

Aus dem Zentrum für Neurologie und Psychiatrie der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. F. Jessen

Prädiktive Güte der Kriterien zur Erfassung eines initialen Prodroms einer Psychose in der
Inanspruchnahmepopulation des Kölner Früherkennungszentrums

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Würde eines doctor rerum medicinalium
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von

Verena Ulrike Pützfeld
aus Düsseldorf

promoviert am 24. Februar 2016

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. Dr. h.c. Th. Krieg

1. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. med. J. Klosterkötter

2. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. med. S. Bender

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Ulrich Pöppel', is written in a cursive style.

Köln, den 30.06.2015

Die vorliegende Dissertationsschrift entstand im Rahmen eines von der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln innerhalb des Köln Fortune Programms geförderten Forschungsprojektes (8/2005, 27/2006).

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden von mir, Frau Dr. F. Schultze-Lutter sowie allen wissenschaftlich tätigen psychologischen und ärztlichen Mitarbeitern des Kölner Früherkennungs- und Therapiezentrum (FETZ) erhoben.

DANKSAGUNG

Mein Dank gilt allen, die mich bei dieser Arbeit unterstützt und motiviert haben, insbesondere meinem Ehemann Dr. Stefan Pützfeld, meinem Vater Herbert Veith sowie meinen Kindern Simon und Marit.

Bei den Patienten des Früherkennungszentrums möchte ich mich für ihre freundliche Teilnahme an dieser Studie bedanken. Ebenso möchte ich mich bei Frau Dr. Schultze-Lutter für die Überlassung des Themas und die Hilfestellung bei der Vorbereitung der Arbeit bedanken. Frau Dipl.-Dok. (FH) Martikke danke ich für ihre Hilfe bei der Formatierung. Herrn Dr. Stützer danke ich für die persönliche Beratung und Ermutigung.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Klosterkötter für seine Betreuung und Unterstützung.

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	4
1 EINLEITUNG	6
1.1 Allgemeines	6
1.2 Früherkennung von Psychosen	7
1.2.1 Historische Grundlagen	7
1.2.2 Epidemiologie, Verlauf und sozialmedizinische Bedeutung von Psychosen	8
1.2.3 Präventionsansätze	13
1.2.4 Das Früherkennungsparadigma	17
1.2.4.1 Die Vulnerabilitätshypothese	17
1.2.4.1.1 Das Vulnerabilitäts-Stress-Bewältigungs-Modell	18
1.2.4.1.2 High-Risk-Forschung, Vulnerabilitätsindikatoren und Risikokriterien	22
1.2.4.2 Prodromalsymptome	23
1.2.4.2.1 Konzeptualisierungen von Prodromalkriterien	26
1.2.4.2.1.1 Die ‚ultra-high risk‘ (UHR) Kriterien	27
1.2.4.2.1.2 Die ‚clinical high risk‘ (CHR) Kriterien	30
1.2.4.2.1.3 Die Basissymptom-Kriterien	32
1.2.4.2.1.3.1 Das Risikokriterium ‚kognitiv-perzeptive Basissymptome‘ (COPER)	36
1.2.4.2.1.3.2 Das Hochrisikokriterium ‚kognitive Störungen‘ (COGDIS)	37
1.2.4.2.1.4 Die Kriterien des psychosefernen und psychosenahen initialen Prodroms	38
1.2.4.2.1.5 Fazit	42
1.3 Prädiktive Güte	42
1.3.1 Methoden zur Bestimmung prädiktiver Güte	42
1.3.1.1 Klassische diagnostische Gütekriterien	42
1.3.1.2 Diagnostische Likelihood Ratios	46
1.3.1.3 Odds Ratio und Relatives Risiko	47
1.3.2 Prädiktive Güte der Prodromkriterien	49
1.3.2.1 Die UHR-Kriterien	50
1.3.2.2 Die Basissymptom-Kriterien	54
1.4 Fragestellung	63

2	METHODE	65
2.1	Stichprobe	65
2.1.1	Die Inanspruchnahmepopulation	65
2.1.2	Die Katamnesestichprobe	67
2.1.3	Repräsentativität der Katamnesestichprobe	71
2.1.3.1	Vergleich von Teilnehmern und Nicht-Teilnehmern	71
2.1.3.2	Vergleich von später in eine Psychose übergegangenen und nicht übergegangenen Teilnehmern	72
2.1.3.3	Vergleich von in der Nachuntersuchung symptomatischen und nicht symptomatischen Teilnehmern	73
2.2	Instrumente	75
2.3	Untersuchungsdurchführung	75
2.4	Testplanung	76
3	ERGEBNISSE	77
3.1	Prädiktive Güte der Kriteriensätze	77
3.1.1	Die UHR-Kriterien	77
3.1.2	Die CHR-Kriterien	78
3.1.3	Die Basissymptom-Kriterien	79
3.2	Prädiktive Güte der Einzelsymptome der Kriteriensätze	80
3.2.1	Die Symptome der UHR-Kriterien	80
3.2.2	Die Symptome der CHR-Kriterien	81
3.2.3	Die Symptome der Basissymptom-Kriterien	82
3.3	Beurteilung der prädiktiven Güte	83
3.4	Optimierung der Einzelsymptome der Kriteriensätze	84
3.4.1	Die Symptome der UHR-Kriterien	85
3.4.2	Die Symptome der CHR-Kriterien	85
3.4.3	Die Symptome der Basissymptom-Kriterien	86
3.5	Optimierung der Kriteriensätze	87
3.5.1	Die UHR-Kriterien	88
3.5.2	Die CHR-Kriterien	89
3.5.3	Die Basissymptom-Kriterien	90
3.6	Beurteilung der Optimierungsmaßnahmen	91
3.7	Veränderung der Anzahl der zu erfüllenden Symptome	92
3.7.1	Die UHR- und CHR-Kriterien	92
3.7.1.1	Die Symptome der SIPS-P-Skala	92
3.7.1.2	Die Symptome der SIPS-N-Skala	94

3.7.1.3	Zusammenfassung der SIPS-P- und der SIPS-N-Skala	95
3.7.2	Die Basissymptom-Kriterien	96
3.7.2.1	Die Symptome von COPER	96
3.7.2.2	Die Symptome von COGDIS	97
3.7.2.3	Zusammenfassung von COPER und COGDIS	98
4	DISKUSSION	99
5	ZUSAMMENFASSUNG	107
6	LITERATURVERZEICHNIS	111
7	ANHANG	131
7.1	Soziodemografische Daten der Inanspruchnahmepopulation	132
7.2	Anschreiben	134
7.3	Flussdiagramm Rekrutierung	138
7.4	Flussdiagramm Nachuntersuchungsbefund	139
7.5	Verläufe der Prodromalkriterien	140
7.6	Soziodemografische Daten der Katamnesestichprobe zum Zeitpunkt des Erstgesprächs I	146
7.7	Soziodemografische Daten der Katamnesestichprobe zum Zeitpunkt des Erstgesprächs II	148
7.8	Übersicht der in den optimierten Kriteriensätzen beinhalteten Einzelsymptome und ihrer Schwellenwerte	150
7.9	Güteindizes aller Items	152
8	LEBENS LAUF	165

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ABC-Studie	Age-Beginning-Course-Studie
ANS	Attenuated Negative Symptom
APA	American Psychiatric Association
APS	Attenuated Positive/Psychotic Symptom
BLIPS	Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
BS	Basissymptom
BSABS	Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms
CAARMS	Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States
CER-Studie	Cologne Early Recognition-Studie
CHR	Clinical-High-Risk
COGDIS	Cognitive Disturbances
COPER	Cognitive-Perceptive Disturbances
COPS	Criteria of Prodromal Syndromes
df	Freiheitsgrade (degrees of freedom)
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
Div/0	Division durch 0
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DUP	Duration of Untreated Psychosis
EG	Erstgespräch
EIPS	Early Initial Prodromal State
EPOS-Studie	European Prediction of Psychosis-Studie
ERiraos	Early Recognition Instrument based on the Instrument for the Retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia
FEPSY	Früherkennung von Psychosen
FETZ	Früherkennungs- und Therapiezentrum
FN	Falsch-Negative (false-negatives)
FP	Falsch-Positive (false-positives)
GAF	Global Assessment of Functioning
HEE	High-Expressed-Emotion
HRSD	Hamilton Rating Scale for Depression
ICD	International Classification of Diseases
IPDE	International Personality Disorder Examination
IQ	Intelligenz Quotient
IRAOS	Instrument for the Retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia

KNS	Kompetenznetz Schizophrenie
LIPS	Late Initial Prodromal State
LR	Likelihood Ratio
LR+	Positive Likelihood Ratio
LR-	Negative Likelihood Ratio
N	Anzahl
NAPLS	North American Prodrome Longitudinal Study
NL	Neuroleptika
NLR	Negative Likelihood Ratio
nmb	nicht näher bezeichnet
NPP	Negative Prädiktive Stärke (negative predictive power)
ns	nicht signifikant
NU	Nachuntersuchung
OR	Odds Ratio
p	Wahrscheinlichkeit (probability)
PACE	Personal Assessment and Crisis Evaluation
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PAS	Psychological Assistance Service
PLR	Positive Likelihood Ratio
PPP	Positive Prädiktive Stärke (positive predictive power)
PRIME	Prevention through Risk Identification, Management and Education
PS	Persönlichkeitsstörung
PTSD	Posttraumatische Belastungsstörung (posttraumatic stress disease)
RAP	Recognition and Prevention
RR	Relatives Risiko
SANS	Scale for the Assessment of Negative Symptoms
SD	Standardabweichung (standard deviation)
sig	signifikant
SIPS	Structured Interview for Prodromal Syndromes
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV
SLP	Schizophrenialike Psychosis
SOPS	Scale of Prodromal Symptoms
SPI-A	Schizophrenia Proneness Instrument, Adult Version
TN	Teilnehmer
UHR	Ultra-High-Risk
WHO	World Health Organization
χ^2	Chi-Quadrat

1 EINLEITUNG

1.1 Allgemeines

Seit langem liegt in der Medizin ein besonderes Augenmerk auf der Prophylaxe, Früherkennung und daraus folgend der Prävention häufiger oder schwerwiegender Erkrankungen wie z.B. Karies, Demenz vom Alzheimer-Typ oder verschiedenen Krebsarten. Der Grund hierfür besteht darin, dass diese Erkrankungen ab einer bestimmten Ausprägung nicht mehr abgefangen werden können und für den Betroffenen gravierende und für die Allgemeinheit kostenträchtige Folgeschäden dann kaum noch vermeidbar sind. Dies trifft auch für viele psychische Störungen und insbesondere schizophrene Psychosen zu. Trotzdem wird der Früherkennung von schizophrenen Psychosen erst seit vergleichsweise kurzer Zeit Beachtung geschenkt. Ein Grund hierfür mag in der in diesem Gebiet eher schwierigen Differentialdiagnostik liegen. Weiterhin wurde die Früherkennung schwerer psychischer Erkrankungen anhand von sich eher uncharakteristisch darstellenden Prodromalphasen von vielen Forschern lange als zu schwierig angesehen.

Erst durch Erfolge bei der Früherkennung von Rezidiven und ihrer Prävention bei bereits psychotisch Erkrankten hat sich diese Einstellung verändert, sodass heute auch die Erkennung und Behandlung schizophrener Psychosen vor ihrer Erstmanifestation als realistisches Forschungsziel angesehen wird. Dabei kommt der diagnostischen bzw. prädiktiven Güte potentieller Prodromalsymptome eine entscheidende Bedeutung zu. Obwohl zu dieser Frage bereits einige Untersuchungen existieren, sind sie häufig mit dem Problem behaftet, dass nur Personen betrachtet wurden, bei denen ein potentiell erhöhtes Psychoseerisiko angenommen wurde und Personen ohne vermutetes erhöhtes Psychoseerisiko als Vergleichsgruppe unbeachtet blieben.

Dabei ist es unstrittig, dass eine möglichst genaue Einschätzung des Erkrankungsrisikos anhand von Prodromalkriterien für den einzelnen Betroffenen eine sehr hohe Bedeutung hat, da sie darüber entscheidet, ob eine beginnende Psychose korrekt erkannt wird oder nicht. Da diese Prognose maßgeblich für die weitere Behandlung ist, ist sie von enormer Wichtigkeit. Wird fälschlicherweise ein hohes Risiko für die Entwicklung einer Psychose angenommen, kann dies zu einer dann nicht indizierten Behandlung v.a. mit Neuroleptika und damit möglicherweise einhergehenden Nebenwirkungen führen. Weiterhin würde die eigentlich zugrundeliegende Erkrankung nicht erkannt und dementsprechend nicht behandelt. Wird das Risiko für die Entwicklung einer Psychose dagegen unterschätzt, wird eine adäquate Behandlung (z.B. mit Neuroleptika) unterlassen bzw. nur verzögert beginnen. Dies kann u.a. dazu führen, dass die psychotische Symptomatik sich nur verzögert oder sogar unvollständig zurückbildet, was schwerwiegende Folgen für den Betroffenen haben kann. Denn nur wenn es Kriterien gibt, die den Ausbruch einer psychotischen Erkrankung mit

hoher Genauigkeit vorhersagen können, können speziell auf diese Klientel zugeschnittene Präventionsmaßnahmen etabliert werden, um die Inzidenz der Erkrankung zu reduzieren (273). Aus diesen Gründen darf auf dem Gebiet der Früherkennungsforschung bei Psychosen die Bedeutung der Vorhersagegenauigkeit der Prodromalkriterien keinesfalls unterschätzt werden.

1.2 Früherkennung von Psychosen

1.2.1 Historische Grundlagen

Die frühen Grundlagen der Schizophrenieforschung wurden von den Psychiatern Emil Kraepelin (1854-1925) und Eugen Bleuler (1857-1939) gelegt.

Im Jahr 1896 wurden die endogenen Psychosen von Emil Kraepelin in zwei Gruppen aufgeteilt. So beschrieb er das ‚manisch-depressive Irresein‘ als in Phasen verlaufende Psychose mit im Vordergrund stehender affektiver Symptomatik. Zum anderen beschrieb er Psychosen mit katatonen, desorganisierten und/oder paranoid-halluzinatorischen Syndromen und progressiv-chronischem Verlauf, die er unter dem Begriff ‚Dementia praecox‘ zusammenfasste, da sie laut Kraepelin alle zur ‚Verblödung‘ (Demenz) führen würden. Kraepelin schenkte dem Frühverlauf der Erkrankung nur wenig Beachtung, obwohl er es für wahrscheinlich hielt, dass es Frühsymptome gebe, die nur der Patient selbst, jedoch nicht seine Umwelt, bemerke (140).

Im Jahr 1908 prägte Eugen Bleuler dann den Begriff der ‚Schizophrenie‘, den er aus dem Griechischen (schizo = ich spalte, phren = Geist) ableitete, wobei er von einer ‚Gruppe der Schizophrenien‘ ausging, die alle endogenen Psychosen subsummierte, unabhängig von ihrer Ätiologie und ihrem Ausgang (26). Er benutzte den Begriff des ‚Spaltungsirreseins‘, um zu verdeutlichen, dass die Erkrankung vorrangig durch eine Zersplitterung des Denkens, Fühlens, Wollens und des Gefühls der eigenen Persönlichkeit bedingt sei. Dabei begriff er Assoziationsstörungen, Affektstörungen, intellektuelle Ambivalenz und Ambitendenz sowie Autismus als die primären Grundstörungen dieser Krankheitsgruppe, die immer zu beobachten seien (‚Grundsymptome‘). Daneben beschrieb er sekundäre halluzinatorische, wahnhaftige und katatone Symptome, die hinzukommen können, jedoch von Bleuler als reversibel begriffen wurden (‚akzessorische Symptome‘). Neben den bereits von Kraepelin definierten Subtypen der Katatonie, der Hebephrenie und der Paranoia, berichtete Bleuler noch von Patienten mit atypischen Manien und Melancholien, psychotischer Symptomatik und prägnanter nervöser, zwanghafter oder impulsiver Symptomatik. Er war es auch, der zum ersten Mal das Krankheitsbild der ‚Schizophrenia simplex‘ benannte, das noch heute in der ‚International Classification of Diseases ICD-10‘ der WHO (272) beinhaltet ist. Da Bleuler

im Gegensatz zu Kraepelin einen positiven Verlauf der Erkrankung mit einer möglichen Remission der Symptome nicht ausschloss, beschäftigte er sich auch mit dem Frühverlauf der Erkrankung, den er als schleichend und wenig charakteristisch beschrieb und ‚latente Schizophrenie‘ nannte. Diese definierte er als subtilen, oftmals subklinischen psychopathologischen Ausdruck der Disposition zur manifesten Schizophrenie. Laut Bleuler sei dieser Zustand auch vermehrt im familiären Umfeld schizophrener Patienten zu beobachten (‚formes frustes‘). Bleulers ‚latente Schizophrenie‘ ist auch heute noch als ‚Schizotype Störung‘ mit der Kodierung F21 im ICD-10 zu finden.

Mehr als 30 Jahre nach den Überlegungen von Bleuler teilte Kurt Schneider (233) die Symptome der Schizophrenie nach ihrer Wichtigkeit für die Diagnose in Symptome 1. und 2. Ranges ein, um eine bessere Abgrenzung gegenüber anderen Krankheitsbildern zu gewährleisten. Zu den Symptomen 1. Ranges zählten Wahrnehmung, dialogisierende und kommentierende akustische Halluzinationen, Gedankenlautwerden, Gedankenentzug, Gedankeneingebung, Gedankenausbreitung sowie andere Beeinflussungserlebnisse mit dem Charakter des Gemachten. Zu den Symptomen 2. Ranges zählte Schneider Wahneinfall, sonstige Halluzinationen, Affektveränderungen und Ratlosigkeit. Dieses Konzept erfreute sich einer breiten Verwendung, da es klinisch sehr praktikabel war. Die Symptome 1. Ranges waren leicht zu erkennen und daher reliabel erhebbar.

Die aktuell gültigen psychiatrischen Diagnosesysteme ICD-10 (272) und DSM-5 (9) verwenden eine Mischung der Schizophreniekonzepte von Kraepelin, Bleuler und Schneider. In beide Systeme fließen Schneiders Symptome 1. Ranges, Bleulers Denk- und Affektstörungen sowie der Zeitaspekt Kraepelins ein. So wird sowohl im ICD-10 als auch im DSM-5 für die Diagnose einer Schizophrenie eine Mindestdauer der Plus-Symptomatik von einem Monat verlangt.

Die Psychiatrie wurde lange Zeit von Kraepelins pessimistischer Verlaufsprognose psychotischer Erkrankungen geprägt. Erst Mitte der 90er Jahre rückte der Bereich von Früherkennung und –intervention wieder verstärkt in den Fokus, da vermehrt die Themen von Prävention und nebenwirkungsärmeren Therapien der Psychosen in den Blickpunkt rückten.

1.2.2 Epidemiologie, Verlauf und sozialmedizinische Bedeutung von Psychosen

Unter Psychosen versteht man Erkrankungen, bei denen der Betroffene den Realitätsbezug verliert bzw. nicht mehr zwischen inneren Vorgängen und der Realität unterscheiden kann. Wenn von ‚Psychose‘ gesprochen wird, ist häufig eine schizophrene Erkrankung gemeint, auch wenn noch andere Störungsbilder zu den Psychosen gezählt werden. Daher wird in diesem Kapitel v.a. auf schizophrene Störungen eingegangen.

Die Schizophrenie ist eine Erkrankung mit einer niedrigen Inzidenzrate (ca. 1,5 auf 10.000 Einwohner pro Jahr) und einer eher hohen Lebenszeitprävalenz (ca. 1% der Bevölkerung). Männer und Frauen sind etwa gleich häufig betroffen. Weiterhin gibt es keine Unterschiede hinsichtlich der Prävalenz zwischen verschiedenen Ländern der Welt mit unterschiedlichem soziokulturellem Hintergrund (55).

Das durchschnittliche Ersterkrankungsalter liegt bei Männern bei 21 Jahren und bei Frauen bei 26 Jahren (84), sodass mehr als 50% aller schizophrenen Erkrankungen zwischen der Pubertät und dem 30. Lebensjahr beginnen. Allerdings gibt es Unterschiede bzgl. des Alters bei der ersten Krankheitsmanifestation zwischen den Subtypen der Erkrankung. Dass Frauen erst ca. 5 Jahre später erkranken als Männer, hängt vermutlich mit der Produktion des weiblichen Geschlechtshormons Östrogen zusammen (12). In einer Studie von Jablensky wurden 10% bis 19% der Patienten retrospektiv als extrem schüchterne, vornehmlich allein spielende und überangepasste Kinder beschrieben. Bzgl. der Adoleszenz wurden retrospektiv 30% der schizophrenen Patienten als sehr reserviert und ruhig, 22% als überaus sensibel und 10% als besonders misstrauisch in ihrem Verhalten geschildert (110).

Schizophrene Störungen sind im Allgemeinen durch grundlegende Störungen von Denken, Wahrnehmung und Affekt gekennzeichnet, die häufig deutliche Leistungseinbußen nach sich ziehen. Die Hauptsymptomatik wird in zwei große Gruppen unterteilt, in Plus- und Minussymptome. Mit der Plussymptomatik ist gemeint, dass die Patienten über etwas berichten, das für Außenstehende nicht nachvollziehbar und mit der Realität nicht zu vereinen ist. Zu den Plussymptomen zählen Denkstörungen, Erregung, Anspannung, Wahnerleben bzw. –stimmung, Halluzinationen, Ich-Störungen sowie Fremdbeeinflussungserlebnisse. Die Minussymptomatik beschreibt verschiedene Einschränkungen und den Verlust von Fähigkeiten, die in gesunden Zeiten vorhanden sind. Zu den Minussymptomen gehören eine Verarmung des Gefühlslebens, innere Leere, Niedergeschlagenheit/Depression, Mut- und Hoffnungslosigkeit, Minderwertigkeitsgefühl, Antriebslosigkeit, fehlende Spontaneität, soziales Rückzugsverhalten und Kontaktverarmung (12).

Da die der Schizophrenie zuzuordnenden Krankheitssymptome vielfältig sind und in verschiedenen Kombinationen auftreten können, werden in den Diagnosesystemen ICD-10 (272) und DSM-IV (8) verschiedene Subgruppen unterschieden. In dem aktuellsten Diagnosesystem DSM-5 (9), das im Mai 2013 erschienen ist und den ‚Nachfolger‘ des DSM-IV darstellt, wird die Einteilung der Schizophrenie in Subgruppen jedoch aufgegeben. Zur Veranschaulichung der Bandbreite schizophrener Störungen sollen die einzelnen Subgruppen an dieser Stelle jedoch kurz dargestellt werden.

Die paranoid-halluzinatorische Schizophrenie (paranoide Schizophrenie nach ICD-10, paranoider Typus nach DSM-IV) zeichnet sich durch das Vorherrschen von einem oder mehreren Wahnsystemen oder akustischen Halluzinationen aus. Dazu treten häufig Ich-Störungen, Zerfahrenheit, Affektverflachung, inadäquater Affekt oder desorganisiertes Verhalten auf. Diese Form bildet mit ca. 60% die größte Subgruppe.

Die Katatone Schizophrenie besteht in einer deutlichen Störung der Psychomotorik. Häufig kommt es zu Schwankungen zwischen zwei Extremen wie z.B. Erregung und Stupor. Auch mutistisches Verhalten, Stereotypen und Manierismen können auftreten.

Die Hebephrene Schizophrenie nach ICD-10 bzw. der Desorganisierte Typus nach DSM-IV besteht v.a. in einer Lockerung der Assoziationen, flachem und inadäquatem Affekt, gedanklicher Zerfahrenheit sowie desorganisiertem Verhalten. Possen, absonderliches Verhalten, Grimassieren und Manierismen können auftreten. Diese Form der Erkrankung hat meistens einen frühen Beginn, hat eine schlechte Prognose und führt zu deutlicher sozialer Beeinträchtigung.

Bei der Undifferenzierten Schizophrenie liegen psychotische Symptome wie Halluzinationen, Wahn, Zerfahrenheit und desorganisiertes Verhalten vor, ohne dass alle Voraussetzungen für das Vorliegen eines der oben beschriebenen Subtypen erfüllt werden.

Beim Schizophrenen Residuum nach ICD-10 bzw. dem Residualtypus nach DSM-IV ist die Krankheitsepisode bereits abgeschlossen, es liegen jedoch noch persistierende abgeschwächte Symptome vor. Hierbei handelt es sich häufig um Negativsymptome (z.B. innere Leere, Hoffnungslosigkeit, Antriebslosigkeit, sozialer Rückzug), es können jedoch auch Positivsymptome beinhaltet sein.

Bei der Blanden Psychose bzw. der Schizophrenia Simplex (ICD-10) kommt es zu einem deutlichen negativen Knick in der Lebenslinie, der oft erst Jahre später deutlich und als Erkrankungsbeginn erkannt wird. Die soziale Entwicklung bricht immer mehr ab, soziale und berufliche Anforderungen werden vernachlässigt und es kommt zur sozialen Isolation. Es können bizarre Verhaltensweisen auftreten. Der Betroffene ist immer weniger in die Gesellschaft integriert, was ihn nicht zu stören scheint.

