crisis Evaluation Clinic intake criteria. *Aust N Z J Psychiatry*, 34 Suppl, S164-9.
- Picker, Heinz Reinhard: *Früherkennung der Schizophrenie: Psychometrische Evaluation des Schizophrenia Proneness Instrument, Adult Version (SPI-A)*, (2007), PhD thesis, Universität zu Köln, URL: <http://kups.ub.uni-koeln.de/2086/>, (letzter Aufruf: 30.06.2017)
- Ruhrmann, S.; Schultze-Lutter, F. & Klosterkötter, J. 2003. Early detection and intervention in the initial prodromal phase of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*, 36 Suppl 3, S162-7.
- Ruhrmann, S.; Schultze-Lutter, F.; Salokangas, R. K.; Heinimaa, M.; Linszen, D.; Dingemans, P.; Birchwood, M.; Patterson, P.; Juckel, G.; Heinz, A.; Morrison, A.; Lewis, S.; von Reventlow, H. G. & Klosterkötter, J. 2010. Prediction of psychosis in adolescents and young adults at high risk: results from the prospective European prediction of psychosis study. *Arch Gen Psychiatry*, 67, 241-51.
- Saha, S.; Chant, D. & McGrath, J. 2007. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry*, 64, 1123-31.
- Schultze-Lutter, F.; Ruhrmann, S.; Klosterkötter, J. 2006. Can schizophrenia be predicted phenomenologically?, in: Johannessen J.O.; Martindale, B.; Cullberg, J. (eds.):

- Evolving Psychosis, Different Stages, Different Treatments. London/New York: Routledge, 104-123.
- Schultze-Lutter, F.; Klosterkötter, J.; Picker, H.; Steinmeyer, E.-M.; Ruhrmann, S.: Predicting first-episode psychosis by basic symptom criteria, *Clinical Neuropsychiatry* (2007b)4, 1, 11-22, URL: http://www.clinicalneuropsychiatry.org/pdf/02_schultze.pdf, (letzter Aufruf: 30.06.2017)
- Schultze-Lutter, F.; Addington, J.; Ruhrmann, S. & Klosterkötter, J. 2007a, *Schizophrenia Proneness Instrument, Adult Version (SPI-A)*. Rome: Giovanni Fioriti s.r.l.
- Schultze-Lutter, F.; Picker, H.; Ruhrmann, S. & Klosterkötter, J. 2008. [The Cologne Early Recognition and Intervention Center for mental crises (FETZ). Evaluation of service use]. *Med Klin* (Munich), 103, 81-9.
- Schultze-Lutter, F. 2009. Subjective symptoms of schizophrenia in research and the clinic: the basic symptom concept. *Schizophr Bull*, 35, 5-8.
- Schultze-Lutter, F.; Michel, C.; Schmidt, S. J.; Schimmelmann, B. G.; Maric, N. P.; Salokangas, R. K.; Riecher-Rossler, A.; van der Gaag, M.; Nordentoft, M.; Raballo, A.; Meneghelli, A.; Marshall, M.; Morrison, A.; Ruhrmann, S. & Klosterkötter, J. 2015. EPA guidance on the early detection of clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry*, 30, 405-16.
- Simon, A. E. & Umbricht, D. 2010. High remission rates from an initial ultra-high risk state for psychosis. *Schizophr Res*, 116, 168-72.
- Snyder, S. H. 1976. The dopamine hypothesis of schizophrenia: focus on the dopamine receptor. *Am J Psychiatry*, 133, 197-202.
- Stefansson, H.; Sigurdsson, E.; Steinthorsdottir, V.; Bjornsdottir, S.; Sigmundsson, T.; Ghosh, S.; Brynjolfsson, J.; Gunnarsdottir, S.; Ivarsson, O.; Chou, T. T.; Hjaltason, O.; Birgisdottir, B.; Jonsson, H.; Gudnadottir, V. G.; Gudmundsdottir, E.; Bjornsson, A.; Ingvarsson, B.; Ingason, A.; Sigfusson, S.; Hardardottir, H.; Harvey, R. P.; Lai, D.; Zhou, M.; Brunner, D.; Mutel, V.; Gonzalo, A.; Lemke, G.; Sainz, J.; Johannesson, G.; Andresson, T.; Gudbjartsson, D.; Manolescu, A.; Frigge, M. L.; Gurney, M. E.; Kong, A.; Gulcher, J. R.; Petursson, H. & Stefansson, K. 2002. Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Am J Hum Genet*, 71, 877-92.
- Stefansson, H.; Sarginson, J.; Kong, A.; Yates, P.; Steinthorsdottir, V.; Gudfinnsson, E.; Gunnarsdottir, S.; Walker, N.; Petursson, H.; Crombie, C.; Ingason, A.; Gulcher, J. R.; Stefansson, K. & St Clair, D. 2003. Association of neuregulin 1 with schizophrenia confirmed in a Scottish population. *Am J Hum Genet*, 72, 83-7.
- Straub, R. E.; Jiang, Y.; Maclean, C. J.; Ma, Y.; Webb, B. T.; Myakishev, M. V.; Harris-Kerr, C.; Wormley, B.; Sadek, H.; Kadambi, B.; Cesare, A. J.; Gibberman, A.; Wang, X.; O'Neill, F. A.; Walsh, D. & Kendler, K. S. 2002. Genetic variation in the 6p22.3 gene DTNBP1, the human ortholog of the mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia. *Am J Hum Genet*, 71, 337-48.

