

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Heinrich-Heine-Universität (HHU),

LVR-Klinikum Düsseldorf

Lehrstuhlinhaberin: Univ.-Prof. Dr. Eva Meisenzahl-Lechner

Heterogenität von attenuierten psychotischen Symptomen und kurz
andauernden psychotischen Symptomen und deren Assoziationen mit
Geschlecht, Alter, Land, Religion, Komorbiditäten und Funktionalität

Dissertation

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

vorgelegt von

Christian Theisen

2024

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

gez:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: PD Dr. phil. Dipl.-Psych. Frauke Schultze-Lutter

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Lange-Asschenfeldt“

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Theisen, C., Rosen, M., Meisenzahl, E., Koutsouleris, N., Lichtenstein, T., Ruhrmann, S., Kambeitz, J., Kambeitz-Illankovic, L., Riecher-Rössler, A., Chisholm, K., Upthegrove, R., Antonucci, L. A., Bertolino, A., Pigoni, A., Salokangas, R. K. R., Pantelis, C., Wood, S. J., Lencer, R., Falkai, P., . . . Schultze-Lutter, F. (2023). The heterogeneity of attenuated and brief limited psychotic symptoms: association of contents with age, sex, country, religion, comorbidities, and functioning. *Front Psychiatry, 14*, 1209485.

Zusammenfassung

Aufgrund großer individueller und gesellschaftlicher Belastungen durch Psychosen kommt der Prävention psychotischer Störungen eine wichtige Rolle zu. Zur Früherkennung von Menschen mit einem erhöhten Psychoseerisiko (engl: clinical high-risk, CHR) existieren unterschiedliche Ansätze. Im Ultra-High-Risk (UHR) Konzept werden Betroffene u.a. mittels attenuierter psychotischer Symptome (APS) und kurz andauernder psychotische Symptome (BIPS) identifiziert. Übergangsraten zu manifesten psychotischen Störungen zeigen dabei eine große Varianz, möglicherweise bedingt durch Einflüsse von spezifischen APS/BIPS-Inhalten, Religion, Land, Alter, Geschlecht, psychiatrischen Komorbiditäten und/oder Funktionalität. Spezifische APS/BIPS-Inhalte wurden bis heute kaum untersucht, Untersuchungen zu Zusammenhängen mit soziodemographischen und klinischen Faktoren fehlen bisher. Aus diesem Grund stellten wir anhand von Fallvignetten, die ursprünglich zu Supervisionszwecken zum Studieneinschluss angelegt wurden, spezifische APS/BIPS-Inhalte von 232 CHR-Patient*innen aus fünf Ländern einer europäischen Studie (Projekt-Nr:351-13) dar und untersuchten deren Assoziationen mit klinischen und soziodemographischen Faktoren. Dabei konnten wir 109 unterschiedliche spezifische APS/BIPS-Inhalte darstellen: 63 wahnhaftes Ideen, 29 halluzinatorische Phänomene und 17 Inhalte desorganisierte Kommunikation. Nur 20 Inhalte (18.3%) zeigten eine Häufigkeit von mehr als 5%, 31 (28.5%) Inhalte zeigten Assoziationen mit Alter, Land, Geschlecht, Komorbiditäten und Funktionalität, nicht aber mit Religion. Im Vergleich zu nordamerikanischen Voruntersuchungen zu APS/BIPS-Inhalten zeigten sich bis auf wenige Ausnahmen vergleichbare Verteilungsmuster bei insgesamt geringen Prävalenzen in unserer Studie. Die Prävalenzraten und Themen zu manifesten Psychosen unterscheiden sich stark und weisen auf eine zunehmende konkrete Ausgestaltung von psychotischen Phänomenen hin. Die Befunde geben einen tieferen Einblick in die Psychopathologie von CHR-Patient*innen und könnten in Zusammenschau mit anderen Untersuchungen bei der Entwicklung von Screeninginstrumenten verwendet werden und klinische Subtypen identifizieren. Die Assoziationen von soziodemographischen und klinischen Faktoren und spezifischen APS/BIPS-Inhalten könnten darüber hinaus Hinweise auf kausale Zusammenhänge

geben, und durch ein besseres Verständnis und Entwicklung von Therapiemodulen auch die Prognose dieser Gruppe positiv beeinflussen.

Summary

Psychotic disorders lead to individual burden, high costs for the community and a reduced life expectancy of almost 12 years. Thus, there is an urgent need for prevention of psychotic disorders. For the early recognition of individuals with a 'Clinical High-Risk' (CHR) for psychosis, different approaches were developed. For the identification of the Ultra-High Risk (UHR) state, people are mostly examined for 'attenuated psychotic symptoms' (APS) or 'brief intermittent psychotic symptoms' (BIPS). Conversion rates to full blown psychotic disorders of people with UHR-state show a big variance, maybe due to effects not only of specific APS/BIPS-contents, but also the country, religion, sex, age, psychiatric comorbidities and/or functionality. Specific APS/BIPS-contents have been poorly examined, studies of associations to sociodemographic and/or clinical factors are missing. Thus, we detailed specific APS/BIPS-content of 232 CHR patients of five different countries of a European study (351-13). For this, case vignettes, originally used for supervision purposes, were examined and associations to country, religion, sex, age, psychiatric comorbidities, and functioning were studied. We identified 109 different APS/BIPS contents: 63 delusional ideas, 29 hallucinational phenomena and 17 contents of disorganized communication. Only 20 contents (18.3%) showed a prevalence of more than 5%, 31 (28,5%) contents show associations to age, country, sex, comorbidities, and functioning, but not to religion. Compared to previous North American studies, APS/BIPS contents showed comparable distribution patterns. The prevalence rates of all APS/BIPS-contents were lower in our study. Prevalence and contents differ to full blown psychosis and seem to change from vague to more specific. The results support the understanding of the psychopathology of UHR-states and can help to develop screening-tools and identify clinical subtypes, when considering other studies. The associations with sociodemographic and clinical factors with specific APS/BIPS-contents may be causal and can improve the prognosis of CHR-patients due to a better understanding as well as the potential development of specific treatments.

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------|--|
| APS | <i>Attenuated Psychotic Symptoms</i> |
| APSS | <i>Attenuated Psychosis Syndrom</i> |
| BIPS | <i>Brief Limited Psychotic Symptoms</i> |
| CAPS | <i>Content of Attenuated Positive Symptoms codebook</i> |
| CHR | <i>Clinical High-Risk</i> |
| CHR-P | <i>Clinical High-Risk Patient*innen</i> |
| COGDIS | <i>Cognitive Disturbance</i> |
| COPER | <i>Cognitive-Perceptive basis symptoms</i> |
| COS | <i>Childhood-Onset-Schizophrenia</i> |
| DALYs | <i>Disability-Adjusted Life Years</i> |
| DUI | <i>Duration of Untreated Illness</i> |
| DUP | <i>Duration of Untreated Psychosis</i> |
| DSM | <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> |
| EPA | <i>European Psychiatric Association</i> |
| FEP | <i>First Episode Psychosis</i> |
| GAF | <i>Global Assessment of Functioning</i> |
| GF:R | <i>Global Functioning: Role</i> |
| GF:S | <i>Global Functioning: Social</i> |
| ICD | <i>Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme</i> |
| NAPLS-2 | <i>North American Prodrome Longitudinal Study-2</i> |
| OCD | <i>Obsessive-Compulsive Disorder</i> |
| OSC | <i>Obsessive-Compulsive Symptoms</i> |
| PLEs | <i>Psychotic Like Experiences</i> |
| PRONIA | <i>Personalised Prognostic tools for early psychosis management</i> |
| PTBS | <i>Posttraumatische Belastungsstörung</i> |
| SAPS | <i>Scale for Assessment of Positive Symptoms</i> |
| SIPS | <i>Structured Interview for Psychosis-risk Symptoms</i> |
| UHR | <i>Ultra-High Risk</i> |
| VEOS | <i>Very Early-Onset Schizophrenia</i> |
| WHO | <i>World Health Organisation</i> |
| YLDs | <i>Years Lived with Disability</i> |
| ZF-OCS | <i>Zohar-Fineberg Obsessive Compulsive Screen</i> |

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| 1 Einleitung | 1 |
| 1.1 Prävalenz von und Belastungen durch psychische Störungen..... | 1 |
| 1.2 Psychotische Störungen und Schizophrenie | 3 |
| 1.3 Dauer der unbehandelten Erkrankung | 4 |
| 1.4 Präventionskonzepte | 5 |
| 1.5 Definitionen des 'Clinical High-Risk' | 6 |
| 1.6 Inhalte von manifesten und attenuierten Positivsymptomen..... | 8 |
| 1.6.1 Inhalte von manifesten Positivsymptomen und deren Einflussfaktoren..... | 8 |
| 1.6.2 Inhalte von APS, deren Einflussfaktoren und Psychoseprädiktion | 11 |
| 1.7 Ziele der Arbeit..... | 13 |
| 2 Theisen, C., Rosen, M., Meisenzahl, E., Koutsouleris, N., Lichtenstein, T., Ruhrmann, S., Kambeitz, J., Kambeitz-Ilankovic, L., Riecher-Rössler, A., Chisholm, K., Upthegrove, R., Antonucci, L. A., Bertolino, A., Pignoni, A., Salokangas, R. K. R., Pantelis, C., Wood, S. J., Lencer, R., Falkai, P., . . . Schultze-Lutter, F. (2023). The heterogeneity of attenuated and brief limited psychotic symptoms: association of contents with age, sex, country, religion, comorbidities, and functioning. Front Psychiatry, 14, 1209485..... | 15 |
| 3 Diskussion..... | 16 |
| 3.1 Einleitung in die Diskussion..... | 16 |
| 3.2 Prävalenzraten von APS/BIPS im Vergleich zu bisherigen Untersuchungen | 17 |
| 3.2.1 Prävalenzraten von APS/BIPS im Vergleich zu Voruntersuchungen von anderen CHR-Kohorten | 17 |
| 3.2.2 APS/BIPS mit gewaltsamen Inhalten im Vergleich..... | 17 |
| 3.2.3 Prävalenzraten von APS/BIPS im Vergleich zu bisherigen Untersuchungen an Patient*innen mit manifesten Psychosen | 20 |
| 3.3 Assoziation von Land, Geschlecht, Religion und Alter mit APS/BIPS-Inhalten | 23 |
| 3.3.1 Assoziation von Geschlecht und APS/BIPS-Inhalten | 23 |
| 3.3.2 Assoziation von Alter und APS/BIPS-Inhalte | 23 |
| 3.3.3 Assoziation von Religion auf APS/BIPS-Inhalte | 24 |

| | |
|---|----|
| 3.3.4 Assoziation von Land mit APS/BIPS-Inhalten | 24 |
| 3.4 Assoziation von Funktionalität und psychiatrischen Komorbiditäten mit APS/BIPS- Inhalten | 26 |
| 3.4.1 Assoziation von Funktionalität mit APS/BIPS-Inhalten | 26 |
| 3.4.2 Assoziation von psychiatrischen Komorbiditäten mit APS/BIPS-Inhalten | 28 |
| 3.5 Implikationen für Früherkennung, Diagnostik und Therapie..... | 30 |
| 3.5.1 Implikationen für die Früherkennung | 30 |
| 3.5.2 Implikation für Diagnostik..... | 32 |
| 3.5.3 Implikation für die Prognoseabschätzung..... | 33 |
| 3.5.4 Implikation für die Therapie..... | 35 |
| 3.5.5 Schlussfolgerungen | 35 |
| 3.5.6 Stärken und Limitationen..... | 36 |
| 4 Literatur- und Quellenverzeichnis..... | 37 |
| 5 Anhang | 54 |

1 Einleitung

1.1 Prävalenz von und Belastungen durch psychische Störungen

Weltweit leidet etwa jeder Dritte einmal in seinem Leben an einer psychischen Störung (Steel et al., 2014), womit erhebliche Belastungen einhergehen. In der weltweit durchgeführten „*Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors*“ Studie 2010 (Whiteford et al., 2013) gingen 7.4% aller Belastungen durch Erkrankungen auf psychische Störungen (inklusive Substanzmissbrauch und -abhängigkeit) zurück, die damit die fünft wichtigste Ursache der ‘*Disability-Adjusted Life Years*’ (DALYs) darstellten. Dabei war ihr Anteil an den nicht durch Todesfälle verursachten Belastungen, den ‘*Years Lived with Disability*’ (YLDs) besonders hoch und nahm mit 22.9% die Spitzenposition ein (Whiteford et al., 2013). Ein ähnliches Bild ergab sich auch 2010 in einer europäischen Studie, die zeigte, dass in Europa im Verlauf eines Jahres ca. 38% der Bevölkerung an einer psychischen Störung erkrankten, wobei hier Angststörungen mit 14% und Depressionen mit 7% die häufigsten Störungen darstellten, während die Jahresprävalenz von psychotischen Störungen bei nur 1.2% lag (Wittchen et al., 2011). Der Anteil der DALYs für psychische Störungen betrug in dieser Studie 5.6% für Männer und 6.4% für Frauen, zeigte sich also vergleichbar zur „*Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors*“ Studie 2010“ (Wittchen et al., 2011).

Im Jahr 2010 betrugen direkte, durch die medizinische Behandlung ausgelöste Kosten und indirekte, etwa durch Produktivitätsausfall oder Frühverrentung verursachte Kosten zusammen etwa 461 Milliarden Euro in Europa. Deren Anteil an indirekte Kosten machte dabei ca. 48% aus (Olesen et al., 2012). Im Jahr 2018 betrugen die geschätzten Kosten für alle psychischen Störungen innerhalb der Europäischen Union sogar schon über 600 Milliarden Euro (OECD/EU, 2018). Die Kosten pro Erkrankung variierten laut der europäischen Studie aus dem Jahr 2010 stark und betrugen für unipolare Depressionen zum Beispiel 3.406 Euro pro Patient und für psychotische Störungen 18.796 Euro pro Patient, womit psychotische Störungen die höchsten Kosten pro Patient innerhalb der psychischen Erkrankungen verursachten (Olesen et al., 2012). Der Anteil der indirekten Kosten betrug für psychotische Erkrankungen sogar zwei Drittel der Gesamtkosten (Olesen et al., 2012). In Deutschland lagen die

geschätzten Kosten für schizophrene Psychosen pro Patient pro Jahr in einer Übersicht aus dem Jahr 2009 zwischen 12.000 und 16.000 Euro für die Behandlung sowie 25.000 bis 30.000 Euro für Produktivitätsausfall (Konnopka et al., 2009). Im Vergleich dazu betragen die direkten Kosten für Depressionsbehandlungen durchschnittlich nur etwa 800 Euro jährlich pro Patient (Wagner et al., 2016). Schizophrene Psychosen verursachten damit trotz ihrer geringen Prävalenz weltweit erhebliche finanzielle Belastungen (Chong et al., 2016).

Abgesehen von den ökonomischen Aspekten führen schizophrene Psychosen trotz ihrer relativ geringen Punktprävalenz von 0.28% zu einer erheblichen Krankheitslast und machen fast 2% der Gesamtheit der YLDs aus (Charlson et al., 2018) – nicht zuletzt durch hohe Komorbiditätsraten. Häufige psychiatrische Komorbiditäten sind dabei Substanzmittelmissbrauch, Panikstörungen, Zwangsstörungen, Posttraumatische Belastungsstörungen (PTBS) und Depressionen (Buckley et al., 2009; He et al., 2022). Ferner finden sich häufig somatische Komorbiditäten wie Diabetes mellitus Typ 2, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, neurologische Erkrankungen, dermatologische Erkrankungen oder Lungenerkrankungen wie die chronisch obstruktive Lungenerkrankung, die durch einen ungesunden Lebensstil wie Tabakkonsum und mangelnde Bewegung aber auch durch Nebenwirkungen psychotroper Substanzen gefördert werden (He et al., 2022; Laursen et al., 2014; Mirza et al., 2021; Olfson et al., 2015; Schneider et al., 2019). Gemeinsam mit erhöhten Suizidraten von etwa 5% (Palmer et al., 2005) und einer strukturellen medizinischen Unterversorgung führen die psychiatrischen und somatischen Komorbiditäten zu einer 13 bis 15 Jahre verminderten Lebenserwartung bei Patienten mit schizophrener Psychose (Hjorthoj et al., 2017) und einer um etwa 12 Jahre verminderten Lebenserwartung bei Patienten mit irgendeiner psychotischen Störung (Schneider et al., 2019). Zusätzliches Leid erfährt ein Großteil der Erkrankten durch Selbststigmatisierung (Gerlinger et al., 2013), Stigmatisierung durch Mitarbeiter*innen im Gesundheitswesen (Valery & Prouteau, 2020) und öffentliche Stigmatisierung (Smith et al., 2011), die auch Angehörige treffen kann (Phelan et al., 1998).

Zusammengefasst führen psychotische Störungen und insbesondere schizophrene Psychosen also zu erheblichen individuellen Belastungen, sowohl bezogen auf Mortalität, Morbidität als auch vielfältige Stigmatisierungen.

1.2 Psychotische Störungen und Schizophrenie

Psychotische Störungen sind komplexe psychiatrische Störungsbilder unterschiedlicher Ursachen (Schultze-Lutter & Michel, 2015), deren Gemeinsamkeit das Auftreten von sogenannten 'Positivsymptomen', also Wahn, Halluzinationen unterschiedlicher Modalitäten und desorganisierter Sprechweise ist (Schultze-Lutter & Schimmelmann, 2014). Das Kapitel Psychotische Störungen in der 5. Ausgabe des amerikanischen Klassifikationssystem für psychische Störungen, dem '*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*', (DSM-5; APA, 2013) umfasst neben der Schizophrenie unter anderem noch die schizoaffektive Störung, die Katatonie, die wahnhaftige Störung, die substanzmittelinduzierte Störung sowie organische Psychosen (Schultze-Lutter & Schimmelmann, 2014). Im neuen Klassifikationssystem der '*World Health Organisation*' (WHO), der 11. Ausgabe der '*Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme*' (ICD), dem ICD-11 umfasst das Kapitel, '*Schizophrenia or other primary psychotic disorders*' neben der Schizophrenie noch die Schizoaffektive Störung, die schizotypische Störung, die akute und transiente psychotische Störung, die wahnhaftige Störung, symptomatische Manifestationen von primären psychotischen Störungen und substanzinduzierte psychotische Störungen. Die Katatonie erhielt als Neuerung eine eigene Kategorie (WHO, 2023). Insgesamt passt sich das ICD-11 dem DSM-V bezüglich der Notwendigkeit vom Vorhandensein von 'Positivsymptomen' zur Diagnosestellung einer psychotischen Störung an. Betroffene erleben neben den 'Positivsymptomen' zudem 'Negativsymptome', 'kognitive Störungen', 'psychomotorische Symptome', und 'affektive Symptome'. Die Schizophrenie ist mit einer Lebenszeitprävalenz von ungefähr 0.87% die häufigste Erkrankung der psychotischen Störungen (Perala et al., 2007). Männer und Frauen sind etwa gleich häufig betroffen. Schizophrene Psychosen können prinzipiell in jedem Lebensalter auftreten, wobei eine Häufung in der späten Adoleszenz und dem frühen Erwachsenenalter zu beobachten ist (Kirkbride et al., 2006). Männer erkranken im Schnitt früher als Frauen, wobei es bei Frauen einen zweiten Erkrankungsgipfel im postmenopausalen Alter gibt (Riecher-Rössler et al., 2018). Dem Erkrankungsbeginn

geht ein in der Regel bis zu 5 - 6-jähriges Prodrom voraus (Schultze-Lutter et al., 2007). Als Prodrom bezeichnet man ein Krankheitsstadium mit unspezifischen Symptomen bzw. Frühsymptomen, die noch vor der Manifestation des Vollbildes einer Erkrankung auf diese hinweisen. Das Psychoseprodrom umfasst erste Veränderungen in Verhalten und Erleben einer Person bis zum Auftreten manifester psychotischer Symptome (Schultze-Lutter & Ruhrmann, 2008). Die Erkrankung beschränkt sich in ca. 20% der Fälle auf eine Episode mit anschließender Vollremission, führt in zwei Dritteln zu episodischen Verlaufsformen und bei 5–10% zu chronisch-progredienten Verläufen. Nur ca. 13.5% aller Erkrankter erreichen laut einer Metaanalyse von 50 Studien von Jaaskelainen et al. (2013) eine sogenannte 'Recovery' im Sinne einer klinische Remission als auch einer soziale Reintegration (Jaaskelainen et al., 2013). In einer neueren Untersuchung zeigten in einer Langzeitbeobachtung von 510 Proband*innen 32.5% eine symptomatische, funktionale und persönliche *Recovery*, wobei nur 243 Proband*innen nachverfolgt werden konnten (Peralta et al., 2022).

Die Diagnose soll neben der klinischen Untersuchung unterstützend durch bildgebende Verfahren und laborchemische Untersuchungen gestellt werden, um organische Ursachen auszuschließen. Für die Therapie empfiehlt die aktuelle deutsche S3-Leitlinie neben vielfältigen pharmakologischen Ansätzen, psychotherapeutische und psychosoziale Behandlungsformen (DGPPN, 2019). Die medikamentöse Behandlung erfolgt heute bevorzugt durch sogenannte atypische Antipsychotika, die wiederum durch Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme, Diabetes Mellitus, Fettstoffwechselstörungen oder sexuelle Funktionsstörungen zu einer zusätzlichen Belastung und Einschränkung führen können (Üçok & Gaebel, 2008).