Während die hier beschriebenen Subtypen alle zum Krankheitsbild der Schizophrenie gehören, gibt es noch weitere Erkrankungen, die als Psychosen bezeichnet werden.

Zum einen handelt es sich hier um wahnhaftige Störungen, bei denen die Entwicklung eines einzelnen Wahns oder mehrerer aufeinander bezogener Wahninhalte das klinische Hauptcharakteristikum darstellt. Die wahnhaften Inhalte sind nicht bizarr und bestehen meistens lange, manchmal sogar ein Leben lang. Besonders häufig sind Verfolgungs-,

Größen-, hypochondrischer, Eifersuchts- und Liebeswahn. Anhaltende Halluzinationen kommen nicht vor.

Unter den akuten vorübergehenden psychotischen Störungen nach ICD-10 bzw. der schizophreniformen und kurzen psychotischen Störung (DSM-5) versteht man eine heterogene Gruppe von Störungen, die durch einen akuten Beginn sowie eine schwere Störung des normalen Verhaltens charakterisiert sind, die sich dann wieder rasch und vollständig zurückbildet. Häufig kommen Ratlosigkeit und Verwirrtheit vor. Die Störung kann im Zusammenhang mit einer akuten Belastung stehen.

Eine ‚Mischung‘ von psychotischen und affektiven Symptomen stellt die Schizoaffective Störung dar. Dies ist eine Erkrankung, die neben deutlichen psychotischen Symptomen wie Wahn und Halluzinationen eine ausgeprägte Beeinflussung der Stimmung zeigt, die über das hinausgeht, was bei einer reinen Psychose zu erwarten wäre. Die Diagnose hängt von der Anzahl, der Schwere sowie der Dauer der psychotischen und der affektiven Symptome ab; die Abgrenzung von reinen affektiven und reinen psychotischen Erkrankungen ist jedoch schwierig. Die Schizoaffective Störung besitzt bessere Heilungsaussichten als die Schizophrenie, jedoch schlechtere als eine rein affektive Störung.

Die Schizotype Störung wird im ICD-10 im Kapitel der psychotischen Störungen aufgeführt, da sie aufgrund ihrer familiär-genetischen Nähe zu schizophrenen Psychosen als Schizophrenie-Spektrum-Störung angesehen wird. Da sich kein klarer Beginn feststellen lässt und Entwicklung und Verlauf eher einer Persönlichkeitsstörung entsprechen, wurde dasselbe Störungsbild auch in Bezugnahme auf Meehls Konzeption der ‚Schizotypie‘ (180, 181) im DSM-IV im Kapitel der Persönlichkeitsstörungen als Schizotypische Persönlichkeitsstörung geführt. Im DSM-5 wird die Schizotypische Persönlichkeitsstörung doppelt gelistet; sowohl im Kapitel der Persönlichkeitsstörungen als auch im Kapitel ‚Schizophrenie-Spektrum und andere Psychotische Störungen‘. Bereits Bleuler hatte eine entsprechende Symptomatik als ‚latente Schizophrenie‘ beschrieben. Die Störung besteht aus exzentrischem Verhalten und Anomalien des Denkens und der Stimmung, die schizophren wirken. Es treten jedoch nie eindeutige charakteristische schizophrene Symptome auf.

Neben den bisher beschriebenen Störungen gibt es noch weitere im ICD-10 und DSM-5 beschriebene Krankheitsbilder, bei denen psychotisches Erleben auftreten kann. Hierzu zählen Depressionen, Manien, bipolare Störungen, Demenzen und Delir.

Obwohl etwa 10-20% der Betroffenen nur einmal in ihrem Leben eine psychotische Episode erleben, zeigen schizophrene Störungen in vielen Fällen einen chronischen Verlauf. Während bei ca. 50% der Patienten immer wieder neue Krankheitsschübe vorkommen, die jedes Mal wieder abklingen, kommt es bei ca. 30% der Erkrankten zu erheblichen

Schwierigkeiten, sich wieder vollständig von den Folgen der Krankheit bzw. der ersten Krankheitsepisode zu erholen (12).

Angermeyer und Dietrich (5) konnten nachweisen, dass Patienten mit der Diagnose einer Schizophrenie von allen psychisch Erkrankten am meisten stigmatisiert werden. Ca. 80% der Betroffenen können nicht vollzeitig arbeiten, ca. 30% können nicht vollständig für ihren eigenen Lebensunterhalt aufkommen, viele Erkrankte sind sogar schon frühzeitig berentet, haben keine abgeschlossene Ausbildung und konnten keine Familie gründen oder eine langfristige Partnerschaft eingehen (27, 159). In Deutschland stellt die Schizophrenie die wichtigste einzelne Ursache für Erwerbsunfähigkeit in der Altersgruppe unter 40 Jahren dar (45). Es verwundert daher nicht, dass die Erkrankung gehäuft bei Personen mit niedrigem Bildungsniveau und geringem sozioökonomischem Status zu finden ist. Ca. 10% der Patienten versterben in den ersten zehn Jahren nach der Erstmanifestation der Erkrankung an einem Suizid (196); die Lebenserwartung der Betroffenen ist durchschnittlich ca. 15 Jahre geringer als die der Allgemeinbevölkerung (35). Die Global Burden of Disease Study der WHO (192) konnte zeigen, dass die Schizophrenie die fünfthäufigste weltweit zu einer dauerhaften Behinderung führende Erkrankung ist. Ca. 10 Milliarden Euro werden jährlich in der BRD direkt oder indirekt für die Behandlung von Schizophreniepatienten ausgegeben (123).

Wird eine adäquate Behandlung der Psychose unterlassen bzw. nur verzögert begonnen, kann dies für den Betroffenen gravierende Folgen haben. Dies ist umso bedenklicher, da nachgewiesen wurde, dass in Deutschland bei erstmals an einer schizophrenen Störung erkrankten Personen durchschnittlich mehr als ein Jahr vergeht, bis der erste stationäre Behandlungskontakt erfolgt (64, 87, 135,136).

Studien zum Einfluss der Dauer der unbehandelten Psychose (duration of untreated psychosis, DUP) auf den späteren Krankheitsverlauf zeigten in der Mehrzahl eine negative Korrelation zwischen der DUP und einem günstigen Verlauf (197). Eine lange DUP scheint zu einer stärkeren Ausprägung der Negativsymptomatik sowie zu einer Verlängerung der Zeitspanne bis zur Remission der Positivsymptome zu führen und wirkt sich negativ auf das Remissionsniveau aus.

Auch eine Metaanalyse von Marshall et al. (160) wies einen von der prämorbidem Anpassung unabhängigen moderaten Zusammenhang zwischen einer längeren DUP und dem sozialen und generellen Funktionsniveau der Betroffenen, einem negativeren Verlauf bzgl. der Anzahl der positiven, negativen und insgesamten Anzahl der Symptome, der Lebensqualität, Depressionen und Ängsten über 6 bis 24 Monate nach.

Perkins et al. (209) fanden bei einer Analyse von 43 Publikationen einen positiven Zusammenhang zwischen einer kurzen DUP und dem Ansprechen auf eine antipsychotische

Behandlung. Weiterhin zeigte sich, dass zum Zeitpunkt des Beginns der Behandlung die DUP und die Schwere der Negativsymptomatik zusammenhängen.

Viele weitere Studien beschäftigen sich mit den Konsequenzen einer langen DUP. Hier konnte u.a. gezeigt werden, dass eine fehlende oder verzögerte Behandlung dazu führt, dass die psychotische Symptomatik sich nur verzögert oder sogar unvollständig zurückbildet (25, 115, 154, 171), das Risiko einer persistierenden Negativsymptomatik, der Entwicklung von komorbiden Erkrankungen und suizidalen Tendenzen (1, 2, 92, 137, 250) sowie der Ausbildung sozialer Defizite (143) ansteigt und sich letztendlich höhere Behandlungskosten für die Allgemeinheit ergeben (71, 172, 276). Zudem gibt es Hinweise, dass eine Verkürzung der DUP mit einem günstigeren Krankheitsverlauf einhergeht (144, 182).

Aufgrund dieser und weiterer vielfältiger Erkenntnisse zu den negativen Folgen des Ausbruchs einer psychotischen Erkrankung bzw. ihrer verzögerten Behandlung wurden international v.a. seit Mitte der 90er-Jahre verstärkt Anstrengungen im Hinblick auf eine frühzeitige Erkennung und damit einhergehend eine frühzeitige Einleitung einer adäquaten Behandlung psychotischer Erkrankungen unternommen, um negativen sozialen Folgeschäden entgegen zu wirken und den Ausbruch einer psychotischen Episode ganz zu vermeiden oder zumindest zu verzögern und abzuschwächen. Wesentlich für diesen neuen Forschungszweig waren zum einen methodische Weiterentwicklungen im Bereich der psychiatrischen Präventionsforschung. Zum anderen gab es einen Paradigmenwechsel von einem deterministischen, d.h. an klaren Ursache-Wirkungsbeziehungen orientierten, zu einem probabilistischen, d.h. auf Risikofaktoren basierenden, Präventionskonzept (190).

1.2.3 Präventionsansätze

Präventive Interventionen sollen Erkrankungen vorbeugen bzw. verhüten. Bisher wurden verschiedene Möglichkeiten ihrer Klassifikation vorgeschlagen.

In der Definition der Prävention körperlicher Erkrankungen durch die ‚Commission of Chronic Illness‘ in den USA aus dem Jahr 1957 wurden drei Arten von Prävention unterschieden. Mit der Primärprävention soll die Inzidenz einer Störung vermindert werden. Mit der Sekundärprävention soll die Prävalenz reduziert werden, indem durch Frühintervention und Frühbehandlung die Rate bereits bestehender Erkrankungen reduziert wird. Mit der Tertiärprävention soll bei bereits diagnostizierten Erkrankungen Behinderungen reduziert, die Rehabilitation gefördert, Rückfälle verhindert oder zumindest abgeschwächt sowie die Langzeitprognose verbessert werden.

Gordon (72, 73) betonte die Inzidenzreduktion – nach obigen Ausführungen also die Primärprävention - als eigentliche Aufgabe der Prävention, wobei er drei Arten unterschied: die universelle, die selektive sowie die indizierte Prävention.

Die Konzeption von Gordon wurde von Mrazek und Haggerty (190) erweitert (siehe Abbildung 1). Sie fügten den von Gordon definierten drei Arten von Prävention noch zwei Interventionsarten hinzu, die nach dem Auftreten einer diagnostizierten Störung zur Anwendung kommen: (Akut-) Behandlung (Treatment) und Aufrechterhaltung der Behandlung im Sinne von Stabilisierung und Rückfallprävention (Maintenance). Das Interventions-Modell von Mrazek und Haggerty wurde von der WHO (273) übernommen. Die hier aufgeführten drei Arten der Prävention sollen im Folgenden genauer beschrieben und ihre Relevanz für die Verhinderung des Auftretens von Psychosen diskutiert werden.

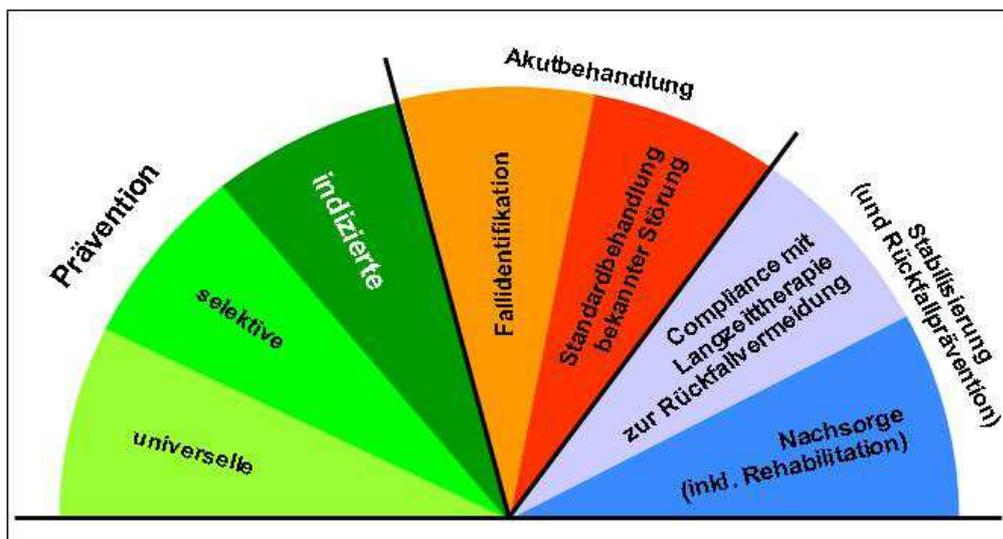


Abb. 1: Präventionsebenen nach Mrazek & Haggerty (190)

Die universelle Prävention bezieht sich auf eine Bevölkerungsgruppe, die nicht durch ein erhöhtes Risiko gekennzeichnet ist, zumeist die Allgemeinbevölkerung. Die Inzidenz neuer Krankheitsfälle soll unabhängig vom individuellen Erkrankungsrisiko des einzelnen reduziert werden, z.B. durch Impfungen. Bezogen auf die Prävention von psychotischen Erkrankungen könnte man in diesem Bereich an unspezifische Interventionen in der Allgemeinbevölkerung zur Verbesserung medizinischer, hygienischer und gesellschaftlicher Rahmenbedingungen denken wie z.B. Maßnahmen zur Verminderung von allgemeinen Stressoren, verbesserte Bedingungen bei der Geburt zur Vermeidung von Geburtskomplikationen oder Steigerung der allgemeinen Hygienestandards zur Vermeidung von perinatalen Infektionen (163, 166). Ihre Bedeutung für den Ausbruch einer psychotischen Störung wird jedoch als zu gering

erachtet, um flächendeckende universell präventive Maßnahmen zur Verminderung der Inzidenzrate einzusetzen (190, 273).

Die selektive Prävention richtet sich auf Personen, die aufgrund von biologischen, psychologischen oder sozialen Risikofaktoren ein erhöhtes Risiko haben, eine Erkrankung zu entwickeln, jedoch ohne bereits Frühsymptome zu zeigen, z.B. Mammographie bei Frauen mit einer positiven Familienanamnese für Brustkrebs. Die selektive Prävention psychotischer Störungen wird aktuell (noch) nicht empfohlen (190, 273). Die Kenntnisse über ätiologische Faktoren reichen derzeit noch nicht aus, um spezifische Interventionen in diesem Bereich entwickeln zu können.

Die indizierte Prävention richtet sich auf eine Risikopopulation, die Symptome aufweist, die eine stark erhöhte Prädisposition für eine Störung anzeigen, ohne dass die Betroffenen die (vollständigen) Diagnosekriterien der Erkrankung erfüllen. Maßnahmen zur Verhinderung eines weiteren Fortschreitens bzw. des vollständigen Ausbruchs der Erkrankung werden daher in die Wege geleitet, z.B. Bluthochdruckeinstellung zur Prävention von Herzinfarkten. Auf die Prävention von psychotischen Störungen bezogen bedeutet eine indizierte Prävention die Bereitstellung von gezielten Interventionen bei Personen, die bereits Prodromalsymptome (siehe Kapitel 1.2.4.2) aufweisen. Die beobachtbaren klinischen Bilder können dabei unspezifisch sein und auch wieder spontan remittieren. Unabhängig davon kann ihnen bereits ein eigenständiger Krankheitswert zukommen (225). Prodromalsymptome stellen daher mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit einhergehende Indikatoren eines erhöhten Risikos für eine psychotische Krankheitsentwicklung dar. Früherkennung von Psychosen meint demnach eine möglichst frühzeitige Risikoabschätzung (226).

Es gibt zahlreiche Argumente, die für eine indizierte Prävention psychotischer Störungen im Prodromalstadium sprechen. So konnte Häfner (87) zeigen, dass wesentliche Aspekte der sozialen Behinderung, wie z.B. Schwierigkeiten bei der Erfüllung beruflicher Anforderungen, beim Aufrechterhalten von Partnerschaften oder bei der Haushaltsführung, bereits vor der Erstmanifestation produktiv psychotischer Symptome auftreten. Weiterhin gibt es Hinweise auf zerebrale pathophysiologische Veränderungen, die bereits in der Frühphase der Schizophrenie auftreten (32, 204). Da oft angenommen wird, dass kein prinzipieller Unterschied zwischen initialem und Rückfallprodrom besteht (52, 56, 121), und mittlerweile gut verträgliche Interventionsmöglichkeiten für psychotische Störungen im Sinne einer Rückfallprophylaxe existieren, könnten die Ergebnisse zur Rückfallforschung bedingt auch auf das Prodrom einer psychotischen Erstmanifestation ausgedehnt werden. Zum einen ist hier an atypische Antipsychotika zu denken, zum anderen an kognitiv-verhaltenstherapeutische Interventionen, die sich bereits als hilfreich in der Behandlung von Patienten mit schizophrener Positivsymptomatik gezeigt haben (75, 117, 218). Insgesamt lässt sich also durch den Erfolg von Frühbehandlungen befürchteter Rückfälle bei bereits voll

ausgebildeten psychotischen Störungen annehmen, dass Interventionen, die bereits im Prodromalstadium einsetzen, den weiteren Krankheitsverlauf günstig beeinflussen dürften (174, 273).

Bei einer indizierten Prävention muss jedoch immer berücksichtigt werden, dass die Maßnahmen auch Personen einbeziehen werden, die gar nicht erkranken werden („Falsch-Positive“). Auch wenn die Argumente, die für eine indizierte Prävention psychotischer Störungen sprechen, zahlreich und überzeugend sind, so muss dennoch eine Nutzen-Risiko-Abwägung im Hinblick auf die Betroffenen stattfinden (226). Die Befürworter der indizierten Prävention sehen ihren Nutzen v.a. in den folgenden Bereichen (174):

Durch eine indizierte Prävention im präpsychotischen Prodromalstadium könnten psychotische Ersterkrankungen und die damit verbundenen neurobiologischen Veränderungen evtl. ganz verhindert und so die Inzidenz von Psychosen deutlich reduziert werden. Sollte dies nicht vollständig gelingen, so könnten psychotische Ersterkrankungen zumindest abgeschwächt werden, wodurch sie leichter behandelbar wären. Negative Folgen eines voll ausgeprägten Erkrankungsbildes, v.a. stationäre Behandlungen, könnten dadurch vermieden werden. Auch eine Verzögerung des Erkrankungsbeginns durch indizierte Prävention wäre für die Betroffenen von Nutzen. Sie könnten längere Zeit in Gesundheit verbringen, was neben einer Reduktion der Kosten für das Gesundheitssystem auch einige Vorteile für den Einzelnen hätte. Die negativen Folgen der Erkrankung, wie Schwierigkeiten der Rollenerfüllung im beruflichen und zwischenmenschlichen Bereich, würden erst später beginnen, was es den Betroffenen z.B. ermöglichen würde, vor dem Ausbruch der Erkrankung eine Ausbildung zu beenden, eine tragfähige Partnerschaft einzugehen und ein stabiles soziales Netz aufzubauen. Dies könnte als protektiver Faktor im weiteren Verlauf der Erkrankung dienen (siehe Kap. 1.2.4.1.1).

Weiterhin könnten durch einen bereits in der präpsychotischen Phase bestehenden vertrauensvollen Kontakt zu den Betroffenen und ihren Angehörigen im Falle einer psychotischen Ersterkrankung vermutlich schneller therapeutische Interventionen eingeleitet werden, da durch die umfassende Informationsvermittlung vor Beginn der Erkrankung die Akzeptanz der Behandlung (v.a. einer Pharmakotherapie) erhöht werden sollte. Dies würde auch die DUP und ihre negativen Folgen (siehe Kapitel 1.2.2) verkürzen und einen günstigeren Verlauf der Erkrankung ermöglichen.

Letztendlich ist zu bedenken, dass bei den Adressaten einer indizierten Prävention deutliche klinische Auffälligkeiten bestehen, selbst wenn die Ursache nicht die Erkrankung ist, auf die sich die Prävention richtet. So besteht auch bei fälschlicherweise behandelten Personen die Chance, dass die präventiven Interventionen eine Verbesserung des Befindens bewirken

und daher auch den Personen einen Gewinn bringen, die eigentlich gar nicht behandelt werden müssten (226).

Trotz dieser Vorteile müssen jedoch auch die potentiellen Risiken einer indizierten Prävention im Prodromalstadium einer Psychose bedacht werden (167, 174):

So kann vermutet werden, dass die Erkenntnis, ein erhöhtes Risiko zu haben, zukünftig an einer psychotischen Störung zu erkranken, für den Betroffenen sehr belastend sein kann, was zur Ausbildung (weiterer) psychischer Störungen führen kann (z.B. Anpassungsstörungen oder Depressionen). Dies kann noch dadurch verstärkt werden, dass der Betroffene durch die Diagnose eines psychotischen Prodromalstadiums Stigmatisierung erfährt oder sie zumindest befürchtet. Weiterhin wird - im Gegensatz zur Tertiär-Prävention von Rückfällen bei bereits erkrankten Personen - die indizierte Prävention einer ersten akuten Psychose erheblich dadurch erschwert, dass die Identifizierung von Risiko-Personen auf Grund der im Vergleich zu der Akutsymptomatik größeren Unspezifität der Prodromalsymptomatik noch nicht mit einer akzeptablen Sicherheit erfolgen kann (157, 163, 261, 284, 285). Daraus folgt, dass es auch bei der Entwicklung von Risikokriterien mit sehr guter prognostischer Genauigkeit immer einen Teil von Personen gibt, die fälschlicherweise als prodromal eingeschätzt (23) und somit den oben beschriebenen negativen Konsequenzen sowie nicht benötigten therapeutischen Interventionen ausgesetzt werden, ohne dass es nötig wäre. Bevor also ähnliche Präventivmaßnahmen wie vor einem Rezidiv auch vor einer psychotischen Erstmanifestation im Sinne einer indizierten Prävention eingeleitet werden können, muss eine verlässliche Früherkennung von Psychosen gesichert sein.

1.2.4 Das Früherkennungsparadigma

1.2.4.1 Die Vulnerabilitätshypothese

Der Begriff 'Vulnerabilität' leitet sich ab von *vulnus* (lat.: Wunde, Verletzung) und bezeichnet im psychologischen Kontext „die durch genetische, organisch-biologische, psychische und soziale Faktoren bedingte individuelle Disposition, auf Belastung überdurchschnittlich stark zu reagieren und somit anfälliger für psychische Störungen zu sein“ (214, S. 2242).

Vulnerabilitätsmodelle postulieren demnach eine überdauernde Prädisposition, die unter bestimmten Bedingungen die Entwicklung einer akuten Erkrankung fördert und gehen von einer Normalverteilung psychotischer Züge in der Allgemeinbevölkerung aus (166). Dementsprechend konnte eine in Frankreich durchgeführte Feldstudie (264, 268) zeigen, dass paranoid wahnhaftige Überzeugungen nicht nur bei psychotisch erkrankten Personen vorkommen, sondern auch bei psychisch gesunden Patienten allgemeinmedizinischer

Praxen. Über den Krankheitsverlauf und seine Prognose trifft der Begriff der Vulnerabilität keine Aussage.

Lange Zeit wurde der Begriff der Vulnerabilität von vielen Psychiatern ausschließlich mit somatischen Ursachen in Verbindung gebracht und konnte sich daher nicht wirklich durchsetzen (202). Erst Zubin und Spring (248, 249, 293, 294, 295, 296, 297) brachten das Konzept wieder mehr in den Fokus der Aufmerksamkeit. Nach ihrer Ansicht (294) äußere sich psychische Vulnerabilität in einer Schwellensenkung des Individuums gegenüber (belastenden) psychosozialen Bedingungen, die dadurch zu auslösenden Stressoren würden und eine psychotische Reaktion bedingen könnten, wenn die individuellen Schutzfaktoren nicht mehr ausreichend seien.

1.2.4.1.1 Das Vulnerabilitäts-Stress-Bewältigungs-Modell

Psychosen gelten als multifaktoriell bedingt. Da das Lebenszeitrisiko von mit psychotisch Erkrankten verwandten Personen selbst bei eineiigen Zwillingen ein Risiko von 50% nicht übersteigt (74), müssen neben eine genetisch bedingte Prädisposition demnach noch weitere Wirkfaktoren treten. Dies wird durch das integrativ angelegte heuristische Vulnerabilitäts-Stress-Bewältigungsmodell verdeutlicht (198, 199, 294), das auf dem Konzept der psychischen Vulnerabilität von Zubin und Spring (294) aufbaut und das heute weltweit anerkannteste und die Ergebnisse der Schizophrenieforschung wohl am besten integrierende Vulnerabilitätsmodell darstellt (siehe Abbildung 2).