- Sullivan, P. F.; Kendler, K. S. & Neale, M. C. 2003. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry*, 60, 1187-92.
- Tandon, R.; Nasrallah, H. A. & Keshavan, M. S. 2009. Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res*, 110, 1-23.
- Tandon, N.; Shah, J.; Keshavan, M. S. & Tandon, R. 2012. Attenuated psychosis and the schizophrenia prodrome: current status of risk identification and psychosis prevention. *Neuropsychiatry (London)*, 2, 345-353.
- Tiihonen, J.; Lonnqvist, J.; Wahlbeck, K.; Klaukka, T.; Niskanen, L.; Tanskanen, A. & Haukka, J. 2009. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet*, 374, 620-7.
- Tsai, G.; Yang, P.; Chung, L. C.; Lange, N. & Coyle, J. T. 1998. D-serine added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 44, 1081-9.
- Tsuang, M. T.; van Os, J.; Tandon, R.; Barch, D. M.; Bustillo, J.; Gaebel, W.; Gur, R. E.; Heckers, S.; Malaspina, D.; Owen, M. J.; Schultz, S. & Carpenter, W. 2013. Attenuated psychosis syndrome in DSM-5. *Schizophrenia Research*, 150, 31-35.
- Universitätsklinik Köln, Zentrum für Neurologie und Psychiatrie: *Prädiktion und Prävention – frühere Projekte*. http://neurologie-psychiatrie.uk-koeln.de/psychiatrie-und-psychotherapie/forschung/arbeitsgruppen/Praediktion-und-Praevention/fruehere_projekte-fetz (letzter Aufruf: 30.06.2017)
- van den Oord, E. J.; Sullivan, P. F.; Jiang, Y.; Walsh, D.; O'Neill, F. A.; Kendler, K. S. & Riley, B. P. 2003. Identification of a high-risk haplotype for the dystrobrevin binding protein 1 (DTNBP1) gene in the Irish study of high-density schizophrenia families. *Mol Psychiatry*, 8, 499-510.
- Webb, J. R.; Addington, J.; Perkins, D. O.; Bearden, C. E.; Cadenhead, K. S.; Cannon, T. D.; Cornblatt, B. A.; Heinssen, R. K.; Seidman, L. J.; Tarbox, S. I.; Tsuang, M. T.; Walker, E. F.; McGlashan, T. H. & Woods, S. W. 2015. Specificity of Incident Diagnostic Outcomes in Patients at Clinical High Risk for Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 41, 1066-1075.
- WHO 2001: World Health Organization 2001: *The World health report 2001: Mental health: new understanding, new hope.*, chapter 2: burden of mental and behavioural disorders: URL: http://www.who.int/whr/2001/en/whr01_ch2_en.pdf, (letzter Aufruf: 30.06.2017).
- Wölwer, W.; Buchkremer, G.; Häfner, H.; Klosterkötter, J.; Maier, W.; Moller, H. J. & Gaebel, W. 2003. German research network on schizophrenia-bridging the gap between research and care. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 253, 321-9.
- Wölwer, W.; Baumann, A.; Bechdorf, A.; Buchkremer, G.; Häfner, H.; Janssen, B.; Klosterkötter, J.; Maier, W.; Moller, H. J.; Ruhrmann, S. & Gaebel, W. 2006. The German Research Network on Schizophrenia-impact on the management of schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci*, 8, 115-21.