Zusammenfassend führen psychotische Störungen und insbesondere schizophrene Psychosen trotz der bestehenden diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten nicht zuletzt aufgrund vielfach negativer Verläufe auch heute noch zu erheblichen individuellen und gesamtgesellschaftlichen Beeinträchtigungen und Kosten.

1.3 Dauer der unbehandelten Erkrankung

Als wesentlicher, den Verlauf der Erkrankung determinierender Faktor gilt heute die Dauer der unbehandelten Psychose (engl: *Duration of Untreated Psychosis*, DUP) bzw. die Dauer der unbehandelten Erkrankung (engl: *Duration of Untreated Illness*, DUI), die

sich aus dem Prodrom und der DUP zusammensetzt (Schaffner et al., 2012). Es wurde wiederholt dargestellt, dass eine verlängerte DUP mit vielfältigen negativen Verlaufsparemtern assoziiert ist, unter anderem mit einer längeren und unvollständigeren Remission, dem verringerten Ansprechen auf eine antipsychotische Medikation, einem geringeren Funktionsniveau und einer schlechteren Lebensqualität (Drake et al., 2020; Marshall et al., 2005; Perkins et al., 2005). Somit stellen die DUP bzw. die DUI ein günstiges Zeitfenster für die Frühintervention und Früherkennung dar (Murru & Carpinello, 2018; Riecher-Rössler et al., 2018), die neben der Optimierung der Behandlung in den vergangenen 25 Jahren eine besondere Beachtung erhielten und inzwischen fester Bestandteil europäischer und internationaler Gesundheitspolitik sind (Campion et al., 2012; WHO, 2004).

1.4 Präventionskonzepte

In der Prävention psychischer Störungen werden gemäß dem Konzept von Mrazek und Haggerty zumeist ein universeller, ein selektiver und ein indizierter Ansatz unterschieden (Munoz et al., 1996). Während universelle Ansätze die Gesamtbevölkerung und selektive Ansätze beschwerdefreie Individuen mit biologischen oder psychosozialen Risikofaktoren adressieren, richten sich indizierte Präventionsansätze an Personen mit bereits vorhandenen subklinischen Symptomen, die jedoch noch keine Diagnosestellung der Störung zulassen (Klosterkotter, 2014; Schultze-Lutter & Ruhrmann, 2008). Für den universellen und selektiven Ansatz sind damit fundierte Kenntnisse über spezifische Risikofaktoren notwendig, die mit hoher Wahrscheinlichkeit zu der Störung führen. Für Psychosen und insbesondere für schizophrene Psychosen konnten zwar eine Vielzahl von Risikofaktoren wie eine genetische Disposition, Cannabiskonsum, Geburtskomplikationen, eine belastende Kindheit und/oder urbane Lebensbereiche identifiziert werden (Belbasis et al., 2018; Lu et al., 2018; Schultze-Lutter & Michel, 2015; Stilo & Murray, 2019; Westhoff et al., 2021), diese sind jedoch zu unspezifisch, um spezifisch für einen der beiden Präventionsansätze genutzt werden zu können (Maki et al., 2005), wenngleich eine Modifizierung dieser Risikofaktoren wahrscheinlich einen günstigen Einfluss auf die Prävalenz und Inzidenz von psychiatrischen Erkrankungen im Allgemeinen hätte (Grispini, 2003, zitiert nach Schultze-Lutter & Ruhrmann 2008).

Der indizierte Präventionsansatz ist eine wichtige Komponente für die Früherkennung und Frühbehandlung von Psychosen (Fusar-Poli, 2017). Er richtet sich an Personen, die sich bereits vermutlich in einem Prodromal- bzw. Risikostadium einer Psychose befinden und Beschwerden haben. Durch die dadurch ermöglichte Früherkennung und mögliche Frühbehandlung soll der indizierte Präventionsansatz einen günstigen Einfluss auf die Dauer der DUI und damit auch der DUP haben (Murru & Carpiniello, 2018).

Erworbene Erkenntnisse aus der Früherkennungsforschung können zudem mittel- und langfristig durch eine mögliche Identifizierung spezifischer Risikofaktoren auch die Möglichkeit selektiver Präventionsansätze ebnen (Klosterkötter, 2014). Zur Anwendung des indizierten Präventionsansatzes sind genaue Kenntnisse des Frühverlaufs von Psychosen und die Erarbeitung sensitiver und spezifischer Kriterien eines klinischen Hochrisikostadiums für die Entwicklung einer Psychose notwendig (Schultze-Lutter et al., 2015). Zudem bedarf es einer optimierten Versorgungsstruktur, damit Betroffene schnell Zugang zu einer spezialisierten Versorgung erhalten.

1.5 Definitionen des ‘*Clinical High-Risk*’

Eine erste offizielle Beschreibung des Psychoseprodroms erfolgte in der revidierten 3. Fassung des DSM im Jahr 1987, wobei zur Diagnose neun Kriterien herangezogen wurden, die neben Veränderungen im Verhalten und in der sozialen Interaktion, Veränderungen der Affekte, des Antriebs der Sprache sowie ungewöhnliche Wahrnehmungserlebnisse beinhalteten (APA, 1987). Aufgrund unzureichender Gütekriterien zur Vorhersagekraft der definierten Prodromalkriterien im DMS-III-R wurde das Konzept nicht in das im Jahr 1994 erschienene DSM-IV übernommen (APA, 1994). Heute, mehr als drei Jahrzehnte später, existieren zwei komplementäre Ansätze zur Beschreibung des klinischen Hochrisikostadiums (engl: *Clinical High-Risk*, CHR) zur Entwicklung einer Psychose (Schultze-Lutter et al., 2015). Sie umfassen im Bereich der ‘Positivsymptome’ attenuierte, also abgeschwächte psychotische Symptome (engl: *attenuated psychotic symptoms*, APS) und transiente psychotische Symptome (engl: *brief limited psychotic symptoms*, BIPS) die nur kurz andauern, aber dabei die volle Intensität eines psychotischen Symptoms erfüllen (McGlashan et al., 2010). Insgesamt

gilt das CHR als einer der etabliertesten präventiven Ansätze in der Psychiatrie (Fusar-Poli et al., 2020).

APS, BIPS als auch eine familiäre Disposition in Zusammenhang mit einem Funktionsverlust um 30% gemessen an der 'Global Assessment of Functioning' (GAF)-Skala" (engl: *genetic risk and functional decline*, GRFD) definieren den Ultra-High Risk (UHR)-Zustand, der ursprünglich den unmittelbaren Übergang, das heißt innerhalb der nächsten 12 Monate, in eine Psychose voraussagen sollte (Phillips et al., 2000). Jüngst wurde diskutiert, die Symptome im Sinne eines Spektrums verschiedenen Stadien eines CHR zuzuordnen, wobei BIPS im Vergleich zu APS einem höheren Risikostadium zuzuordnen wäre (Fusar-Poli, 2017).

Daneben werden im Basissymptomkonzept durch die betroffene Person selbst wahrgenommene Denk- und Wahrnehmungsstörungen (engl: *Cognitive Disturbance*, COGDIS; *Cognitive-Perceptive basis symptoms*, COPER) in einem Interview erfasst, die schon früh im Erkrankungsverlauf auftreten und ein CHR so früh wie möglich detektieren sollen (Schultze-Lutter, 2009, 2016).

Im Guidance-Projekt der Europäischen Psychiatrischen Vereinigung (engl: *European Psychiatric Association*, EPA) zur Erfassung des CHR wurden die bestehenden Konzepte hinsichtlich ihrer Vorhersagegüte für den Übergang in eine Psychose von Hochrisikopatient*innen in einer Metaanalyse untersucht. Dabei zeigten sich *gepoolte* Übergangsraten von über 60% für die COGDIS-Kriterien, ca. 30–40% für APS und mehr als 50% für die selten vorkommenden BIPS in Follow-Up-Untersuchungen von mehr als drei Jahren und länger. Die GRFD-Kriterien zeigten im Vergleich zu CHR-negativen Stichproben mitunter schlechtere Ergebnisse und werden daher zur Erfassung des CHR durch die EPA nicht mehr empfohlen, ebenso wie die COPER-Kriterien, da diese im Vergleich zu den COGDIS-Kriterien geringe Übergangsraten vorhersagen konnten (Schultze-Lutter et al., 2015). Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass durch die Kombination der oben genannten Kriterien noch höhere Übergangsraten erfasst werden können und in Zukunft die Vorhersage von Psychosen noch weiter verbessern können (Klosterkötter, 2014).

Betrachtet man die Subgruppe Betroffener mit APS zeigten sich in der Metaanalyse durch Schultze-Lutter et al. (2015) in verschiedenen Studien unterschiedliche

Übergangsraten zwischen 14.7% und 26.2% nach zwei Jahren (Schultze-Lutter et al., 2015). Dies unterstreicht die Heterogenität der APS-Subgruppe. Gründe für die Heterogenität könnte eine bisher nicht ausreichende Berücksichtigung des Geschlechts und der Inhalte und Einflussfaktoren von einzelnen APS zur Risikoeinschätzung sein.

Die klinische Relevanz von APS zeigt sich nicht zuletzt dadurch, dass sie wesentliche Diagnosekriterien des im Forschungsteil des DSM-V integrierten 'Attenuated Psychosis Syndrom' (APSS) sind. Das APSS wurde eingeführt, da es zu klinisch relevanten Einschränkungen und Hilfesuchverhalten führt und in das Vollbild einer psychotischen Störung münden kann (Tsuang et al., 2013). In einer Schweizer Studie aus den Jahren 2011 und 2012 ergab sich eine Punktprävalenz in der Allgemeinbevölkerung von 0,3% für das APSS, wobei diskutiert wurde, dass durch die enge Syndromdefinition zu wenig Patient*innen mit einem relevanten Leidensdruck erfasst werden (Schultze-Lutter et al., 2014).

Insgesamt haben Forschungen der letzten Jahre und Jahrzehnte dazu geführt, dass Personen mit einem CHR, die selbstständig Hilfe aufsuchen, besser identifiziert und hinsichtlich ihrer Prognose begleitet werden können. Dies führte insgesamt zu einer besseren Versorgung dieser Patient*innengruppe.

1.6 Inhalte von manifesten und attenuierten Positivsymptomen

1.6.1 Inhalte von manifesten Positivsymptomen und deren Einflussfaktoren

Wie bereits erwähnt werden in der Psychopathologie von Psychosen Wahn, Ich-Störungen, Wahrnehmungsstörungen bzw. Halluzinationen und desorganisierte Sprechweise den Positivsymptomen zugeordnet. Zur Diagnose einer psychotischen Störung im DSM-5 muss zwingend ein Symptom aus einer dieser drei Symptomgruppen vorliegen, wobei die einzelnen Symptome hinsichtlich der Diagnostik gleichwertig sind (Schultze-Lutter & Schimmelmann, 2014). Damit unterscheidet sich das DSM-5 vom ICD-10 der WHO, in dem nicht alle 'Positivsymptome' in der Diagnosestellung gleich gewichtet werden und negativsymptomatische Subtypen existieren (Dilling et al., 2015). Negativsymptomatische Subtypen bezeichnen dabei diagnostische Subtypen, in denen keine Positivsymptome zur Diagnosestellung notwendig sind. Auch in der Neufassung

des ICD, dem ICD-11, existieren keine negativsymptomatischen Subtypen mehr und die 'Positivsymptome' gelten als Kernsymptome der Diagnose (WHO, 2023).

Inhalte von Wahnerleben und Halluzinationen wurden wiederholt untersucht und in der Literatur dargestellt. Wahnerleben trat in einer Studie bei bis zu 96% der erwachsenen Patient*innen mit schizophrenen Psychosen auf (Paolini et al., 2016), und häufig beschriebene Wahnthemen waren Verfolgungswahn, (paranoider) Beziehungswahn und Größenwahn (Ben-Zeev et al., 2012; Campbell et al., 2017; Lemonde et al., 2020; Paolini et al., 2016; Perlman et al., 2016; Picardi et al., 2018; Rössler et al., 2016). Halluzinationen zeigten sich in zwei Studien bei erwachsenen Patientenkollektiven (N=247 und N=480) in den USA am häufigsten als akustische Halluzinationen (73.6% bzw. 83.4%), gefolgt von visuellen (38.5% bzw. 57.2%), somatischen/taktilen (27.9% bzw. 27.0%) und am seltensten olfaktorischen (19.0% bzw. 27.0%) und gustatorischen (keine Angabe bzw. 14.4%) Halluzinationen (Galletti et al., 2017; Thomas et al., 2007). In einer großen US-amerikanischen Studie von Patient*innen mit Schizophrenie sowie schizoaffektiven und bipolaren Störungen (N=9081) betrug die Lebenszeitprävalenz von Halluzinationen je nach Ethnie (Kaukasier oder Afroamerikaner) zwischen 67% und 85% (Perlman et al., 2016). Eine stationär behandelte deutsche Kohorte von Patient*innen mit klinischer Diagnose einer Schizophrenie (N=2048) zeigte hingegen nur eine Punktprävalenz für Halluzinationen von 37% (Baethge et al., 2017). Eine besondere diagnostische Herausforderung sind schizophrene Erkrankungen bei Kindern (engl: *Childhood-Onset-Schizophrenia*, COS; *Very Early-Onset Schizophrenia*, VEOS), da in der Kindheit auch bei gesunden Individuen und im Rahmen anderer psychiatrischer Grunderkrankungen Positivsymptome, insbesondere Halluzinationen, vorkommen können (Driver et al., 2020). Innerhalb der Gruppe von COS bzw. VEOS ergaben sich in kleineren Stichproben in Bezug auf Erwachsene hingegen vergleichbare Häufigkeiten von Halluzinationen und Wahn (Masi et al., 2006).

Verschiedene Faktoren beeinflussen das Erleben von 'Positivsymptomen'. So konnte in einer Metaanalyse aus dem Jahr 2018 gezeigt werden, dass die Intensität von Halluzinationen und Wahnerleben bei Betroffenen durch Traumata in der Kindheit, insbesondere sexuelle Traumata, verstärkt wird (Bailey et al., 2018). Die Inhalte der

Traumata spiegeln sich bei einigen Patient*innen direkt oder thematisch in den erlebten Halluzinationen wider (Peach et al., 2020). Depressionen und Ängste scheinen zudem die Symptomschwere der Positivsymptome und auch die hierdurch erlebten Belastungen (*'Distress'*) zu verstärken (Hartley et al., 2013). Zudem weisen Studien darauf hin, dass Depressionen häufiger mit bestimmten Wahnthemen wie nihilistische oder paranoide Ideen vorkommen (Hartley et al., 2013). Bei Vorhandensein von Halluzinationen wird zudem über eine verstärkte Wahnintensität berichtet (Baethge et al., 2017; Oorschot et al., 2012). Für Halluzinationen konnte zudem gezeigt werden, dass unter anderem Prävalenzraten verschiedener halluzinatorischer Modalitäten, die Häufigkeit halluzinatorischen Erlebens als auch Inhalte spezifischer Halluzinationen durch den kulturellen bzw. ethnischen Hintergrund eines Individuums beeinflusst werden (Laroi et al., 2014; Perlman et al., 2016). So verglichen Mitchell and Vierkant (1989) auditive Halluzinationen von Patient*innen, die in den 1930er Jahren und 1980er Jahren in das gleiche Krankenhaus eingeliefert worden und konnten darstellen, dass kommentierende Stimmen Patient*innen aus den 1930ern eher benigne und religiös erschienen, während kommentierende Stimmen in den 1980ern eher zu Gewalt aufforderten (Mitchell & Vierkant, 1989). Eine britische Studie konnte an 5196 Probanden darstellen, dass Menschen mit karibischem Hintergrund im Vergleich zur weißen britischen Bevölkerung ca. 2,5-mal häufiger über Halluzinationen berichten (9.8% vs. 4.0%; Johns et al., 2002). Thomas et al. (2007) zeigten, dass sich spezifische halluzinatorische Modalitäten zwischen Probanden aus Indien und den USA unterscheiden (Thomas et al., 2007). In einer US-amerikanischen Studie an psychotischen Patient*innen wurden zudem neben halluzinatorischen Phänomenen auch Wahnerleben zwischen kaukasischen und afroamerikanischen Patient*innen (Perlman et al., 2016) verglichen. Dabei zeigten kaukasische Patient*innen insgesamt geringere Raten von halluzinatorischen oder wahnhaften Phänomenen (67.0% vs. 85.1%), Gedankenausbreitung (37.9% vs. 42.3%), Gedankeneingebung (35.5% vs. 44.8%), Gedankenentzug (17.2% vs. 20.5%) sowie Wahnerleben und halluzinatorische Phänomene mit paranoidem Charakter (54.5% vs. 69.7%). Lediglich Gedankenlautwerden (*'Thought echo'*) war bei kaukasischen Patient*innen häufiger (17.3% vs. 11.2%; Perlman et al., 2016). McLean et al. (2014) konnten kulturelle Unterschiede auch für andere Wahninhalte darstellen (McLean et al., 2014).

Trotz zahlreicher Studien zeigten sich inkonsistente Daten hinsichtlich psychopathologischer Geschlechtsunterschiede (Riecher-Rössler et al., 2018). Männer scheinen aber insgesamt mehr Negativsymptome und Funktionsdefizite aufzuweisen, während Frauen häufiger affektive Symptome und spezifische Wahnhalte wie paranoide Ideen erleben, wobei diese Unterschiede auch durch einen höheren Substanzmittelmissbrauch bei Männern zurückzuführen sein können (Riecher-Rössler et al., 2018; Seeman, 2012; Thorup et al., 2007). Rössler et al. (2016) dagegen zeigten in einer Studie, dass sich bezüglich der Häufigkeit spezifischer Wahnthemen Frauen und Männer nicht unterscheiden. Unterschiede konnten jedoch in der Ausgestaltung der Wahnidee gefunden werden (Rössler et al., 2016).

1.6.2 Inhalte von APS, deren Einflussfaktoren und Psychoseprädiktion

APS werden als Teil der UHR-Kriterien meist durch strukturierte klinische Interviewverfahren erfasst (Fusar-Poli et al., 2015). Eines der am häufigsten angewandten Verfahren, das *'Structured Interview for Psychosis-risk Symptoms'* (SIPS; McGlashan et al., 2010) wurde im Jahr 1999 eingeführt (Miller et al., 1999). APS werden in der SIPS mit den folgenden 5 Positivsyndromen bzw. -items (P) syndromal erfasst: 'Ungewöhnliche Denkinhalte/wahnhaftes Ideen' (P1), 'Misstrauen/Verfolgungsideen' (P2), 'Größenideen' (P3), 'Ungewöhnliche Wahrnehmungen/Halluzinationen' (P4) und 'Desorganisierte Kommunikation' (P5).

Hinsichtlich der Psychoseprädiktion der verschiedenen P-Items zeigten sich unterschiedliche Ergebnisse. Cannon et al. (2008) fanden hohe Werte in den P-Items P1 und P2 als prädiktiv für die Konversion in eine Psychose, während andere Studien auf prädiktive Eigenschaften der P-Items P2 und P5 bzw. P1 und P4 hinwiesen (Addington et al., 2017; Cannon et al., 2008; Cornblatt et al., 2015). Thompson et al. (2013) fanden hingegen Denkstörungen, insbesondere Denkhemmung und Sprunghaftigkeiten, als prädiktiv für eine Psychose (Thompson et al., 2013). Eine mögliche Ursache für diese widersprüchlichen Ergebnisse könnte die Heterogenität der P-Items sein. So enthält beispielsweise das Item P1 alle nicht-paranoiden und nicht-grandiosen Denkinhalte und im Item P4 werden sowohl akustische als auch visuelle, taktile, gustatorische und olfaktorische Symptome zusammengefasst (McGlashan et al., 2010). Für das im Item P4 gefasste halluzinatorische Erleben zeigten

Untersuchungen bereits einen - wenn auch noch unklaren - Einfluss einzelner Modalitäten auf die Psychoseprädiktion, wobei entweder nur attenuierte akustische oder verbale Halluzinationen den Übergang in eine Psychose voraussagten (Niles et al., 2019) oder v.a. visuell-halluzinatorisches Erleben mit einer späteren Psychose verbunden war (Ciarleglio et al., 2019; Lehembre-Shiah et al., 2017).

Systematische Betrachtungen der Inhalte von wahnhaften und halluzinatorischen APS (P1 – P4) anhand des speziell entwickelten ‘*Content of Attenuated Positive Symptoms Codebook*’ (CAPS; Marshall et al., 2011) erfolgte durch die Untersuchung von mehr als 400 US-amerikanischen und kanadischer Probanden*innen (Marshall et al., 2014; Marshall et al., 2011). Dabei zeigten sich als die häufigsten Themen für P1 eine Wahnstimmung, magisches Denken, Glaube an Übernatürliches sowie Ich-Störungen wie Gedankenbeeinflussung, Gedankenlesen und Gedankeneingebung. Für P2 zeigten sich paranoide Ideen im Sinne negativer Einstellungen anderer dem Patienten gegenüber, ‘Misstrauen gegenüber Anderen’ und die ‘Idee, andere könnten dem/r Patient/in schaden’ als häufigste Themen. Die Idee, außergewöhnliche Fähigkeiten zu besitzen, war das häufigste Thema in P3. In P4 zeigten sich am häufigsten ‘Schattensehen in den Augenwinkeln’ und ‘ungeformte akustische Halluzinationen’ (Marshall et al., 2014). Eine ähnliche Häufigkeitsverteilung konnte für ‘*Psychotic Like Experiences*’ (PLEs), also von subklinischen Symptomen, die noch nicht als APS gewertet werden, an einer nicht-hilfesuchenden College-Stichprobe insbesondere für Student*innen mit hohen positiven schizotypiescores gezeigt werden. (Trask et al., 2020). Eine Häufung zeigten sich für Ideen, die Kontrolle über eigene Gedanken zu verlieren, übernatürliche Ideen, Beobachtungsideen, Ideen physisch und nicht physisch verletzt zu werden für die Stichprobe von Marshall et al. (2014), wohingegen Eifersuchtsideen bezogen auf die Partnerschaft eine Häufung bei der Stichprobe von Trask et al. (2020) zeigte.