Dabei wird davon ausgegangen, dass eine psychotische Dekompensation durch das Zusammenspiel von persönlichen (v.a. biologischen) Vulnerabilitätsfaktoren und personengebundenen und sozialen Protektoren und Stressoren bedingt ist. Zu den personengebundenen Protektoren zählen Coping, d.h. Bewältigungsstrategien, Selbsthilfefähigkeiten bzw. Selbstmanagement sowie die Einnahme antipsychotisch wirksamer Medikation. Zu den sozialen Protektoren gehören Problemlösefertigkeiten sowie unterstützende psychosoziale Interventionen in der Familie und im sozialen Umfeld. Als soziale Stressoren gelten Stress erzeugende kritische Lebensereignisse, ein kritisches oder emotional aufgeladenes Familienklima bzw. soziales Umfeld sowie eine überstimulierende soziale Umwelt. Werden die Ressourcen durch ein Überwiegen von Stressoren über Protektoren überfordert, entwickelt sich über Übergangsstadien (intermediäre states) und Prodromalsymptome eine psychotische Erstmanifestation bzw. bei bereits bestehender Erkrankung ein Rezidiv.

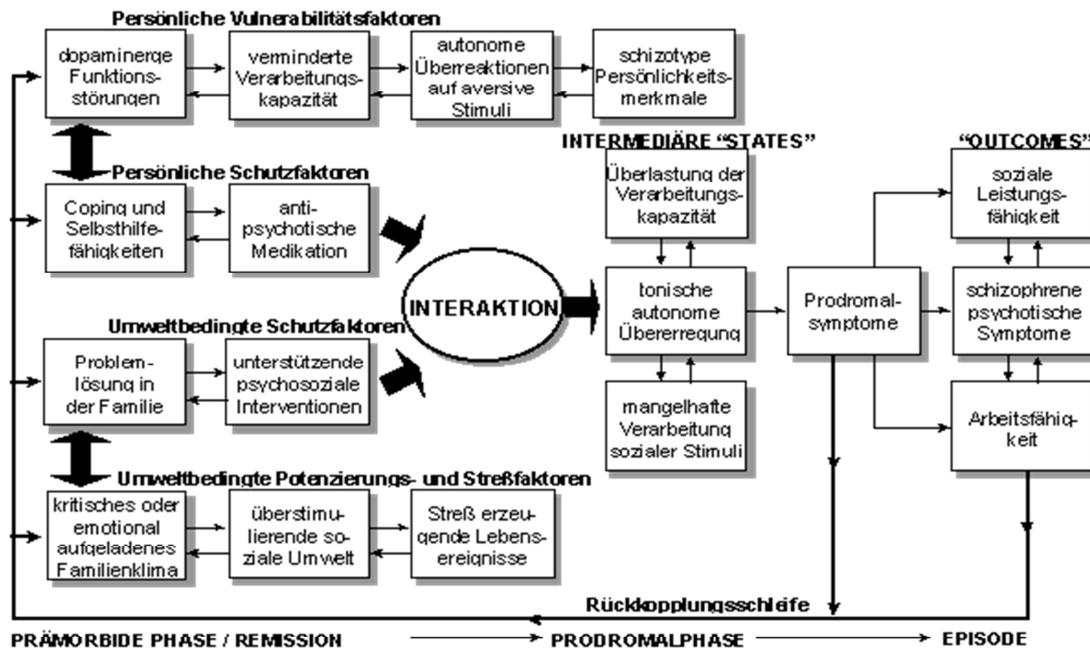


Abb. 2: Das Vulnerabilitäts-Stress-Bewältigungs-Modell für die Entwicklung schizophrener Episoden (198)

Im Folgenden sollen die vier Variablenklassen (personengebundene Vulnerabilitätsfaktoren, soziale Stressoren, personengebundene Protektoren, soziale Protektoren) genauer beschrieben werden.

Unter einer personengebundenen Vulnerabilität kann nach Nuechterlein und Dawson (199) eine in der Person verankerte genetisch, biochemisch oder durch Geburtstrauma bedingte Anfälligkeit verstanden werden. Als gesicherter Einflussfaktor wird eine genetische Teilverursachung angesehen, wobei die Existenz mehrerer Suszeptibilitätsgene vermutet wird (195). Als beeinflussende Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen gelten mütterliche Virusinfekte wie z. B. mit Influenza (179) oder dem Herpes-Simplex-Virus (36), pränatale Stresserfahrungen der Mütter wie Krieg (263) oder Tod des (Kinds-)Vaters (109) und auf andere Art erworbene prä- und perinatale Läsionen (191). Das durch diese negativen Einflüsse bedingte neurointegrative Reifungsdefizit kann sich im Verlauf der weiteren Entwicklung auf verschiedene Art manifestieren, z.B. als dopaminerge Dysfunktionen, neurokognitive Auffälligkeiten oder schizotype Persönlichkeitsdispositionen (127, 198, 200). Als ein weiterer Risikofaktor konnte der Konsum von Cannabis, insbesondere mit Beginn vor dem 15. Lebensjahr, nachgewiesen werden (10, 11, 244). Als Erklärungsmodell wird ein durch den Konsum verursachter Eingriff in das eng mit anderen Neurotransmittersystemen verschaltete Endocannabinoidsystem angenommen (152, 252, 253).

Bei den sozialen Stressoren wurde v.a. das kritische oder emotional aufgeladene Familienklima bzw. soziale Umfeld untersucht. Ein solcher von Leff (146) als ‚High-

Expressed-Emotion' (HEE) beschriebener Interaktionsstil geht mit einer um den Faktor 2,5 erhöhten Rezidivrate einher (14, 210). Weitere soziale Stressoren stellen kritische Lebensereignisse, wie z.B. Tod einer Bezugsperson, Umzug oder Wechsel der Arbeitsstelle (13, 34), oder auch traumatische Erlebnisse wie Missbrauch oder Kriegserfahrungen (217) dar. Auch durch zunehmende Urbanisierung bedingte Stressoren wie Lärm, Luftverschmutzung und gehäuft vorkommendes gesundheitsbeeinträchtigendes Verhalten wie Alkohol- und Substanzmissbrauch werden als soziale Stressoren diskutiert (57, 247). Das gleiche gilt für die Zugehörigkeit zu einer gesellschaftlichen Minderheit (40). So konnten mehrere Studien (z.B. 262) in Großbritannien ein vermehrtes Auftreten von psychotischen Störungen bei Personen afro-karibischer Herkunft zeigen. Als Erklärung hierfür wird das Fehlen von protektiven Faktoren bei dieser Bevölkerungsgruppe herangezogen (29). Zusammenfassend ist zu vermuten, dass psychosoziale Stressoren eine entscheidende Rolle bei psychotischen Erstmanifestationen und Rezidiven spielen, da sich bei vielen psychotisch Erkrankten nur gering ausgeprägte personengebundenen Vulnerabilitätsfaktoren nachweisen lassen.

Als wesentlicher personengebundener Protektor bei an einer Schizophrenie erkrankten Personen gilt die Einnahme von antipsychotisch wirksamer Medikation. Der Einsatz von Antipsychotika gilt seit mehr als vier Jahrzehnten als Methode der Wahl zur akuten Behandlung als auch zur Rezidivprophylaxe der Schizophrenie (55, 147). Dies gilt umso mehr als die Response-Rate und die Verträglichkeit durch die ‚modernen‘ Antipsychotika weiter verbessert werden konnten (53, 119). Neben der Einnahme von Medikation gehört das Vorhandensein von adäquaten Bewältigungsstrategien und Selbsthilfefertigkeiten zu den personengebundenen Protektoren. Mehrere Studien konnten zeigen, dass an Schizophrenie erkrankte Personen ein differenziertes Bewältigungsverhalten bzgl. psychotischer Symptome und allgemeiner Stressoren an den Tag legen (15, 16, 28, 31, 256, 259). Weitere Untersuchungen legen nahe, dass sich ein effektives Copingverhalten und ein großes Repertoire an Bewältigungsstrategien günstig auf den Krankheitsverlauf auswirken und den Betroffenen ein Gefühl von Kontrolle geben, da sie ihr Bewältigungsverhalten als effektiver erleben (165, 259, 274, 275).

Zu den sozialen Protektoren gehören Problemlösefertigkeiten sowie unterstützende psychosoziale Interventionen in der Familie und im sozialen Umfeld. Es handelt sich dabei um eine emotional stützende und mit adäquaten Problemlösefertigkeiten ausgestattete Umwelt, in der die Kommunikationspartner sich offen und kongruent mit Gefühlen und nonverbalem Verhalten austauschen (14, 210). Dies meint das Gegenteil des als HEE-Interaktionsstil beschriebenen und als sozialer Stressor betrachteten Verhaltens.

Entsteht eine psychotische Erstmanifestation ohne einen erkennbaren äußeren Anlass, so ist nach dem Vulnerabilitäts-Stress-Bewältigungsmodell davon auszugehen, dass

personengebundene Vulnerabilitätsfaktoren im Sinne einer hohen genetischen und/oder erworbenen Vulnerabilität eine entscheidende Rolle spielen. Sind dagegen umweltbedingte Stressfaktoren zu erkennen, ist von einer nur gering ausgeprägten personengebundenen Vulnerabilität auszugehen, die jedoch durch die psychosozialen Stressoren über die Schwelle der psychotischen Symptombildung gehoben wurde. Diese Schwelle liegt umso höher, je stärker personengebundene und soziale Protektoren ausgebildet sind (127). Das Zusammenspiel der drei Faktoren Vulnerabilität, Protektoren und Stressoren wird in Anlehnung an Leffs Schwellenmodell (145) in Abbildung 3 verdeutlicht.

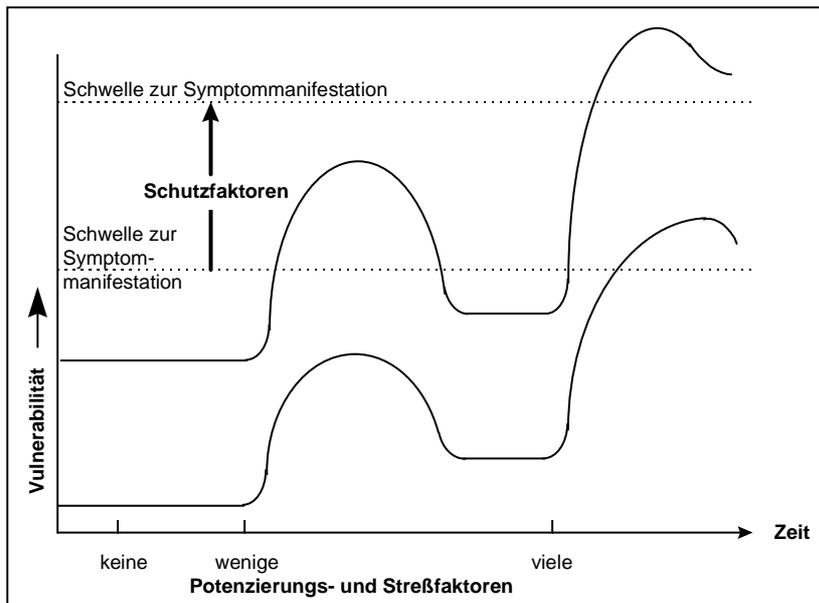


Abb. 3: Schwellenmodell der Interaktion zwischen Vulnerabilität, Schutzfaktoren (Protektoren) und Potenzierungs- bzw. Stressfaktoren anhand eines hypothetischen Verlaufs mit geringer Vulnerabilität (untere Kurve) und eines mit hoher Vulnerabilität (obere Kurve; 145)

Weiterhin wird im Vulnerabilitäts-Stress-Bewältigungs-Modell zwischen so genannten state- und trait-Merkmalen unterschieden (199). Trait-Merkmale meinen dabei zeitlich überdauernde Merkmale, die eine generelle Anfälligkeit für schizophrene Erkrankungen anzeigen. State-Merkmale dagegen bilden sich während der Remission der psychotischen Symptome wieder auf ein Ausmaß zurück, das dem der Allgemeinbevölkerung entspricht und sind demnach zeitlich auf die schizophrene Episode begrenzt. Sie sind somit – im Gegensatz zu den Trait-Merkmalen - kein Charakteristikum einer schizophrenen Vulnerabilität. Kennzeichnend für die Prodromalphase einer Schizophrenie werden Symptome betrachtet, die sowohl trait- als auch state-Charakter besitzen (127, 199 206).

Trait-Merkmale werden auch als Vulnerabilitätsindikatoren bezeichnet. Ihre Identifikation wird als wesentlich bei der Aufdeckung eines ‚schizophrenen Genotyps‘ angesehen (201).

1.2.4.1.2 High-Risk-Forschung, Vulnerabilitätsindikatoren und Risikokriterien

Zur Identifizierung von Vulnerabilitätsindikatoren erscheint die High-Risk-Forschung als besonders geeignet. Hier werden Personen untersucht, bei denen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Psychose angenommen wird. Die Untersuchung von Angehörigen – v.a. Kinder oder (Zwillings-) Geschwister von Betroffenen- ist dabei als High-Risk-Forschung im eigentlichen Sinne zu bezeichnen, da sie die Identifizierung möglichst zeitstabiler Trait-Merkmale zum Ziel hat. Während Studien, die bereits erkrankte schizophrene Patienten mit gesunden oder nicht schizophrenen Kontrollen vergleichen, keine hinreichende Differenzierung ermöglichen, ob es sich um der Erkrankung zugrunde liegende Faktoren oder Krankheitsfolgen handelt (69, 178), schließt die High-Risk-Forschung einerseits einen möglichen Bias aufgrund retrospektiver Befragungen der Betroffenen und andererseits die Verwechslung von Vorläufern der Erkrankung mit deren Folgen aus.

Einige der ersten Studien mit Kindern schizophren erkrankter Elternteile werden z.T. bis heute fortgesetzt (42, 61, 260, 270). Sie wurden bereits in den 60er- und 70er-Jahren begonnen und daher als ‚Studien der ersten Generation‘ bezeichnet, z.B. die ‚Swedish High-Risk Study‘ (177) und die ‚Jerusalem Infant Development Study‘ (63, 158). Als Beispiele für die später initiierten ‚High-Risk-Studien der zweiten Generation‘ sind z.B. die ‚Edinburgh High-Risk Study‘ (116) und die ‚Pittsburgh High-Risk Study‘ (122) zu nennen.

Diverse Autoren haben Übersichten zu potentiellen Vulnerabilitätsindikatoren erstellt (41, 60, 141, 166, 187, 201). Hier werden u.a. Persönlichkeitsstörungen des Clusters A nach DSM-IV, frühe neurointegrative Defizite, psychosozialer Stress, perinatale Faktoren, strukturelle Hirnabweichungen, Veränderungen der dopaminergen Aktivität, genetische Veränderungen, Störungen des elektrodermalen Aktivierungsniveaus, neuromotorische Defizite, Defizite der frühen Informationsverarbeitung oder Störungen des Abstraktionsvermögens als mögliche Vulnerabilitätsindikatoren genannt. Die Frage der Spezifität dieser Merkmale ist jedoch meist noch ungeklärt.

Neben den Bemühungen, Merkmale zu identifizieren, die auf eine erhöhte Vulnerabilität einer Person für die Entwicklung einer Psychose hinweisen (Vulnerabilitätsindikatoren), gibt es seit geraumer Zeit intensive Forschungsarbeiten, die sich mit der Erfassung von präpsychotischen Veränderungen beschäftigen, die der klinischen Erstmanifestation der Erkrankung vorausgehen können und als Prodromalsymptome bezeichnet werden (86, 105). Neben der High-Risk-Forschung im Sinne einer prospektiven Langzeitbeobachtung von Personen mit einem familiär-genetisch erhöhten Erkrankungsrisiko, lassen sich hier v.a. drei weitere Forschungsstrategien unterscheiden:

1. Rekonstruktion der Prodromalphase nach Abklingen der ersten psychotischen Episode anhand von Interviews mit Patienten und/oder ihren Angehörigen (56, 85, 87, 106, 124).
2. Rekonstruktion der Prodromalphase anhand von Interviews mit Patienten und/oder ihren Angehörigen während der ersten psychotischen Episode (43, 124).
3. Schlussfolgern aus der Untersuchung von Prodromi vor Rezidiven auf Prodromi vor Ersterkrankungen (24, 251, 257).

Mit diesen Methoden konnte Material zusammengetragen und Hypothesen über typische Symptome der Prodromalphase vor der ersten psychotischen Episode gebildet werden. Eine Übersicht über Risikokriterien für die Entwicklung einer Psychose findet sich bei Yung und McGorry (283).

1.2.4.2 Prodromalsymptome

Der aus der somatischen Medizin stammende Begriff 'Prodrom' wird von dem griechischen Wort *prodromos* (Vorläufer) abgeleitet und bezeichnet im medizinischen Kontext Vorzeichen, die als Frühsymptome einer Erkrankung gelten (214, S. 1700). Es handelt sich demnach um früh auftretende erste Beschwerden, die einer akuten und voll entwickelten Symptomatik einer Erkrankung vorausgehen.

Einer Vielzahl von somatischen Erkrankungen gehen typische Symptome voraus, bevor es zum eigentlichen Ausbruch der Krankheit kommt. Dies trifft für einige psychiatrische Krankheitsbilder, u.a. die Schizophrenie, ebenfalls zu. Einer psychotischen Erkrankung gehen häufig Prodromalsymptome voraus, die nach einer Dauer, die zwischen nur wenigen Monaten bis zu Jahren variieren kann, letztendlich in eine Erstmanifestation münden. So wurden bzgl. der Länge der Prodromalphase im Median Zeiten von zwei bis vier Jahren ermittelt, wobei es erhebliche Spannweiten gab (86, 243). Der Begriff ‚Prodrom‘ in der Schizophrenie- und insbesondere in der Früherkennungsforschung meint demnach die Zeitspanne, in der präpsychotische Störungen bestehen, die sich vom prämorbidem Zustand unterscheiden, jedoch noch nicht als psychotisch bezeichnet werden können.

In anderen medizinischen Disziplinen, wie z.B. der Inneren Medizin, wurde die Früherkennung bereits vor Jahren etabliert und der Fokus auf Präventionsmöglichkeiten gelenkt. Im Bereich der Psychiatrie bestand bezüglich präventiver Ansätze jedoch lange Zeit das Problem, dass die Begrifflichkeit des ‚Prodroms‘ ursprünglich ein retrospektives Konzept darstellt, die Früherkennungsforschung jedoch prospektiv angelegt ist, was immer wieder zu Diskussionen über alternative Begriffe geführt hat (96, 283). Weiterhin erschien es

problematisch, dass die Frühsymptome psychotischer Erkrankungen interindividuell sehr unterschiedlich ausgeprägt sind und demnach als zu unspezifisch angesehen wurden. So besteht selbst beim Vorliegen einer Vielzahl von Prodromalsymptomen eine gewisse Wahrscheinlichkeit, dass der Betroffene keine psychotische Störung entwickeln wird (246, 292). Sogar bei bereits psychotisch erkrankten Patienten müssen für den Betroffenen typische prodromale Symptome nicht unbedingt zu einem Rezidiv führen (98). Um diesem Sachverhalt gerecht zu werden, wird daher häufig nicht der Begriff des ‚Prodroms‘, sondern der treffendere Terminus ‚ultra-high risk‘ (UHR; 212) benutzt. So wird ein Übergang in eine Psychose nicht zwangsläufig angenommen, sondern stattdessen ein individuell unterschiedlich erhöhtes Risiko der zukünftigen Entwicklung einer Psychose ausgedrückt (285).

Im Rahmen der Früherkennungsforschung muss das initiale Prodrom einer psychotischen Erstmanifestation von Prodromi psychotischer Rezidive abgegrenzt werden. Letztgenannte definieren den Zeitraum unspezifischer Beschwerden vor einem schizophrenen Rezidiv bei Patienten, die bereits an einer psychotischen Störung erkrankt sind (24, 97, 156). Yung und McGorry (283) sehen dabei den wesentlichen Unterschied zwischen einem initialen und einem Rezidivprodrom in der durchschnittlichen Dauer. Während das initiale Prodrom einer psychotischen Erstmanifestation bis zu Jahrzehnte dauern kann, bestehen Prodromi eines psychotischen Rezidivs durchschnittlich nur einige Wochen. Es besteht die Vermutung, dass nach der Erstmanifestation durch einen neurotoxischen Effekt der ersten Episode eine erhöhte Anfälligkeit für weitere psychotische Episoden besteht, die die Dauer des Rezidivprodroms verkürzt (283).

Die Beschreibung und das Verständnis des Prozesses von den ersten selbstwahrgenommenen Beschwerden bis zur psychotischen Erstmanifestation sind für die Früherkennung von Psychosen von großer Wichtigkeit. Aktuell wird davon ausgegangen, dass einer zunehmend schizophrenietyptischen Symptombildung eine anfänglich eher unspezifische Symptomatik vorausgeht (283). Diese Erkenntnis konnte aus der epidemiologischen Age-Beginning-Course-Studie (ABC-Studie; 82, 83, 85, 87, 90) abgeleitet werden, in der eine repräsentative Stichprobe von 232 erstmanifesten Patienten retrospektiv hinsichtlich ihres Funktionsniveaus sowie der Entwicklung ihrer Symptomatik befragt und prospektiv bis zu 2 Jahre nach der ersten Hospitalisierung beobachtet wurde. Es konnte gezeigt werden, dass der Erstmanifestation bei 73% der Befragten eine durchschnittlich 5 Jahre andauernde Prodromalphase voraus ging. Bereits in diesem frühen Stadium kam es zu unspezifischen und negativen Symptomen sowie zu Einbußen in der sozialen Entwicklung und zu sozialen Defiziten, wobei v.a. kognitive Denkstörungen, Ängste, Depressionen, eine Minderung der affektiven Empfindungsfähigkeit, sozialer Rückzug, Verlust des Beschäftigungsverhältnisses, Schwierigkeiten beim Eingehen und Aufrechterhalten von

Partnerschaften und Schwierigkeiten beim selbständigen Führen des Haushaltes angegeben wurden. In einer durchschnittlich 1,1 Jahre dauernden psychotischen Vorphase kam es zu einem deutlichen Anstieg der positiven Symptome. Weiterhin konnte als Faktor, der das soziale Funktionsniveau nach der psychotischen Erstmanifestation am stärksten beeinflusste, der soziale Status identifiziert werden, den die Betroffenen bis zum Beginn der Prodromalphase erreicht hatten.

Durch das gesteigerte Interesse an der Früherkennungsforschung bei Psychosen entstanden der Wunsch und die Möglichkeit, Personen mit einem erhöhten Psychoserisiko in verschiedenen Bereichen näher zu beschreiben. Neben der ABC-Studie (82, 83, 85, 87, 90) konnten auch andere Arbeitsgruppen zeigen, dass das Funktionsniveau von Prodromalpatienten im sozialen, beruflichen und schulischen Bereich bereits erheblich reduziert ist (3, 19, 173, 186, 189, 266), jedoch ohne das Ausmaß zu erreichen, das für schizophrene Erkrankte bekannt ist. Weiterhin erfüllen die meisten Betroffenen die Diagnosekriterien einer psychiatrischen Störung nach DSM-IV (8), v.a. Substanzmissbrauch, Angst- und depressive Störungen (221, 254, 282, 291). Die Rate von Selbstmordgedanken und -versuchen ist erhöht (108). Im neurobiologischen Bereich fanden verschiedene Autoren bei Prodromalpatienten Störungen u.a. des verbalen und des Arbeitsgedächtnisses, der Feinmotorik, der Aufmerksamkeit, der Augenfolgebewegungen sowie der Exekutivfunktionen (80, 95, 215, 280). Weiterhin fanden sich Veränderungen bei elektrophysiologischen Indizes der kognitiven Leistungsfähigkeit im Sinne von Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit und Orientierung (32) sowie hirnmorphologische und funktionelle Veränderungen (205, 281). Einen guten Überblick über Befunde aus den Bereichen Neurokognition sowie strukturelle und funktionelle Bildgebung geben Fusar-Poli und Mitarbeiter (66).

Aufgrund dieser Befunde verwundert es nicht, dass die subjektive Lebensqualität dieser Klientel vermindert ist (17, 224). Phillips (211) konnte nachweisen, dass Prodromalpatienten mehr Mikrostressoren im Alltag erleben, sich durch diese stärker belastet fühlen und öfters emotionsbezogene Bewältigungsversuche anwenden als gesunde Kontrollpersonen. Umso alarmierender ist die Erkenntnis, dass ca. 90% der Personen mit erhöhtem Psychoserisiko, die sich in einem Früherkennungszentrum vorstellen, bereits eine lange Leidensgeschichte mit anderweitigen Kontakten zum psychosozialen Hilfesystem hinter sich haben, bevor sie auf eine spezialisierte Behandlung treffen. Ca. 60% geben an, von früheren Behandlungen frustriert zu sein (135, 213).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass es sich bei Personen mit einem erhöhten Risiko zur Entwicklung einer Psychose um eine klinische Population mit deutlichem Krankheitswert handelt, da sie deutlich in ihrem Funktionsniveau eingeschränkt sind und unter Symptomen in verschiedenen Bereichen leiden, für die sie Hilfe suchen.