- Woods, S. W.; Addington, J.; Cadenhead, K. S.; Cannon, T. D.; Cornblatt, B. A.; Heinssen, R.; Perkins, D. O.; Seidman, L. J.; Tsuang, M. T.; Walker, E. F. & McGlashan, T. H. 2009. Validity of the prodromal risk syndrome for first psychosis: findings from the North American Prodrome Longitudinal Study. *Schizophr Bull*, 35, 894-908.
- Yung, A. R., Phillips, L. J., McGorry, P. D.; McFarlane, C. A.; Francey, S.; Harrigan, S.; Patton, G. C. & Jackson, H. J. 1998. Prediction of psychosis. A step towards indicated prevention of schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl*, 172, 14-20.
- Yung, A. R.; Phillips, L. J.; Yuen, H. P.; Francey, S. M.; McFarlane, C. A.; Hallgren, M. & McGorry, P. D. 2003. Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk ("prodromal") group. *Schizophr Res*, 60, 21-32.
- Yung, A. R.; Phillips, L. J.; Yuen, H. P. & McGorry, P. D. 2004. Risk factors for psychosis in an ultra high-risk group: psychopathology and clinical features. *Schizophr Res*, 67, 131-42.
- Yung, A. R.; Yuen, H. P.; McGorry, P. D.; Phillips, L. J.; Kelly, D.; Dell'olio, M.; Francey, S. M.; Cosgrave, E. M.; Killackey, E.; Stanford, C.; Godfrey, K. & Buckby, J. 2005. Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Aust N Z J Psychiatry*, 39, 964-71.
- Yung, A. R.; Yuen, H. P.; Berger, G.; Francey, S.; Hung, T. C.; Nelson, B.; Phillips, L. & McGorry, P. 2007. Declining transition rate in ultra high risk (prodromal) services: dilution or reduction of risk? *Schizophr Bull*, 33, 673-81.
- Yung, A. R.; Nelson, B.; Stanford, C.; Simmons, M. B.; Cosgrave, E. M.; Killackey, E.; Phillips, L. J.; Bechdolf, A.; Buckby, J. & McGorry, P. D. 2008. Validation of "prodromal" criteria to detect individuals at ultra high risk of psychosis: 2 year follow-up. *Schizophr Res*, 105, 10-7.
- Ziermans, T. B.; Schothorst, P. F.; Sprong, M. & van Engeland, H. 2011. Transition and remission in adolescents at ultra-high risk for psychosis. *Schizophrenia Research*, 126, 58-64.
- Zubin, J. & Spring, B. 1977. Vulnerability--a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, 86, 103-26.

7 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei den Personen bedanken, die mir während der Erstellung der Dissertation zur Seite gestanden haben.

Ich bedanke mich bei Fr. Prof. Dr. med. Birgit Janssen für die Bereitstellung des interessanten Themas sowie die Betreuung.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Mathias Riesbeck, der mir immer als freundlicher und geduldiger Ansprechpartner mit wertvollen Ratschlägen zur Seite stand.

Meinem Mann Guido und meinen Eltern danke ich von ganzem Herzen dafür, dass sie mich so großartig und liebevoll unterstützt und motiviert haben.

Bei meiner Tante Karin möchte ich mich für das Korrekturlesen bedanken.