Spezifisch für Themen mit gewaltsamen Inhalten wie etwa der ‘Idee, physisch verletzt zu werden’ oder ‘gewaltsame Stimmen’, konnte gezeigt werden, dass diese mit einer schwereren Symptomausprägung in der SIPS und Angst sowie Mobbing Erfahrungen vor dem 16. Lebensjahr vergesellschaftet sind (Marshall et al., 2016). Insgesamt schienen sexuelle Traumatisierungen Einflüsse auf Häufigkeit und die konkrete

Ausgestaltung von Wahnhaltungen und Halluzinationen in APS zu besitzen (Thompson et al., 2010). Eine andere Untersuchung zeigte eine allgemein erhöhte Symptomintensität von Halluzinationen bei körperlicher Misshandlung in der Vorgeschichte und konkret eine Zunahme von optischen Halluzinationen, paranoiden Ideen und möglicherweise Größenerleben (Velthorst et al., 2013). Eine weitere Untersuchung (Lu et al., 2017) bestätigte die Befunde des Zusammenhangs von Traumatisierungen und optischen Halluzinationen, fand diesen jedoch nur für einfache optische Halluzinationen und zeigte damit auf, dass eine Betrachtung der Einzelitems zu neuen Erkenntnissen führt. Als weiterer Einflussfaktor von Traumatisierungen konnten einfache akustische Halluzinationen und Ängstlichkeit identifiziert werden (Lu et al., 2017).

Zudem zeigten sich ähnlich den Befunden zu manifesten Psychosen sowohl in nicht-klinischen wie in klinischen Stichproben, dass in der frühen Adoleszenz bis zum 16. Lebensjahr häufiger über halluzinatorische APS berichtet wurde (Schimmelfmann et al., 2015; Schultze-Lutter et al., 2017). Außerdem zeigten einige Studien bei Männern mehr konzeptuelle Desorganisation (Rosen et al., 2020; Theodoridou et al., 2019) und Größenerleben (Rosen et al., 2020). Frauen zeigten hingegen in anderen Studien schwerere (Addington & Schultze-Lutter, 2006; Waford et al., 2016) oder mehr attenuierte Halluzinationen (Heitz et al., 2017). Andere Studien fanden hingegen keine Geschlechtsunterschiede bei APS in CHR-Patient*innen (Kotlicka-Antczak et al., 2018; Lemos-Giráldez et al., 2009; Rietschel et al., 2017; Walder et al., 2013; Willhite et al., 2008). Untersuchungen zu kulturellen bzw. regionalen Einflüssen auf attenuiertes wahnhaftes und halluzinatorisches Erleben wurden bisher nicht durchgeführt.

1.7 Ziele der Arbeit

Vor dem Hintergrund der oftmals unklaren Befunde in Bezug auf Übergangsraten zu APS bzw. BIPS wurden in der vorliegenden Arbeit ihre differentiellen Themen und deren Verteilung in einer CHR-Stichprobe sowie etwaige Zusammenhänge mit soziodemographischen und klinischen Parametern erstmals an einer großen europäischen Stichprobe aus fünf Ländern (Italien, England, Schweiz, Deutschland und Finnland) aus der *'Personalised Prognostic tools for early psychosis management'* (PRONIA) Studie qualitativ und quantitativ untersucht. Hierbei wurden Geschlechts-, Alters-, Religions- und regionale Effekte berücksichtigt, aber auch Zusammenhänge mit

nicht-psychotischen psychischen Störungen und dem psychosozialen Funktionsniveau untersucht. Hierdurch soll ein besseres Verständnis des klinischen Bildes des Hochrisikostadiums für Psychosen erreicht werden, um nicht nur die Psychoseprädiktion zu verbessern, sondern auch langfristig durch eine Verbesserung der Prognose die Krankheitslast für den Einzelnen aber auch für die Gesellschaft zu reduzieren.

2 Theisen, C., Rosen, M., Meisenzahl, E., Koutsouleris, N., Lichtenstein, T., Ruhrmann, S., Kambeitz, J., Kambeitz-Ilankovic, L., Riecher-Rössler, A., Chisholm, K., Upthegrove, R., Antonucci, L. A., Bertolino, A., Pigoni, A., Salokangas, R. K. R., Pantelis, C., Wood, S. J., Lencer, R., Falkai, P., . . . Schultze-Lutter, F. (2023). The heterogeneity of attenuated and brief limited psychotic symptoms: association of contents with age, sex, country, religion, comorbidities, and functioning. *Front Psychiatry, 14*, 1209485.

3 Diskussion

3.1 Einleitung in die Diskussion

Das Ziel der Studie war es, anhand von Daten zu 'CHR-Patient*innen' (CHR-P) aus fünf europäischen Ländern (Deutschland, England, Finnland, Italien und Schweiz) zunächst spezifische Inhalte von APS/BIPS darzustellen und Assoziationen mit Geschlecht, Alter, Religion, Land, Funktion und psychiatrischen Komorbiditäten zu untersuchen. Bisherige klinische Untersuchungen von CHR-P geben Hinweise auf heterogene klinische Bilder (Marshall et al., 2014; Trask et al., 2020). Als mögliche Einflussfaktoren auf APS/BIPS konnten insbesondere Alter und Geschlecht identifiziert werden (Heitz et al., 2017; Rosen et al., 2020; Schimmelmann et al., 2015; Schultze-Lutter et al., 2017; Theodoridou et al., 2019; Waford et al., 2015), wobei für Letzteres widersprüchliche Daten vorliegen (Addington & Schultze-Lutter, 2006; Heitz et al., 2017; Kotlicka-Antczak et al., 2018; Lemos-Giráldez et al., 2009; Rietschel et al., 2017; Rosen et al., 2020; Theodoridou et al., 2019; Waford et al., 2015; Walder et al., 2013; Willhite et al., 2008). Im Hinblick auf spezifische APS/BIPS-Inhalte fehlen bisher dagegen Untersuchungen zu demographischen oder klinischen Einflussfaktoren.

Unsere Stichprobe ($N=232$) zeigte ähnlich wie bisherige Untersuchungen (Marshall et al., 2014; Trask et al., 2020) ein heterogenes klinisches Bild. Insgesamt identifizierten wir 109 verschiedene APS/BIPS-Inhalte (Tabelle 2 – 4 in Theisen et al. 2023) aufgeteilt auf die fünf P-Items. Dabei entfallen $n=40$ (36.7%) Inhalte auf P1, $n=17$ (15.6%) auf P2, $n=6$ (5.5%) auf P3, $n=29$ (26.6%) auf P4 und $n=18$ (16.5%) auf P5, wobei die Häufung von P1 insbesondere durch viele niedrigprävalente magische Ideen zu erklären ist (Tabelle 2 in Theisen et al. 2023). 20 Items zeigen eine Häufigkeit von mehr als 5%, $n=31$ aller Inhalte (28.5%,) zeigten eine Assoziation entweder mit Alter, Geschlecht, Land, Funktionsdefiziten und/oder psychiatrischen Komorbiditäten. Neun dieser Inhalte zeigten dabei eine Häufigkeit von mehr als 5%. Für Religion konnten wir keine Assoziationen mit APS/BIPS-Items identifizieren. In Anbetracht bisheriger Untersuchungen könnten aktuell Ich-Störungen bezogen auf eigene Gedanken, andere bizarre Wahnideen, paranoide Ideen, verletzt zu werden, geformte visuelle Halluzinationen, verbale, gustatorische und olfaktorische Halluzinationen als auch zerfahrene, weitschweifige oder vage Sprechweise als Kernsymptome des CHR bezeichnet werden (Theisen et al., 2023).

3.2 Prävalenzraten von APS/BIPS im Vergleich zu bisherigen Untersuchungen

3.2.1 Prävalenzraten von APS/BIPS im Vergleich zu Voruntersuchungen von anderen CHR-Kohorten

Wie bereits erwähnt, variierten die Prävalenzraten der 109 APS/BIPS-Inhalte zwischen 24.6% ($n=57$) und 0.4% ($n=1$) und $n=33$ Inhalte (30.3%) zeigten eine Häufigkeit von lediglich 0,4% ($n=1$). In Theisen et al. (2023) legten wir dar, inwiefern sich die Prävalenzraten einzelner Inhalte der Untersuchung aus der PRONIA-Studie mit jenen von Marshall et al. (2014) aus der 'North American Prodrome Longitudinal Study' (NAPLS-2; Addington et al., 2012) unterscheiden (siehe Supplementary Material Tabelle 14 in Theisen et al. 2023). Als wesentliche Ursachen für die dargestellten Unterschiede stellten wir das jüngere Alter der NAPLS-2-Kohorte, eine höhere Prävalenz von Schizotypie sowie den Einschluss von Items, die noch kein APS-Niveau erreichen, heraus (Theisen et al., 2023).

3.2.2 APS/BIPS mit gewaltsamen Inhalten im Vergleich

Ein bedeutender Unterschied beider Untersuchungen besteht darin, dass in der PRONIA-Kohorte keine ungewöhnlichen Denkinhalte des SIPS-P-Items 1 mit gewaltsamen Inhalten bezüglich Dritter oder bezüglich der Patient*innen als Opfer zu finden waren, während Marshall et al. (2014) diese bei 19.1% ihrer Proband*innen fanden. Auch bei paranoiden Ideen mit gewaltsamen Inhalten sowie für Stimmen mit negativem Inhalt zeigten sich beim Vergleich der NAPLS-2 und PRONIA-Kohorte mit 32.4% vs. (kumulativ) 19.0% bzw. 14.6% vs. 5.7% deutliche Unterschiede mit einer höheren Prävalenz in der nordamerikanischen Stichprobe (siehe Supplementary Material Tabelle 14). Bezüglich der methodischen Erhebung erfolgte in unserer Arbeit eine retrospektive qualitative Analyse der Interviewvignetten, während Marshall et al. (2014) hierzu das auf der SIPS basierende CAPS (Marshall et al., 2011) nutzten, in dem alle Items systematisch nach vordefinierten Themen analysiert wurden. Teil der Analyse waren auch ungewöhnliche Denkinhalte mit gewaltsamen Inhalten, während diese in der SIPS nicht explizit abgefragt werden. Dieser methodische Unterschied vermag wahrscheinlich jedoch nicht die dargestellten unterschiedlichen Prävalenzen über alle Themen hinweg mit gewaltsamen Inhalten zu erklären.

In einer Reanalyse der Patient*innen mit gewaltsamen Inhalten der NAPLS-2-Studie konnte dargestellt werden, dass widrige Lebensumstände wie Mobbing Erfahrungen

einen Einfluss auf das Vorkommen von gewaltsamen APS-Inhalten haben könnten (Marshall et al., 2016). Mobbing Erfahrungen sind wiederum eng verknüpft mit dem Erleben von Gewalt in diversen Kontexten (Braun et al., 2022). Eine andere Untersuchung konnte für Patient*innen, die gewaltsame Inhalte erleben, zeigen, dass diese häufiger nichtsexuelle Traumata erlebten (Brucato et al., 2019). In dieser ebenfalls US-Amerikanischen Untersuchung fanden sich sogar bei ca. einem Drittel der Proband*innen gewalttätige Ideen (Brucato et al., 2019). In einer anderen Arbeit wurde wiederum ein Zusammenhang von (sexueller) Traumatisierung und sexuell gefärbten APS-Inhalten beobachtet (Thompson et al., 2010). Für manifeste Psychosen konnte ebenfalls dargestellt werden, dass sich die Inhalte von Traumata direkt oder thematisch in erlebten Halluzinationen widerspiegeln können (Peach et al., 2020).

Letztendlich könnten also höhere Prävalenzraten von gewaltsamen Inhalten bei Marshall et al. (2014), die sich in der Studie von Brucato et al. (2019) bestätigt haben, im häufigeren Erleben von Traumatisierungen in den USA mitursächlich sein, wo sich sieben von acht Studienzentren der NAPLS-2-Kohorte befinden. Eine vergleichende Studie konnte darstellen, dass die Prävalenz für das Erleben irgendeines traumatischen Ereignisses in den USA 82.7% beträgt, während die Prävalenz für zwei Länder aus der PRONIA-Studie (Deutschland und Italien), aus denen mehr als 70.0% der Proband*innen stammen, jeweils mit 67.3% für Deutschland und 56.1% für Italien deutlich niedriger ausfällt (Benjet et al., 2016). Auch in Bezug auf das Erleben von interpersoneller Gewalt, Gewalt in Partnerschaften/sexuelle Gewalt und Bedrohung durch Waffen war die Chance, diese zu erleben in Italien und Deutschland niedriger als in den USA (Benjet et al., 2016). Eine aktuellere Studie bestätigt die Daten von Erleben physischer oder sexueller Gewalt von Frauen durch den Partner, wobei für Nordamerika eine Prävalenz von 25% und für Westeuropa eine Prävalenz von 20% angegeben wurde (Sardinha et al., 2022). Indirekt und etwas unspezifisch gibt die höhere Rate von PTBS Hinweise auf mehr traumatisches Erleben ggf. inklusiver Gewalterfahrungen (Koenen et al., 2017). Die Unterschiede sind dahingehend relevant, da spezifisch für gewaltsame Ideen und gewaltsames Verhalten eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine Transition in eine Psychose bestehen könnten (Brucato et al., 2018), wobei dies nicht für gewaltfreie Aggressionen gezeigt werden konnte. Bezüglich einer Erhöhung des Transitionsrisikos durch Traumata generell bestehen

widersprüchliche Daten. Eine aktuelle Untersuchung der NAPLS-3-Kohorte konnte keinen Zusammenhang mit Transitionen in eine Psychose zeigen (Farris et al., 2022), eine ältere Untersuchung dagegen schon (Mayo et al., 2017). Eine weitere Untersuchung konnte sogar zeigen, dass die Behandlung von PTBS mittels einer traumaspezifischen Psychotherapie dazu führt, dass die Behandelten weniger traumaassoziierte Symptome, weniger APS und eine höhere Remissionswahrscheinlichkeit aufweisen (Zhao et al., 2023). Weitere Relevanz besitzt die Häufigkeit von gewaltsamen Inhalten dahingehend, dass diese im Zusammenhang mit gewaltsamen Verhalten zu stehen scheinen (Brucato et al., 2018). Interessanterweise konnte Trask et al. (2020) keine ungewöhnlichen Denkinhalte mit gewaltsamen Ideen darstellen, obwohl auch in dieser Untersuchung das CAPS genutzt wurde (Trask et al., 2020). Ein wesentlicher Unterschied beider Kohorten besteht darin, dass die Proband*innen von Trask et al. (2020) kein hilfesuchendes Verhalten aufgewiesen haben, die Symptome also klinisch (noch) nicht relevant waren, bzw. es sich lediglich um PLEs handelte. Marshall et al. (2016) zeigten in ihrer Reanalyse einen Zusammenhang von gewaltsamen Ideen und höheren APS-Scores. Es ist also möglich, dass diese Themen erst bei klinisch relevanten Wahnideen (also auf APS-Niveau) auftauchen. Zu möglichen soziodemographischen oder sozioökonomischen Einflüssen oder Einflüssen von Traumata liefern die bisherigen dargelegten Untersuchungen keine Daten.

Die weiterführende, gezielte Untersuchung sowohl von Prävalenzraten von gewaltsamen Inhalten als auch mögliche Zusammenhänge mit persönlichen Erfahrungen bzw. Traumata, soziodemographischen und sozioökonomischen Einflüssen könnte zu einem besseren Verständnis dieses Phänomens beitragen. Bei Bestätigung eines Zusammenhangs einer höheren Transitionswahrscheinlichkeit und des Zusammenhangs mit gewaltsamen Verhalten wäre eine Entwicklung spezifischer Therapiemodule für die Patient*innen möglich, die Untersuchung zur Effektivität einer traumaspezifischen Psychotherapie bei CHR-P zeigt ermutigende Ergebnisse (Zhao et al., 2023). Ferner wäre zu untersuchen, ob gewaltsame Ideen und gewaltsames Verhalten bei Patient*innen mit einem CHR in Zusammenhang mit gewaltsamen Verhalten von Patient*innen mit manifesten Psychosen stehen und einen Risikofaktor für zukünftiges gewaltsames Verhalten darstellen.

3.2.3 Prävalenzraten von APS/BIPS im Vergleich zu bisherigen Untersuchungen an Patient*innen mit manifesten Psychosen

Vergleichen wir unsere Prävalenzraten von APS/BIPS-Inhalten mit denen bei manifesten, sogenannten *'First Episode Psychosis'* (FEP), also einer erstmalig aufgetretenen psychotischen Episode eines Individuums, fallen deutliche Unterschiede auf (Tabelle 1 und 2). Bei dem Vergleich von manifesten psychotischen wahnhaften und halluzinatorischen Phänomenen muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Phänomene methodisch unterschiedlich erhoben wurden. Während bei CHR-P die SIPS genutzt wurde (siehe Einleitung 1.6.2), verwendeten die beiden Vergleichsstudien mit psychotischen Patient*innen die *'Scale for Assessment of Positive Symptoms'* (SAPS; Andreasen, 1984). Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Häufigkeit vergleichbarer Phänomene von zwei Studien zu FEP aus den Jahren 2016 von Paolini et al. (2016; N=245) und von Lemonde et al. (2020; N=636), wobei magisches Denken und viele attenuierte paranoide Ideen bei manifesten Psychosen methodisch nicht erhoben wurden, sodass hier kein Vergleich möglich ist (Lemonde et al., 2020; Paolini et al., 2016). Neben den insgesamt höheren Prävalenzen von spezifischen Wahninhalten bei FEP fällt auf, dass die Phänomene Schuld/Sünde, Eifersucht (gemittelt aus beiden Untersuchungen), somatische Ideen im Durchschnitt um den Faktor zwei häufiger sind, während Ich-Störungen, Verfolgungsideen und Größenideen um ein Vielfaches häufiger sind. Beziehungserleben ist ungefähr gleich häufig, wobei bei FEP nicht zwischen paranoiden und nicht-paranoiden Ideen unterschieden wurde.

Für halluzinatorische Phänomene dient eine Untersuchung mit 247 Proband*innen (Tabelle 2; Galletti et al., 2017). Hierbei zeigen sich für somatische halluzinatorische Phänomene ähnliche Prävalenzen, für visuelle und auditorische Halluzinationen eine ca. zweifache Häufung und für olfaktorische Halluzinationen sowie für Stimmenhören eine Vervielfachung des Auftretens. Zusammenfassend ist zu beobachten, dass es von CHR-Patient*innen hin zu FEP-Patient*innen eine Zunahme von sehr konkreten, personenzentrierten und ausgestalteten wahnhaften und halluzinatorischen Phänomenen gibt, wie insbesondere an Ich-Störungen und Stimmenhören zu sehen ist, Mutmaßlich entwickeln sich einige Beziehungsideen zu konkreteren Verfolgungsideen. Insgesamt eine Zunahme psychotischer Phänomene. Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine Nachverfolgung von Patient*innen der NAPLS-2-Kohorte, wobei Inhalte

psychotischen Erlebens von 67 Patient*innen bis zum Übergang in eine Psychose nachverfolgt wurden (Marshall et al., 2019). Hier zeigte sich ein Progress von vagen und leichten Symptomen hin zu konkreten, spezifischen und schweren Symptomen sowie zusätzliche Erstmanifestation von neuen Symptomen (Marshall et al., 2019).