1.2.4.2.1 Konzeptualisierungen von Prodromalkriterien

Die beiden heute weltweit gebräuchlichsten Diagnosesysteme psychiatrischer Erkrankungen, ICD-10 (272) und DSM-5 (9), bieten keine Richtlinien zur Diagnose eines schizophrenen Prodroms. Im aktuelleren DSM-5 (9) wurde jedoch das ‚Attenuierte Psychose Syndrom‘ (attenuated psychosis syndrome) in die Kriterienliste aufgenommen, für die weitere Forschung und damit möglicherweise eine Aufnahme in spätere Auflagen des DSM vorgesehen ist.

Der Grund für das Fehlen von Prodromalkriterien in den Diagnosesystemen liegt in der geringen Spezifität in Frage kommender Symptome und der ungesicherten Reliabilität ihrer Erfassung (111, 112, 113, 121, 170). Zuvor war im DSM-III (6) und DSM-III-R (7) der Versuch unternommen worden, eindeutige diagnostische Kriterien einer Prodromalphase zu definieren, die phänomenologisch mit residualen Symptomen gleichgesetzt wurden, allerdings noch unter der Voraussetzung des Vorliegens einer zumindest einwöchigen Phase mit charakteristischen psychotischen Symptomen. Die Liste prodromaler bzw. residualer Symptome im DSM-III-R enthielt neun beobachtbare Verhaltensveränderungen, die attenuierten Formen positiver und negativer Symptome bzw. Merkmalen der schizotypischen Persönlichkeitsstörung ähneln:

1. soziale Isolierung oder Zurückgezogenheit
2. ausgeprägte Beeinträchtigung der Rollenerfüllung
3. ausgeprägt absonderliches Verhalten
4. ausgeprägte Beeinträchtigung der persönlichen Hygiene
5. abgestumpfter, verflachter oder inadäquater Affekt
6. abschweifende, vage oder umständliche Sprache
7. eigentümliche Vorstellungen oder magisches Denken
8. ungewöhnliche Wahrnehmungserlebnisse
9. erheblicher Mangel an Initiative, Interesse oder Energie

Um nach DSM-III-R die Diagnose einer schizophrenen Psychose vergeben zu können, war das Vorliegen von mindestens zwei der neun Symptome vor der floriden Phase als Prodromalsymptome und/oder nach der floriden Phase als Residualsymptome über einen Zeitraum von insgesamt sechs Monaten notwendig. Weiterhin musste in diesem Zeitraum das Auftreten einer akut-psychotischen Phase von mindestens einwöchiger Dauer mit florider Symptomatik enthalten sein, falls die psychotischen Symptome nicht erfolgreich behandelt werden konnten.

Untersuchungen zur Spezifität und Prävalenz der DSM-III-R-Prodromalsymptome (112, 170) führten jedoch zu unbefriedigenden Resultaten. So zeigte sich, dass die Prodromalsymptome nur schlecht zwischen verschiedenen Diagnosen differenzieren konnten und sich nicht als typisch für Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis zeigten. Daher zogen Jackson et al. (113) aus ihren Untersuchungen den Schluss, dass die Streichung der DSM-III-R-Prodromkriterien bei der Erstellung des DSM-IV durchaus berechtigt gewesen sei.

Aufgrund der seit dieser Feststellung neu gewonnenen Erkenntnisse der Früherkennungsforschung wurden seitdem verschiedene Prodromalkriterien definiert, zu Kriteriensätzen zusammengefasst und diese auch teilweise miteinander kombiniert. Weiterhin wurden diagnostische Instrumente speziell zum Zweck der Erhebung dieser Prodromkriterien entwickelt. Die folgenden Kapitel sollen eine Übersicht der derzeit gebräuchlichen Prodromalkriterien sowie ihrer Erhebungsinstrumente geben.

1.2.4.2.1.1 Die ‚ultra-high risk‘ (UHR) Kriterien

Die UHR-Kriterien wurden ursprünglich von der Arbeitsgruppe um A. Yung und P. McGorry aus der PACE (Personal Assessment and Crisis Evaluation)-Klinik in Melbourne entwickelt und definieren das initiale Prodrom einer psychotischen Erkrankung wie in Tabelle 1 dargestellt über:

1. Attenuierte (abgeschwächte) psychotische Symptome (APS) nach Teilen der DSM-IV-Definition einer schizotypischen Persönlichkeitsstörung (die weitgehend den früheren DSM-III-R-Prodromalsymptom-Definitionen einer Schizophrenie entsprechen). Diese Symptomatik ähnelt den Symptomen einer psychotischen Episode, ist jedoch soweit abgeschwächt, dass die Psychosekriterien nicht erfüllt werden.
2. Eine bereits kurzzeitige voll ausgeprägte transiente, aber spontan remittierende, Positivsymptomatik (BLIPS, brief limited intermittent psychotic symptoms). Diese unterscheidet sich lediglich durch ihre begrenzte Dauer von weniger als einer Woche von manifest psychotischen Symptomen.
3. Eine Kombination von einem oder mehreren generellen Trait-Risikofaktoren (familiäre Belastung mit einer psychotischen Störung oder schizotypische Persönlichkeitsstörung des Patienten) sowie den beiden State-Faktoren a) unspezifische nicht-psychoseähnliche Symptome mit deutlicher Verschlechterung der psychischen Verfassung (etwa Angst, depressive Verstimmung) und b) eine 30%ige Reduktion des GAF-Werts (GAF = Global Assessment of Functioning) (286).

Tab. 1: Die Melbourner 'ultra high-risk mental state' (UHR) Kriterien (212)

<p>Symptomatischer Ansatz</p> <p>➤ Vorliegen von mindestens einem der folgenden attenuierten psychotischen Symptome (APS) mehrfach pro Woche und für mindestens eine Woche in den letzten 3 Monaten:</p> <ul style="list-style-type: none">• Beziehungsideen• Eigentümliche Vorstellungen oder magisches Denken• Ungewöhnliche Wahrnehmungserlebnisse• Eigenartige Denk- und Sprechweise• Paranoide Ideen <p><i>(In der SIPS über einen Score von 3 bis 5 auf den Items P1 bis P5 in den letzten drei Monaten bei erstmaligem Auftreten oder deutlicher Schweregradzunahme in den letzten 12 Monaten operationalisiert)</i></p> <p>➤ Vorliegen von mindestens einem der folgenden kurzfristigen spontan remittierenden (transienten) psychotischen Symptome mit einem Auftreten von weniger als sieben Tagen und nicht häufiger als zweimal pro Woche in einem Monat sowie spontaner Remission (BLIPS; brief limited intermittent psychotic symptoms):</p> <ul style="list-style-type: none">• Halluzinationen• Wahn• Formale Denkstörungen <p><i>(In der SIPS über einen Score von 6 auf den Items P1 bis P5 bei erstmaligem Auftreten in den letzten drei Monaten operationalisiert)</i></p> <p>Eingrenzender Ansatz (State-Trait-Risikofaktoren)</p> <p>Deutlicher Einbruch im Leistungs- und Funktionsniveau bei vorbestehendem Risiko:</p> <p>➤ Vorliegen eines Risikofaktors (familiäre Belastung durch einen biologischen Angehörigen ersten Grades mit einer psychotischen Störung und/oder schizotypische Persönlichkeitsstörung nach DSM-IV beim Patienten) bei gleichzeitigem Vorliegen unspezifischer Beschwerden und einem noch bestehenden mindestens einen Monat andauernden Abfall im GAF-Gesamtwert um mindestens 30% in den vergangenen 12 Monaten gegenüber dem prämorbidem Niveau</p>

Die Operationalisierung der Symptome von APS und BLIPS erfolgt dabei, wie bereits in Tabelle 1 genannt, häufig über die fünf Positivsymptome der SIPS/SOPS (‚Structured Interview for Prodromal Syndromes/Scale of Prodromal Symptoms‘; 183, 184, 185), was eine differenzierte Erfassung des unteren Messbereichs der ‚Positive And Negative Syndrome Scale‘, PANSS (120), erlaubt:

- (P1): Ungewöhnliche Denkinhalte / wahnhaftige Ideen
- (P2): Misstrauen
- (P3): Größenideen
- (P4): Wahrnehmungsveränderungen / Halluzinationen
- (P5): Konzeptuelle Desorganisation

Es können jedoch auch andere Instrumente zur Anwendung kommen, etwa das ‚Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States‘, CAARMS (286, 289), die ‚Brief Psychiatric Rating Scale‘, BPRS (203), sowie die PANSS selbst. Da die SIPS/SOPS und die

CAARMS aktuell die am häufigsten genutzten Instrumente zur Erhebung von UHR-Kriterien darstellen, sollen sie im Folgenden näher beschrieben werden.

Das halbstrukturierte ‚Structured Interview for Prodromal Syndromes‘ (SIPS) sowie die ‚Scale of Prodromal Symptoms‘ (SOPS) stellen ein zweiteiliges Instrument zur Erfassung der UHR-Kriterien sowie von negativer, desorganisierter und genereller psychopathologischer Symptomatik dar. Es wurde von McGlashan und Mitarbeitern an der Yale Universität entwickelt (164, 183). Die SIPS dient dabei der Erfassung der Psychopathologie, des Funktionsniveaus sowie der familiären Belastung, während in der SOPS die Kodierung der Ergebnisse des Interviews und deren Beurteilung hinsichtlich der ‚Criteria of Prodromal Syndromes – COPS‘ vorgenommen wird. Die SIPS/SOPS wurde entwickelt, um den unteren (noch nicht psychotischen) Wertebereich der Positivsymptomatik der ‚Positive And Negative Syndrome Scale - PANSS‘ von Kay, Fiszbein und Opler (120) detaillierter abbilden zu können. Dabei werden die nach Syndromen geordneten Einzelbeschwerden auf einer Skala von 0 bis 6 für jede Dimension bewertet. Die Einschätzung des Schweregrades reicht von 0 (nicht vorhanden) bis 6 (psychotisch) und erlaubt demnach sowohl die Kodierung eines psychotischen als auch eines prodromalen Syndroms. Die Einschätzung wird durch Ankerpunkte erleichtert, die beispielhaft psychopathologische und funktionale Aspekte jeden Schweregrades erläutern. Die SIPS/SOPS unterscheidet insgesamt vier Symptomkomplexe: fünf Positivsyndrome, sechs Negativsyndrome, vier Syndrome desorganisierten Verhaltens und vier generelle psychopathologische Syndrombereiche. Um das Vorliegen von APS und BLIPS zu beurteilen, wird jedoch lediglich die Skala der fünf Positivsymptome (P1-P5) benötigt (siehe Tabelle 1).

Bei dem ‚Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States‘ (CAARMS) handelt es sich ebenfalls um ein halbstrukturiertes Interview. Die CAARMS wurde an der PACE-Klinik in Melbourne, Australien, von Yung und Mitarbeitern (286, 289) entwickelt. Mit ihrer Hilfe können sowohl Patienten mit einem erhöhten Psychoseerisiko („At-Risk Mental State“) als auch mit einer beginnenden psychotischen Erstmanifestation erkannt werden. Die CAARMS ist inhaltlich deutlich breiter angelegt als die SIPS/SOPS. Sie ermöglicht nicht nur die Erfassung der UHR-Kriterien, sondern auch negativer, genereller, dissoziativer, hypomanischer und manischer Symptome. Weiterhin können Aggressivität und Suizidalität sowie kognitive, coenästhetische, stressverarbeitungsbezogene und affektive Basissymptome eingeschätzt werden. Wie bei der SIPS werden die einzelnen Syndrome auf einer Skala von 0 bis 6 hinsichtlich der Intensität, Häufigkeit, Dauer und Fluktuation der Einzelsymptome bewertet. Die CAARMS setzt sich aus folgenden Subskalen zusammen: Ungewöhnliche Denkinhalte, Wahrnehmungsveränderungen und konzeptuelle Desorganisation zur Beurteilung des Vorliegens von APS und/oder BLIPS sowie Veränderungen der Motorik, Veränderungen von Konzentration und Aufmerksamkeit (im

Sinne von kognitiven Basissymptomen), Veränderungen von Emotionen und Affekt, selbst wahrgenommene Verminderung von Energie und Antrieb (im Sinne von Basissymptomen) und selbst wahrgenommene verminderte Stresstoleranz (im Sinne von Basissymptomen). Die Erfassung von APS und BLIPS und somit die Einschätzung der UHR-Kriterien ist in SIPS/SOPS und CAARMS fast identisch. Ansonsten unterscheiden sich die beiden Instrumente jedoch deutlich in Inhalt und Breite der erfassten Psychopathologie.

Um das Risiko von UHR-Patienten, zeitnah an einer Psychose zu erkranken, genauer zu erforschen, wurden v.a. seit Beginn des neuen Jahrtausends diverse Studien durchgeführt. Während verschiedene Arbeitsgruppen in prospektiven Untersuchungen an vorwiegend nicht spezifisch behandelten UHR-Patienten in einem 12-Monats-Zeitraum Übergangsraten in die Psychose zwischen 21% und 54% feststellen konnten, nehmen neuere Studien eher ein geringeres Risiko von 13-22% an (33, 65, 94, 168, 173, 184, 189, 212, 226, 246, 287, 288). In einem kürzeren Zeitintervall von 6 Monaten gingen in zwei Studien der Arbeitsgruppe von A. Yung 11,6% bzw. 10% der UHR-Patienten in eine Psychose über (289, 290). Im Rahmen der EPOS (European Prediction of Psychosis)-Studie konnte bei UHR-Patienten nach 18 Monaten eine Übergangsrate von 20,6% festgestellt werden (227). Miller et al. (185) fanden nach 24 Monaten eine Übergangsrate von 35%, die neueren Studien von Yung et al. (291), Ziermans et al. (292) und Demjaha et al. (54) in der gleichen Zeitspanne jedoch nur von 16%, 15,6% und 15%. Mason et al. (161) berichten über einen Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 26 Monaten eine Übergangsrate von 50%, Thompson et al. (258) von 39,4% nach 28 Monaten, Cannon et al. (39) von 35,3% bzw. 40% (282) nach 30 Monaten, Velthorst et al. (267) von 26% nach 36 Monaten sowie Riecher-Rössler et al. (219) von 34% nach durchschnittlich 5,4 Jahren. Nelson et al. (194) berichten langfristig erhobene Daten von Patienten, die in den Jahren 1993-2006 an Studien in der PACE-Klinik teilgenommen haben und deren Symptomatik weiter beobachtet wurde. 1 Jahr nach der Index-Untersuchung waren 16,5% der Stichprobe in eine Psychose übergegangen, 20,4% nach 2 Jahren, 24,9% nach 3 Jahren, 27,6% nach 4 Jahren, 30,1% nach 5 Jahren und 34,9% nach 10 oder mehr Jahren.

1.2.4.2.1.2 Die ‚clinical high risk‘ (CHR) Kriterien

Das ‚Clinical-High-Risk‘ (CHR) Konzept bezieht sich – ebenso wie das UHR-Konzept – auf Personen, die bereits von außen sichtbare Funktionseinbußen zeigen, zielt jedoch – vergleichbar mit dem Basissymptomkonzept (siehe Kapitel 1.2.4.2.1.3) – auf frühere Phasen der Prodromalentwicklung ab (46, 48, 49, 50, 150). Die zugehörigen Forschungsarbeiten wurden im Rahmen des ‚Recognition and Prevention Program (RAP)‘ für Kinder und Jugendliche am Zucker Hillside Hospital in New York durchgeführt. Die Grundlage des

Konzeptes stellt ein Arbeitsmodell dar, das die Dimensionen ‚biologische Vulnerabilität‘ – in Analogie zum ‚neurodevelopmental‘ Modell (38) neuronale Veränderungen bzw. Abweichungen, die bereits in frühen Stadien der Entwicklung des Zentralnervensystems auftreten - und ‚Psychoseentwicklung‘ unterscheidet (Abbildung 4).

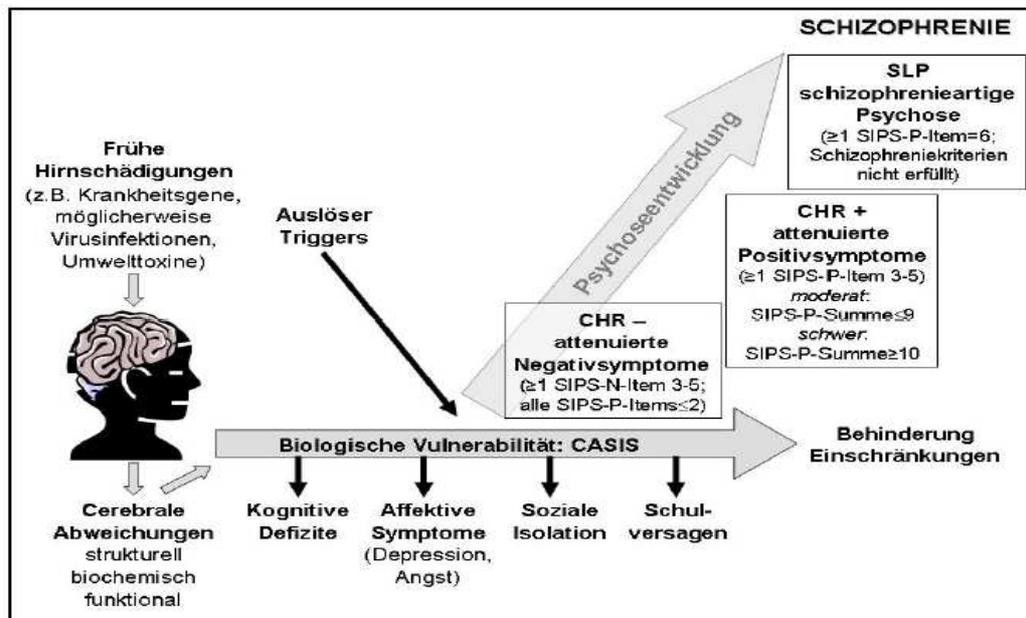


Abb. 4: Das dem RAP-Programm zugrundeliegende Modell mit den drei prodromalen CHR-Untergruppen (50, 150)

Die biologische Vulnerabilität zeigt sich in vier Beschwerdebildern und wird mit CASIS abgekürzt: Kognitive Defizite (cognitive deficits), affektive Symptome (affective disturbances), soziale Isolation (social isolation) und Schulversagen (school failure). Diese Beschwerdebilder werden durch die Ergebnisse von High-Risk Studien als Vorläufersymptome von psychotischen Störungen angenommen (47, 62 für kognitive Defizite; 90 für affektive Störungen und soziale Isolation; 37, 188, 207 für Schulprobleme).

Bei der Psychoseentwicklung wird davon ausgegangen, dass sie typischerweise in der Zeit der mittleren bis späten Adoleszenz beginnt und durch umweltbedingte oder biologische Stressfaktoren ausgelöst bzw. getriggert wird. Als Konsequenz entwickeln sich positive Symptome i.S. von CHR+ (attenuierte Positivsymptome) und SLP (schizophreieartige Psychose bzw. schizophrenialike psychosis) auf der Basis bereits bestehender Defizite im Bereich attenuierter negativer Symptome (CHR-). Die Entwicklung einer Schizophrenie basiert demnach auf der Abfolge von anfänglich eher unspezifischen attenuierten negativen Symptomen über zunehmend ausgeprägtere positive Symptome bis hin zu psychotischen Symptomen. Interventionsstrategien sollten daher möglichst früh, d.h. bereits im Stadium CHR-, erfolgen (50, 150).

Die Zuordnung zu den drei Symptomgruppen CHR-, CHR+ und SLP erfolgt anhand der SIPS/SOPS (183, 184, 185). Bei der CHR- Gruppe handelt es sich um Personen, die mindestens ein attenuiertes Negativsymptom (ANS) mit einem Wert auf der SIPS/SOPS zwischen ‚3‘ (mäßig) und ‚5‘ (schwer) aufweisen, ohne dass gleichzeitig bereits attenuierte Positivsymptome vorliegen.

Die sechs in der SIPS/SOPS aufgeführten Negativsymptome sind dabei im Einzelnen:

- (N1): Soziales Unbehagen und sozialer Rückzug
- (N2): Antriebsstörungen
- (N3): Verminderter Gefühlsausdruck
- (N4): Vermindertes Erleben von Emotionen und Selbst
- (N5): Verminderte gedankliche Vielfalt
- (N6): Verminderung des Funktionsniveaus

Die Positivsymptome der Gruppen CHR+ und SLP werden über die fünf P-Symptome der SIPS/SOPS definiert (siehe Kapitel 1.2.4.2.1.1).

Unterschiede zwischen den CHR-Kriterien und den UHR-Kriterien bestehen neben der Existenz der CHR- Gruppe in dem Wegfall des State-Trait-Kriteriums sowie dem Fehlen von Vorgaben hinsichtlich der Verlaufsdauer der APS (149, 150). Weiterhin gehen in die SLP-Gruppe neben den BLIPS auch alle subsyndromalen Psychosen ein, die nicht alle Diagnosekriterien für eine Schizophrenie erfüllen (150). Damit ist diese Kategorie deutlich breiter gefasst als im UHR-Ansatz und wird auch nicht mehr im eigentlichen Sinn als prodromal, sondern bereits als psychotisch angesehen.

Die Arbeitsgruppe um B. Cornblatt und T. Lencz führte mehrere prospektive Studien hinsichtlich der Übergangsraten in eine Psychose von CHR-Patienten durch (50, 51, 149, 151). Bei Katamneseintervallen von 6 Monaten bis fünfeinhalb Jahren werden Übergangsraten von 25-47% berichtet. Dabei ist jedoch zu beachten, dass es sich bei den meisten Fällen um Patienten der CHR+ Gruppe gehandelt hat.

1.2.4.2.1.3 Die Basissymptom-Kriterien

Das Basissymptom-Konzept wurde von G. Huber in den 1960er Jahren entwickelt (102, 103, 105, 107) und stellt einen auf den Ergebnissen von Langzeitstudien beruhenden integrativen Ansatz dar. Bei den Basissymptomen handelt es sich um subtile, weitgehend im Subjektiven verbleibende Störungen des Antriebs, des Affekts, der Denk- und Sprachprozesse, der Wahrnehmung, der Propriozeption, der Motorik und zentral vegetativer Funktionen, die trotz

ihrer nur leichten Ausprägung häufig deutlichen Leidensdruck verursachen. Diese feinen Veränderungen werden von den Betroffenen selbst wahrgenommen und treten teilweise Jahre vor der ersten akuten psychotischen Episode, im Vorfeld schizophrener Rezidive, intrapsychotisch bei fluktuierender Symptomatik sowie postpsychotisch auf (104, 105, 106). Huber ermittelte insgesamt 98 selbstwahrnehmbare Beschwerdesymptome, die er in fünf symptomatologischen Hauptkategorien und in drei Stufen mit steigender Charakteristizität zusammenfasste (99, 100, 101). Zunächst treten für psychotische Erkrankungen uncharakteristische, eher neurotisch anmutende Störungen auf, die unspezifische ‚Stufe 1‘-Basissymptome genannt werden. Falls es sich nicht um ein spontan remittierendes Vorpostensyndrom handelt, entwickeln sich über relativ charakteristische ‚Stufe 2‘-Basissymptome schließlich die ‚Stufe 3‘-Endphänomene der floriden psychotischen Symptomatik, (77; siehe Abbildung 5). Hinsichtlich ihres Auftretens und ihrer Stärke verändern sich die Basissymptome in Abhängigkeit von äußeren Stressoren. Durch besondere Beanspruchung oder auch alltägliche soziale Situationen können v.a. die Symptome der zweiten Stufe und ihr Übergang in eine psychotische Symptomatik ausgelöst werden. Jedoch auch eine Umkehrung des Verlaufs von einer psychotischen Episode bis hin zu einer vollständigen Remission ist möglich (sog. postpsychotische reversible Basisstadien).

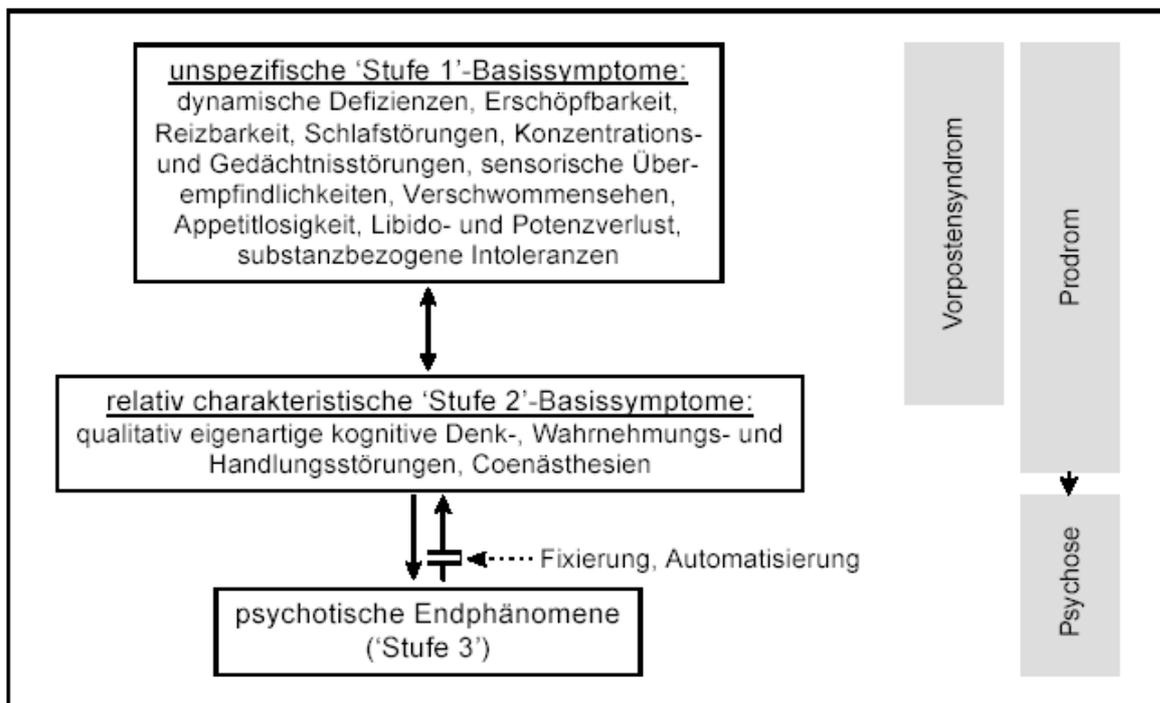


Abb. 5: Entwicklungsmodell schizophrener Psychosen gemäß dem ursprünglichen Basissymptom-Konzept (77)

Klosterkötter (124, 125) konnte die Annahmen von Huber bestätigen und in einer Untersuchung an 121 erkrankten schizophrenen Patienten nachweisen, dass sich aus

Basissymptomen schizophrene Symptome ersten Ranges nach Schneider entwickeln können.

Weitere Forschungsarbeiten von J. Klosterkötter und F. Schultze-Lutter führten zur Entwicklung von zwei aus der Basissymptomforschung abgeleiteten Kriteriensätzen zur Erfassung eines potentiellen initialen Prodroms über selbst erlebte Informationsverarbeitungsstörungen. Zum einen handelt es sich um das 10 Symptome umfassende Risikokriterium ‚kognitiv-perzeptive Basissymptome‘ (COPER, siehe Kapitel 1.2.4.2.1.3.1) zum anderen um das 9 Symptome umfassende Hochrisikokriterium ‚kognitive Störungen‘ (COGDIS, siehe Kapitel 1.2.4.2.1.3.2).

Gebräuchliche Instrumente zur Erhebung von Basissymptomen sind zum einen die ‚Bonner Skala für die Erhebung von Basissymptomen‘ (Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms, BSABS; 76) sowie das von F. Schultze-Lutter und Mitarbeitern (240) entwickelte ‚Schizophrenia Proneness Instrument, Adult Version‘ (SPI-A).

Die ‚Bonner Skala für die Erhebung von Basissymptomen – BSABS‘ geht ursprünglich auf die Heidelberger Checkliste aus dem Jahre 1962 zurück (99) und wurde 1987 von der Arbeitsgruppe um Huber und Gross (76) mit dem Ziel entwickelt, die damit zu erhebenden prodromalen Basissymptome für die Bereiche Früherkennung, Frühbehandlung und Prävention zu nutzen.

Die BSABS beinhaltet 98 Hauptitems mit insgesamt 142 Einzelitems, die in fünf Hauptkategorien (A-E) eingeteilt sind:

- (A) Dynamische Defizienzen mit direkten Minussymptomen,
- (B) Dynamische Defizienzen mit indirekten Minussymptomen,
- (C) Kognitive Denk-, Wahrnehmungs- und Handlungsstörungen,
- (D) Coenästhesien,
- (E) Zentral-vegetative Störungen inklusive Schlafstörungen und Intoleranz gegen bestimmte Substanzen.

Die Erfassung von Bewältigungsversuchen des Patienten gegenüber den Basissymptomen kann in einer weiteren Kategorie (F) erfolgen.

Im Rahmen eines halbstandardisierten Interviews können in der BSABS die einzelnen Basissymptome mit ‚0=nicht vorhanden‘, ‚1=fraglich vorhanden‘ und ‚2=vorhanden‘ kodiert werden. Dabei ist zu beachten, dass die BSABS zwar als Fremdbeurteilungsverfahren konzipiert ist, jedoch ausschließlich vom Patienten selbst als Störung erlebte Beschwerden erhebt, die meistens von außen noch nicht sichtbar sind und in der prämorbidem Phase noch nicht bzw. deutlich seltener auftreten.

Seit Anfang der 90er Jahre existiert eine Kurzform der BSABS, bei der einzelne Kategorien der Ursprungsversion gestrichen, gekürzt oder zusammengefasst wurden, sodass 66 Einzelitems erhalten blieben. Diese wurde an der Psychiatrischen Klinik der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen entwickelt und basiert auf nach damaligem Erkenntnisstand spezifischeren Basissymptomen (130). Diese Kurzform wurde auch in den meisten jüngeren Studien zu Basissymptomen verwandt (15, 58, 126, 128, 129, 131, 132, 237).

Das ‚Schizophrenia Proneness Instrument, Adult Version‘ (SPI-A) stellt eine Weiterentwicklung der BSABS dar und ging aus der Analyse von zwei ursprünglich mit der BSABS beurteilten Patientenstichproben hervor. Sie soll eine im Vergleich mit der BSABS praktikablere Skala zur Erhebung eines initialen Prodroms in einem möglichst frühen Stadium darstellen. Die SPI-A umfasst insgesamt 43 Items, die sich auf 7 Subskalen (davon eine optional) verteilen (240). Der Schweregrad der Symptome wird auf einer 7-stufigen Skala von 0=nicht vorhanden bis 6=täglich abgebildet, auf der die maximale Häufigkeit des Auftretens eines Symptoms in den vergangenen drei Monaten angegeben wird.

Die SPI-A kann zusammen mit SIPS/SOPS und PANSS einen lückenlosen Ablauf vom Auftreten erster Basissymptome über die Entwicklung eines ‚at risk mental state‘ bis zur Erstmanifestation einer voll ausgeprägten Psychose abdecken (siehe Abbildung 6).

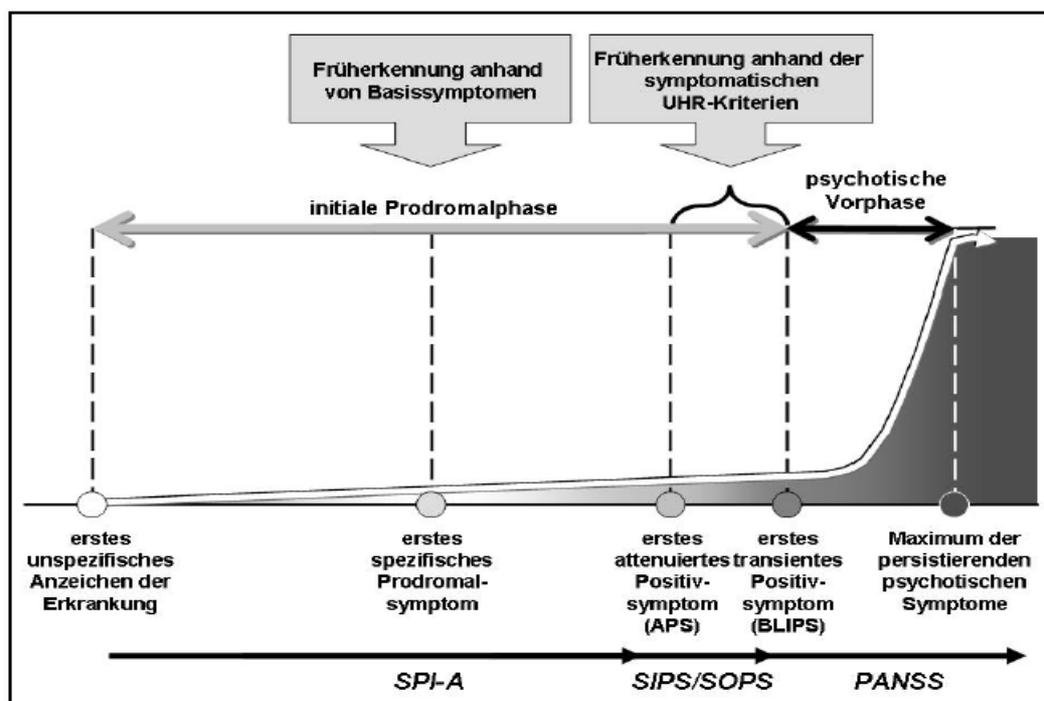


Abb. 6: Zielbereiche von SPI-A, SIPS/SOPS und PANSS in Abhängigkeit vom Modellverlauf des frühen Krankheitsverlaufs einer psychotischen Erstmanifestation (in Anlehnung an 133)

1.2.4.2.1.3.1 Das Risikokriterium ‚kognitiv-perzeptive Basissymptome‘ (COPER)

Der Kriteriensatz COPER (cognitiv-perceptive disturbances) geht auf die prospektive CER (Cologne Early Recognition)-Studie zurück (132). Hier wurden die in der BSABS (Bonner Skala zur Beurteilung von Basissymptomen; 76) untersuchten Symptome auf Einzelitemebene hinsichtlich ihrer Vorhersagekraft für die spätere Entwicklung einer schizophrenen Psychose analysiert (siehe Kapitel 1.3.2.2). Es kristallisierten sich zehn kognitiv-perzeptive Basissymptome heraus, die sich mit einer Sensitivität von mehr als 0,25 (d.h. mit einer Häufigkeit von mindestens 25%) und einer positiven prädiktiven Stärke von über 70% als diagnostisch höchst relevant und somit für die Früherkennung schizophrener Psychosen sehr gut geeignet erwiesen.

Nach den Ergebnissen der CER-Studie scheinen kognitiv-perzeptive Basissymptome für eine frühe Prävention psychotischer Erkrankungen eine wichtige Rolle zu spielen. Dies entspricht den Ergebnissen der ABC (Age Beginning Course)-Studie (88, 89). Hier traten den COPER-Symptomen ähnliche Beschwerden bereits in frühen Abschnitten des initialen Prodroms auf, wo noch nicht mit deutlichen Funktionseinbußen im beruflichen oder sozialen Bereich zu rechnen ist (118, 222, 236, 238). Kognitiv-perzeptive Basissymptome könnten daher nur vom Betroffenen selbst wahrnehmbare frühe Anzeichen für die Entwicklung einer psychotischen Erkrankung sein, bevor der Umwelt erste Krankheitszeichen auffallen.

Aufgrund der prädiktiven Güte (siehe Kapitel 1.3.2.2) und erweitert um die Forderung der Abwesenheit von APS oder BLIPS wurde das Vorliegen von mindestens einem Symptom dieser Gruppe als symptomatologischer Ansatz mit folgender Definition (siehe Tabelle 2) in die Beschreibung eines frühen initialen Prodroms (early initial prodromal state, EIPS, siehe Kapitel 1.2.4.2.1.4; 91, 222) des Kompetenznetz Schizophrenie (KNS) aufgenommen und diente hier als Einschlusskriterium in eine symptomorientierte psychologische Interventionsstudie (19, 20, 21).

Tab. 2: Das Risikokriterium ‚kognitiv-perzeptive Basissymptome‘ (COPER; 226)

<p>Vorliegen mindestens eines der folgenden Basissymptome (BS) mit einer Ausprägung ≥ 3 auf der SPI-A innerhalb der letzten 3 Monate und – unabhängig vom Score - erstmaligem Auftreten / deutlicher Frequenzsteigerung vor ≥ 12 Monaten:</p> <ul style="list-style-type: none">➤ Gedankeninterferenz➤ Zwangähnliches Perseverieren bestimmter Gedanken➤ Gedankendrängen, -jagen➤ Blockierung des jeweiligen Gedankenganges➤ Störung der rezeptiven Sprache➤ Störung der Diskriminierung von Vorstellungen und Wahrnehmungen bzw. Phantasie- und Erinnerungsvorstellungen➤ Eigenbeziehungstendenz, ‚Subjekt-Zentrismus‘➤ Derealisation➤ Optische Wahrnehmungsveränderungen➤ Akustische Wahrnehmungsveränderungen

Die Übergangsraten in eine manifeste Psychose bei Personen, die das COPER-Kriterium erfüllen, liegen in prospektiven Studien bei ca. 20% innerhalb von 12 Monaten und bei 67% nach durchschnittlich 5,7 Jahren (132, 241). In einer weiteren Studie von Schultze-Lutter und Mitarbeitern (239) gingen 19,8% der COPER-Patienten im ersten Jahr nach der Baseline-Untersuchung, 17,0% im zweiten, 13,2% im dritten und weitere 15,1% nach mehr als drei Jahren in eine Psychose über.

1.2.4.2.1.3.2 Das Hochrisikokriterium ‚kognitive Störungen‘ (COGDIS)

Während das Risikokriterium ‚kognitiv-perzeptive Basissymptome‘ (COPER) eine Risikodetektion in einer gegenüber dem UHR-Konzept früheren Phase der Erkrankung leisten soll, kann durch eine andere im Rahmen einer methodologischen Vergleichsstudie mit multivariaten Verfahren aus den CER-Daten abgeleitete Kombination von Symptomen auch mit den Basissymptomen ein Hochrisiko-Kriterium definiert werden (235). Dieses Cluster ‚Kognitive Störungen‘ (cognitive disturbances, COGDIS) zeigte sich innerhalb der methodologischen Vergleichsstudie hinsichtlich seiner Präzision bei der Vorhersage eines Übergangs in eine schizophrene Psychose allen anderen analysierten Clustern überlegen und besteht aus 9 ausschließlich kognitiven Symptomen, von denen 5 (Gedankeninterferenz, Gedankendrängen bzw. –jagen, Blockierung des jeweiligen Gedankenganges, Störung der rezeptiven Sprache, Eigenbeziehungstendenz bzw. ‚Subjekt-Zentrismus‘) auch in den COPER-Kriterien enthalten sind. Im Gegensatz zum Risikokriterium COPER, wo nur eines der 10 zugehörigen Symptome erfüllt sein muss, liegt das Hochrisikokriterium COGDIS erst dann vor, wenn gleichzeitig mindestens zwei Symptome erfüllt werden.

Aufgrund der höheren prognostischen Güte (siehe Kapitel 1.3.2.2) scheint das COGDIS-Kriterium als Einschlusskriterium von pharmakologischen Interventionsstudien - die von einem ethischen Standpunkt aus als ‚invasiver‘ bewertet werden müssen als rein psychotherapeutische Interventionen - geeigneter zu sein als COPER (222) und fand in der in Tabelle 3 dargestellten Definition als Einschlusskriterium Anwendung in diversen Studien.

Tab. 3: Das Hochrisikokriterium ‚kognitive Störungen‘ (COGDIS; 226)

Vorliegen mindestens zweier der folgenden Basissymptome (BS) mit einer Ausprägung ≥ 3 auf der SPI-A innerhalb der letzten 3 Monate:
➤ Unfähigkeit, die Aufmerksamkeit zu spalten
➤ Gedankeninterferenz
➤ Gedankendrängen, -jagen
➤ Blockierung des jeweiligen Gedankenganges
➤ Störung der rezeptiven Sprache
➤ Störung der expressiven Sprache
➤ Eigenbeziehungstendenz, ‚Subjekt-Zentrismus‘
➤ Störung der Symbolerfassung (Konkretismus)
➤ Fesselung (Bannung) durch Wahrnehmungsdetails

Bisher wurden bereits mehrere prospektive Studien durchgeführt, die Aufschluss über die Übergangsraten in eine Psychose von Personen geben, die das COGDIS-Kriterium erfüllen.

In einer Untersuchung von Schultze-Lutter und Mitarbeitern (239) ergab sich eine Übergangsrate in eine schizophrene Störung von 23,9% im ersten, 22,4% im zweiten und 14,9% im dritten Jahr nach der Indexuntersuchung, weitere 17,9% gingen in den folgenden Jahren über. In einer weiteren durch diese Arbeitsgruppe durchgeführten Studie (241) gingen insgesamt 25% der Patienten innerhalb der ersten 12 Monate in eine Psychose über; davon 14,5% innerhalb der ersten 6 Monate und 0,8% innerhalb des ersten Monats. Weitere 8,1% entwickelten im zweiten Jahr nach der Indexuntersuchung eine psychotische Erkrankung. In der ‚Europäischen Studie zur Vorhersage von Psychosen – EPOS‘ (134) ergab sich für die Probanden, die zu Beginn der Studie das COGDIS-Kriterium erfüllten, nach 18 Monaten eine Übergangsrate von 19,1% (227) und in einer niederländischen Studie von Ziermans und Mitarbeitern (292) von 21,2% innerhalb von zwei Jahren nach der Indexuntersuchung. Die Übergangsraten von COGDIS ähneln damit denen von neueren Studien zu den UHR-Kriterien (siehe Kapitel 1.2.4.2.1.1).

1.2.4.2.1.4 Die Kriterien des psychosefernen und psychosenahen initialen Prodroms

Die Forschungsergebnisse zu den UHR- und Basissymptomkriterien führten bei der Planung des vom deutschen Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Kompetenznetzwerk Schizophrenie (KNS), Projektverbund I „Früherkennung und Frühintervention“ (18, 91, 222, 236), unter anderem mit zu einer Unterscheidung von zwei Prodromalphasen: dem psychosefernen Prodrom (early initial prodromal state, EIPS) – gekennzeichnet durch das Auftreten eines von zehn Basissymptomen mit einer Häufigkeit von mehrmals in der Woche (COPER) und/oder des Vorliegens der Kombination aus Risikofaktor und Funktionseinbußen (State-Trait-Kriterium) – und dem psychosenahen

Prodrom (late initial prodromal state, LIPS) – gekennzeichnet durch das Vorliegen attenuierter (APS) oder transienter psychotischer Symptome (BLIPS) (siehe Tabelle 4).

Tab. 4: Definition des psychosenahen und psychofernen Prodroms (222)

<p>Kriterien eines psychofernen Prodroms:</p> <p>I. Prodromalsymptome:</p> <p>a. Mindestens eines der folgenden Basissymptome (COPER):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gedankeninterferenz - Zwangähnliches Perseverieren bestimmter Bewusstseinsinhalte - Gedankendrängen, Gedankenjagen - Gedankenblockierung - Störung der rezeptiven Sprache - Störung der Diskriminierung von Vorstellungen und Wahrnehmungen, Phantasieinhalten und Erinnerungen - Eigenbeziehungstendenz ("Subjektzentrismus") - Derealisation - Optische Wahrnehmungsstörungen - Akustische Wahrnehmungsstörungen <p>b. Mehrfaches Auftreten über einen Zeitraum von mindestens einer Woche</p>
<p>II. Psychischer Funktionsverlust und Risikofaktoren (State-Trait-Kriterium):</p> <p>a. Reduktion des GAF-Scores (Global Assessment of Functioning gemäß DSM-IV) um mindestens 30 Punkte über mindestens einen Monat plus</p> <p>b. Mindestens ein erstgradiger Angehöriger mit Lebenszeitdiagnose einer Schizophrenie oder prä- und perinatale Komplikationen</p>
<p>Kriterien eines psychosenahen Prodroms</p> <p>I. Attenuierte psychotische Symptome (APS):</p> <p>a. Mindestens eines der folgenden Symptome:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Beziehungsideen - Eigentümliche Vorstellungen oder magisches Denken - Ungewöhnliche Wahrnehmungserlebnisse - Eigenartige Denk- und Sprechweise - Paranoide Ideen <p>b. Mehrfaches Auftreten über einen Zeitraum von mindestens einer Woche</p> <p>c. Symptom ist im vergangenen Jahr neu aufgetreten oder hat deutlich an Schwere zugenommen</p>
<p>II. Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms (BLIPS):</p> <p>a. Mindestens eines der folgenden Symptome</p> <ul style="list-style-type: none"> - Halluzinationen (PANSS P3 \geq 4) - Wahn (PANSS P1, P5 oder P6 \geq 4) - Formale Denkstörungen (PANSS P2 \geq 4) <p>b. Dauer der BLIPS weniger als 7 Tage und nicht häufiger als 2 mal pro Woche in 1 Monat</p> <p>c. Spontane Remission</p>

Während damit die Definition des psychosenahen Prodroms sehr stark den UHR-Kriterien ähnelt, die explizit auf einen späten Abschnitt des initialen Prodroms fokussieren, in dem bereits ein baldiger Übergang in eine manifeste Psychose erwartet werden kann (212, 286, 288, 289), stellt die Definition des psychosefernen Prodroms eine Mischung von sich bereits als psychosespezifisch gezeigten Basissymptomen (132, 241) und einem Teil der UHR-Kriterien, nämlich dem State-Trait-Kriterium, dar. Im KNS wurden jedoch beim State-Trait-Kriterium im Gegensatz zu den UHR-Kriterien neben der genetischen Belastung zusätzlich noch Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen als Risikofaktor mit aufgenommen.

Die Definition einer zusätzlichen psychosefernen Risikokonstellation im KNS wurde im Sinne einer Erweiterung des Fokus auf frühe Stadien der Erkrankung und möglichst frühzeitige Prävention vorgenommen, um Betroffene frühzeitig identifizieren und bereits in frühen Stadien der Erkrankung auftretenden neurobiologischen Veränderungen, sozialen Behinderungen und Symptomverschlechterungen entgegenwirken zu können (18, 32, 216).

Innerhalb des Projektverbund I zur Früherkennung und –intervention des KNS (91) wurde von der Arbeitsgruppe Schizophrenieforschung am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim insbesondere zur Erfassung des Vorliegens psychoseferner und psychosenaher Prodromalstadien ein umfangreiches zweistufiges Früherkennungsinventar namens ‚Early Recognition Instrument based on the Instrument for the Retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia - ERlraos‘ (162) entwickelt. Dieses zielt neben den UHR-Kriterien auch auf die Erfassung des basissymptomorientierten psychosefernen Prodroms sowie einer breiten Symptomatik und deren Verlauf ab. Es basiert auf den Ergebnissen der retrospektiven Untersuchungen an erstmanifesten schizophrenen Patienten im Rahmen der ABC-Studie (88, 89), die mit dem ‚Instrument for the Retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia - IRAOS‘ (83, 85) durchgeführt worden war, sowie den zur Zeit der Entwicklung des ERlraos bereits vorhandenen Früherkennungsinstrumenten BSABS, SIPS/SOPS und CAARMS.

Der ERlraos besteht aus einer Checkliste mit 17 Items, die einem ersten Risikoscreening dient und die Bandbreite von unspezifischen bis zu manifest psychotischen Symptomen abbildet, einer 110 Items in insgesamt 12 Sektionen umfassenden Symptomliste und weiteren Instrumenten zur Erfassung von Risikofaktoren und weiteren potentiell für die Intervention relevanten Faktoren (162). Die Symptomliste stellt das ‚Herzstück‘ des Inventars dar. Sie ermöglicht die Erstellung eines retrospektiven Symptomverlaufs über die letzten 12 Monate und endet bei der Erhebung aktueller Beschwerden, wobei der Schweregrad der Symptome anhand von drei Stufen beurteilt wird. So kann der Beginn des Symptoms sowie sein Verlauf detailliert Monat für Monat abgebildet werden. Weiterhin soll für aktuell vorhandene Symptome die subjektive Belastung durch das jeweilige Symptom angegeben werden. Am Ende des Interviews stehen 5 Items zur Beurteilung des Verhaltens des

Befragten während des Interviews, die die Bereiche Affekt, nonverbaler Ausdruck sowie Sprach- und Denkstörungen abdecken.

Aus der Unterscheidung der Prodromalstadien in psychosefern und psychosenah ergaben sich im KNS unterschiedliche Therapieempfehlungen (67, 91, 133, 222, 278, 279; siehe Abbildung 7).

So wurde für Patienten im psychosefernen Prodromalstadium vorrangig eine kognitive Verhaltenstherapie als Behandlung vorgeschlagen und in einer symptomorientierten psychologischen Interventionsstudie von 12 Monaten Dauer mit einem unspezifischen klinischen Management verglichen (19, 21), während im psychosefernen Stadium eine pharmakologische Behandlung als Mittel der Wahl betrachtet wurde (223). Diese Behandlungsempfehlung fand bereits im Jahr 2006 Eingang in die ‚Behandlungsleitlinien Schizophrenie‘ der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik und Neurologie, DGPPN (68).