Tabelle 1: Vergleich der Prävalenzen von wahnhaften Ideen von Patient*innen mit FEP (Paolini et al. 2016; Lemonde et al 2020) und unserer Studie

| Inhalt | Paolini et al., 2016 (N=245) n, % | Lemonde et al. 2020 (N=636) n, % | PRONIA-Kohorte (N=232) | n (% ^a , % ^b) |
|-----------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|--|--------------------------------------|
| Gedankeneingebung | 71 (29.0%) | 88 (13.8%) | Gedankeneingebung | 10 (4.3%, 6.3) |
| Gedankenentzug | 47 (19.2%) | 38 (6.0%) | Gedankenentzug | 2 (0.8 %,1.2 %) |
| Gedankenlesen | 110 (44.9%) | 150 (23.6%) | Gedankenlesen | 17 (7.3%, 10.8%) |
| Gedankenausbreitung | 84 (34.2%) | 72 (11.3%) | Gedankenausbreitung | 7 (3.0%, 4.4%) |
| | | | Gedankenlautwerden | 12 (5.2%, 7.6%) |
| | | | Idee, dass andere etwas über die eigene Person wissen | 2 (0.9%, 1.3%) |
| Kontrollerleben | 83 (33.9%) | 125 (19.7%) | Fremdbeeinflussung von außen | 5 (2.1%, 3.1%) |
| Religiöse Ideen | 87 (35.6%) | 177 (27.8%) | Ungewöhnliche religiöse Ideen | 2 (0.8 %,1.2 %) |
| Ideen von Sünde oder Schuld | 32 (13.0%) | 89 (14.0%) | Unnatürliches Gefühl von Schuld | 15 (6.4%, 9.4%) |
| Eifersuchtsideen | 25 (10.2%) | 21 (3.3%) | Ungewöhnliche Eifersucht | 4 (1.7%, 2.5%) |
| <i>Somatische Idee</i> | 44 (18.0) | 107 (16.8%) | Ungewöhnliche Ideen, den eigenen Körper betreffend | 6 (2.5%, 3.7%) |
| | | | Hypochondristische Ideen | 14 (6.0%, 8.8%) |
| | | | Idee, schwanger zu sein | 1 (0.4%, 0.6%) |
| Beziehungserleben | 165 (67.5%) | 413 (64.9%) | Im Zentrum der Aufmerksamkeit | 26 (11.2%, 16.5) |
| | | | Beziehungsideen zu Medien und der Umgebung, nicht paranoid | 24 (10.3%, 15.2%) |
| | | | Paranoide Beziehungsideen | 57 (24.5%, 36.0%) |
| | | | Sich selbst aus der Vogelperspektive sehen | 2 (0.9%, 1.3%) |
| Verfolgungserleben | 182 (74.3) | 494 (77.7%) | Verfolgungsideen | 9 (3.8%, 5.6%) |
| Größenideen | 113 (46.2) | 256 (40.3%) | Größenideen bezogen auf eigene Fähigkeiten | 10 (4.3%, 6.3%) |
| | | | Idee, bald berühmt zu werden | 5 (2.2%, 3.2%) |
| | | | Aufgabe gegeben durch Gott oder höhere Macht | 3 (1.3%, 1.8%) |
| | | | Idee, erleuchtet zu werden | 1 (0.4%, 0.6%) |
| | | | Größenideen bezogen auf unnatürliche Fähigkeiten | 1 (0.4%, 0.6%) |
| | | | Größenideen, berühmt oder erleuchtet zu werden | 1 (0.4%, 0.6%) |

a % bezogen auf die Gesamtstichprobe (N=232); b % bezogen auf die APS-Subgruppe (n=158, 68.1%); Nicht analysiert: Phänomene unterhalb der APS-Grenze (Score 1 – 2)

Tabelle 2: Vergleich der Prävalenzen von halluzinatorischen Phänomenen unserer Studie mit jenen von FEP (Galletti et al. 2017)

| Inhalt | Galletti et al. 2017 (N=247) n, % | PRONIA-Stichprobe (N=232) | n (% ^a , % ^b) |
|---|--------------------------------------|---|--------------------------------------|
| Akustische Halluzinationen | 182 (73.6%) | Ungeformte akust. Halluzinationen durch Geräusche von Nicht-Wesen | 18 (7.8%, 11.4%) |
| | | Hören des eigenen Namens | 18 (7.8%, 11.4%) |
| | | Stimmenhören, nicht verständlich | 13 (5.6%, 8.2%) |
| | | Abwertende Stimmen | 9 (3.9%, 5.6%) |
| | | Ungeformt akust. Halluzinationen durch Menschen oder Lebewesen | 8 (3.4%, 5.0%) |
| | | Stimmenhören imperativ | 7 (3.0%, 4.4%) |
| | | Stimmenhören kommentierend | 6 (2.6%, 3.8%) |
| | | Akustische Illusionen | 3 (1.3%, 1.9%) |
| | | Stimmenhören dialogisierend | 2 (0.9%, 1.2%) |
| | | Eigene Gedanken als Halluzination von außen hörbar | 1 (0.4%, 0.6%) |
| Hören von Gottes Stimme | 1 (0.4%, 0.6%) | | |
| Kommentierende Stimmen | 87 (35.3%) | Stimmenhören kommentierend | 6 (2.6%, 3.8%) |
| Dialogisierende Stimmen | 73 (29.6%) | Stimmenhören dialogisierend | 2 (0.9%, 1.2%) |
| Somatische oder taktile Halluzinationen | 69 (27.9%) | Nicht schmerzhaft Körperhalluzinationen | 21 (9.1%, 13.3) |
| | | Gefühl von Anwesenheit | 14 (6.0%, 8.8%) |
| | | Schmerzhaft Körperhalluzinationen | 8 (3.4%, 5.0%) |
| | | Körpersensationen im Sinne von Veränderung der Körperfunktionen | 6 (2.6%, 3.8%) |
| | | Berührungshalluzination | 5 (2.2%, 3.1%) |
| | | Illusion im Sinne einer Dysmorphobie (fremd und selbst) | 2 (0.9%, 1.2%) |
| | | Anwesenheit von Toten spüren | 1 (0.4%, 0.6%) |
| | | Gefühl, von Parasiten befallen zu sein | 1 (0.4%, 0.6%) |
| Intensive Wahrnehmung des Körpers und von Körperprozessen | 1 (0.4%, 0.6%) | | |
| Olfaktorische Halluzinationen | 47 (19.0) | Olfaktorische Halluzinationen | 5 (2.2%, 3.1%) |
| Visuelle Halluzinationen | 95 (38.5%) | Schatten aus dem Augenwinkel sehen | 20 (8.6%, 12.6%) |
| | | Verschiedene konkrete optische Halluzinationen | 11 (4.7%, 6.9%) |
| | | Sehen einer Gestalt | 8 (3.4%, 5.0%) |
| | | Visuelle Illusionen | 5 (2.2%, 3.1%) |
| | | Unbestimmte optische Halluzinationen | 5 (2.2%, 3.1%) |
| | | Illusion von bewegenden Gegenständen | 1 (0.4%, 0.6%) |
| Person wird für eine andere gehalten | 1 (0.4%, 0.6%) | | |
| Nicht untersucht | | Gustatorische Halluzination | 1 (0.4%, 0.6%) |

a % bezogen auf die Gesamtstichprobe (N=232); b % bezogen auf die APS-Subgruppe (n=158, 68.1%)
Nicht analysiert: Phänomene unterhalb der APS-Grenze (Score 1 – 2)

3.3 Assoziation von Land, Geschlecht, Religion und Alter mit APS/BIPS-Inhalten

3.3.1 Assoziation von Geschlecht und APS/BIPS-Inhalten

Rössler et al. (2016) konnten bei Patient*innen mit einer paranoiden Schizophrenie Geschlechtsunterschiede in der Ausgestaltung von spezifischen Wahnhalten - also auf Ebene von Einzelitems - darstellen (Rössler et al., 2016). Wir konnten für CHR-P eine Häufung von 'Verfolgungsideen' für Männer im Vergleich zu Frauen darstellen. Bisherige Untersuchungen zu Geschlechtsunterschieden zeigen widersprüchliche Ergebnisse. Einige Untersuchungen konnten keine Unterschiede auf der Ebene von 'Positivsymptomen', einschließlich desorganisierter Verhaltensweisen, darstellen (Kotlicka-Antczak et al., 2018; Lemos-Giráldez et al., 2009; Rietschel et al., 2017; Walder et al., 2013; Willhite et al., 2008). Dabei muss angemerkt werden, dass die genannten Untersuchungen nicht zwischen einzelnen APS/BIPS-Inhalten und zum Teil auch nicht zwischen Symptomgruppen (wie z. B. halluzinatorische Phänomene, Wahnerleben und desorganisiertes Denken und Sprechen) unterschieden, was die Vergleichbarkeit mit unserer Untersuchung erschwert.

Neuere Untersuchungen zeigen dagegen eine Häufung von desorganisiertem Verhalten (Rosen et al., 2020; Theodoridou et al., 2019) oder Größenideen (Rosen et al., 2020) bei Männern oder eine Häufung von attenuierten Halluzinationen bei Frauen (Heitz et al., 2017), also auf Ebene von Symptomgruppen. Ein möglicher Grund für die fehlende Replikation der Ergebnisse der letztgenannten Untersuchungen könnte die geringe Prävalenz vieler Einzelitems - insbesondere der Kategorien Größenerleben und Desorganisiertes Verhalten - darstellen, womit keine ausreichende statistische Power für einige APS/BIPS-Inhalte besteht. Unser Ergebnis, eine Häufung von 'Verfolgungsideen' bei Männern, wurde bisher nicht beschrieben und bedarf der Bestätigung weiterer Untersuchungen. Untersuchungen mit größeren Stichproben auf der Ebene von Einzelitems könnten aufgrund der Heterogenität der Positivsymptome helfen, die widersprüchlichen Ergebnisse aufzulösen.

3.3.2 Assoziation von Alter und APS/BIPS-Inhalte

Wie bereits in der Diskussion des Papers zusammengefasst konnten wir Assoziationen von Alter und APS/BIPS-Inhalten darstellen (Tabelle 5 in Theisen et al. 2023). Diese stehen im Einklang mit bisherigen Untersuchungen (Schultze-Lutter et al., 2022;

Schultze-Lutter et al., 2020). Die Ergebnisse unterstreichen die Forderung zur Berücksichtigung des Alters bei CHR-Patient*innen in der Bewertung der Relevanz von APS/BIPS (Schimmelmann & Schultze-Lutter, 2012; Theisen et al., 2023).

3.3.3 Assoziation von Religion auf APS/BIPS-Inhalte

Aufgrund der bereits dargestellten Assoziation von persönlichem Erleben und APS/BIPS-Inhalten einerseits und der Befunde für Patient*innen mit einer paranoiden Schizophrenie, bei denen Assoziationen zwischen Religion und Symptomen dargestellt werden konnten (Grover et al., 2014) andererseits, wäre auch in unserer Untersuchung eine Assoziation von Religion und APS/BIPS-Inhalten zu erwarten gewesen. Wir konnten allerdings keine Assoziationen zwischen Religion und APS/BIPS-Inhalten finden (Tabelle 6 in Theisen et al. 2023). Betrachtet man die bisherigen Studien für Schizophrenie Patient*innen genauer, so konnte für Katholiken im Vergleich zu Muslimen (Gearing et al., 2011) und für Katholiken im Vergleich zu Protestanten und Muslimen (Stompe et al., 2001) eine Häufung von Schuldideen gefunden werden. Die Prävalenz von Schuldideen war in unserer Untersuchung zwar im Vergleich zu anderen APS/BIPS-Inhalten häufig, jedoch waren Muslime mit weniger als 4% unterrepräsentiert und eine Unterscheidung der christlichen Konfessionen erfolgte nicht. Dies könnte fehlende Assoziationen in unserer Untersuchung mit Schuldideen erklären. Andere APS/BIPS-inhalte mit religiösem Bezug wie das 'Hören von Gottes Stimme', 'Religiöse Ideen' oder 'Größenideen mit Sendungsbewusstsein' waren mit 0.4% bis 1.3% sehr selten und wahrscheinlich unterpowert, um mögliche Assoziationen zu detektieren. Zusätzlich muss bei unseren Ergebnissen berücksichtigt werden, dass Religiosität, welche den Zusammenhang von Religion und Wahninhalten möglicherweise mediiieren könnte (Huang et al., 2011; Kovess-Masfety et al., 2018), nicht untersucht wurde. Größere Stichproben mit Erfassung der Religiosität könnten helfen mögliche Effekt von Religion auf APS/BIPS-Inhalte zu detektieren.

3.3.4 Assoziation von Land mit APS/BIPS-Inhalten

Unsere Ergebnisse zeigen für einzelne Länder im Ländervergleich eine Häufung bestimmter APS/BIPS-Inhalte, wobei Deutschland als Referenz dient. Wir konnten keine Unterschiede zu England oder der Schweiz darstellen, während für Finnland 'hypochondristische Ideen' und für Italien 'hypochondrische Ideen', 'Misstrauen gegenüber Freunden' und 'Hören des eigenen Namens' eine relative Häufung

dargestellt wurde (Tabelle 7 in Theisen et al., 2023). Die Ergebnisse lassen einen kulturellen Einfluss auf APS/BIPS-Inhalte vermuten und stehen in Einklang mit der bisherigen Literatur, die einen Einfluss von Kultur auf Psychopathologie zeigt. Ein solcher Einfluss zeigte sich insbesondere durch die *'culture-bound syndromes'* (Yap, 1969, zitiert nach Ventriglio, 2016), also Störungen, die kulturspezifisch auftreten, die erstmals vor fast 60 Jahren beschrieben wurden (Yap, 1962) und vom Konzept her in beide große Diagnosesysteme ICD und DSM übernommen wurden (Ventriglio et al., 2016). Entsprechend und wenig verwunderlich konnten Studien an Patient*innen mit manifesten Psychosen zeigen, dass sich je nach Herkunftsland die Häufigkeit halluzinatorischer Modalitäten (Bauer et al., 2011; Thomas et al., 2007), Inhalte auditorischer Halluzinationen (Kent & Wahass, 1996) oder sowohl Wahnerleben als auch Halluzinationen unterscheiden (Suhail & Cochrane, 2002). Auch innerhalb eines Landes – also eines mutmaßlich homogenen Kulturkreises – konnten Unterschiede in der Häufigkeit psychotischen Erlebens zwischen verschiedenen Ethnien in einer US-amerikanischen Untersuchung (Perlman et al., 2016) und einer britischen Studie (Johns et al., 2002) dargestellt werden. Eine Untersuchung an einer psychiatrischen Klinik in Texas konnte einen Einfluss unterschiedlicher Zeitperioden (1930 vs. 1980) auf die Inhalte psychotischen Erlebens darstellen (Mitchell & Vierkant, 1989). Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit diesen Befunden und zeigen, dass auch in einer mutmaßlich kulturell homogenen Region wie Westeuropa, regionale (länderspezifische) Unterschiede von abgeschwächten oder kurz anhaltenden psychotischen Inhalten zu beobachten sind. Fehlende Unterschiede zwischen England und Deutschland bzw. zwischen der Schweiz und Deutschland könnten in einer fehlenden Detektion aufgrund der geringen Fallzahlen englischer ($n=19$) und schweizerischer ($n=21$) Proband*Innen im Vergleich zu Finnland ($n=29$) und Italien ($n=40$) begründet sein.

In größeren Kohorten könnten diese Unterschiede erneut überprüft werden, wobei auf Grundlage bisheriger Ergebnisse eher davon auszugehen ist, dass größere Fallzahlen auch Unterschiede in anderen Ländern aufdecken. Ferner könnte überprüft werden, ob der kulturelle Einfluss auf APS/BIPS-Inhalte einen Einfluss auf andere Assoziationen und damit ggf. auch deren Einfluss auf das Risikoassessment hat.

3.4 Assoziation von Funktionalität und psychiatrischen Komorbiditäten mit APS/BIPS-Inhalten

3.4.1 Assoziation von Funktionalität mit APS/BIPS-Inhalten

Manifeste schizophrene Psychosen gehen mit einer Funktionseinschränkung auf verschiedenen Domänen einher (Harvey et al., 2012) und es besteht eine positive Assoziation zwischen Funktionalität und der Lebensqualität (Nevarez-Flores et al., 2019). Auch für viele Patient*innen mit einem CHR demonstrierten diverse Untersuchungen länger anhaltende funktionelle Einschränkungen im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen, auch unabhängig von einer möglichen Transition in eine Psychose (Beck et al., 2019; Carrión et al., 2019; Salazar de Pablo et al., 2021). Angesichts dieser Befunde stellt die Verbesserung von Funktionseinschränkungen neben der Prävention einer Transition in eine Psychose ein wichtiges Behandlungsziel dar (Fusar-Poli et al., 2015; Schmidt et al., 2015). Funktionalität wird in den Studien sowohl global, als auch getrennt mittels GF:R und GF:S untersucht und dargestellt (Worthington & Cannon, 2021), was die Vergleichbarkeit erschwert. Insbesondere geringe Ausgangswerte in der GF:S (Addington et al., 2017; Alderman et al., 2015; Cornblatt et al., 2012) als auch ein Abfall der GF:S im Verlauf (Cornblatt et al., 2015) scheinen wiederum ein Prädiktor für den Übergang in eine Psychose zu sein. Nach unserem besten Wissen wurden bisher keine Assoziationen von spezifischen APS/BIPS-Inhalten und Funktionalität untersucht.

Für GF:S fanden wir negative Assoziationen mit 'Gedankeneingebung', 'Generelles Misstrauen', und 'Weitschweifigkeit', eine positive Assoziation konnte mit 'Schatten aus den Augenwinkeln sehen' gefunden werden. 'Gedankeneingebung' führt bei Individuen mit einer Schizophrenie in Interaktionen zu Fremdheitsgefühl der eigenen Gedanken (Ratcliffe & Wilkinson, 2015). Es erscheint daher plausibel, dass hierdurch Interaktionen sowohl im sozialen Kontext erschwert sind, was wiederum zu einem Abfall der Funktionalität führen könnte. Auch für die paranoide Idee 'generelles Misstrauen' konnten wir eine negative Assoziation darstellen. Für Patient*innen mit einer Schizophrenie konnten Defizite in der Beurteilung sozialer Interaktionen und konsekutiver Fehlinterpretationen der Vertrauenswürdigkeit Anderer dargestellt werden (Hooker et al., 2011), was sich bei CHR-Patient*innen in einem generellen Misstrauen darstellen könnte. Hierdurch könnte es zu einer Störung der sozialen

Interaktion und einer entsprechenden Reduktion des sozialen Funktionsniveaus kommen, wie unsere Daten nahelegen. Eine weitere negative Assoziation konnten wir für die formale Denkstörung 'Weitschweifigkeit, von anderen beobachtet' mit GF:S darstellen. Auch hier scheint es plausibel, dass durch eine Kommunikationsstörung, die bereits von anderen beobachtet werden kann, Probleme in der sozialen Interaktion resultieren. 'Schatten aus dem Augenwinkel sehen' scheint dagegen mit einem höheren sozialen Funktionsniveau verknüpft zu sein, was Hinweise auf gesunde bzw. benigne Schizotypie in Abwesenheit von paranoiden Ideen und Desorganisation bestätigen könnte (Mohr & Claridge, 2015).

Die 'Idee, andere könnten den Patienten ausnutzen' zeigt Assoziationen mit höheren Werten für GF:R. Möglicherweise werden solche Ideen insbesondere von Menschen mit einem hohen Rollenfunktionsniveau, also eines potenziell ausnutzbaren Zustandes, entwickelt. Die formale Denkstörung 'Neologismen' zeigt eine negative Assoziation mit GF:R. Formale Denkstörungen zeigen in einzelnen Studien Zusammenhänge mit neurokognitiven Störungen (Oeztuerk et al., 2022), was zu entsprechenden Problemen in den Bereichen Beschäftigung, Schule oder Haushalt führen kann.

Unsere Ergebnisse können bisherige Ergebnisse in Voruntersuchungen nur teilweise replizieren, die Assoziationen für niedrige Werte in der GF:S mit Negativsymptomen (Burton et al., 2019; Lee et al., 2017) und Denkstörungen (Burton et al., 2019), desorganisierten Symptomen (Carrión et al., 2013), insbesondere formale Denkstörungen (Oeztuerk et al., 2022) und sozialen Ängsten (Kuhney et al., 2021) zeigen. Geringe Werte in der GF:R waren ebenfalls assoziiert mit Negativsymptomen (Burton et al., 2019; Lee et al., 2017) und Denkstörungen (Burton et al., 2019; Carrión et al., 2013). Insbesondere die auffälligen Befunde der formalen Denkstörungen 'Weitschweifigkeit' und 'Neologismen' scheinen Ergebnisse bisheriger Untersuchungen zu bestätigen (Burton et al., 2019; Carrión et al., 2013; Oeztuerk et al., 2022). (Negative) Assoziationen mit Positivsymptomen konnten in den zuvor zitierten Studien – wo untersucht – nicht dargestellt werden. Auch in einer aktuelleren Untersuchung konnten keine Assoziationen zwischen GF:S/GF:R und Positivsymptomen gefunden werden (Carrión et al., 2019), während eine andere Untersuchung wiederum eine Assoziation von hohen Werten für Positivsymptome zu Beginn der Untersuchung mit niedrigeren Werten in GF:S fand, die sich aber nicht in der Verlaufsuntersuchung zeigt

(Burton et al., 2019). Eine weitere Untersuchung fand eine negative Assoziation zwischen dem P2-Item in der SIPS und GF:S, jedoch nur für weiße Amerikaner*innen (Rakhshan Rouhakhtar et al., 2023). Diese Ergebnisse konnten wir mit unseren Befunden zur negativen Assoziation von 'Generellem Misstrauen' und GF:S zum Teil bestätigen. Insgesamt zeigen insbesondere die Untersuchung von Burton et al. (2019) sowie von Rakhshan Rouhakhtar et al. (2023), wie komplex und dynamisch die Assoziationen von APS/BIPS-Inhalten zu Funktionalität sein können.