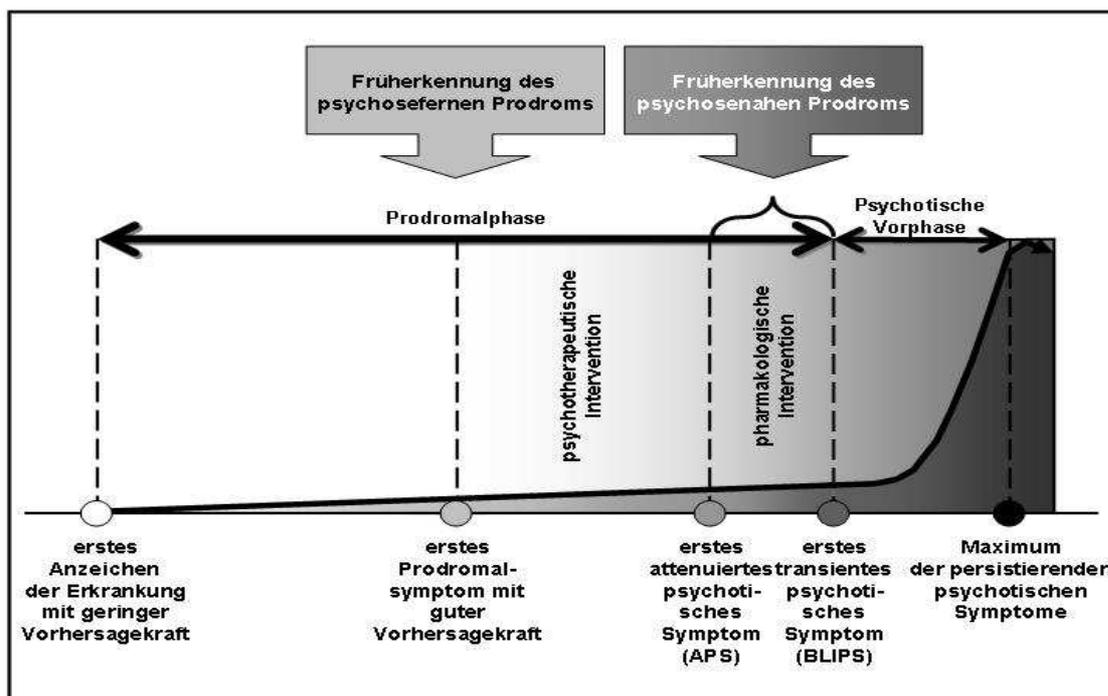


Abb. 7: Modellvorstellung des psychosenahen und psychosefernen Prodroms und daraus resultierende Interventionsüberlegungen (in Anlehnung an 133)

Während die Übergangsraten in eine Psychose von LIPS-Patienten aufgrund der Ähnlichkeit der Kriterien weitgehend mit denen von UHR-Patienten identisch sind, kann für EIPS-Patienten von folgenden Ergebnissen berichtet werden. In der bereits oben beschriebenen aus dem KNS hervorgegangenen Studie von Bechdolf und Mitarbeitern (21) gingen innerhalb von 12 Monaten 3,2% der mit der spezifischen Intervention behandelten und 16,9% der unspezifisch behandelten Patienten in eine Psychose über. Nach 24 Monaten traf

dies für 6,3% der spezifisch und für 20% der unspezifisch behandelten EIPS-Patienten zu. In einer Studie von Koutsouleris und Mitarbeitern (138) wurden sowohl Patienten mit einem psychosefernen als auch mit einem psychosenahen Prodrom untersucht. Nach 4 Jahren waren 7,7% der EIPS-Patienten und 70% der LIPS-Patienten in eine Psychose übergegangen.

1.2.4.2.1.5 Fazit

Die vorangegangene Darstellung der Konzeptualisierung der Prodromalsymptomkriterien und der mit ihnen verbundenen Übergangsraten in psychotische Erkrankungen macht deutlich, dass ein frühzeitiges Erkennen und Behandeln einer präpsychotischen Symptomatik sowohl in frühen als auch in späteren Stadien von hohem Nutzen für das Wohlergehen der Betroffenen ist. Eine präventive Behandlung bereits vor einer psychotischen Erstmanifestation ist jedoch erst dann möglich, wenn Prodromalsymptome, die eine symptomatische hilfeschuchende Population mit deutlich erhöhtem Psychoseerisiko gegenüber der Normalbevölkerung identifizieren können, frühzeitig und zuverlässig als solche erkannt werden. Daher wird bereits seit einiger Zeit als Grundlage der Schizophrenieprävention eine genaue Definition einer Risikopopulation gefordert, bei der sich in prospektiv angelegten Studien eine bedeutsame Rate an Übergängen in eine Psychose ergibt (283). Auf der Grundlage dieser Forderung wurden in den letzten zwei Jahrzehnten diverse Studien mit dem Ziel durchgeführt, die bereits definierten Risikokriterien für die Entwicklung einer psychotischen Erkrankung (Prodromalsymptome) hinsichtlich ihrer prognostischen Güte bzw. der Genauigkeit ihrer Vorhersage zu überprüfen.

1.3 Prädiktive Güte

1.3.1 Methoden zur Bestimmung prädiktiver Güte

Zur Bestimmung der diagnostischen bzw. prädiktiven Güte von Testverfahren, Kriterien oder Einzelmerkmalen zur dichotom-kategorialen Entscheidung des Vorliegens einer Erkrankung wurden unterschiedliche Indizes vorgeschlagen, die oftmals parallel zur Anwendung kommen.

1.3.1.1 Klassische diagnostische Gütekriterien

Zu den klassischen diagnostischen Gütekriterien zählen Sensitivität, Spezifität, positive und negative prädiktive Stärke sowie der Anteil falsch-positiver und falsch-negativer Zuordnungen/Vorhersagen. Diese Kriterien können entweder als Wahrscheinlichkeiten (p)

mit Werten zwischen 0 und 1 (siehe Tabelle 5) oder in Prozentwerten mit Werten zwischen 0% und 100% dargestellt werden (139).

Tab. 5: Definitionen der klassischen diagnostischen Güteindizes zur quantitativen Bestimmung der diagnostischen Güte binärer Merkmale

Güteindex	Definition
Sensitivität	$= p(\text{Kriterium} \mid \text{Erkrankung})$
Spezifität	$= p(\neg \text{Kriterium} \mid \neg \text{Erkrankung})$
positive prädiktive Stärke (PPP)	$= p(\text{Erkrankung} \mid \text{Kriterium})$
negative prädiktive Stärke (NPP)	$= p(\neg \text{Erkrankung} \mid \neg \text{Kriterium})$
Prozentsatz falsch-positiver Vorhersagen (FP)	$= 100 \times \Sigma (\neg \text{Erkrankung} \cap \text{Kriterium}) / N$
Prozentsatz falsch-negativer Vorhersagen (FN)	$= 100 \times \Sigma (\text{Erkrankung} \cap \neg \text{Kriterium}) / N$

p: Wahrscheinlichkeit

Kriterium: Kriterium erfüllt;

Erkrankung: Erkrankung aufgetreten

N: Gesamtstichprobe

\neg Kriterium: Kriterium nicht erfüllt

\neg Erkrankung: Erkrankung nicht aufgetreten

Die einzelnen Kriterien ergeben sich aus den Zellbesetzungen in Kontingenztafeln, d.h. einer 4-Felder-Tafel mit $y_i = \{\text{Erkrankung aufgetreten}; \text{Erkrankung nicht aufgetreten}\}$ und $x_i = \{\text{Kriterium erfüllt}; \text{Kriterium nicht erfüllt}\}$ (siehe Tabelle 5).

Die Sensitivität beschreibt den Anteil der Personen mit erfülltem Kriteriensatz von den Personen mit späterer Entwicklung der Erkrankung bzw. die Wahrscheinlichkeit für das Zutreffen eines Kriteriensatzes bei einer Person mit späterer Erkrankung.

Die Spezifität ermittelt sich umgekehrt als der Anteil der Personen ohne Kriteriensatzerfüllung von den nicht erkrankten Personen bzw. als die Wahrscheinlichkeit für das Nichtzutreffen eines Kriteriensatzes bei einer nicht erkrankten Person.

Die positive prädiktive Stärke (PPP) ist definiert durch den Anteil der erkrankenden Personen von den Personen mit erfülltem Kriteriensatz bzw. als die Wahrscheinlichkeit, mit der eine Person mit dem Kriteriensatz erkrankt und bildet damit die Genauigkeit eines Kriteriensatzes/Symptoms bei der Vorhersage der Erkrankung ab. Die positive prädiktive Stärke ist demnach ein wichtiges Kriterium, um die diagnostische Güte eines Tests zu bestimmen, da die Hauptintention des Anwenders darin liegt, einen späteren Krankheitsausbruch mit einer möglichst hohen Sicherheit voraussagen zu können. Dabei werden auf Einzelitemebene Wahrscheinlichkeiten von mindestens 0,70 bzw. 70% als hoch angesehen (112). Die negative prädiktive Stärke (NPP) bestimmt sich durch den Anteil der nicht erkrankenden Personen an den Personen ohne erfüllten Kriteriensatz bzw. als Wahrscheinlichkeit nicht zu erkranken, wenn der Kriteriensatz nicht erfüllt ist. Der Nachteil von positiver und negativer prädiktiver Stärke liegt jedoch darin, dass sie nicht generalisierbar sind, da sie von der Prävalenz der Erkrankung in der Stichprobe abhängig sind. Nur wenn die Werte aus einer repräsentativen Stichprobe wie etwa der

Normalbevölkerung stammen, können sie ohne Einschränkungen direkt auf Fälle übertragen werden, die nicht zur zugrundeliegenden Stichprobe gehören.

Weitere häufig verwendete Gütekriterien bei binären Merkmalen sind die Prozentsätze falsch-positiver (FP) und falsch-negativer (FN) Vorhersagen. Dabei werden die Personen, bei denen ein Erkrankungsrisiko angenommen wird und die später nicht erkranken als Falsch-Positive bezeichnet und die Personen, bei denen kein Risiko angenommen wurde, die jedoch trotzdem erkranken, als Falsch-Negative (23). Genaugenommen handelt es sich bei diesen beiden Kriterien lediglich um die Beschreibung von Zellenbesetzungen in einer Kontingenztafel anstatt um die Antwort auf die Frage, ob eine Person erkranken wird oder nicht. Es ist jedoch davon auszugehen, dass eine hohe Übereinstimmung zwischen dem Testergebnis (Zugehörigkeit zur Risikogruppen ja/nein) und der späteren klinischen Diagnose (erkrankt ja/nein) und damit eine geringe Anzahl von Falsch-Positiven und Falsch-Negativen einen Test mit einer hohen prognostischen Güte auszeichnet.

V.a. im Bereich der Früherkennung von Psychosen ist die Anzahl falsch-positiv und falsch-negativ eingeschätzter Personen ein wichtiges ethisches Thema. So werden bei falsch-positiv eingeschätzten Personen möglicherweise präventive Interventionen eingesetzt, die evtl. negative gesundheitliche Effekte für den Einzelnen und negative finanzielle Effekte für die Allgemeinheit haben (23). Auf der anderen Seite werden bei falsch-negativ eingeschätzten Personen evtl. dringend benötigte Hilfen verweigert, was ebenso fatale negative Konsequenzen für den Einzelnen und für die Gesellschaft haben kann (siehe Kapitel 1.2.3). Hinsichtlich der finanziellen Aspekte wurde vorgeschlagen (30, 271), die Kosten einer versäumten Behandlung bei falsch-negativ beurteilten Patienten gegen die Kosten einer nicht indizierten Behandlung bei falsch-positiv eingeschätzten Patienten abzuwägen.

Aufgrund ihrer Berechnung anhand der Zellenbesetzungen in einer Kontingenztafel sind die klassischen diagnostischen Gütekriterien voneinander abhängig. So hat ein häufig bei erkrankten Personen auftretendes (d.h. hoch sensitives) Merkmal oft den Nachteil, dass es auch bei später nicht erkrankenden Personen auftritt. So ist z.B. vorstellbar, dass viele später in eine Psychose übergehende Prodromalpatienten unter depressiven Verstimmungen leiden, was jedoch aufgrund der Tatsache, dass viele Prodromalpatienten psychiatrische Diagnosen nach DSM-IV aufweisen (siehe Kapitel 1.2.4.2), auch für viele später nicht an einer Psychose erkrankende Patienten gelten dürfte. Sollte nun ‚Depressivität‘ aufgrund der hohen Sensitivität zur Vorhersage des Übergangs in eine Psychose herangezogen werden, würden sich als Konsequenz viele falsch-positive Einschätzungen ergeben. Nur wenn ein Kriterium ausschließlich in der später erkrankenden Gruppe auftritt und zudem von allen später erkrankenden Personen erfüllt wird, werden optimale Werte für alle klassischen diagnostischen Gütekriterien erzielt. Nur in diesem Fall

gibt es keine falsch-positiven und falsch-negativen Vorhersagen und die Sensitivität, Spezifität, positive und negative prädiktive Stärke besitzen Wahrscheinlichkeiten von 1 bzw. Prozentwerte von 100%.

Die Ansichten, welches der klassischen diagnostischen Gütekriterien das geeignetste zur Beurteilung eines Tests ist, sind uneinheitlich (30): Sackett (228, 229) schlägt vor, für den Ausschluss einer Erkrankung ein hoch sensitives Kriterium und für die Diagnose einer Erkrankung ein hoch spezifisches Kriterium auszuwählen, ohne Berücksichtigung der Prozentsätze falsch-positiver und falsch-negativer Vorhersagen. McNeil und Kollegen (176) raten zur Wahl eines hoch spezifischen Kriteriums bei Erkrankungen, deren Behandlung mit möglicherweise gravierenden Spätfolgen und starken Nebenwirkungen einhergeht und eines hoch sensitiven Kriteriums bei Erkrankungen, die auch bei falsch-positiv diagnostizierten Personen gut verträgliche Behandlungsmöglichkeiten bieten. Sie orientieren sich demnach an den Konsequenzen, die für den Einzelnen aus einer Fehlklassifikation entstehen. Auf den Fall von Prodromalpatienten übertragen würde dies z.B. bedeuten, einen möglichst spezifischen Test zu wählen, wenn der Betroffene eine neuroleptische Behandlung erhalten soll, und einen möglichst sensitiven Test anzuwenden, wenn die Behandlung in einer psychotherapeutischen Intervention besteht.

Da es keine allgemeingültigen Regeln zur fallbezogenen Auswahl des entscheidungsleitenden Gütekriteriums bzw. zu Mindestausprägungen der klassischen Gütekriterien gibt (30, 139), wurden häufig Sensitivität und positive prädiktive Stärke zur Einschätzung der Testgüte und Sensitivität und Spezifität zur Beurteilung von Einzelsymptomen bzw. –kriterien ausgewählt. Während der Vorteil von Sensitivität und Spezifität darin liegt, dass sie über Fallstudien mit Kontrollgruppen geschätzt werden können und damit kostengünstig sind (148) und außerdem – im Gegensatz zur positiven und negativen prädiktiven Stärke – nicht von der Prävalenz der Erkrankung in der Stichprobe abhängen, weisen sie jedoch auch Nachteile auf. Begg und Greenes (22) wiesen darauf hin, dass durch die Auswahl der nachzuuntersuchenden Fälle (Verifizierungs-Bias), die evtl. willkürliche Dichotomisierung der abhängigen Variablen 'Erkrankung' sowie die Stichprobenauswahl (Überweisungs-Bias) Probleme entstehen könnten. Weiterhin ermöglichen Sensitivität und Spezifität nur dann eine eindeutige Entscheidung zwischen zwei Merkmalen, wenn die Werte in einem der beiden Parameter in beiden Merkmalen identisch sind. So wird bei gleicher Sensitivität das spezifischere und bei gleicher Spezifität das sensitivere Merkmal eine bessere Diagnose gewährleisten. Wenn jedoch die Werte für Sensitivität und Spezifität in beiden Merkmalen unterschiedlich ausgeprägt sind – was meistens der Fall sein dürfte – kann die diagnostische Güte besser anhand von Likelihood Ratios eingeschätzt werden (30, 234).

1.3.1.2 Diagnostische Likelihood Ratios

Aufgrund der Tatsache, dass es keine allgemeingültigen Regeln zur fallbezogenen Auswahl des entscheidungsleitenden Gütekriteriums bzw. zu Mindestausprägungen der klassischen Gütekriterien gibt, wurde vorgeschlagen, die positive und negative Vorhersagekraft eines Tests über die entsprechenden diagnostischen Likelihood Ratios (LR; positive Likelihood Ratio = PLR oder LR+, negative Likelihood Ratio = NLR oder LR-) zu bestimmen. Diese sind unabhängig von der Prävalenz der Erkrankung in der Stichprobe, erlauben eine Berücksichtigung unterschiedlicher Wahrscheinlichkeiten einer Erkrankung, wägen Sensitivität und Spezifität gegeneinander ab und sind folgendermaßen definiert (139, 148, 230):

PLR	=	Sensitivität/(1-Spezifität) = $p(\text{Kriterium} \text{Erkrankung})/p(\text{Kriterium} \neg \text{Erkrankung})$
NLR	=	(1-Sensitivität)/Spezifität = $p(\neg \text{Kriterium} \text{Erkrankung})/p(\neg \text{Kriterium} \neg \text{Erkrankung})$
Kriterium:	Kriteriensatz erfüllt	\neg Kriterium: Kriteriensatz nicht erfüllt
Erkrankung:	Erkrankung aufgetreten	\neg Erkrankung: Erkrankung nicht aufgetreten

Ein Test mit einer $PLR > 1$ besitzt eine bessere Einschussfähigkeit der Erkrankung, wobei der Wert den Faktor angibt, um den sich die Erkrankungswahrscheinlichkeit bei einem positiven Testergebnis multipliziert. Eine $NLR < 1$ kennzeichnet dagegen einen Test mit besserer Ausschlussfähigkeit, wobei der Wert den Betrag angibt, um den sich die Erkrankungswahrscheinlichkeit im Vergleich zu seiner Erkrankungswahrscheinlichkeit vor Kenntnis des Testresultats reduziert (30, 148). Weisen die Likelihood Ratios einen Wert von 1 auf, ergibt sich aus der Kenntnis des Testergebnisses keine zusätzliche Information über die Erkrankungswahrscheinlichkeit (148). Problematisch wird es bei der Berechnung von positiven Likelihood Ratios jedoch, wenn das Kriterium in der nicht erkrankten Gruppe niemals aufgetreten ist, die Spezifität also gleich 1 bzw. 100% ist. In diesem Fall käme es nämlich zu einer unzulässigen Division durch Null. Die Lösung dieses Problems besteht darin, die 1 in der Spezifität durch einen Wert zu ersetzen, der sich 1 annähert (z.B. 0,999). In diesem Fall strebt die positive Likelihood Ratio dann gegen positiv unendlich. Beim Vergleich der diagnostischen Likelihood Ratios mit den Standardmessungen Sensitivität und Spezifität kann festgestellt werden, dass zwar beide Methoden die Unabhängigkeit von der Prävalenz der Erkrankung in der Stichprobe gemeinsam haben, jedoch nur die Likelihood Ratios einen direkten Bezug zu dem Prädiktionswert eines Tests besitzen. Sie sind somit leichter zu interpretieren und stellen eine gute Alternative bzw. Ergänzung zu Sensitivität und Spezifität dar (148).

Für somatische Erkrankungen wurden 1994 von Jaeschke und Mitarbeitern (114) untenstehende Leitlinien zur Beurteilung von Likelihood Ratios vorgeschlagen, die auch für

psychiatrische Erkrankungen Anwendung finden können. Dabei ist jedoch zu bedenken, dass letztere häufig weniger eindeutig definiert sind als somatische Erkrankungen (239):

positive Likelihood Ratio 1-2:	zeigt geringe (selten wichtige) Veränderungen in der 'Vortestwahrscheinlichkeit', der angenommenen Erkrankungs Wahrscheinlichkeit vor Kenntnis des Testergebnisses (engl.: pre-test probability), an
positive Likelihood Ratio 2-5:	zeigt geringe (aber teils wichtige) Veränderungen in der Vortestwahrscheinlichkeit an
positive Likelihood Ratio 5-10:	zeigt mittlere Veränderungen in der Vortestwahrscheinlichkeit an
positive Likelihood Ratio ≥ 10 :	zeigt beträchtliche und häufig eindeutige Veränderungen in der Vortestwahrscheinlichkeit an
negative Likelihood Ratio $\geq 0,5$:	zeigt geringe (aber selten wichtige) Veränderungen in der Vortestwahrscheinlichkeit an
negative Likelihood Ratio 0,2-0,5:	zeigt geringe (aber teils wichtige) Veränderungen in der Vortestwahrscheinlichkeit an
negative Likelihood Ratio 0,1-0,2:	zeigt mittlere Veränderungen in der Vortestwahrscheinlichkeit an
negative Likelihood Ratio $\leq 0,1$:	zeigt beträchtliche und häufig eindeutige Veränderungen in der Vortestwahrscheinlichkeit an

Während bei einer positiven Likelihood Ratio Werte zwischen 1 und 2 nur auf eine geringe (jedoch in einigen Fällen relevante) diagnostische Evidenz hindeuten, wird eine hohe diagnostische Evidenz ab einem Wert von 5 angenommen (Beurteilungsrichtlinien für somatische Erkrankungen von Jaeschke et al.; 114).

1.3.1.3 Odds Ratio und Relatives Risiko

Die Odds Ratio (OR) ist folgendermaßen definiert (139):

$OR = \frac{\text{Sensitivität} \times \text{Spezifität}}{[1 - \text{Sensitivität}] \times [1 - \text{Spezifität}]}$
--

Die Odds Ratio beschreibt die Quote des Risikofaktors unter den Erkrankten relativ zur Quote des Risikofaktors unter den Gesunden, wobei die Quote des Risikofaktors durch das Verhältnis der Anzahl der Risikopersonen zur Anzahl der Nicht-Risikopersonen definiert ist (142). Die OR gibt demnach das Verhältnis der Verhältnisse a) von Kranken mit Risikofaktor zu Kranken ohne Risikofaktor und b) Gesunden mit Risikofaktor zu Gesunden ohne Risikofaktor an und ermöglicht somit die Aussage ‚In der Gruppe mit Risikofaktor gibt es x-mal so viele Kranke wie in der Gruppe ohne Risikofaktor‘. Die Odds Ratio kann ebenso wie die Likelihood Ratios unterschiedliche Wahrscheinlichkeiten einer Erkrankung

berücksichtigen. Ein Test mit einer $OR > 1$ besitzt eine bessere Einschlussfähigkeit der Erkrankung, wobei der Wert den Faktor angibt, um den sich die Erkrankungswahrscheinlichkeit bei einem positiven Testergebnis multipliziert. Ein Wert von 1 bedeutet demnach, dass das Erkrankungsrisiko in der Gruppe mit und ohne Risikofaktor gleich hoch ist und der Risikofaktor keinen Zusammenhang mit einer späteren Erkrankung aufweist. Odds Ratios haben den Nachteil, dass sie nicht unabhängig von der Prävalenz der Erkrankung in der Stichprobe sind, sodass es durch eine starke Gewichtung des höchsten Wertes für Sensitivität bzw. Spezifität im Gegensatz zur Likelihood Ratio v.a. bei einer sehr hohen oder sehr niedrigen Erkrankungswahrscheinlichkeit schnell zu einer Überschätzung des Beitrags kommt, den ein Faktor bei der Risikoabschätzung liefern kann. Weiterhin ist es als nachteilig zu bewerten, dass nicht erkennbar ist, welcher Kennwert (Sensitivität oder Spezifität) im jeweiligen Fall besonders stark gewichtet wurde (139). Es besteht bei der Verwendung von Odds Ratios demnach die Gefahr, das Erkrankungsrisiko zu überschätzen. Ein weiteres Problem besteht – vergleichbar mit der positiven Likelihood Ratio – dann, wenn das Kriterium in der nicht erkrankten Gruppe niemals aufgetreten ist, die Spezifität also gleich 1 bzw. 100% ist und wenn das Kriterium in der erkrankten Gruppe immer aufgetreten ist, die Sensitivität also gleich 1 bzw. 100% ist. In diesen Fällen käme es zu einer unzulässigen Division durch Null. Die Lösung dieses Problems besteht wie bei der Likelihood Ratio darin, die 1 durch einen Wert zu ersetzen, der sich 1 annähert (z.B. 0,999). In diesem Fall strebt die Odds Ratio – vergleichbar mit der Likelihood Ratio, nur schneller - gegen positiv unendlich. Eine Leitlinie zur Beurteilung wie für die Likelihood Ratios existiert für die Odds Ratios nicht. Nach Kraemer (139) ist jedoch eine $OR > 3$ beachtenswert.

Das Relative Risiko (RR) ist mit der Odds Ratio verwandt. Nach Sauerbrei und Blettner (232) kann die Odds Ratio als eine Hilfskonstruktion für das Relative Risiko betrachtet werden. Das RR gibt das Erkrankungsrisiko von Risikopersonen zu Nicht-Risikopersonen an und beschreibt die Wahrscheinlichkeit, eher mit einem bestimmten Risikofaktor zu erkranken als ohne bzw. stellt das Verhältnis des Risikos mit Risikofaktor zu erkranken und des Risikos bei fehlendem Risikofaktor zu erkranken dar und ermöglicht die Aussage ‚Mit Risikofaktor ist es x-mal so wahrscheinlich zu erkranken wie ohne Risikofaktor‘. Demnach wird die Inzidenz (d.h. die Anzahl neuer Krankheitsfälle, die in einem bestimmten Zeitraum auftreten, bezogen auf die Bevölkerung mit gleichem Erkrankungsrisiko) der Risikopersonen gegen die Inzidenz der Nicht-Risikopersonen abgewogen.

Das Relative Risiko kann Werte zwischen 0 und Unendlich annehmen, wobei ein Wert von 1 wie bei der Odds Ratio bedeutet, dass das Erkrankungsrisiko in der Gruppe mit und ohne Risikofaktor gleich hoch ist und der Risikofaktor demnach keinen Zusammenhang mit einer späteren Erkrankung aufweist. Ist der Wert größer als 1, ist von einem positiven Zusammenhang zwischen Risikofaktor und Erkrankung auszugehen. Ist der Wert kleiner als

1, hat der angenommene Risikofaktor einen schützenden Einfluss und ist somit ein protektiver Faktor. Ebenso wie bei der Odds Ratio besteht ein Nachteil des Relativen Risikos darin, dass es nicht unabhängig von der Prävalenz der Erkrankung in der Stichprobe ist. Gerade bei seltenen Erkrankungen kann dies zu einer Überschätzung der Erkrankungswahrscheinlichkeit bei Risikopersonen führen. Ein weiterer Nachteil des Relativen Risikos ist zudem darin begründet, dass es nur in prospektiven Studien berechnet werden kann. In Studiendesigns, bei denen die Anzahl der Erkrankten fest vorgegeben ist, wie z.B. bei retrospektiven Studien, ist die Verwendung des RR im Gegensatz zur Odds Ratio nicht zulässig, da hier keine für die Ermittlung des RR benötigte Inzidenzrate berechnet werden kann (142, 232). Bei Erkrankungen mit geringen Prävalenzen sind Odds Ratio und Relatives Risiko ähnlich ausgeprägt. Ist die Erkrankungswahrscheinlichkeit jedoch hoch, so können sich Odds Ratio und Relatives Risiko deutlich unterscheiden. Dann fällt die Odds Ratio deutlich höher aus als das Relative Risiko. Die OR neigt in diesen Fällen demnach mehr dazu, die Erkrankungswahrscheinlichkeit zu überschätzen als das RR.

1.3.2 Prädiktive Güte der Prodromkriterien

Während es viele Studien gibt, die sich mit den Übergangsraten in eine Psychose von Personen befassen, die ein mehr oder weniger stark ausgeprägtes Psychoserisiko besitzen (siehe Kapitel 1.2.4.2.1.1 – 1.2.4.2.1.4), liegen deutlich weniger Studien vor, die sich mit der prädiktiven Güte der bereits etablierten Prodromkriterien beschäftigen. Dies ist v.a. darauf zurückzuführen, dass zur Bestimmung der prädiktiven Güte auch Personen in die Untersuchung eingehen müssen, die das zu untersuchende Prodromalkriterium nicht erfüllen. Da sich viele Untersuchungen jedoch lediglich auf symptomatische Personen beziehen, ist in diesen Fällen keine vollständige Abschätzung der prädiktiven Güte des Kriteriums möglich.

Im Rahmen von Untersuchungen, die sich ausschließlich auf anhand der gängigen Kriterien als prodromal eingestufte Personen beziehen, können jedoch weitere Faktoren identifiziert werden, die innerhalb der bereits als Risikopersonen angenommenen Gruppe das Übergangrisiko erhöhen. In diesen Fällen würden solche Personen in einer Kontingenztafel als ‚asymptomatisch‘ gelten, die zwar anhand der gängigen Kriterien als prodromal eingestuft wurden, jedoch die weiterführenden Risikofaktoren nicht erfüllen. Durch dieses Studiendesign kann dann die prädiktive Güte der innerhalb der bereits definierten Risikopopulation erhobenen weiterführenden Risikofaktoren berechnet werden.

Neben Studien, die sich mit der prädiktiven Güte der bereits etablierten Prodromalkriterien befassen, sollen daher an dieser Stelle auch Studien vorgestellt werden, die innerhalb von Risikopopulationen die prädiktive Güte weiterführender Risikofaktoren untersuchen.

1.3.2.1 Die UHR-Kriterien

Von der Melbourner Arbeitsgruppe um A. Yung wurden diverse Studien zur prädiktiven Güte der UHR-Kriterien publiziert. In einer Untersuchung (287), in die insgesamt 49 Personen eingeschlossen wurden, die entweder eine genetische Belastung, eine schizotypische Persönlichkeitsstörung, APS oder BLIPS aufwiesen, erwiesen sich die Faktoren ‚lange Dauer der Prodromalsymptome‘, niedriger GAF-Score, erhöhte Werte in der gesamten BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale nach McGorry et al.; 169), erhöhte Werte in der ‚psychotic subscale‘ der BPRS sowie erhöhte Werte in den Bereichen Depression (HRSD, Hamilton Rating Scale for Depression; 93) und Desorganisation (SANS, Scale for the Assessment of Negative Symptoms, Subskala ‚Aufmerksamkeit‘; 4) als besonders gute Prädiktoren für den Übergang in eine Psychose. Wurde zur Psychoseprädiktion das Kriterium angelegt, dass mindestens vier dieser Faktoren erfüllt sein müssen, so konnte nach 12 Monaten eine Sensitivität von 65%, Spezifität von 92%, eine positive Likelihoodratio von 8,13, eine negative Likelihoodratio von 0,38, eine positive prädiktive Stärke von 87% und eine negative prädiktive Stärke von 77% erreicht werden (287). In eine weitere Studie (288) wurden 104 Personen eingeschlossen, die das State-Trait-Kriterium der UHR-Kriterien und/oder APS aufwiesen. Bei den Studienteilnehmern, die sowohl eine genetische Belastung als auch APS aufwiesen, ergaben sich bzgl. der Psychoseprädiktion eine Sensitivität von 31%, Spezifität von 93%, eine positive Likelihoodratio von 4,4, eine negative Likelihoodratio von 0,70, eine positive prädiktive Stärke von 69% und eine negative prädiktive Stärke von 72%. Auch in dieser Studie erwiesen sich ein niedriges Funktionsniveau, eine lange Dauer der Prodromalsymptome, depressive Symptome sowie reduzierte Aufmerksamkeit als gute Prädiktoren für den Übergang in eine Psychose. Wurde mindestens einer dieser Faktoren erfüllt, so ergaben sich nach 12 Monaten eine Sensitivität von 60%, Spezifität von 93%, eine positive Likelihoodratio von 8,1, eine negative Likelihoodratio von 0,40, eine positive prädiktive Stärke von 81% und eine negative prädiktive Stärke von 82%. In einer weiteren Studie von Yung et al. (289) zeigten sich in einer Stichprobe von 150 in der Melbourner PACE-Klinik vorstellig gewordenen Personen bei 43 Prodromalkriterien nach dem ‚ultra high risk‘ (UHR) Ansatz, bei 107 hingegen nicht. Nach 6 Monaten hatten 5 der UHR-Probanden und ein zuvor nicht als prodromal eingestufte Proband eine psychotische Erkrankung entwickelt, so dass sich hinsichtlich der gemeinsamen prädiktiven Güte der drei UHR-Kriterien (APS, BLIPS, State-Trait) über einen Halbjahreszeitraum folgende Werte ergaben: Sensitivität 83%, Spezifität 74%, positive Likelihood Ratio=3,19, negative Likelihood Ratio=0,23, positive prädiktive Stärke 12%, negative prädiktive Stärke 99%. Im Jahr 2006 konnten von Yung und Kollegen (290) insgesamt 292 Personen untersucht werden, von denen 119 die UHR-Kriterien erfüllten. Von diesen symptomatischen Probanden entwickelten 12 innerhalb von 6 Monaten eine psychotische Erkrankung, während dies nur

für eine der Personen zutraf, die die UHR-Kriterien nicht erfüllten. Für die UHR-Kriterien ergaben sich damit eine Sensitivität von 92%, eine Spezifität von 62%, eine positive Likelihoodratio von 2,40, eine negative Likelihoodratio von 0,10, eine positive prädiktive Stärke von 10% und eine negative prädiktive Stärke von 99%. Die Übergangsrate derselben Stichprobe konnte nach 24 Monaten erneut bestimmt werden (291). Daraus ergaben sich, verglichen mit der Erhebung nach 6 Monaten, fast identische Werte der prädiktiven Güte: Sensitivität 91%, Spezifität 63%, positive Likelihood Ratio=2,50, negative Likelihood Ratio=0,10, positive prädiktive Stärke 16%, negative prädiktive Stärke 99%. In einer Studie von Nelson und Yung (193) wurde die prädiktive Güte des klinischen Urteils von in der Früherkennung erfahrenen Psychologen untersucht. Hierbei sollte bei 168 bereits als UHR-Patienten klassifizierten Personen nach einem einstündigen Erstkontakt, in dem aktuell vorhandene Symptome und ihr Verlauf erhoben sowie Informationen zur PACE-Klinik und der vorhandenen Symptomatik gegeben wurden, von den Psychologen eingeschätzt werden, ob der Patient in den nächsten 12 Monaten eine Psychose entwickeln würde. Das klinische Urteil wies folgende Gütekriterien auf: Sensitivität 80%, Spezifität 84%, positive Likelihood Ratio=5,00, negative Likelihood Ratio=0,24, positive prädiktive Stärke 32%, negative prädiktive Stärke 98%. Die aktuellste Untersuchung der Melbournier Gruppe zur prädiktiven Güte (194) beinhaltet die Daten von insgesamt 311 Personen, die sich zwischen 1993 und 2006 in der PACE-Klinik vorstellten, die UHR-Kriterien erfüllten und bis zu 15 Jahre nach dem Erstkontakt erneut zu ihrer Symptomatik befragt werden konnten. Die Faktoren, die den Übergang in eine Psychose am besten vorhersagen konnten, waren ein niedriges Funktionsniveau (GAF-Score < 44) und eine lange Dauer der Prodromalsymptome (Dauer > 738 Tage). Das Vorhandensein von einem oder beiden Faktoren wies 5 Jahre nach der Erstbefragung eine Sensitivität von 45%, eine Spezifität von 88%, eine positive Likelihoodratio von 3,75, eine negative Likelihoodratio von 0,63, eine positive prädiktive Stärke von 72% und eine negative prädiktive Stärke von 69% auf.

Im Rahmen der North American Prodrome Longitudinal Study (NAPLS) verglichen Woods und Mitarbeiter (282) 377 UHR-Patienten nach 30 Monaten hinsichtlich des Übergangs in eine Psychose mit einer Gruppe von Personen, die sich aus einer asymptomatischen Kontrollgruppe, nicht-prodromalen hilfesuchenden Personen, Personen mit einem genetischen Risiko für Schizophrenie und Personen mit einer schizotypischen Persönlichkeitsstörung zusammensetzte. Hierbei ergaben sich für die UHR-Kriterien eine Sensitivität von 89%, eine Spezifität von 60%, eine positive Likelihoodratio von 2,20 und eine negative Likelihoodratio von 0,20. Ebenfalls im Rahmen der NAPLS-Studie konnten Cannon und Mitarbeiter (39) 291 UHR-Patienten nach 30 Monaten erneut hinsichtlich ihrer Symptomatik befragen. Dabei ergab sich ein 5-Faktoren-Modell, das den Übergang in eine Psychose am besten vorhersagen konnte. Dieses bestand aus folgenden Faktoren:

genetisches Risiko für die Entwicklung einer Schizophrenie mit kürzlicher Verminderung des Funktionsniveaus, erhöhte Werte im Bereich ‚Ungewöhnliche Denkinhalte‘ (erhoben mit der SIPS), erhöhte Werte im Bereich ‚Misstrauen/Paranoide Ideen‘ (erhoben mit der SIPS), deutliche soziale Beeinträchtigung, Substanzmissbrauch in der Vorgeschichte. Zur Festlegung der besten Kombinationen der Faktoren, wurde von Cannon und Mitarbeitern das Gütekriterium der positiven prädiktiven Stärke ausgewählt. Wurden 2 der Faktoren kombiniert, ergab sich bei einer Sensitivität von 38%, einer Spezifität von 85%, einer positiven Likelihoodratio von 2,53 und einer negativen Likelihoodratio von 0,73, die höchste positive prädiktive Stärke von 69%. Bei der Kombination von 3 Faktoren ergab sich bei einer Sensitivität von 30%, einer Spezifität von 90%, einer positiven Likelihoodratio von 3,00 und einer negativen Likelihoodratio von 0,78, die höchste positive prädiktive Stärke von 81%. Wurden 4 der Faktoren kombiniert, ergab sich bei einer Sensitivität von 28%, einer Spezifität von 92%, einer positiven Likelihoodratio von 3,50 und einer negativen Likelihoodratio von 0,78, die höchste positive prädiktive Stärke von 81%. Bei der Kombination aller 5 Faktoren ergaben sich bei einer extrem geringen Sensitivität von 8% eine Spezifität von 98%, eine positive Likelihoodratio von 4,00, eine negative Likelihoodratio von 0,90 und eine positive prädiktive Stärke von 79%. Das aus der NAPLS-Studie hervorgegangene 5-Faktoren-Modell wurde von der Melbournier Arbeitsgruppe (258) an einer unabhängigen Kohorte von 104 UHR-Patienten aus der PACE-Klinik in einem Katamneseintervall von 28 Monaten getestet. Hier zeigten sich lediglich 3 der 5 Faktoren zur Psychoseprädiktion geeignet: erhöhte Werte im Bereich ‚Ungewöhnliche Denkinhalte‘, soziale Beeinträchtigung sowie genetisches Risiko für die Entwicklung einer Schizophrenie mit kürzlicher Verminderung des Funktionsniveaus. Wurden mindestens 2 dieser Faktoren miteinander kombiniert, so ergab sich eine Sensitivität von 37%, eine Spezifität von 87%, eine positive Likelihoodratio von 2,85, eine negative Likelihoodratio von 0,72, eine positive prädiktive Stärke von 65% und eine negative prädiktive Stärke von 68%.

Neben den bisher beschriebenen Studien der Melbournier Arbeitsgruppe und des NAPLS-Konsortiums existieren noch weitere Arbeiten zur prädiktiven Güte der UHR-Kriterien. Im Rahmen der Entwicklung der SIPS/SOPS durch die PRIME (Prevention through Risk Identification, Management and Education)-Gruppe an der Yale University (185) wurden 34 Personen unter Verwendung der SIPS/SOPS hinsichtlich des Vorliegens der UHR-Kriterien untersucht, wobei 14 Personen als prodromal eingeschätzt wurden. Alle 34 Studienteilnehmer wurden nach 6, 12, 18 und 24 Monaten erneut hinsichtlich des Übergangs in eine manifeste Psychose untersucht. Nach 24 Monaten ergaben sich folgende Werte: Sensitivität: 100%, Spezifität: 73%, positive Likelihoodratio: 3,70, negative Likelihoodratio: 0,00, positive prädiktive Stärke: 67%. In einer weiteren Studie aus den USA (149) konnten im RAP (Recognition and Prevention)-Programm am Zucker Hillside Hospital in New York

insgesamt 34 Patienten, die aufgrund ihrer Bewertung mit der SIPS/SOPS APS aufwiesen, nach durchschnittlich 24 Monaten erneut zu ihrer Symptomatik befragt werden. Bei den Patienten, die in der Baseline-Befragung mit der SIPS/SOPS in der Positiv-Skala mindestens einen Wert von 15 aufwiesen, zeigten sich folgende Werte: Sensitivität: 67%, Spezifität: 100%, positive Likelihoodratio: 67,00 (bei Annahme einer Spezifität von 99%, da ansonsten die PLR aufgrund einer Division durch 0 nicht berechnet werden kann), negative Likelihoodratio: 0,33, positive prädiktive Stärke: 100%, negative prädiktive Stärke 89%. Für die Patienten, die bei mindestens einem Positiv-Item einen Wert von 5 aufwiesen, ergaben sich eine Sensitivität von 78%, eine Spezifität von 76%, eine positive Likelihoodratio von 3,3, eine negative Likelihoodratio von 0,3, eine positive prädiktive Stärke von 54% und eine negative prädiktive Stärke von 90%. In einer australischen Studie (161) konnten 74 UHR-Patienten, die sich im PAS (Psychological Assistance Service) of Hunter Mental Health in New South Wales vorgestellt hatten, nach durchschnittlich 26 Monaten erneut zu ihrer Symptomatik befragt werden. Dabei zeigte sich, dass zum einen das Vorliegen von schizotypischen Persönlichkeitsmerkmalen (erhoben mit der Schizotypal Personality Disorder Subskala der International Personality Disorder Examination, IPDE; 155) den Übergang in eine Psychose vorhersagen konnte: Sensitivität 76%, Spezifität 76%, positive Likelihoodratio 3,2, negative Likelihoodratio 0,3. Weiterhin zeigte sich ein 5-Faktoren-Modell als prädiktiv für den Übergang in eine Psychose. Dieses beinhaltete Ungewöhnliche Denkinhalte/Magisches Denken, deutliche Beeinträchtigung in der Erfüllung sozialer Rollen, flacher/inadäquater Affekt, akustische Halluzinationen und Anhedonie/Ungeselligkeit und erreichte folgende Werte: Sensitivität 84%, Spezifität 86%, positive Likelihoodratio 6,0, negative Likelihoodratio 0,2. Die Arbeitsgruppe um A. Riecher-Rössler vom FEPSY (Früherkennung von Psychosen)-Früherkennungszentrum an der psychiatrischen Abteilung der Universitätsklinik in Basel konnten 53 UHR-Patienten durchschnittlich 5,4 Jahre bezüglich des Verlaufs ihrer Symptomatik beobachten (219). In ihrer Stichprobe zeigte sich ein 3-Faktoren-Modell, bestehend aus Misstrauen, Anhedonie/Ungeselligkeit und verminderter Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, als prädiktiv für den Übergang in eine Psychose. Für das Modell ergaben sich folgende Gütekriterien: Sensitivität 83%, Spezifität 79%, positive Likelihoodratio 3,95, negative Likelihoodratio 0,2. Tandon und Mitarbeiter (255) konnten im Western Psychiatric Institute and Clinic in Pittsburgh eine Gruppe von 97 erst- und zweitgradigen Angehörigen von Patienten mit schizophrenen und schizoaffektiven Erkrankungen über 2 Jahre hinsichtlich ihrer Psychopathologie beobachten. Zu Beginn der Untersuchung wurden die Studienteilnehmer in Abhängigkeit davon, ob zusätzlich zum genetischen Risiko weitere Hinweise auf ein erhöhtes Psychoserisiko vorlagen, in zwei Untergruppen unterteilt. Die zusätzliche ‚psychosis proneness‘ wurde durch die positive und desorganisierte Subskala der SIPS/SOPS sowie die Subskalen

‚Wahrnehmungsabweichungen‘ und ‚Magisches Denken‘ der Wisconsin Schizotypy Scales (44) erhoben. Wurden in mindestens 2 dieser Skalen erhöhte Werte festgestellt, wurde von einer zusätzlichen ‚psychosis proneness‘ ausgegangen. Die Kombination von genetischem Risiko und ‚psychosis proneness‘ erreichte folgende Werte der prädiktiven Güte: Sensitivität 91%, Spezifität 92%, positive Likelihoodratio 11,4, negative Likelihoodratio 0,10, positive prädiktive Stärke 59%, negative prädiktive Stärke 99%. Ebenfalls in Pittsburgh konnten Shah und Mitarbeiter (245) 96 erst- und zweitgradige Angehörige von Patienten mit schizophrenen und schizoaffektiven Erkrankungen über durchschnittlich 2,4 Jahre hinsichtlich der Entwicklung einer psychotischen Erkrankung untersuchen. Aus den Daten entwickelten sie ein Strukturgleichungsmodell zur Psychoseprädiktion. In diesem Modell zeigten sich erhöhte Werte im Bereich der Schizotypie (erhoben anhand der Subskalen ‚Magisches Denken‘, ‚Soziale Anhedonie‘ und ‚Wahrnehmungsabweichungen‘ der Wisconsin Schizotypy Scales; 44) als direkt prädiktiv für einen Übergang in eine Psychose. Als indirekt prädiktiv erwiesen sich frühe Risikofaktoren (genetisches Risiko, Geburtskomplikationen, Cannabismissbrauch bzw. –abhängigkeit, Inanspruchnahme von Einrichtungen der Kinderfürsorge sowie eine Herausnahme des Kindes aus der Kernfamilie für länger als 6 Monate) sowie kognitive Beeinträchtigungen in den Bereichen IQ, verbale Flüssigkeit sowie in den exekutiven Funktionen. Das Strukturgleichungsmodell erreichte eine Sensitivität von 17%, eine Spezifität von 99%, eine positive Likelihoodratio von 17,00, eine negative Likelihoodratio von 0,84, eine positive prädiktive Stärke von 67% und eine negative prädiktive Stärke von 89%.

1.3.2.2 Die Basissymptom-Kriterien

Im Gegensatz zu den UHR-Kriterien liegen in diesem Bereich nur relativ wenige Studien zur prädiktiven Güte vor. Im Rahmen der European Prediction of Psychosis Study (EPOS) beschäftigten sich Ruhrmann und Mitarbeiter (227) mit der prädiktiven Güte der UHR-Kriterien und des Basissymptom-Kriteriensatzes COGDIS. Die insgesamt 183 Studienteilnehmer, deren psychopathologischer Zustand nach der Follow-up-Periode von 18 Monaten bekannt war, konnten in 3 Gruppen eingeteilt werden: nur UHR-Kriterien erfüllt, nur COGDIS-Kriterien erfüllt, sowohl UHR- als auch COGDIS-Kriterien erfüllt. Für die Gruppe, die nur die UHR-Kriterien erfüllte, ergaben sich folgende Gütekriterien: Sensitivität 30%, Spezifität 67%, positive Likelihoodratio 0,90, negative Likelihoodratio 1,10, positive prädiktive Stärke 19%, negative prädiktive Stärke 79%. Für die Gruppe, die nur die COGDIS-Kriterien erfüllte, ergaben sich folgende Gütekriterien: Sensitivität 3%, Spezifität 88%, positive Likelihoodratio 0,20, negative Likelihoodratio 1,00, positive prädiktive Stärke 6%, negative prädiktive Stärke 78%. Für die Gruppe, die sowohl die UHR- als auch die COGDIS-Kriterien erfüllte, ergaben sich folgende Gütekriterien: Sensitivität 68%, Spezifität 46%, positive Likelihoodratio 1,20, negative Likelihoodratio 0,70, positive prädiktive Stärke 24%, negative

prädiktive Stärke 85%. In einem zweiten Schritt wurde ein Vorhersagemodell entwickelt, in dessen Gleichung die Variablen ‚Positive Symptome‘, ‚Bizarres Denken‘, ‚Schlafstörungen‘, ‚Schizotypische Persönlichkeitszüge‘, ‚Funktionsniveau im letzten Jahr‘ sowie ‚Anzahl der Ausbildungsjahre‘ eingingen. Das Vorhersagemodell erreichte eine Sensitivität von 42%, eine Spezifität von 98%, eine positive Likelihoodratio von 19,9, eine negative Likelihoodratio von 0,60, eine positive prädiktive Stärke von 83% und eine negative prädiktive Stärke von 87% und war der Vorhersageleistung der originalen Kriteriensätze damit deutlich überlegen. Wurden in die Analysen nur Patienten einbezogen, die keine Psychopharmaka einnahmen, so konnte die prognostische Leistung des Vorhersagemodells noch weiter gesteigert werden auf eine Sensitivität von 40%, eine Spezifität von 99%, eine positive Likelihoodratio von 28,8, eine negative Likelihoodratio von 0,61, eine positive prädiktive Stärke von 80% und eine negative prädiktive Stärke von 92%.

Im Rahmen der Cologne Early Recognition (CER) Studie (132), einer prospektiven Studie zur Vorhersagevalidität von Basissymptomen für schizophrene Störungen in einer wegen psychischer Beschwerden Hilfe suchenden Stichprobe, konnten insgesamt 160 Personen nach durchschnittlich 9,6 Jahren erneut zu ihrer Symptomatik befragt werden. Die CER-Studie stellt damit die weltweit erste abgeschlossene prospektive Früherkennungsstudie dar. 110 der Probanden wiesen zum Zeitpunkt des Erstgesprächs mindestens eines von 66 Items der verkürzten BSABS-Version (Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms; 76; siehe Kapitel 1.2.4.2.1.3) auf, während die restlichen 50 Personen keine Prodromalsymptome aufwiesen. Am Ende des Katamneseintervalls waren insgesamt 79 Personen in eine Psychose übergegangen. Von diesen waren 77 in der Erstuntersuchung bereits als prodromal eingeschätzt worden. Für die prädiktive Güte der BSABS-Kriterien ergaben sich damit folgende Werte: Sensitivität 98%, Spezifität 59%, positive Likelihoodratio 2,40, negative Likelihoodratio 0,03, positive prädiktive Stärke 70%, negative prädiktive Stärke 96%. Ein Satz von zehn kognitiv-perzeptiven Störungen der 66 BSABS-Symptome zeigte sich mit einer Sensitivität von mindestens 25% und einer positiven prädiktiven Stärke von mindestens 70% als besonders prädiktiv. Diese wurden zum COPER-Kriteriensatz zusammengefasst (siehe Kapitel 1.2.4.2.1.3.1). Eine detaillierte Aufstellung der zehn COPER-Kriterien sowie ihrer Güteindizes findet sich in der folgenden Tabelle 6.