Zusammengefasst zeigen die Ergebnisse, insbesondere die scheinbar widersprüchlichen Befunde zu den paranoiden Ideen 'generelles Misstrauen' und GF:S einerseits und den 'Ideen, andere könnten ausnutzen' und GF:R andererseits, dass auch hier die Untersuchung von Einzelitems weitere Aufschlüsse über Funktionseinschränkungen von CHR-P geben können und dass sich verschiedene Items unterschiedlich auf die beiden verschiedenen Funktionscluster auswirken können. Die beschriebenen Zusammenhänge erscheinen plausibel, wobei in Folgeuntersuchungen geklärt werden sollte, warum auch andere plausible Zusammenhänge (bisher) keine Assoziationen zeigen. Sollte sich zeigen, dass die dargestellten Assoziationen kausale Zusammenhänge darstellen, könnten sich hierdurch Ansätze für psychotherapeutische Interventionen entwickeln. Letztendlich zeigt die Untersuchung von Burton et al. (2019) auf, dass bei der Untersuchung von den beschriebenen Phänomenen Verlaufsuntersuchungen wichtig sein könnten, um zeitliche und andere Einflüsse angemessen zu beurteilen.

3.4.2 Assoziation von psychiatrischen Komorbiditäten mit APS/BIPS-Inhalten

Komorbide psychische Störungen sind vergleichsweise häufig bei CHR-P, wobei Depressionen und Angststörungen die häufigsten Komorbiditäten darstellen (Addington et al., 2017; Fusar-Poli et al., 2014; McAusland et al., 2017; Pontillo et al., 2017; Schirmbeck et al., 2022; Shi et al., 2017; Solmi et al., 2023), während andere Störungen seltener bei CHR-P zu finden sind (Addington et al., 2017; Shi et al., 2017). In unserer Studie wurde erstmals der Zusammenhang von einzelnen psychiatrischen Komorbiditäten und APS/BIPS-Inhalten untersucht. Für Depressionen konnten wir dabei keine statistisch plausiblen Assoziationen mit APS/BLIPS-Inhalten darstellen (Tabelle 8 in Theisen et al., 2023). Vorherige Studien zeigen widersprüchliche Ergebnisse bezüglich des Zusammenhangs von Depressionen und generellen

Positivsymptomen (Fusar-Poli et al., 2014; Vargas et al., 2019), ohne spezifische Items zu untersuchen.

Für Angsterkrankungen konnten einzelne Studien keinen Zusammenhang mit Positivsymptomen (Fusar-Poli et al., 2014) bzw. für soziale Ängste keinen Einfluss auf die Schwere von Positivsymptomen (Kuhney et al., 2021) zeigen, während McAusland et al. (2017) bei dem Vorliegen von Angststörungen höhere Werte für Misstrauen finden konnten (McAusland et al., 2017). Am ehesten passend hierzu zeigten unsere Daten eine positive Assoziation mit der paranoiden 'Idee, dass Andere dem Patienten nicht physisch schaden könnten'. Für die 'Idee, im Zentrum der Aufmerksamkeit zu stehen – nicht negativ', zeigten unsere Daten dagegen eine negative Assoziation mit Angststörungen, was den Zusammenhang von paranoiden Ideen und Ängsten noch einmal betonen könnte (Tabelle 9 in Theisen et al., 2023).

Für die bei CHR-P seltener vorkommenden Zwangsstörungen (engl: *Obsessive-compulsive disorder*, OCD), somatoforme Störungen (Addington et al., 2017) und andere Störungen konnten deutlich mehr Assoziationen mit APS/BIPS-Inhalten dargestellt werden (Tabelle 10 – 12 in Theisen et al. 2023). OCD zeigte in unseren Daten Assoziationen insbesondere mit zumeist seltenen P1-Items ('Gedankenentzug', 'Tendenz, Zusammenhänge zwischen Unzusammenhängendem zu erkennen', 'Nihilistische Idee tot zu sein oder zu sterben' und 'Idee, sich selbst aus der Vogelperspektive zu sehen') als auch mit dem P5-Item 'Faden verlieren' in Eigenbeobachtung. Diese Ergebnisse unterstützen die Befunde zu möglichen Verbindungen von magischem Denken und OCD (West & Willner, 2011). Überschneidungen von OCD und 'Gedankeneingebung' in schizophrenen Psychosen wurden beschrieben (Rasmussen & Parnas, 2022) und könnten auch für andere Ich-Störungen wie 'Gedankenentzug' in unserem Fall gelten. Studien zu Zusammenhängen von OCD bzw. Zwangssymptomen mit 'Positivsymptomen' bei CHR-P zeigten dagegen keine Zusammenhänge mit APS oder BIPS (Zink et al., 2014) bzw. nur indirekte Zusammenhänge mit Positivsymptomen in einer Netzwerkanalyse (Ong et al., 2021). Für nihilistische Ideen und OCD zeigen sich in der Literatur widersprüchliche Befunde (Theisen et al., 2023).

Somatisierungsstörungen waren mit 5.6% (Tabelle 1 in Theisen et al. 2023) im Vergleich zu anderen Studien zu psychiatrischen Komorbiditäten bei CHR-P mit 3.1%

(Shi et al., 2017) und 1.1% (Addington et al., 2017) noch vergleichsweise häufig, wenn auch insgesamt selten. Wir konnten trotz der niedrigen Prävalenz des Störungsbildes Assoziationen mit APS/BIPS-Inhalten darstellen (Tabelle 10 in Theisen et al., 2023). So zeigte sich – wie auch bei OCD – eine Assoziation mit ‘Gedankenentzug’. Die Assoziation zu dem ‘Gefühl von veränderter Körperfunktion’ könnte als Einfluss der thematischen Einengung auf Körperfunktionen zu deuten sein. Wie auch für eine verminderte GF:R (siehe oben) besteht eine Assoziation zu ‘Neologismen’. In der Literatur wurden bisher keine Zusammenhänge zwischen Psychopathologie von (attenuierten) Psychosen und somatoformen Störungen beschrieben. Angesichts unserer Ergebnisse und Assoziationen von beschriebenen Phänomenen zu OCD und GF:S sollte Somatisierungsstörungen in Zukunft ausführlicher untersucht werden.

Zusammenfassend konnten wir trotz vieler niedrigprävalenter Items diverse Assoziationen zwischen nicht-psychotischen psychiatrischen Komorbiditäten und APS/BIPS-Inhalten darstellen. Angesichts der Häufigkeit dieser Komorbiditäten (Addington et al., 2017; Fusar-Poli et al., 2014; Shi et al., 2017), Befunde über einen negativen Einfluss einer zurückliegenden Depression (Schirmbeck et al., 2022) bzw. einer Depression und/oder Angststörung auf die APS-Schwere (Shi et al., 2017) sowie ein schlechtes klinisches Outcome im Verlauf bei Vorliegen von Depressionen (Kline et al., 2018; Shi et al., 2017) und/oder Angststörungen (Shi et al., 2017), könnten unsere Ergebnisse auf wichtige Zusammenhänge zwischen nicht-psychotischen psychiatrischen Komorbiditäten und dem CHR hindeuten und bei Nachweis von Kausalität wiederum ein Ansatzpunkt für therapeutische Interventionen darstellen.

3.5 Implikationen für Früherkennung, Diagnostik und Therapie

3.5.1 Implikationen für die Früherkennung

Die Früherkennung und Frühbehandlung von Psychosen hat in den letzten 20 Jahren bemerkenswerte Erfolge erzielt (Meisenzahl et al., 2020). Dennoch vergehen in Europa durchschnittlich 72.6 Wochen bis zum ersten Hilfesuchkontakt nach Auftreten der ersten Symptome und weitere 110.9 Wochen bis zur Überweisung zu einer spezialisierten Einrichtung (von Reventlow et al., 2014). Zur Früherkennung von Psychosen wurden verschiedene Früherkennungsinstrumente entwickelt, die eine sehr gute Prognosegüte zeigen

(Oliver et al., 2022). In Europa – wie auch in unserer Studie – werden APS und BIPS meist anhand des semi-strukturierten Interviews SIPS (McGlashan et al., 2010) erfasst. Früherkennungsinstrumente sind zeitaufwendig sowohl im Hinblick auf die Untersuchung selbst, als auch im Hinblick auf das Training der Anwender (Daneault et al. 2013) und werden meist in spezialisierten Früherkennungszentren verwendet, die zunächst an Universitätskliniken entstanden und in der Regel forschungsassoziierte und -finanzierte Projekte darstellen, wobei ein flächendeckendes Angebot bisher nicht besteht (Leopold et al., 2015).

Aus diesem Grund stellt die Entwicklung von kurzen und leicht anwendbaren Früherkennungsinstrumenten einen großen Fortschritt dar (Kline & Schiffman, 2014). Ein aktuelles systematisches Review zeigte, dass Screeningtools, die psychoseähnliche Symptome untersuchen, Individuen auf Bevölkerungsebene mit einem CHR identifizieren können (Oliver et al., 2022). Eine weitere Studie konnte zeigen, dass *Screeners* auch populationsbasiert als Webanwendung zur Identifizierung von CHR-P genutzt werden können (McDonald et al., 2019). Unsere Daten (Tabelle 2 – 4 in Theisen et al. 2023) zu Prävalenzen von spezifischen APS/BIPS-Inhalten könnten – in Zusammenschau mit anderen Untersuchungen – helfen, bestehende Screeninginstrumente weiter zu verbessern und ggf. neue Screeninginstrumente zu entwickeln. Die häufigsten *Items* – oder Modalitäten – könnten zudem zur Entwicklung von Kurzscreenern für bestimmte klinische Konstellationen wie Ängste oder Depressivität (Falkenberg et al., 2015) genutzt werden. Beispielsweise wird dies für die Früherkennung von Zwangsstörungen bereits durch die in der Leitlinie empfohlene Anwendung des ‚Zohar-Fineberg Obsessive Compulsive Screen‘ (ZF-OCS) praktiziert. Das ZF-OCS besteht aus nur fünf Fragen und soll bei „allen Patienten, bei denen psychische Störungen vermutet werden oder bei denen körperliche Anzeichen (z.B. Handekzem) Hinweise auf eine psychische Erkrankung liefern“ (DGPPN, 2022) verwendet werden. Nach diesem Vorbild wäre es zu diskutieren, ob angesichts der individuellen und volkswirtschaftlichen Belastungen von Psychosen (Charlson et al., 2018; Chong et al., 2016) auch für

die Früherkennung von CHR-P vergleichbare Kurzinstrumente entwickelt werden könnten. Solche Instrumente könnten angesichts der Tatsache, dass je nach Untersuchung und Land zwischen 1/3 und mehr der Patient*innen zuerst Kontakt zu Nichtpsychiater*innen oder Nichtpsycholog*innen aufnimmt (Fusar-Poli et al., 2020; Schaffner et al., 2012). Hausärzt*innen spielen dabei eine Schlüsselrolle (Allan et al., 2021) und insbesondere im primärärztlichen Bereich bestehen im Durchschnitt nur wenige Minuten Zeit für Patient*innenkontakte (Irving et al., 2017). Auch vor diesem Hintergrund würden leicht anwendbare und zeitökonomische Screeninginstrumente eine wichtige Ergänzung zu den bestehenden diagnostischen Angeboten darstellen und werden neben anderen Verbesserungen angesichts einer aktuellen *Metaanalyse* für den primärärztlichen Bereich gefordert (Radez et al., 2023).

3.5.2 Implikation für Diagnostik

Die oben beschriebenen Früherkennungsinstrumente dienen der Identifizierung von Patient*innen mit einem erhöhten Risiko für die Transition in eine Psychose, wobei zunächst das Hauptaugenmerk auf die Transition gelegt wurde (Addington et al., 2020). In Follow-Up-Untersuchungen von mehr als drei Jahren und länger zeigten sich dabei Übergangsraten je nach verwendetem CHR-Kriterium von 30–60% (Schultze-Lutter et al., 2015). Beobachtungen an *Non-Convertern*, also Patient*innen, die keine Psychose entwickeln, zeigten jedoch auch für diese Patient*innengruppe oftmals ein reduziertes Funktionsniveau und neurokognitive Defizite im Vergleich zu gesunden Personen (Addington et al., 2019) und nur weniger als die Hälfte der Patient*innen zeigte eine Remission (Salazar de Pablo et al., 2022). Damit stellt das bessere Verständnis des CHR einen Weg dar, um das *Outcome* von CHR-P langfristig zu verbessern. Neben der Aufdeckung komplexer Zusammenhänge von Symptomen (Ong et al., 2021), verschiedenen Einflussfaktoren auf Funktionalität (siehe 3.4.1) und der Untersuchung von Komorbiditäten (siehe 3.4.2) können unsere Daten zu einem vertiefenden Verständnis von CHR-P beitragen.

Durch die detaillierte Aufschlüsselung der P-Items 1 – 5 in 109 verschiedene APS/BIPS-Inhalte zeigte sich wie zuvor dargestellt (Marshall et al., 2014) eine große Heterogenität an verschiedenen Themen auch innerhalb der P-Items (Tabelle 2 - 4 in Theisen et al., 2023; Marshall et al., 2014). Dies könnte zuvor widersprüchliche Ergebnisse erklären, die Assoziationen von verschiedenen Faktoren auf der Ebene von P-Items untersuchten. Dadurch zeigen unsere Ergebnisse durch die große Heterogenität, dass es möglicherweise nicht ausreichend ist, Zusammenhänge von soziodemographischen oder klinischen Faktoren nur auf Ebene der P-Items zu bestimmen. Entsprechend können unsere Daten auch dazu beitragen, phänomenologische Zusammenhänge zu Basissymptomen und P-Items (Müller et al., 2022) detaillierter darzustellen und weiter zu untersuchen.

Des Weiteren stärken unsere Ergebnisse die Psychopathologie in der Diagnostik, indem wir ein besonderes Augenmerk auf die Psychopathologie der Positivsymptome - also das attenuiert psychotische Erleben des individuellen Menschen - gerichtet und Assoziationen zu Funktionalität und Komorbiditäten beschrieben haben. Angesichts der Tatsache, dass das Wissen von klinisch tätigen Ärzt*innen und Psycholog*innen über Symptome und klinischer Zeichen außerhalb des DSM dramatisch abgenommen hat (Andreasen, 2007) und einer 'Marginalisierung der Psychopathologie als Disziplin' (Schultze-Lutter & Theodoridou, 2020), können unsere Ergebnisse zu einer Neubewertung der deskriptiven und speziellen Psychopathologie führen.

3.5.3 Implikation für die Prognoseabschätzung

Beim Vergleich unserer Untersuchungen von Häufigkeiten von spezifischen APS/BIPS-Inhalten mit Häufigkeiten von Symptominhalten von Patient*innen mit einer FEP konnten wir zeigen, dass es wahrscheinlich neben der generellen Zunahme von psychotischen Erleben zu mehr konkreten, personenzentrierten und spezifischen Wahninhalten kommt (siehe 3.2.3). Unterschiedliche Iteminhalte von CHR-Patient*innen und FEP-Patient*innen könnten auch dadurch bedingt sein, dass bestimmte Iteminhalte selbst eine psychoseprädi-

Eigenschaft besitzen. Neben widersprüchlichen Ergebnissen in Bezug auf einzelne P-Items (Addington et al., 2017; Cannon et al., 2008; Cornblatt et al., 2015), zeigten erste Untersuchungen auf Itemebene bei desorganisiertem Denken psychoseprädiktive Eigenschaften von Denkhemmung und Sprunghaftigkeit (Thompson et al., 2013).

Für halluzinatorisches Erleben bestehen widersprüchliche Ergebnisse bezüglich des Einflusses auf die Psychoseprädiktion einzelner halluzinatorischer Modalitäten. Sowohl für verbal-akustische (Niles et al., 2019) als auch v.a. visuell-halluzinatorische Phänomene konnten Einflüsse gezeigt werden (Ciarleglio et al., 2019; Lehembre-Shiah et al., 2017). Die Analyse konkreter Items hinsichtlich der Assoziation mit dem Übergang in eine manifeste Psychose unserer und weiterer Untersuchungen könnte die Psychoseprädiktion weiter verbessern und bestehende Konzepte wie Risikokalkulatoren für die Individualdiagnostik ergänzen, wie sie für die erwähnten Kohorten, der NAPLS-2 Kohorte und der PRONIA-Kohorte entwickelt wurden. Der NAPLS-2-Risikokalkulator integrierte dazu klinische, neurokognitive, demographische und psychosoziale Variablen und zeigte für die P-Items 1 und 2, einen Abfall der sozialen Funktion, neurokognitive Auffälligkeiten, das Alter und einen Symptomprogress Einflüsse auf die Transition in eine Psychose (Cannon et al., 2016). Basierend auf der PRONIA-Kohorte wurde ein Algorithmus entwickelt, der mit Hilfe künstlicher Intelligenz klinische, neuropsychologische und neuroimaginative Informationen nutzt, um individuell sowohl den Übergang in eine Psychose als auch funktionelle Einbußen vorherzusagen (Koutsouleris et al., 2021). Unsere Ergebnisse zeigten durch ihre vielfältigen Assoziationen mit soziodemographischen und klinischen Parametern, dass die Integration von spezifischen APS/BIPS-Inhalten auf Itemebene die bestehenden Modelle ergänzen könnten und so die Vorhersagbarkeit von Psychosen und funktionellen Einbußen verbessern könnten.

Unabhängig von beschriebenen Ansätzen konnte anhand einer chinesischen Studie gezeigt werden, dass Subgruppen, die anhand klinischer Merkmale gebildet wurden, eine unterschiedliche Prognose aufweisen (Zhang et al., 2020).

Entsprechend könnte es angesichts der großen Heterogenität von Positivsymptomen denkbar sein, dass auch auf der Ebene von Positivsymptomen Subgruppen gebildet werden können oder diese vorhandene Subgruppen ergänzen, um so ggf. die Prognose besser abschätzen zu können.

3.5.4 Implikation für die Therapie

Vor dem Hintergrund der bestärkenden Ergebnisse von kognitiver Verhaltenstherapie bei CHR-P (Addington et al., 2020; Zheng et al., 2022) könnte die gezielte psychotherapeutische Behandlung von mit prognoserelevanten Faktoren assoziierter APS und/oder BIPS das Outcome der Patient*innen verbessern. Hierzu bedarf es zunächst weiterer bestätigender Daten und einer Aufklärung von Kausalitäten. Bezüglich der Subgruppenbildung konnte gezeigt werden, dass diese auch mit einem unterschiedlichen Ansprechen auf Antipsychotika assoziiert sein können (Zhang et al., 2021).

3.5.5 Schlussfolgerungen

Wir haben in unserer Arbeit die Häufigkeitsverteilung von spezifischen APS/BIPS-Inhalten von einer großen europäischen CHR-P-Stichprobe dargestellt. Die Ergebnisse zeigen eine große Heterogenität, auch innerhalb der 5 P-Items. In Zusammenschau mit vorherigen Untersuchungen zu APS/BIPS-Inhalten (Marshall et al., 2014; Trask et al., 2020) konnten mögliche Kernsymptome von CHR-P beschrieben werden (Theisen et al., 2023). Die Ergebnisse könnten für neue Screeninginstrumente genutzt werden, um die Früherkennung von Psychosen weiter zu verbessern und ggf. dazu dienen, klinische Subgruppen zu bilden oder vorhandene klinische Subgruppen zu ergänzen.

Ein Teil der beschriebenen APS/BIPS-Inhalte zeigte Assoziationen zu Geschlecht, Alter, Land, psychiatrischen Komorbiditäten und Funktionalität, nicht jedoch zu Religion. Die dargestellten Assoziationen könnten die Psychose-prädiktiven Eigenschaften und Einflüsse auf Funktionalität von spezifischen APS/BIPS moderieren und die große Heterogenität von Transitionsraten von UHR-Kohorten mitbeeinflussen. Zusätzlich könnten die Gesamtergebnisse dazu beitragen, die Früherkennung, Diagnostik, Prognoseabschätzung und ggf. Therapie von CHR-P zu verbessern und betonen die

Rolle der Psychopathologie als Teil einer ‘auf Präzision ausgerichteten Psychiatrie’ (Schultze-Lutter & Theodoridou, 2020).

Unsere dezidierte Beschreibung psychopathologischer Phänomene tragen zudem dazu bei CHR nicht als einen abstrakten Risikozustand zu sehen, sondern als einen erlebbaren Leidensweg mit konkret erlebbaren Erfahrungen von Patient*innen.

Zukünftige Studien sollten untersuchen, ob die Befunde auch in anderen größeren Kohorten replizierbar sind, wie diese sich im Verlauf entwickeln und ob die beschriebenen Assoziationen einen Einfluss auf das Transitionsrisiko und die Funktionalität von CHR-P haben. Zudem wäre zu diskutieren, in zukünftigen Studien aufgrund der großen Heterogenität der P-Items, Assoziationen (und Kausalitäten) nur noch auf Grundlage von spezifischen APS/BIPS-Inhalten und nicht mehr auf den übergeordneten P-Items zu untersuchen.

3.5.6 Stärken und Limitationen

Zu den Stärken dieser Arbeit gehört zunächst die große Studienkohorte aus fünf europäischen Ländern. Als weitere Stärke wäre die bereits bei der Datenerhebung zur PRONIA-Studie engmaschige Supervision zur Erfassung von APS/BIPS durch eine Expertin zu CHR-P zu nennen (F. S-L.), wodurch von einer hohen Datenqualität auszugehen ist. Die erneute Extraktion der beschriebenen Phänomene war dabei frei und nicht limitiert durch vordefinierte Kategorien und wurde ebenfalls engmaschig von F. S-L. betreut.

Zu den Limitationen der Studie zählt das Studiendesign als Querschnittsstudie, das keine kausalen Schlussfolgerungen zulässt, die große Anzahl seltener Items, die möglicherweise mit einer nicht ausreichenden statistischen Power einhergeht und folglich Effekte unterschätzt und keine Interaktionseffekte darzustellen vermag. Die PRONIA-Studie wurde nicht mit dem Ziel konzipiert, im Verlauf spezifische APS/BIPS zu extrahieren. Wie auch in anderen Studien zu CHR wurden nur Proband*innen eingeschlossen, die zuvor Hilfe aufgesucht und an ein entsprechendes Zentrum verwiesen wurden. CHR-P, die z. B. aufgrund von Komorbiditäten keine Hilfe aufsuchen, werden in unserer Studie nicht repräsentiert, was die externe Validität auf die Gesamtheit von CHR-P reduziert.

4 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Addington, J., Cadenhead, K. S., Cornblatt, B. A., Mathalon, D. H., McGlashan, T. H., Perkins, D. O., Seidman, L. J., Tsuang, M. T., Walker, E. F., Woods, S. W., Addington, J. A., & Cannon, T. D. (2012). North American Prodrome Longitudinal Study (NAPLS 2): overview and recruitment. *Schizophr Res*, *142* (1-3), 77-82. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.09.012>
- Addington, J., Farris, M., Devoe, D., & Metzack, P. (2020). Progression from being at-risk to psychosis: next steps. *NPJ Schizophr*, *6*, 27. <https://doi.org/10.1038/s41537-020-00117-0>
- Addington, J., Liu, L., Perkins, D. O., Carrion, R. E., Keefe, R. S., & Woods, S. W. (2017). The Role of Cognition and Social Functioning as Predictors in the Transition to Psychosis for Youth With Attenuated Psychotic Symptoms. *Schizophr Bull*, *43* (1), 57-63. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw152>
- Addington, J., Piskulic, D., Liu, L., Lockwood, J., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., Cornblatt, B. A., McGlashan, T. H., Perkins, D. O., Seidman, L. J., Tsuang, M. T., Walker, E. F., Bearden, C. E., Mathalon, D. H., & Woods, S. W. (2017). Comorbid diagnoses for youth at clinical high risk of psychosis. *Schizophr Res*, *190*, 90-95. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.03.043>
- Addington, J., & Schultze-Lutter, F. (2006). Prodromal phase of psychosis in adolescent women. In Roman S, Seeman MV (Ed.), *Women's mental health: a life cycle approach*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Addington, J., Stowkowy, J., Liu, L., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., Cornblatt, B. A., McGlashan, T. H., Perkins, D. O., Seidman, L. J., Tsuang, M. T., Walker, E. F., Bearden, C. E., Mathalon, D. H., Santesteban-Echarri, O., & Woods, S. W. (2019). Clinical and functional characteristics of youth at clinical high-risk for psychosis who do not transition to psychosis. *Psychol Med*, *49* (10), 1670-1677. <https://doi.org/10.1017/S0033291718002258>
- Alderman, T., Addington, J., Bearden, C., Cannon, T. D., Cornblatt, B. A., McGlashan, T. H., Perkins, D. O., Seidman, L. J., Tsuang, M. T., Walker, E. F., Woods, S. W., & Cadenhead, K. S. (2015). Negative symptoms and impaired social functioning predict later psychosis in Latino youth at clinical high risk in the North American prodromal longitudinal studies consortium. *Early Interv Psychiatry*, *9* (6), 467-475. <https://doi.org/10.1111/eip.12128>
- Allan, S. M., Hodgekins, J., Beazley, P., & Oduola, S. (2021). Pathways to care in at-risk mental states: A systematic review. *Early Interv Psychiatry*, *15* (5), 1092-1103. <https://doi.org/10.1111/eip.13053>
- American Psychiatric Association (APA). (1987). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, third edition revised: DSM-III R*. APA.
- American Psychiatric Association (APA). (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition: DSM-IV*. In. Washington: APA.
- American Psychiatric Association (APA). (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fifth ed.)*. Arlington, VA: Autor.
- Andreasen, N. C. (1984). Scale for the assessment of positive symptoms (SAPS). University of Iowa, Iowa City.
- Andreasen, N. C. (2007). DSM and the death of phenomenology in america: an example of unintended consequences. *Schizophr Bull*, *33* (1), 108-112. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbl054>

- Baethge, C., Janner, M., Gaebel, W., & Malevani, J. (2017). Psychopathological and demographic characteristics of hallucinating patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: an analysis based on AMDP data. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 267 (4), 295-301. <https://doi.org/10.1007/s00406-016-0738-x>
- Bailey, T., Alvarez-Jimenez, M., Garcia-Sanchez, A. M., Hulbert, C., Barlow, E., & Bendall, S. (2018). Childhood Trauma Is Associated With Severity of Hallucinations and Delusions in Psychotic Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophr Bull*, 44 (5), 1111-1122. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx161>
- Bauer, S. M., Schanda, H., Karakula, H., Olajosy-Hilkesberger, L., Rudaleviciene, P., Okribelashvili, N., Chaudhry, H. R., Idemudia, S. E., Gscheider, S., Ritter, K., & Stompe, T. (2011). Culture and the prevalence of hallucinations in schizophrenia. *Compr Psychiatry*, 52 (3), 319-325. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2010.06.008>
- Beck, K., Studerus, E., Andreou, C., Egloff, L., Leanza, L., Simon, A. E., Borgwardt, S., & Riecher-Rössler, A. (2019). Clinical and functional ultra-long-term outcome of patients with a clinical high risk (CHR) for psychosis. *Eur Psychiatry*, 62, 30-37. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2019.08.005>
- Belbasis, L., Kohler, C. A., Stefanis, N., Stubbs, B., van Os, J., Vieta, E., Seeman, M. V., Arango, C., Carvalho, A. F., & Evangelou, E. (2018). Risk factors and peripheral biomarkers for schizophrenia spectrum disorders: an umbrella review of meta-analyses. *Acta Psychiatr Scand*, 137 (2), 88-97. <https://doi.org/10.1111/acps.12847>
- Ben-Zeev, D., Morris, S., Swendsen, J., & Granholm, E. (2012). Predicting the occurrence, conviction, distress, and disruption of different delusional experiences in the daily life of people with schizophrenia. *Schizophr Bull*, 38 (4), 826-837. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq167>
- Benjet, C., Bromet, E., Karam, E. G., Kessler, R. C., McLaughlin, K. A., Ruscio, A. M., Shahly, V., Stein, D. J., Petukhova, M., Hill, E., Alonso, J., Atwoli, L., Bunting, B., Bruffaerts, R., Caldas-de-Almeida, J. M., de Girolamo, G., Florescu, S., Gureje, O., Huang, Y., . . . Koenen, K. C. (2016). The epidemiology of traumatic event exposure worldwide: results from the World Mental Health Survey Consortium. *Psychol Med*, 46 (2), 327-343. <https://doi.org/10.1017/s0033291715001981>
- Braun, A., Liu, L., Bearden, C. E., Cadenhead, K. S., Cornblatt, B. A., Keshavan, M., Mathalon, D. H., McGlashan, T. H., Perkins, D. O., Seidman, L. J., Stone, W., Tsuang, M. T., Walker, E. F., Woods, S. W., Cannon, T. D., & Addington, J. (2022). Bullying in clinical high risk for psychosis participants from the NAPLS-3 cohort. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 57 (7), 1379-1388. <https://doi.org/10.1007/s00127-022-02239-5>
- Brucato, G., Appelbaum, P. S., Lieberman, J. A., Wall, M. M., Feng, T., Masucci, M. D., Altschuler, R., & Girgis, R. R. (2018). A Longitudinal Study of Violent Behavior in a Psychosis-Risk Cohort. *Neuropsychopharmacology*, 43 (2), 264-271. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.151>
- Brucato, G., Appelbaum, P. S., Masucci, M. D., Rolin, S., Wall, M. M., Levin, M., Altschuler, R., First, M. B., Lieberman, J. A., & Girgis, R. R. (2019). Prevalence and phenomenology of violent ideation and behavior among 200 young people at clinical high-risk for psychosis: an emerging model of violence and psychotic

- illness. *Neuropsychopharmacology*, 44 (5), 907-914.
<https://doi.org/10.1038/s41386-018-0304-5>
- Buckley, P. F., Miller, B. J., Lehrer, D. S., & Castle, D. J. (2009). Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophr Bull*, 35 (2), 383-402.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbn135>
- Burton, C. Z., Tso, I. F., Carrión, R. E., Niendam, T., Adelsheim, S., Auther, A. M., Cornblatt, B. A., Carter, C. S., Melton, R., Sale, T. G., Taylor, S. F., & McFarlane, W. R. (2019). Baseline psychopathology and relationship to longitudinal functional outcome in attenuated and early first episode psychosis. *Schizophr Res*, 212, 157-162. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.07.048>
- Campbell, M. M., Sibeko, G., Mall, S., Baldinger, A., Nagdee, M., Susser, E., & Stein, D. J. (2017). The content of delusions in a sample of South African Xhosa people with schizophrenia. *BMC Psychiatry*, 17 (1), 41.
<https://doi.org/10.1186/s12888-017-1196-3>
- Campion, J., Bhui, K., Bhugra, D., & European Psychiatric, A. (2012). European Psychiatric Association (EPA) guidance on prevention of mental disorders. *Eur Psychiatry*, 27 (2), 68-80. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2011.10.004>
- Cannon, T. D., Cadenhead, K., Cornblatt, B., Perkins, D., Tsuang, M., & McGlashan, T. (2008). Prediction of Psychosis in Youth at High Clinical Risk. 65 (1), 28-37.
<https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2007.3.Prediction>
- Cannon, T. D., Yu, C., Addington, J., Bearden, C. E., Cadenhead, K. S., Cornblatt, B. A., Heinssen, R., Jeffries, C. D., Mathalon, D. H., McGlashan, T. H., Perkins, D. O., Seidman, L. J., Tsuang, M. T., Walker, E. F., Woods, S. W., & Kattan, M. W. (2016). An Individualized Risk Calculator for Research in Prodromal Psychosis. *Am J Psychiatry*, 173 (10), 980-988.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15070890>
- Carrión, R. E., Auther, A. M., McLaughlin, D., Olsen, R., Addington, J., Bearden, C. E., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., Mathalon, D. H., McGlashan, T. H., Perkins, D. O., Seidman, L. J., Tsuang, M. T., Walker, E. F., Woods, S. W., & Cornblatt, B. A. (2019). The Global Functioning: Social and Role Scales-Further Validation in a Large Sample of Adolescents and Young Adults at Clinical High Risk for Psychosis. *Schizophr Bull*, 45 (4), 763-772.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sby126>
- Carrión, R. E., McLaughlin, D., Goldberg, T. E., Auther, A. M., Olsen, R. H., Olvet, D. M., Correll, C. U., & Cornblatt, B. A. (2013). Prediction of functional outcome in individuals at clinical high risk for psychosis. *JAMA Psychiatry*, 70 (11), 1133-1142. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.1909>
- Charlson, F. J., Ferrari, A. J., Santomauro, D. F., Diminic, S., Stockings, E., Scott, J. G., McGrath, J. J., & Whiteford, H. A. (2018). Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophr Bull*, 44 (6), 1195-1203. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby058>
- Chong, H. Y., Teoh, S. L., Wu, D. B., Kotirum, S., Chiou, C. F., & Chaiyakunapruk, N. (2016). Global economic burden of schizophrenia: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 12, 357-373. <https://doi.org/10.2147/NDT.S96649>
- Ciarleglio, A. J., Brucato, G., Masucci, M. D., Altschuler, R., Colibazzi, T., Corcoran, C. M., Crump, F. M., Horga, G., Lehembre-Shiah, E., Leong, W., Schobel, S. A., Wall, M. M., Yang, L. H., Lieberman, J. A., & Girgis, R. R. (2019). A predictive

- model for conversion to psychosis in clinical high-risk patients. *Psychological Medicine*, 49 (7), 1128-1137. <https://doi.org/10.1017/s003329171800171x>
- Cornblatt, B. A., Carrión, R. E., Addington, J., Seidman, L., Walker, E. F., Cannon, T. D., Cadenhead, K. S., McGlashan, T. H., Perkins, D. O., Tsuang, M. T., Woods, S. W., Heinssen, R., & Lencz, T. (2012). Risk factors for psychosis: impaired social and role functioning. *Schizophr Bull*, 38 (6), 1247-1257. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr136>
- Cornblatt, B. A., Carrion, R. E., Auther, A., McLaughlin, D., Olsen, R. H., John, M., & Correll, C. U. (2015). Psychosis Prevention: A Modified Clinical High Risk Perspective From the Recognition and Prevention (RAP) Program. *Am J Psychiatry*, 172 (10), 986-994. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.13121686>
- Dilling H., Mombour W., & Schmidt M. H. (2015). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen, ICD-10 Kapitel V (F) Klinisch-diagnostische Leitlinien* Vol. 10., überarbeitete Auflage . Hogrefe AG
- DGPPN. (2019). für die Leitliniengruppe: S3-Leitlinie Schizophrenie. Kurzfassung, 2019, Version 1.0, zuletzt geändert am 15. März 2019, verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/038-009.html>.
- DGPPN. (2022). S3-Leitlinie Zwangsstörungen – Langversion. Erste Revision im Juni 2022, 038/017 S3-Leitlinie Zwangsstörungen Langversion.
- Drake, R. J., Husain, N., Marshall, M., Lewis, S. W., Tomenson, B., Chaudhry, I. B., Everard, L., Singh, S., Freemantle, N., Fowler, D., Jones, P. B., Amos, T., Sharma, V., Green, C. D., Fisher, H., Murray, R. M., Wykes, T., Buchan, I., & Birchwood, M. (2020). Effect of delaying treatment of first-episode psychosis on symptoms and social outcomes: a longitudinal analysis and modelling study. *Lancet Psychiatry*, 7 (7), 602-610. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(20\)30147-4](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(20)30147-4)
- Driver, D. I., Thomas, S., Gogtay, N., & Rapoport, J. L. (2020). Childhood-Onset Schizophrenia and Early-onset Schizophrenia Spectrum Disorders: An Update. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 29 (1), 71-90. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2019.08.017>
- Falkenberg, I., Valmaggia, L., Byrnes, M., Frascarelli, M., Jones, C., Rocchetti, M., Straube, B., Badger, S., McGuire, P., & Fusar-Poli, P. (2015). Why are help-seeking subjects at ultra-high risk for psychosis help-seeking? *Psychiatry Res*, 228 (3), 808-815. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.05.018>
- Farris, M. S., Braun, A., Liu, L., Bearden, C. E., Cadenhead, K. S., Cornblatt, B. A., Keshavan, M., Mathalon, D. H., McGlashan, T. H., Perkins, D. O., Stone, W. S., Tsuang, M. T., Walker, E. F., Woods, S. W., Cannon, T. D., & Addington, J. (2022). Longitudinal impact of trauma in the North American Prodrome Longitudinal Study-3. *Early Interv Psychiatry*, 16 (11), 1211-1216. <https://doi.org/10.1111/eip.13270>
- Fusar-Poli, P. (2017). The Clinical High-Risk State for Psychosis (CHR-P), Version II. *Schizophr Bull*, 43 (1), 44-47. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw158>
- Fusar-Poli, P., Cappucciati, M., Rutigliano, G., Schultze-Lutter, F., Bonoldi, I., Borgwardt, S., Riecher-Rössler, A., Addington, J., Perkins, D., Woods, S. W., McGlashan, T. H., Lee, J., Klosterkotter, 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 (3), 322-332. <https://doi.org/10.1002/wps.20250>

- Fusar-Poli, P., Nelson, B., Valmaggia, L., Yung, A. R., & McGuire, P. K. (2014). Comorbid depressive and anxiety disorders in 509 individuals with an at-risk mental state: impact on psychopathology and transition to psychosis. *Schizophr Bull*, 40 (1), 120-131. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs136>
- Fusar-Poli, P., Rocchetti, M., Sardella, A., Avila, A., Brandizzi, M., Caverzasi, E., Politi, P., Ruhrmann, S., & McGuire, P. (2015). Disorder, not just state of risk: meta-analysis of functioning and quality of life in people at high risk of psychosis. *Br J Psychiatry*, 207 (3), 198-206. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.157115>
- Fusar-Poli, P., Salazar de Pablo, G., Correll, C. U., Meyer-Lindenberg, A., Millan, M. J., Borgwardt, S., Galderisi, S., Bechdolf, A., Pfennig, A., Kessing, L. V., van Amelsvoort, T., Nieman, D. H., Domschke, K., Krebs, M. O., Koutsouleris, N., McGuire, P., Do, K. Q., & Arango, C. (2020). Prevention of Psychosis: Advances in Detection, Prognosis, and Intervention. *JAMA Psychiatry*, 77 (7), 755-765. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.4779>
- Fusar-Poli, P., Spencer, T., De Micheli, A., Curzi, V., Nandha, S., & McGuire, P. (2020). Outreach and support in South-London (OASIS) 2001-2020: Twenty years of early detection, prognosis and preventive care for young people at risk of psychosis. *Eur Neuropsychopharmacol*, 39, 111-122. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.08.002>
- Galletti, C., Paolini, E., Tortorella, A., & Compton, M. T. (2017). Auditory and non-auditory hallucinations in first-episode psychosis: Differential associations with diverse clinical features. *Psychiatry Res*, 254, 268-274. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.04.056>
- Gearing, R. E., Alonzo, D., Smolak, A., McHugh, K., Harmon, S., & Baldwin, S. (2011). Association of religion with delusions and hallucinations in the context of schizophrenia: implications for engagement and adherence. *Schizophr Res*, 126 (1-3), 150-163. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.11.005>
- Gerlinger, G., Hauser, M., De Hert, M., Lacluyse, K., Wampers, M., & Correll, C. U. (2013). Personal stigma in schizophrenia spectrum disorders: a systematic review of prevalence rates, correlates, impact and interventions. *World Psychiatry*, 12 (2), 155-164. <https://doi.org/10.1002/wps.20040>
- Grover, S., Davuluri, T., & Chakrabarti, S. (2014). Religion, spirituality, and schizophrenia: a review. *Indian J Psychol Med*, 36 (2), 119-124. <https://doi.org/10.4103/0253-7176.130962>
- Hartley, S., Barrowclough, C., & Haddock, G. (2013). Anxiety and depression in psychosis: a systematic review of associations with positive psychotic symptoms. *Acta Psychiatr Scand*, 128 (5), 327-346. <https://doi.org/10.1111/acps.12080>
- Harvey, P. D., Heaton, R. K., Carpenter, W. T., Jr., Green, M. F., Gold, J. M., & Schoenbaum, M. (2012). Functional impairment in people with schizophrenia: focus on employability and eligibility for disability compensation. *Schizophr Res*, 140 (1-3), 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.03.025>
- He, Y., Tanaka, A., Kishi, T., Li, Y., Matsunaga, M., Tanihara, S., Iwata, N., & Ota, A. (2022). Recent findings on subjective well-being and physical, psychiatric, and social comorbidities in individuals with schizophrenia: A literature review. *Neuropsychopharmacol Rep*, 42 (4), 430-436. <https://doi.org/10.1002/npr2.12286>

- Heitz, U., Studerus, E., Menghini-Muller, S., Pappmeyer, M., Egloff, L., Ittig, S., Navarra, A., Andreou, C., & Riecher-Rössler, A. (2017). Gender differences in first self-perceived signs and symptoms in patients with an at-risk mental state and first-episode psychosis. *Early Interv Psychiatry*, 13 (3), 582-588. <https://doi.org/10.1111/eip.12528>
- Hjorthoj, C., Sturup, A. E., McGrath, J. J., & Nordentoft, M. (2017). Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*, 4 (4), 295-301. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30078-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30078-0)
- Hooker, C. I., Tully, L. M., Verosky, S. C., Fisher, M., Holland, C., & Vinogradov, S. (2011). Can I trust you? Negative affective priming influences social judgments in schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, 120 (1), 98-107. <https://doi.org/10.1037/a0020630>
- Huang, C. L., Shang, C. Y., Shieh, M. S., Lin, H. N., & Su, J. C. (2011). The interactions between religion, religiosity, religious delusion/hallucination, and treatment-seeking behavior among schizophrenic patients in Taiwan. *Psychiatry Res*, 187 (3), 347-353. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.07.014>
- Irving, G., Neves, A. L., Dambha-Miller, H., Oishi, A., Tagashira, H., Verho, A., & Holden, J. (2017). International variations in primary care physician consultation time: a systematic review of 67 countries. *BMJ Open*, 7 (10), e017902. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017902>
- Jaaskelainen, E., Juola, P., Hirvonen, N., McGrath, J. J., Saha, S., Isohanni, M., Veijola, J., & Miettunen, J. (2013). A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 39 (6), 1296-1306. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs130>
- Johns, L. C., Nazroo, J. Y., Bebbington, P., & Kuipers, E. (2002). Occurrence of hallucinatory experiences in a community sample and ethnic variations. *Br J Psychiatry*, 180, 174-178. <https://doi.org/10.1192/bjp.180.2.174>
- Kent, G., & Wahass, S. (1996). The content and characteristics of auditory hallucinations in Saudi Arabia and the UK: a cross-cultural comparison. *Acta Psychiatr Scand*, 94 (6), 433-437. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1996.tb09886.x>
- Kirkbride, J. B., Fearon, P., Morgan, C., Dazzan, P., Morgan, K., Tarrant, J., Lloyd, T., Holloway, J., Hutchinson, G., Leff, J. P., Mallett, R. M., Harrison, G. L., Murray, R. M., & Jones, P. B. (2006). Heterogeneity in incidence rates of schizophrenia and other psychotic syndromes: findings from the 3-center AeSOP study. *Arch Gen Psychiatry*, 63 (3), 250-258. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.3.250>
- Kline, E., & Schiffman, J. (2014). Psychosis risk screening: a systematic review. *Schizophr Res*, 158 (1-3), 11-18. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.06.036>
- Kline, E. R., Seidman, L. J., Cornblatt, B. A., Woodberry, K. A., Bryant, C., Bearden, C. E., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., Mathalon, D. H., McGlashan, T. H., Perkins, D. O., Tsuang, M. T., Walker, E. F., Woods, S. W., & Addington, J. (2018). Depression and clinical high-risk states: Baseline presentation of depressed vs. non-depressed participants in the NAPLS-2 cohort. *Schizophr Res*, 192, 357-363. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.05.032>
- Klosterkötter, J. (2014). Prädiktion von Psychosen. *Nervenarzt*, 85 (10), 1238-1248. <https://doi.org/10.1007/s00115-014-4046-2>

- Koenen, K. C., Ratanatharathorn, A., Ng, L., McLaughlin, K. A., Bromet, E. J., Stein, D. J., Karam, E. G., Meron Ruscio, A., Benjet, C., Scott, K., Atwoli, L., Petukhova, M., Lim, C. C. W., Aguilar-Gaxiola, S., Al-Hamzawi, A., Alonso, J., Bunting, B., Ciutan, M., de Girolamo, G., . . . Kessler, R. C. (2017). Posttraumatic stress disorder in the World Mental Health Surveys. *Psychol Med*, *47* (13), 2260-2274. <https://doi.org/10.1017/s0033291717000708>
- Konnopka, A., Klingberg, S., Wittorf, A., & Konig, H. H. (2009). The cost of schizophrenia in Germany: a systematic review of the literature. *Psychiatr Prax*, *36* (5), 211-218. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1090234>
- Kotlicka-Antczak, M., Pawelczyk, T., Podgorski, M., Zurner, N., Karbownik, M. S., & Pawelczyk, A. (2018). Polish individuals with an at-risk mental state: demographic and clinical characteristics. *Early Interv Psychiatry*, *12* (3), 391-399. <https://doi.org/10.1111/eip.12333>
- Koutsouleris, N., Dwyer, D. B., Degenhardt, F., Maj, C., Urquijo-Castro, M. F., Sanfelici, R., Popovic, D., Oeztuerk, O., Haas, S. S., Weiske, J., Ruef, A., Kambeitz-Ilankovic, L., Antonucci, L. A., Neufang, S., Schmidt-Kraepelin, C., Ruhrmann, S., Penzel, N., Kambeitz, J., Haidl, T. K., . . . Meisenzahl, E. (2021). Multimodal Machine Learning Workflows for Prediction of Psychosis in Patients With Clinical High-Risk Syndromes and Recent-Onset Depression. *JAMA Psychiatry*, *78* (2), 195-209. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3604>
- Kovess-Masfety, V., Saha, S., Lim, C. C. W., Aguilar-Gaxiola, S., Al-Hamzawi, A., Alonso, J., Borges, G., de Girolamo, G., de Jonge, P., Demyttenaere, K., Florescu, S., Haro, J. M., Hu, C., Karam, E. G., Kawakami, N., Lee, S., Lepine, J. P., Navarro-Mateu, F., Stagnaro, J. C., . . . McGrath, J. J. (2018). Psychotic experiences and religiosity: data from the WHO World Mental Health Surveys. *Acta Psychiatr Scand*, *137* (4), 306-315. <https://doi.org/10.1111/acps.12859>
- Kuhney, F. S., Damme, K. S. F., Pelletier-Baldelli, A., Chun, C., Ellman, L. M., Schiffman, J., & Mittal, V. A. (2021). Prevalence and Functional Consequences of Social Anxiety in Individuals at Clinical High-Risk for Psychosis: Perspective From a Community Sample Comparison. *Schizophr Bull Open*, *2* (1), sgab025. <https://doi.org/10.1093/schizbullopen/sgab025>
- Laroi, F., Luhrmann, T. M., Bell, V., Christian, W. A., Jr., Deshpande, S., Fernyhough, C., Jenkins, J., & Woods, A. (2014). Culture and hallucinations: overview and future directions. *Schizophr Bull*, *40* Suppl 4 (Suppl 4), 213-220. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu012>
- Laursen, T. M., Nordentoft, M., & Mortensen, P. B. (2014). Excess early mortality in schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol*, *10*, 425-448. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032813-153657>
- Lee, S. J., Kim, K. R., Lee, S. Y., & An, S. K. (2017). Impaired Social and Role Function in Ultra-High Risk for Psychosis and First-Episode Schizophrenia: Its Relations with Negative Symptoms. *Psychiatry Investig*, *14* (5), 539-545. <https://doi.org/10.4306/pi.2017.14.5.539>
- Lehembre-Shiah, E., Leong, W., Brucato, G., Abi-Dargham, A., Lieberman, J. A., Horga, G., & Girgis, R. R. (2017). Distinct Relationships Between Visual and Auditory Perceptual Abnormalities and Conversion to Psychosis in a Clinical High-Risk Population. *JAMA Psychiatry*, *74* (1), 104-106. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.3055>

- Lemondé, A. C., Joobér, R., Malla, A., Iyer, S. N., Lepage, M., Boksa, P., & Shah, J. L. (2020). Delusional content at initial presentation to a catchment-based early intervention service for psychosis. *Br J Psychiatry*, 218 (4), 217-223. <https://doi.org/10.1192/bjp.2020.157>
- Lemos-Giráldez, S., Vallina-Fernández, O., Fernández-Iglesias, P., Vallejo-Seco, G., Fonseca-Pedrero, E., Paíno-Piñeiro, M., Sierra-Baigrie, S., García-Pelayo, P., Pedrejón-Molino, C., Alonso-Bada, S., Gutiérrez-Pérez, A., & Ortega-Ferrández, J. A. (2009). Symptomatic and functional outcome in youth at ultra-high risk for psychosis: a longitudinal study. *Schizophr Res*, 115 (2-3), 121-129. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.09.011>
- Leopold, K., Nikolaidés, A., Bauer, M., Bechdolf, A., Correll, C. U., Jessen, F., Juckel, G., Karow, A., Lambert, M., Klosterkötter, J., Ruhrmann, S., Pfeiffer, S., & Pfennig, A. (2015). Services for the early recognition of psychoses and bipolar disorders in Germany: inventory survey study. *Nervenarzt*, 86 (3), 352-358. <https://doi.org/10.1007/s00115-014-4119-2>
- Lu, Y., Marshall, C., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., Barbara, A., McGlashan, T. H., Perkins, D. O., Seidman, L. J., Ming, T., Walker, E. F., Woods, S. W., Bearden, C. E., Mathalon, D., Addington, J., Jolla, L., Haven, N., Hospital, Z. H., Island, L., Haven, N., . . . Francisco, S. (2017). Perceptual abnormalities in clinical high risk youth and the role of trauma, cannabis use and anxiety. 258, 462-468. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.08.045.Perceptual>
- Lu, Y., Pouget, J. G., Andreassen, O. A., Djurovic, S., Esko, T., Hultman, C. M., Metspalu, A., Milani, L., Werge, T., & Sullivan, P. F. (2018). Genetic risk scores and family history as predictors of schizophrenia in Nordic registers. *Psychol Med*, 48 (7), 1201-1208. <https://doi.org/10.1017/S0033291717002665>
- Maki, P., Veijola, J., Jones, P. B., Murray, G. K., Koponen, H., Tienari, P., Miettunen, J., Tanskanen, P., Wahlberg, K. E., Koskinen, J., Lauronen, E., & Isohanni, M. (2005). Predictors of schizophrenia--a review. *Br Med Bull*, 73-74, 1-15. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldh046>
- Marshall, C., Deighton, S., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., Cornblatt, B. A., McGlashan, T. H., Perkins, D. O., Seidman, L. J., Tsuang, M. T., Walker, E. F., Woods, S. W., Bearden, C. E., Mathalon, D., & Addington, J. (2016). The Violent Content in Attenuated Psychotic Symptoms. *Psychiatry Res*, 242, 61-66. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.05.005>
- Marshall, C., Denny, E., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., Cornblatt, B. A., McGlashan, T. H., Perkins, D. O., Seidman, L. J., Tsuang, M. T., Woods, S. W., Walker, E., & Addington, J. (2014). The content of attenuated psychotic symptoms in those at clinical high risk for psychosis. *Psychiatry Res*, 219 (3), 506-512. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.06.023>
- Marshall, C., Falukozi, E., Albertin, M., Zhu, H., & Addington, J. (2011). The development of the Content of Attenuated Positive Symptoms Codebook for those at clinical high risk of psychosis. *Psychosis*, 4 (3), 191-202. <https://doi.org/10.1080/17522439.2011.626070>
- Marshall, C., Lu, Y., Lyngberg, K., Deighton, S., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., Cornblatt, B. A., McGlashan, T. H., Perkins, D. O., Seidman, L. J., Tsuang, M. T., Walker, E. F., Woods, S. W., Bearden, C. E., Mathalon, D., & Addington, J. (2019). Changes in symptom content from a clinical high-risk state to

- conversion to psychosis. *Early Interv Psychiatry*, 13 (2), 257-263. <https://doi.org/10.1111/eip.12473>
- 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 (9), 975-983. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.9.975>
- Masi, G., Mucci, M., & Pari, C. (2006). Children with schizophrenia: clinical picture and pharmacological treatment. *CNS Drugs*, 20 (10), 841-866. <https://doi.org/10.2165/00023210-200620100-00005>
- Mayo, D., Corey, S., Kelly, L. H., Yohannes, S., Youngquist, A. L., Stuart, B. K., Niendam, T. A., & Loewy, R. L. (2017). The Role of Trauma and Stressful Life Events among Individuals at Clinical High Risk for Psychosis: A Review. *Front Psychiatry*, 8, 55. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00055>
- McAusland, L., Buchy, L., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., Cornblatt, B. A., Heinssen, R., McGlashan, T. H., Perkins, D. O., Seidman, L. J., Tsuang, M. T., Walker, E. F., Woods, S. W., Bearden, C. E., Mathalon, D. H., & Addington, J. (2017). Anxiety in youth at clinical high risk for psychosis. *Early Interv Psychiatry*, 11 (6), 480-487. <https://doi.org/10.1111/eip.12274>
- McDonald, M., Christoforidou, E., Van Rijsbergen, N., Gajwani, R., Gross, J., Gumley, A. I., Lawrie, S. M., Schwannauer, M., Schultze-Lutter, F., & Uhlhaas, P. J. (2019). Using Online Screening in the General Population to Detect Participants at Clinical High-Risk for Psychosis. *Schizophr Bull*, 45 (3), 600-609. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby069>
- McGlashan, T., Walsh, B. C., & Woods, S. W. (2010). *The Psychosis Risk Syndrome: Handbook for Diagnosis and Follow-up*. Oxford University Press.
- McLean, D., Thara, R., John, S., Barrett, R., Loa, P., McGrath, J., & Mowry, B. (2014). DSM-IV "criterion A" schizophrenia symptoms across ethnically different populations: evidence for differing psychotic symptom content or structural organization? *Cult Med Psychiatry*, 38 (3), 408-426. <https://doi.org/10.1007/s11013-014-9385-8>
- Meisenzahl, E., Walger, P., Schmidt, S. J., Koutsouleris, N., & Schultze-Lutter, F. (2020). Early recognition and prevention of schizophrenia and other psychoses. *Nervenarzt*, 91 (1), 10-17. <https://doi.org/10.1007/s00115-019-00836-5>
- 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 (4), 273-287. <https://doi.org/10.1023/a:1022034115078>
- Mirza, L., Das-Munshi, J., Chaturvedi, J., Wu, H., Kraljevic, Z., Searle, T., Shaari, S., Mascio, A., Skiada, N., Roberts, A., Bean, D., Stewart, R., Dobson, R., & Bendayan, R. (2021). Investigating the association between physical health comorbidities and disability in individuals with severe mental illness. *Eur Psychiatry*, 64 (1), e77. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2021.2255>
- Mitchell, J., & Vierkant, A. D. (1989). Delusions and hallucinations as a reflection of the subcultural milieu among psychotic patients of the 1930s and 1980s. *J Psychol*, 123 (3), 269-274. <https://doi.org/10.1080/00223980.1989.10542981>
- Mohr, C., & Claridge, G. (2015). Schizotypy--do not worry, it is not all worrisome. *Schizophr Bull*, 41 Suppl 2 (Suppl 2), 436 - 443. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu185>

- Müller, H., Betz, L. T., Kambeitz, J., Falkai, P., Gaebel, W., Heinz, A., Hellmich, M., Juckel, G., Lambert, M., Meyer-Lindenberg, A., Schneider, F., Wagner, M., Zink, M., Klosterkötter, J., & Bechdolf, A. (2022). Bridging the phenomenological gap between predictive basic-symptoms and attenuated positive symptoms: a cross-sectional network analysis. *Schizophrenia (Heidelb)*, 8 (1), 68. <https://doi.org/10.1038/s41537-022-00274-4>
- Munoz, R. F., Mrazek, P. J., & Haggerty, R. J. (1996). Institute of Medicine report on prevention of mental disorders. Summary and commentary. *Am Psychol*, 51 (11), 1116-1122. <https://doi.org/10.1037//0003-066x.51.11.1116>
- Murru, A., & Carpiniello, B. (2018). Duration of untreated illness as a key to early intervention in schizophrenia: A review. *Neurosci Lett*, 669, 59-67. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.10.003>
- Nevarez-Flores, A. G., Sanderson, K., Breslin, M., Carr, V. J., Morgan, V. A., & Neil, A. L. (2019). Systematic review of global functioning and quality of life in people with psychotic disorders. *Epidemiol Psychiatr Sci*, 28 (1), 31-44. <https://doi.org/10.1017/s2045796018000549>
- Niles, H. F., Walsh, B. C., Woods, S. W., & Powers, A. R., 3rd. (2019). Does hallucination perceptual modality impact psychosis risk? *Acta Psychiatr Scand*, 140 (4), 360-370. <https://doi.org/10.1111/acps.13078>
- OECD/EU. (2018). *Health at a Glance: Europe 2018: State of Health in the EU Cycle*. OECD Publishing. https://doi.org/https://doi.org/10.1787/health_glance_eur-2018-en
- Oeztuerk, O. F., Pignoni, A., Antonucci, L. A., & Koutsouleris, N. (2022). Association between formal thought disorders, neurocognition and functioning in the early stages of psychosis: a systematic review of the last half-century studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 272 (3), 381-393. <https://doi.org/10.1007/s00406-021-01295-3>
- Olesen, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Wittchen, H. U., Jonsson, B., group, C. s., & European Brain, C. (2012). The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol*, 19 (1), 155-162. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03590.x>
- Olfson, M., Gerhard, T., Huang, C., Crystal, S., & Stroup, T. S. (2015). Premature Mortality Among Adults With Schizophrenia in the United States. *JAMA Psychiatry*, 72 (12), 1172-1181. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.1737>
- Oliver, D., Arribas, M., Radua, J., Salazar de Pablo, G., De Micheli, A., Spada, G., Mensi, M. M., Kotlicka-Antczak, M., Borgatti, R., Solmi, M., Shin, J. I., Woods, S. W., Addington, J., McGuire, P., & Fusar-Poli, P. (2022). Prognostic accuracy and clinical utility of psychometric instruments for individuals at clinical high-risk of psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*, 27 (9), 3670-3678. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01611-w>
- Ong, H. L., Isvoranu, A. M., Schirmbeck, F., McGuire, P., Valmaggia, L., Kempton, M. J., van der Gaag, M., Riecher-Rössler, A., Bressan, R. A., Barrantes-Vidal, N., Nelson, B., Amminger, G. P., McGorry, P., Pantelis, C., Krebs, M. O., Nordentoft, M., Glenthøj, B., Ruhrmann, S., Sachs, G., . . . Borsboom, D. (2021). Obsessive-Compulsive Symptoms and Other Symptoms of the At-risk Mental State for Psychosis: A Network Perspective. *Schizophr Bull*, 47 (4), 1018-1028. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa187>

- Oorschot, M., Lataster, T., Thewissen, V., Bentall, R., Delespaul, P., & Myin-Germeys, I. (2012). Temporal dynamics of visual and auditory hallucinations in psychosis. *Schizophr Res*, 140 (1-3), 77-82. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.06.010>
- Palmer, B. A., Pankratz, V. S., & Bostwick, J. M. (2005). The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Arch Gen Psychiatry*, 62 (3), 247-253. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.3.247>
- Paolini, E., Moretti, P., & Compton, M. T. (2016). Delusions in first-episode psychosis: Principal component analysis of twelve types of delusions and demographic and clinical correlates of resulting domains. *Psychiatry Res*, 243, 5-13. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.06.002>
- Peach, N., Alvarez-Jimenez, M., Cropper, S. J., Sun, P., Halpin, E., O'Connell, J., & Bendall, S. (2020). Trauma and the content of hallucinations and post-traumatic intrusions in first-episode psychosis. *Psychol Psychother*, 1-19. <https://doi.org/10.1111/papt.12273>
- Perala, J., Suvisaari, J., Saarni, S. I., Kuoppasalmi, K., Isometsa, E., Pirkola, S., Partonen, T., Tuulio-Henriksson, A., Hintikka, J., Kieseppa, T., Harkanen, T., Koskinen, S., & Lonnqvist, J. (2007). Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry*, 64 (1), 19-28. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.1.19>
- Peralta, V., García de Jalón, E., Moreno-Izco, L., Peralta, D., Janda, L., Sánchez-Torres, A. M., & Cuesta, M. J. (2022). Long-Term Outcomes of First-Admission Psychosis: A Naturalistic 21-Year Follow-Up Study of Symptomatic, Functional and Personal Recovery and Their Baseline Predictors. *Schizophr Bull*, 48 (3), 631-642. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbab145>
- 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 (10), 1785-1804. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.10.1785>
- Perlman, G., Kotov, R., Fu, J., Bromet, E. J., Fochtmann, L. J., Medeiros, H., Genomic Psychiatry Cohort, C., Pato, M. T., & Pato, C. N. (2016). Symptoms of psychosis in schizophrenia, schizoaffective disorder, and bipolar disorder: A comparison of African Americans and Caucasians in the Genomic Psychiatry Cohort. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 171 (4), 546-555. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32409>
- Phelan, J. C., Bromet, E. J., & Link, B. G. (1998). Psychiatric illness and family stigma. *Schizophr Bull*, 24 (1), 115-126. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033304>
- 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, S164-169. <https://doi.org/10.1080/000486700239>
- Picardi, A., Fonzi, L., Pallagrosi, M., Gigantesco, A., & Biondi, M. (2018). Delusional Themes Across Affective and Non-Affective Psychoses. *Front Psychiatry*, 9, 132. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00132>
- Pontillo, M., Guerrero, S., Santonastaso, O., Tata, M. C., Aversa, R., Vicari, S., & Armando, M. (2017). An Overview of Recent Findings on Social Anxiety Disorder in Adolescents and Young Adults at Clinical High Risk for Psychosis. *Brain Sci*, 7 (10), 127. <https://doi.org/10.3390/brainsci7100127>

- Radez, J., Waite, F., Izon, E., & Johns, L. (2023). Identifying individuals at risk of developing psychosis: A systematic review of the literature in primary care services. *Early Interv Psychiatry*, 17 (5), 429-446. <https://doi.org/10.1111/eip.13365>
- Rakhshan Rouhakhtar, P., Roemer, C., Reeves, G., & Schiffman, J. (2023). The associations between attenuated psychosis symptoms and functioning in Black and White youth at clinical high-risk for psychosis. *Schizophr Res*, 253, 40-47. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.11.032>
- Rasmussen, A. R., & Parnas, J. (2022). What is obsession? Differentiating obsessive-compulsive disorder and the schizophrenia spectrum. *Schizophr Res*, 243, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2022.02.014>
- Ratcliffe, M., & Wilkinson, S. (2015). Thought Insertion Clarified. *J Conscious Stud*, 22(11-12), 246-269.
- Riecher-Rössler, A., Butler, S., & Kulkarni, J. (2018). Sex and gender differences in schizophrenic psychoses-a critical review. *Arch Womens Ment Health*, 21 (6), 627-648. <https://doi.org/10.1007/s00737-018-0847-9>
- Rietschel, L., Lambert, M., Karow, A., Zink, M., Muller, H., Heinz, A., de Millas, W., Janssen, B., Gaebel, W., Schneider, F., Naber, D., Juckel, G., Kruger-Ozgurdal, S., Wobrock, T., Wagner, M., Maier, W., Klosterkotter, J., Bechdolf, A., & group, P. s. (2017). Clinical high risk for psychosis: gender differences in symptoms and social functioning. *Early Interv Psychiatry*, 11 (4), 306-313. <https://doi.org/10.1111/eip.12240>
- Rosen, M., Haidl, T. K., Ruhrmann, S., Vogeley, K., & Schultze-Lutter, F. (2020). Sex differences in symptomatology of psychosis-risk patients and in prediction of psychosis. *Arch Womens Ment Health*, 23 (3), 339-349. <https://doi.org/10.1007/s00737-019-01000-3>
- Rössler, V., Richter, R., & Walter, M. H. (2016). Delusion and Gender in Paranoid Schizophrenia: Results of a Clinical Study. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 84(11), 669-674. <https://doi.org/10.1055/s-0042-112023>
- Salazar de Pablo, G., Besana, F., Arienti, V., Catalan, A., Vaquerizo-Serrano, J., Cabras, A., Pereira, J., Soardo, L., Coronelli, F., Kaur, S., da Silva, J., Oliver, D., Petros, N., Moreno, C., Gonzalez-Pinto, A., Díaz-Caneja, C. M., Shin, J. I., Politi, P., Solmi, M., . . . Fusar-Poli, P. (2021). Longitudinal outcome of attenuated positive symptoms, negative symptoms, functioning and remission in people at clinical high risk for psychosis: a meta-analysis. *EClinicalMedicine*, 36, 100909. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100909>
- Salazar de Pablo, G., Soardo, L., Cabras, A., Pereira, J., Kaur, S., Besana, F., Arienti, V., Coronelli, F., Shin, J. I., Solmi, M., Petros, N., Carvalho, A. F., McGuire, P., & Fusar-Poli, P. (2022). Clinical outcomes in individuals at clinical high risk of psychosis who do not transition to psychosis: a meta-analysis. *Epidemiol Psychiatr Sci*, 31, e9. <https://doi.org/10.1017/s2045796021000639>
- Sardinha, L., Maheu-Giroux, M., Stöckl, H., Meyer, S. R., & García-Moreno, C. (2022). Global, regional, and national prevalence estimates of physical or sexual, or both, intimate partner violence against women in 2018. *Lancet*, 399 (10327), 803-813. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)02664-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02664-7)
- Schaffner, N., Schimmelmann, B. G., Niedersteberg, A., & Schultze-Lutter, F. (2012). Pathways-to-Care for First-Episode psychotic patients--an overview of

- international studies. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 80 (2), 72-78. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1273428>
- Schimmelmann, B. G., Michel, C., Martz-Irngartinger, A., Linder, C., & Schultze-Lutter, F. (2015). Age matters in the prevalence and clinical significance of ultra-high-risk for psychosis symptoms and criteria in the general population: Findings from the BEAR and BEARS-kid studies. *World Psychiatry*, 14 (2), 189-197. <https://doi.org/10.1002/wps.20216>
- Schimmelmann, B. G., & Schultze-Lutter, F. (2012). Early detection and intervention of psychosis in children and adolescents: urgent need for studies. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 21 (5), 239-241. <https://doi.org/10.1007/s00787-012-0271z>
- Schirmbeck, F., van der Burg, N. C., Blankers, M., Vermeulen, J. M., McGuire, P., Valmaggia, L. R., Kempton, M. J., van der Gaag, M., Riecher-Rössler, A., Bressan, R. A., Barrantes-Vidal, N., Nelson, B., Amminger, G. P., McGorry, P., Pantelis, C., Krebs, M. O., Ruhrmann, S., Sachs, G., Rutten, B. P. F., . . . de Haan, L. (2022). Impact of Comorbid Affective Disorders on Longitudinal Clinical Outcomes in Individuals at Ultra-high Risk for Psychosis. *Schizophr Bull*, 48 (1), 100-110. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbab088>
- Schmidt, S. J., Schultze-Lutter, F., Schimmelmann, B. G., Maric, N. P., Salokangas, R. K., Riecher-Rössler, A., van der Gaag, M., Meneghelli, A., Nordentoft, M., Marshall, M., Morrison, A., Raballo, A., Klosterkötter, J., & Ruhrmann, S. (2015). EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry*, 30 (3), 388-404. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.01.013>
- Schneider, F., Erhart, M., Hewer, W., Loeffler, L. A., & Jacobi, F. (2019). Mortality and Medical Comorbidity in the Severely Mentally Ill. *Dtsch Arztebl Int*, 116 (23-24), 405-411. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0405>
- Schultze-Lutter, F. (2009). Subjective symptoms of schizophrenia in research and the clinic: the basic symptom concept. *Schizophr Bull*, 35 (1), 5-8. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn139>
- Schultze-Lutter, F. (2016). The Basic-Symptom Concept and its Influence on Current International Research on the Prediction of Psychoses. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 84 (12), 748-755. <https://doi.org/10.1055/s-0042-119025>
- Schultze-Lutter, F., Hubl, D., Schimmelmann, B. G., & Michel, C. (2017). Age effect on prevalence of ultra-high risk for psychosis symptoms: replication in a clinical sample of an early detection of psychosis service. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 26 (11), 1401-1405. <https://doi.org/10.1007/s00787-017-0994-y>
- Schultze-Lutter, F., Kindler, J., Ambarini, T. K., & Michel, C. (2022). Positive psychotic symptoms in childhood and adolescence. *Curr Opin Psychol*, 45, 101287. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2021.11.007>
- Schultze-Lutter, F., & Michel, C. (2015). Ätiologie der Psychosen, Aktueller Stand. *Psychotherapie im Dialog* 16 (03), 16 - 21.
- Schultze-Lutter, F., Michel, C., Ruhrmann, S., & Schimmelmann, B. G. (2014). Prevalence and clinical significance of DSM-5-attenuated psychosis syndrome in adolescents and young adults in the general population: the Bern Epidemiological At-Risk (BEAR) study. *Schizophr Bull*, 40 (6), 1499-1508. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt171>
- Schultze-Lutter, F., Michel, C., Schmidt, S. J., Schimmelmann, B. G., Maric, N. P., Salokangas, R. K., Riecher-Rössler, A., van der Gaag, M., Nordentoft, M., Raballo, A., Meneghelli, A., Marshall, M., Morrison, A., Ruhrmann, S., &

- Klosterkotter, J. (2015). EPA guidance on the early detection of clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry*, 30 (3), 405-416. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.01.010>
- Schultze-Lutter, F., & Ruhrmann, S. (2008). *Früherkennung und Frühbehandlung von Psychosen*. 1. Auflage. UNI-MED.
- Schultze-Lutter, F., Ruhrmann, S., Hoyer, C., Klosterkotter, J., & Leweke, F. M. (2007). The initial prodrome of schizophrenia: different duration, different underlying deficits? *Compr Psychiatry*, 48 (5), 479-488. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2007.04.001>
- Schultze-Lutter, F., & Schimmelmann, B. G. (2014). Changes to Schizophrenia Spectrum and other psychotic disorders in DSM-5. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother*, 4 2(3), 193-202. <https://doi.org/10.1024/1422-4917/a000289>
- Schultze-Lutter, F., Schimmelmann, B. G., Flückiger, R., & Michel, C. (2020). Effects of age and sex on clinical high-risk for psychosis in the community. *World J Psychiatry* 10(5) 101 - 124. <https://doi.org/10.5498/wjp.v10.i5.101>
- Schultze-Lutter, F., & Theodoridou, A. (2020). The role of psychopathology and nosology in , precision ' psychiatry. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 88 (12) 773 - 777. doi: 10.1055/a-1183-4300
- Seeman, M. V. (2012). Women and psychosis. *Womens Health (Lond)*, 8 (2), 215-224. <https://doi.org/10.2217/whe.11.97>
- Shi, J., Wang, L., Yao, Y., Su, N., Zhan, C., Mao, Z., & Zhao, X. (2017). Comorbid Mental Disorders and 6-Month Symptomatic and Functioning Outcomes in Chinese University Students at Clinical High Risk for Psychosis. *Front Psychiatry*, 8, 209. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00209>
- Smith, V., Reddy, J., Foster, K., Asbury, E. T., & Brooks, J. (2011). Public perceptions, knowledge and stigma towards people with schizophrenia. *Journal of Public Mental Health*, 10 (1), 45-56. <https://doi.org/10.1108/17465721111134547>
- Solmi, M., Soardo, L., Kaur, S., Azis, M., Cabras, A., Corsi, M., Fausti, L., Besana, F., Salazar de Pablo, G., & Fusar-Poli, P. (2023). Meta-analytic prevalence of comorbid mental disorders in individuals at clinical high risk of psychosis: the case for transdiagnostic assessment. *Mol Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02029-8> Online ahead of print
- Steel, Z., Marnane, C., Iranpour, C., Chey, T., Jackson, J. W., Patel, V., & Silove, D. (2014). The global prevalence of common mental disorders: a systematic review and meta-analysis 1980-2013. *Int J Epidemiol*, 43 (2), 476-493. <https://doi.org/10.1093/ije/dyu038>
- Stilo, S. A., & Murray, R. M. (2019). Non-Genetic Factors in Schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep*, 21 (10), 100. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1091-3>
- Stompe, T., Ortwein-Swoboda, G., Chaudhry, H. R., Friedmann, A., Wenzel, T., & Schanda, H. (2001). Guilt and depression: a cross-cultural comparative study. *Psychopathology*, 34 (6), 289-298. <https://doi.org/10.1159/000049327>
- Suhail, K., & Cochrane, R. (2002). Effect of culture and environment on the phenomenology of delusions and hallucinations. *Int J Soc Psychiatry*, 48 (2), 126-138. <https://doi.org/10.1177/002076402128783181>
- Theisen, C., Rosen, M., Meisenzahl, E., Koutsouleris, N., Lichtenstein, T., Ruhrmann, S., Kambeitz, J., Kambeitz-Ilankovic, L., Riecher-Rössler, A., Chisholm, K., Upthegrove, R., Antonucci, L. A., Bertolino, A., Pignoni, A., Salokangas, R. K. R., Pantelis, C., Wood, S. J., Lencer, R., Falkai, P., . . . Schultze-Lutter, F. (2023). The

- heterogeneity of attenuated and brief limited psychotic symptoms: association of contents with age, sex, country, religion, comorbidities, and functioning. *Front Psychiatry*, 14, 1209485. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1209485>
- Theodoridou, A., Hengartner, M. P., Heekeren, K., Dvorsky, D., Schultze-Lutter, F., Gerstenberg, M., Walitza, S., & Rössler, W. (2019). Influence of demographic characteristics on attenuated positive psychotic symptoms in a young, help-seeking, at-risk population. *Early Interv Psychiatry*, 13 (1), 53-56. <https://doi.org/10.1111/eip.12444>
- Thomas, P., Mathur, P., Gottesman, I., Nagpal, R., Nimgaonkar, V. L., & Deshpande, S. N. (2007). Correlates of hallucinations in schizophrenia: A cross-cultural evaluation. *Schizophr Res*, 92 (1-3), 41-49. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.01.017>
- Thompson, A., Nelson, B., Bruxner, A., O'Connor, K., Mossaheb, N., Simmons, M. B., & Yung, A. (2013). Does specific psychopathology predict development of psychosis in ultra high-risk (UHR) patients? *Aust N Z J Psychiatry*, 47 (4), 380-390. <https://doi.org/10.1177/0004867413476753>
- Thompson, A., Nelson, B., McNab, C., Simmons, M., Leicester, S., McGorry, P. D., Bechdolf, A., & Yung, A. R. (2010). Psychotic symptoms with sexual content in the "ultra high risk" for psychosis population: frequency and association with sexual trauma. *Psychiatry Res*, 177 (1-2), 84-91. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.02.011>
- Thorup, A., Petersen, L., Jeppesen, P., Ohlenschlaeger, J., Christensen, T., Krarup, G., Jorgensen, P., & Nordentoft, M. (2007). Gender differences in young adults with first-episode schizophrenia spectrum disorders at baseline in the Danish OPUS study. *J Nerv Ment Dis*, 195 (5), 396-405. <https://doi.org/10.1097/01.nmd.0000253784.59708.dd>
- Trask, C. L., Cohn, J. R., Paxson, A. M., Hansen, G. S., & Cicero, D. C. (2020). Form and content of attenuated psychotic symptoms in psychometrically assessed positive and negative schizotypy. *Early Interv Psychiatry*, 14 (3), 321-329. <https://doi.org/10.1111/eip.12856>
- 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. *Schizophr Res*, 150 (1), 31-35. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.05.004>
- Üçok, A., & Gaebel, W. (2008). Side effects of atypical antipsychotics: A brief overview. *World J Psychiatry*. 7 (1), 58 - 62. <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2008.tb00154.x>
- Valery, K. M., & Prouteau, A. (2020). Schizophrenia stigma in mental health professionals and associated factors: A systematic review. *Psychiatry Res*, 290, 113068. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113068>
- Vargas, T., Ahmed, A. O., Strauss, G. P., Brandes, C. M., Walker, E. F., Buchanan, R. W., Gold, J. M., & Mittal, V. A. (2019). The latent structure of depressive symptoms across clinical high risk and chronic phases of psychotic illness. *Transl Psychiatry*, 9 (1), 229. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0563-x>
- Ventriglio, A., Ayonrinde, O., & Bhugra, D. (2016). Relevance of culture-bound syndromes in the 21st century. *Psychiatry Clin Neurosci*, 70 (1), 3-6. <https://doi.org/10.1111/pcn.12359>

- von Reventlow, H. G., Krüger-Özgürdal, S., Ruhrmann, S., Schultze-Lutter, F., Heinz, A., Patterson, P., Heinimaa, M., Dingemans, P., French, P., Birchwood, M., Salokangas, R. K., Linszen, D., Morrison, A., Klosterkötter, J., & Juckel, G. (2014). Pathways to care in subjects at high risk for psychotic disorders - a European perspective. *Schizophr Res*, 152 (2-3), 400-407. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.11.031>
- Waford, R. N., Macdonald, A., Goines, K., Novacek, D. M., Hanan, D., Walker, E. F., Addington, J., Bearden, C. E., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., Cornblatt, B. A., Heinssen, R., Mathalon, D. H., Ming, T., Perkins, D. O., Seidman, L. J., Woods, S. W., Thomas, H., Angeles, L., . . . Deaconess, I. (2016). Demographic correlates of attenuated positive psychotic symptoms. 166 (0), 31-36. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.04.035.Demographic>
- Waford, R. N., MacDonald, A., Goines, K., Novacek, D. M., Trotman, H. D., Elaine, F. W., Addington, J., Bearden, C. E., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., Cornblatt, B. A., Heinssen, R., Mathalon, D. H., Tsuang, M. T., Perkins, D. O., Seidman, L. J., Woods, S. W., & McGlashan, T. H. (2015). Demographic correlates of attenuated positive psychotic symptoms. *Schizophr Res*, 166 (1-3), 31-36. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.04.035>
- Wagner, C. J., Metzger, F. G., Sievers, C., Marschall, U., L'Hoest, H., Stollenwerk, B., & Stock, S. (2016). Depression-related treatment and costs in Germany: Do they change with comorbidity? A claims data analysis. *J Affect Disord*, 193, 257-266. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.12.068>
- Walder, D. J., Holtzman, C. W., Addington, J., Cadenhead, K., Tsuang, M., Cornblatt, B., Cannon, T. D., McGlashan, T. H., Woods, S. W., Perkins, D. O., Seidman, L. J., Heinssen, R., & Walker, E. F. (2013). Sexual dimorphisms and prediction of conversion in the NAPLS psychosis prodrome. *Schizophr Res*, 144 (1-3), 43-50. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.11.039>
- West, B., & Willner, P. (2011). Magical thinking in obsessive-compulsive disorder and generalized anxiety disorder. *Behav Cogn Psychother*, 39 (4), 399-411. <https://doi.org/10.1017/s1352465810000883>
- Westhoff, M. L. S., Ladwig, J., Heck, J., Schülke, R., Groh, A., Deest, M., Bleich, S., Frieling, H., & Jahn, K. (2021). Early Detection and Prevention of Schizophrenic Psychosis-A Review. *Brain Sci*, 12 (1), 11. <https://doi.org/10.3390/brainsci12010011>
- Whiteford, H. A., Degenhardt, L., Rehm, J., Baxter, A. J., Ferrari, A. J., Erskine, H. E., Charlson, F. J., Norman, R. E., Flaxman, A. D., Johns, N., Burstein, R., Murray, C. J., & Vos, T. (2013). Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 382 (9904), 1575-1586. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61611-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61611-6)
- World Health Organisation (WHO). (2023). Retrieved 22.06 from <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentity%2f405565289>
- World Health Organization. (2004). *Prevention of mental disorders : effective interventions and policy options : summary report / a report of the World Health Organization Dept. of Mental Health and Substance Abuse ; in collaboration with the Prevention Research Centre of the Universities of Nijmegen and Maastricht*. World Health Organization.

- Willhite, R. K., Niendam, T. A., Bearden, C. E., Zinberg, J., O'Brien, M. P., & Cannon, T. D. (2008). Gender differences in symptoms, functioning and social support in patients at ultra-high risk for developing a psychotic disorder. *Schizophr Res*, *104* (1-3), 237-245. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.05.019>
- Wittchen, H. U., Jacobi, F., Rehm, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Jonsson, B., Olesen, J., Allgulander, C., Alonso, J., Faravelli, C., Fratiglioni, L., Jennum, P., Lieb, R., Maercker, A., van Os, J., Preisig, M., Salvador-Carulla, L., Simon, R., & Steinhausen, H. C. (2011). The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*, *21* (9), 655-679. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.07.018>
- Worthington, M. A., & Cannon, T. D. (2021). Prediction and Prevention in the Clinical High-Risk for Psychosis Paradigm: A Review of the Current Status and Recommendations for Future Directions of Inquiry. *Front Psychiatry*, *12*, 770774. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.770774>
- Yap, P. (1962). Words and things in comparative psychiatry with special reference to exotic psychosis. *Acta Psychiatr Scand*, *38*, 163–169.
- Zhang, T., Tang, X., Li, H., Woodberry, K. A., Kline, E. R., Xu, L., Cui, H., Tang, Y., Wei, Y., Li, C., Hui, L., Niznikiewicz, M. A., Shenton, M. E., Keshavan, M. S., Stone, W. S., & Wang, J. (2020). Clinical subtypes that predict conversion to psychosis: A canonical correlation analysis study from the ShangHai At Risk for Psychosis program. *Aust N Z J Psychiatry*, *54* (5), 482-495. <https://doi.org/10.1177/0004867419872248>
- Zhang, T., Wang, J., Xu, L., Wei, Y., Tang, X., Hu, Y., Cui, H., Tang, Y., Hui, L., Li, C., & Wang, J. (2021). Subtypes of Clinical High Risk for Psychosis that Predict Antipsychotic Effectiveness in Long-Term Remission. *Pharmacopsychiatry*, *54* (1), 23-30. <https://doi.org/10.1055/a-1252-2942>
- Zhao, J., Chen, D. Y., Li, X. B., Xi, Y. J., Verma, S., Zhou, F. C., & Wang, C. Y. (2023). EMDR versus waiting list in individuals at clinical high risk for psychosis with post-traumatic stress symptoms: A randomized controlled trial. *Schizophr Res*, *256*, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2023.04.003>
- Zheng, Y., Xu, T., Zhu, Y., Li, C., Wang, J., Livingstone, S., & Zhang, T. (2022). Cognitive Behavioral Therapy for Prodromal Stage of Psychosis-Outcomes for Transition, Functioning, Distress, and Quality of Life: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull*, *48* (1), 8-19. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbab044>
- Zink, M., Schirmbeck, F., Rausch, F., Eifler, S., Elkin, H., Solojenkina, X., Englisch, S., Wagner, M., Maier, W., Lautenschlager, M., Heinz, A., Gudlowski, Y., Janssen, B., Gaebel, W., Michel, T. M., Schneider, F., Lambert, M., Naber, D., Juckel, G., . . . Bechdolf, A. (2014). Obsessive-compulsive symptoms in at-risk mental states for psychosis: associations with clinical impairment and cognitive function. *Acta Psychiatr Scand*, *130* (3), 214-226. <https://doi.org/10.1111/acps.12258>

5 Anhang

Supplementary material (Theisen et al. 2023)

Danksagung

Als erstes möchte ich meiner Betreuerin Frauke Schultze-Lutter für die intensive und verlässliche Betreuung und das stets offene Ohr über die gesamte Zeit des Promotionsvorhabens danken. Durch die enge Supervision bei der Erhebung der Daten und durch den regen Austausch habe ich nicht nur sehr viel über wissenschaftliches Arbeiten, sondern auch über klinische Fragestellungen gelernt. Danke an Marny, Naweed, Carolin, Natalia und Julia fürs Korrekturlesen, Naweed danke ich darüber hinaus für seine große Unterstützung bei der Statistik und seine Flexibilität. Ich möchte mich bei Frau Prof. Dr. Meisenzahl für die Idee bedanken, bei Frauke Schultze-Lutter zu diesem spannenden Thema zu promovieren, für die Unterstützung während der Arbeit und die Begleitung meines klinischen Weges bis hierher. Den Mitarbeiterinnen der LVR-Klinikbibliothek Frau Hinsche-Böckenholt und Frau Haßler möchte ich für die Unterstützung bei der Recherche danken. Danken möchte ich auch meinen Eltern, die mich in meinem Leben stets liebevoll begleitet und unterstützt haben, nicht zuletzt während des Studiums und meiner Auslandsaufenthalte. Als letztes möchte ich meiner Ehefrau Julia für die Unterstützung, stete Gelassenheit und Geduld danken.