Tab. 6: Diagnostische Güteindizes der BSABS-Einzelitems mit einer Sensitivität von mindestens 0,25 und einer positiven prädiktiven Stärke von mindestens 0,70 (132)

BSABS-Item-Nr., Basissymptom	Sensitivität	Spezifität	PPP	NPP	LR+	LR-	OR	falsch- positive Vorhersagen	falsch- negative Vorhersagen
A.1.1, Gedankeninterferenz	0,42	0,91	0,83	0,62	4,67	0,64	7,32	4,4%	28,8%
C.1.2, Zwangähnliches Perseverieren	0,32	0,88	0,71	0,57	2,67	0,77	3,45	6,3%	33,8%
C.1.3, Gedankendrängen, -jagen	0,38	0,96	0,91	0,62	9,50	0,65	14,7	1,9%	30,6%
C.1.4, Gedankenblockierung	0,34	0,86	0,71	0,57	2,43	0,77	3,16	6,9%	32,5%
C.1.6, Störung der rezeptiven Sprache	0,39	0,91	0,82	0,61	4,33	0,67	6,46	4,4%	30,0%
C.1.15, Störung der Diskriminierung von Vorstellungen und Wahrnehmungen, von Phantasie- und Erinnerungsvorstellungen	0,27	0,95	0,84	0,57	5,40	0,77	7,03	2,5%	36,3%
C.1.17, Subjektzentrismus	0,39	0,89	0,78	0,60	3,55	0,69	5,17	5,6%	30,0%
C.2.11, Derealisation	0,28	0,90	0,73	0,56	2,80	0,80	3,50	5,0%	35,6%
C.2. 1/2/3, optische Wahrnehmungsstörungen	0,46	0,85	0,75	0,62	3,07	0,64	4,83	7,5%	26,9%
C.2. 4/5, akustische Wahrnehmungsstörungen	0,29	0,89	0,72	0,53	2,64	0,80	3,30	5,6%	35,0%

PPP: positive prädiktive Stärke; NPP: negative prädiktive Stärke; LR+: positive diagnostische Likelihood Ratio, LR-: negative diagnostische Likelihood Ratio, OR: Odds Ratio

Weiterhin wurde innerhalb der CER-Studie ein Vergleich der prädiktiven Güte der 5 BSABS-Cluster durchgeführt. Hier konnte nur das Cluster 1 (Denken, Sprache, Wahrnehmung und motorische Störungen; in Anlehnung an Hauptkategorie C, siehe Kapitel 1.2.4.2.1.3) mit einer Sensitivität von 56% und einer positiven prädiktiven Stärke von 77% das bereits für die COPER-Kriterien verwendete Qualitätsmerkmal (Sensitivität von mindestens 25%, positive prädiktive Stärke von mindestens 70%) erfüllen. Dies unterstützt die Ergebnisse einer Arbeit von Schultze-Lutter (235). Dort war ein Cluster von insgesamt 9 kognitiven Symptomen als prädiktiv für die Entwicklung einer Psychose aufgefallen und zum COGDIS-Kriteriensatz (siehe Kapitel 1.2.4.2.1.3.2) zusammengefasst worden.

Tabelle 7 zeigt die diagnostischen Güteindizes der neun zum Cluster COGDIS („Kognitive Störungen“) zusammengefassten BSABS-Einzelitems.

Tab. 7: Diagnostische Güteindizes der BSABS-Einzelitems des Clusters ‚Kognitive Störungen‘ (239)

BSABS-Item-Nr., Basissymptom	Sensitivität	Spezifität	PPP	NPP	LR+	LR-	OR	falsch- positive Vorhersagen	falsch- negative Vorhersagen
A.8.4, Unfähigkeit, die Aufmerksamkeit zu spalten	0,20	0,91	0,67	0,54	2,22	0,88	2,53	4,4%	39,4%
C.1.1, Gedankeninterferenz	Siehe Tabelle 6								
C.1.3, Gedankendrängen, -jagen	Siehe Tabelle 6								
C.1.4, Gedankenblockierung	Siehe Tabelle 6								
C.1.6, Störung der rezeptiven Sprache	Siehe Tabelle 6								
C.1.7, Störung der expressiven Sprache	0,23	0,94	0,78	0,56	3,83	0,82	4,68	3,1%	47,5%
C.1.16, Störung der Symbolerfassung	0,04	1	1	0,52	Div/ 0	0,96	Div/ 0	0%	50,6%
C.1.17, Subjektzentrismus	Siehe Tabelle 6								
C.2.9, Fesselung durch Wahrnehmungsdetails	0,09	1	1	0,53	Div/ 0	0,91	Div/ 0	0%	50,6%

PPP: positive prädiktive Stärke; NPP: negative prädiktive Stärke; LR+: positive diagnostische Likelihood Ratio, LR-: negative diagnostische Likelihood Ratio, OR: Odds Ratio

Aufbauend auf dieser Arbeit und der CER-Studie verglichen Schultze-Lutter und Mitarbeiter (239) anhand der der CER-Studie zugrundeliegenden Stichprobe die prädiktive Güte des COPER- und des COGDIS-Kriteriensatzes (siehe Tabelle 8). Für COPER ergaben sich folgende Werte: Sensitivität 87%, Spezifität 54%, positive Likelihoodratio 1,89, negative Likelihoodratio 0,24, positive prädiktive Stärke 65%, negative prädiktive Stärke 82%; 23,1% falsch-positive und 6,3% falsch-negative Vorhersagen. Für COGDIS ergaben sich folgende Werte: Sensitivität 67%, Spezifität 83%, positive Likelihoodratio 3,94, negative Likelihoodratio 0,40, positive prädiktive Stärke 79%, negative prädiktive Stärke 72%; 8,8% falsch-positive und 16,3% falsch-negative Vorhersagen. COGDIS zeigte sich demnach überlegen. Während COPER 23,1% falsch-positive Vorhersagen sowie eine positive diagnostische Likelihood-Ratio von 1,89 aufwies, überzeugte COGDIS mit nur 8,8% falsch-positiven Vorhersagen und einer positiven diagnostischen Likelihood-Ratio von 3,94.

Tab. 8: Diagnostische Güteindizes der Cluster ‚Kognitive Störungen‘ (COGDIS) und ‚Kognitiv-perzeptive Störungen‘ (COPER) (239)

Kriterium	Sensitivität	Spezifität	PPP	NPP	LR+	LR-	OR	falsch-positive Vorhersagen	falsch-negative Vorhersagen
Mind. 2 der 9 Symptome des Clusters ‚Kognitive Störungen‘ (COGDIS)	0,67	0,83	0,79	0,72	3,94	0,40	9,91	8,8%	16,3%
Mind. 1 der 10 Symptome des Clusters ‚Kognitiv-perzeptive Störungen‘ (COPER)	0,87	0,54	0,65	0,82	1,89	0,24	7,86	23,1%	6,3%

PPP: positive prädiktive Stärke; NPP: negative prädiktive Stärke; LR+: positive diagnostische Likelihood Ratio, LR-: negative diagnostische Likelihood Ratio, OR: Odds Ratio

Abschließend soll die folgende Tabelle 9 einen Überblick über alle in Kapitel 1.3.2.1 und 1.3.2.2 beschriebenen Studien sowie die in ihnen erhobenen Gütekriterien geben.

Tab. 9: Prognostische Genauigkeit verschiedener Prädiktoren von Psychosen (Werte für die positiven Likelihood-Ratios sowie Studien, die Patienten einschließen, die nicht prodromal sind, sind farblich hervorgehoben)

Studie	Risiko-Kriterien	Einschluss nicht-prodromaler Personen?	Follow-up	Prädiktoren	Sensitivität	Spezifität	PPP	NPP	LR+	LR-
Yung et al., 2003 [287]	UHR	nein	12 Monate	Modell ‚ ≥ 4 Prädiktoren positiv‘ - Lange Dauer der Prodromalsymptome - niedriger GAF-Score - erhöhte Werte in BPRS - erhöhte Werte in ‚psychotic subscale‘ der BPRS - Depression (nach HRSD) - Desorganisation (nach SANS)	0,65	0,92	0,87	0,77	8,13	0,38
Yung et al., 2004 [288]	UHR	nein	12 Monate	1. State-Trait-Kriterium und APS positiv 2. Modell ‚ ≥ 1 Prädiktor positiv‘ - Lange Dauer d. Prodromalsymptome (> 5 Jahre) - niedriger GAF-Score (< 40) - Depression - Desorganisation (SANS ‚Aufmerksamkeit‘ > 2)	0,31 0,60	0,93 0,93	0,69 0,81	0,72 0,82	4,40 8,10	0,70 0,40
Yung et al., 2005 [289]	UHR	ja	6 Monate	UHR positiv	0,83	0,74	0,12	0,99	3,19	0,23
Yung et al., 2006 [290]	UHR	ja	6 Monate	UHR positiv	0,92	0,62	0,10	0,99	2,40	0,10
Yung et al., 2008 [291]	UHR	ja	24 Monate	UHR positiv	0,91	0,63	0,16	0,99	2,50	0,10
Nelson & Yung, 2010 [193]	UHR	nein	12 Monate	Klinisches Urteil	0,80	0,84	0,32	0,98	5,00	0,24

Nelson et al., 2013 [194]	UHR	nein	5 Jahre	Modell '≥ 1 Prädiktor positiv' - Lange Dauer d. Prodromalsympt. (>738 Tage) - niedriger GAF-Score (<44)	0,45	0,88	0,72	0,69	3,75	0,63
Woods et al., 2009 [282]	UHR	ja	30 Monate	UHR positiv	0,89	0,60	k.A.	k.A.	2,20	0,20
Cannon et al., 2008 [39]	UHR	nein	30 Monate	5-Faktoren-Modell - Genetisches Risiko und GAF-Reduktion ≥ 10% - Ungewöhnliche Denkinhalte (SIPS P1 >2) - Paranoide Ideen (SIPS P2 >2) - niedriges soziales Funktionsniveau -Substanzmissbrauch Kombination von 2 Faktoren Kombination von 3 Faktoren Kombination von 4 Faktoren Kombination von 5 Faktoren	0,38 0,30 0,28 0,08	0,85 0,90 0,92 0,98	0,69 0,81 0,81 0,79	k.A. k.A. k.A. k.A.	2,53 3,00 3,50 4,00	0,73 0,78 0,78 0,90
Thompson et al., 2011 [258]	UHR	nein	28 Monate	Modell '≥ 2 Prädiktoren positiv' - Genetisches Risiko und GAF-Reduktion ≥ 10% - Ungewöhnliche Denkinhalte (SIPS P1 >2) - niedriges soziales Funktionsniveau	0,37	0,87	0,65	0,68	2,85	0,72
Miller et al., 2003 [185]	UHR	ja	24 Monate	UHR positiv	1,00	0,73	0,67	k.A.	3,70	0,00
Lencz et al., 2003 [149]	APS	nein	24 Monate	SIPS-Positiv-Skala ≥ 15 Höchster Item-Score (SIPS P1-P5) = 5	0,67 0,78	1,00 0,76	1,00 0,54	0,89 0,90	67,00* 3,30	0,30 0,30

Mason et al., 2004 [161]	UHR	nein	26 Monate	Schizotypische Persönlichkeitszüge/-störung	0,76	0,76	k.A.	k.A.	3,20	0,30
				5-Faktoren Modell - Ungewöhnliche Denkinhalte/Magisches Denken - Beeinträchtigung in der Erfüllung soz. Rollen - flacher/inadäquater Affekt - akustische Halluzinationen - Anhedonie/Ungeselligkeit	0,84	0,86	k.A.	k.A.	6,00	0,20
Riecher-Rössler et al., 2009 [219]	UHR	nein	5,4 Jahre	3-Faktoren-Modell - Misstrauen - Anhedonie/Ungeselligkeit - Vermind. Infoverarbeitungsgeschwindigkeit	0,83	0,79	k.A.	k.A.	3,95	0,20
Tandon et al., 2012 [255]	Genetisches Risiko	nein	24 Monate	Genetisches Risiko + ‚psychosis proneness‘	0,91	0,92	0,59	0,99	11,40	0,10
Shah et al., 2012 [245]	Genetisches Risiko	nein	28 Monate	Strukturgleichungsmodell - direkt prädiktiv: Schizotypie - indirekt prädiktiv: frühe Risikofaktoren, kognitive Beeinträchtigungen	0,17	0,99	0,67	0,89	17,00	0,84
Ruhmann et al., 2010 [227]	UHR, COGDIS	nein	18 Monate	UHR positiv	0,30	0,67	0,19	0,79	0,90	1,10
				COGDIS positiv	0,03	0,88	0,06	0,78	0,20	1,00
				UHR + COGDIS positiv	0,68	0,46	0,24	0,85	1,20	0,70

				Vorhersagemodell - SIPS-Positiv-Score > 16 - Bizarres Denken (SIPS Item D2 > 2) - Schlafstörungen (SIPS Item G1 > 2) - Schizotypische Persönlichkeitszüge (SIPS) - Funktionsniveau im letzten Jahr (nach GAF) - Anzahl der Ausbildungsjahre Vorhersagemodell bei Psychopharmaka-naiven Patienten	0,42 0,40	0,98 0,99	0,83 0,80	0,87 0,92	19,90 28,80	0,60 0,61
Klosterkötter et al., 2001 [132]	BS	ja	9,6 Jahre	1/66 BS positiv	0,98	0,59	0,70	0,96	2,40	0,03
Schultze-Lutter et al., 2006 [239]	BS	ja	9,6 Jahre	COPER	0,87	0,54	0,65	0,82	1,90	0,20
				COGDIS	0,67	0,83	0,79	0,72	3,90	0,40

PPP: Positive prädiktive Stärke, NPP: Negative prädiktive Stärke, LR+: Positive Likelihood-Ratio, LR-: Negative Likelihood-Ratio, UHR: Ultra high risk Symptome, APS: Attenuierte Positivsymptome, GAF: Global Assessment of Functioning, SIPS: Structured Interview for Prodromal Syndromes, BS: Basissymptome, SANS: Scale for the Assessment of Negative Symptoms, BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale, HRSD: Hamilton Rating Scale for Depression, k.A.: keine Angabe

* Bei Annahme einer Spezifität von 0,99, da ansonsten Division / 0

1.4 Fragestellung

Seit geraumer Zeit liegt in der Medizin ein besonderes Augenmerk auf der Prävention schwerwiegender oder häufiger Erkrankungen, um daraus entstehende nachteilige Konsequenzen für den Betroffenen sowie für die Allgemeinheit zu vermeiden. Aus diesem Grund wurde in den letzten 20 Jahren auch der Früherkennung und Prävention von schizophrenen Psychosen immer mehr Beachtung geschenkt. Dabei kommt der diagnostischen bzw. prädiktiven Güte potentieller Prodromalsymptome dieser Erkrankung eine entscheidende Bedeutung zu, da sie darüber entscheidet, ob eine beginnende Psychose korrekt erkannt und eine frühzeitige Behandlung eingeleitet bzw. bei einem nicht vorhandenen Risiko unterlassen wird. Weiterhin können nur dann speziell auf diese Klientel zugeschnittene Präventionsmaßnahmen etabliert werden, wenn es Kriterien gibt, die den Ausbruch einer psychotischen Erkrankung mit hoher Genauigkeit vorhersagen können. Aus diesen Gründen darf auf dem Gebiet der Früherkennungsforschung bei Psychosen die Bedeutung der Vorhersagegenauigkeit der Prodromalkriterien keinesfalls unterschätzt werden.

Wie Tabelle 9 zeigt, wurden bereits einige Studien zur Erhebung der prädiktiven Güte von Prodromalsymptomen durchgeführt. Diese Untersuchungen sind jedoch häufig mit dem Nachteil behaftet, dass nur Personen betrachtet wurden, bei denen ein potentiell erhöhtes Psychoseerisiko angenommen wurde und Personen ohne vermutetes erhöhtes Psychoseerisiko als Vergleichsgruppe unbeachtet blieben, sodass nicht alle diagnostischen Gütekriterien bestimmt werden konnten.

Bei der Betrachtung von Tabelle 9 zeigt sich, dass bei den Studien, die auch nicht-prodromale Personen einschließen und daher eine umfassendere Abschätzung der Vorhersagegenauigkeit der aktuell gebräuchlichen Prodromalkriterien anhand aller Gütekriterien erlauben, v.a. Werte erreicht werden, die bestenfalls der drittbesten Qualitätsstufe der Richtlinien zur Beurteilung der Vorhersagegenauigkeit von Tests nach Jaeschke et al. (114) entsprechen. So erreichen die UHR-Kriterien in der Untersuchung von Miller et al. (185) nach einem 24-monatigen Katamneseintervall eine PLR von 3,70 und das COGDIS-Kriterium nach einem Katamneseintervall von 9,6 Jahren eine PLR von 3,90 (239). Demnach scheint die prädiktive Güte von UHR- und Basissymptomkriterien gleichermaßen eher mittelmäßig ausgeprägt zu sein.

Bei den Studien, die lediglich Personen einschließen, die bereits als prodromal eingestuft wurden, erreichen einige Vorhersagemodelle Genauigkeiten, die nach Jaeschke et al. (114) der höchsten Qualitätsstufe entsprechen. So konnte in der Untersuchung von Lencz et al. (149) bei der Annahme einer Spezifität von 99% (bei einer Spezifität von 100% kann die PLR aufgrund einer daraus folgenden Division durch 0 nicht berechnet werden) eine PLR von

67,00 erreicht werden, wenn die Summe aller Items der SIPS-P-Skala mindestens einen Wert von 15 erreicht. Auch das Prädiktormodell von Ruhrmann et al. (227) konnte einen sehr guten Wert von PLR=19,90 erreichen, welcher sich noch auf PLR=28,80 erhöhen ließ, wenn lediglich unmedizierte Patienten betrachtet wurden. Tandon et al. (255) und Shah et al. (245) untersuchten Personen, die neben einem genetischen Risiko zusätzliche Hinweise auf präpsychotisches Erleben und generelle Risikofaktoren aufwiesen, und erreichten damit PLRs von 11,40 bzw. 17,00. Weitere Studien berichten von Prädiktormodellen, die Vorhersagegenauigkeiten der zweithöchsten Qualitätsstufe erreichen (161, 287, 288). Die prädiktive Güte zeigt sich demnach in Studien, die nur prodromale Personen einschließen, grundsätzlich als höher ausgeprägt. Dabei ist jedoch zu beachten, dass hier nicht die prädiktive Güte der aktuell gebräuchlichen Prodromalkriterien ermittelt wurde, sondern die von Prädiktormodellen, die an bereits als prodromal eingestuften Personen entwickelt wurden. Weiterhin ist auf die Studie von Nelson und Yung (193) hinzuweisen, in der mit einem sich nicht auf bewährte Erhebungsinstrumente stützenden rein klinischen Urteil nach einem einstündigen symptombezogenen Gespräch eine PLR=5,00 erreicht werden konnte; ein Wert, den keines der gebräuchlichen Prodromalkriterien bei Einbeziehung nicht-symptomatischer Personen und auch nicht alle der sonstigen an rein symptomatischen Stichproben gewonnenen Prädiktormodelle erreichen konnten.

Anhand der aktuellen Forschungslage von Studien, die auch nicht-prodromale Personen mit einschließen und somit eine umfassende Einschätzung der prädiktiven Güte erlauben, ist die Vorhersagegenauigkeit der aktuell gebräuchlichen Prodromalkriterien mit einer PLR von höchstens 3,90 als eher mittelmäßig einzustufen. Allerdings sind diese Studien relativ selten, sodass zum aktuellen Zeitpunkt keine abschließende Beurteilung der prognostischen Güte der gängigen Prodromalsymptome vorgenommen werden kann. Insbesondere Daten zu größeren, weniger selektierten, und damit nicht ausschließlich in Studien eingeschlossenen Inanspruchnahmepopulationen von Früherkennungsangeboten bei gleichzeitig längeren Verlaufszeiträumen stehen nach wie vor aus.

Das Gesamtziel der vorliegenden Arbeit ist die Ermittlung der diagnostischen bzw. prädiktiven Güte der UHR-, CHR und Basissymptomkriterien sowie der sie konstituierenden Einzelsymptome zur Diagnose eines initialen Prodroms einer psychotischen Erstmanifestation in der Inanspruchnahmepopulation des Kölner 'Früh-Erkennungs- & Therapie-Zentrums für psychische Krisen, FETZ', einer Spezialsprechstunde zur Abklärung eines erhöhten Psychoseerisikos. Es handelt sich dabei um eine prospektive Verlaufsuntersuchung mit variablen Beobachtungszeiträumen von aber mindestens 12 Monaten von Probanden mit und ohne Prodromkriterien bei der Erstvorstellung im FETZ.

Hierbei sollen mögliche Einflussfaktoren, wie etwa eine bisher erfolgte medikamentöse Behandlung mit berücksichtigt werden.

Sollte sich die prädiktive Güte der Kriterien als unzureichend herausstellen, sollen in einem explorativen Vorgehen Möglichkeiten zur Verbesserung der Vorhersagegenauigkeit getestet werden.

Bei den verwendeten Methoden handelt es sich somit um ein rein deskriptives und exploratives Vorgehen, bei dem keine statistische Hypothesentestung durchgeführt wird.

2 METHODE

2.1 Stichprobe

2.1.1 Die Inanspruchnahmepopulation

In Übereinstimmung mit den üblichen Ausschlusskriterien von Prodromstudien wurden bei der vorliegenden Arbeit Personen ausgeschlossen, die zum Zeitpunkt des Erstkontaktes mit dem FETZ bereits eines der folgenden Kriterien erfüllt hatten:

1. Lebenszeitdiagnose einer psychotischen Störung (nicht-affektiv, affektiv) nach DSM-IV
2. $IQ \leq 70$
3. Alter < 14 und > 49 Jahre
4. Vorliegen einer tiefgreifenden Entwicklungsstörung, etwa einer Asperger-Störung
5. vorbekannte Erkrankungen des zentralen Nervensystems bzw. vorbekannte instabile somatische Erkrankungen mit bekannten zentralnervösen Effekten (nicht eingestellte Hyperthyreose etc.)
6. Diagnosen eines Delirs, einer Demenz, mnestischen oder anderen kognitiven Störungen, geistiger Behinderung und psychiatrischer Erkrankungen bzw. Symptome, die auf einen medizinischen Krankheitsfaktor oder auf psychotrope Substanzen zurückgeführt werden können
7. mangelhaftes Verständnis deutscher Sprache

Nach Ausschluss dieses Personenkreises blieben insgesamt 545 Personen übrig, die sich zwischen dem 01.01.1998 und dem 31.12.2003 im FETZ vorgestellt hatten, wobei der Großteil der Daten (77,7%) aus den Jahren 2001 bis 2003 stammt.

Die Charakteristika dieser Stichprobe sind Anhang 7.1 zu entnehmen.

Hier zeigt sich, dass die Mehrheit (61,3%) der Inanspruchnahmepopulation männliches Geschlecht aufwies und zwischen 14 und 48 Jahren (Median 24 Jahre) alt war. 64,0% lebte in Köln. Die große Mehrheit (84,4%) war ledig und besaß die deutsche Staatsbürgerschaft (88,8%). Mehr als die Hälfte besaß einen mittleren bis hohen Schulabschluss (37,2%

Gymnasium, 16,7% Mittel-/Realschule); 13,9% gingen noch zur Schule. Während 14,7% keine Berufsausbildung vorweisen konnten, befanden sich zum Zeitpunkt der Erstvorstellung im FETZ 44,8% noch in Ausbildung; weitere 18,9% hatten eine Lehre bzw. Handelsschule abgeschlossen und 6,4% besaßen einen Hochschulabschluss. Während 23,9% aktuell keiner strukturierten Beschäftigung nachgingen, befanden sich 64,0% in einem normalen Arbeits- bzw. Ausbildungsmilieu; 2,2% gingen einer Tätigkeit in einem (halb)geschützten Arbeits-/Ausbildungsmilieu nach. Ca. ein Viertel (25,5%) wies zum Zeitpunkt der Erstvorstellung im FETZ keine Prodromalkriterien auf. Bei den restlichen Personen lagen bei insgesamt 68,6% COPER, bei 49,9% APS, bei 49,7% COGDIS, bei 15,0% BLIPS und bei 8,4% ein genetisches Risiko mit Funktionsabfall vor. Mehr als die Hälfte (59,1%) der Inanspruchnahmepopulation erfüllte mehr als 1 Prodromkriterium. Als höchstes Prodromkriterium wurde am häufigsten APS (38,3%) diagnostiziert, gefolgt von BLIPS (15,0%), COPER (10,1%), COGDIS (9,9%) und familiärer Belastung mit Funktionsabfall (1,1%). Bei mehr als der Hälfte (53,3%) der symptomatischen Personen lag demnach eine psychosenahe Symptomatik vor.

Unabhängig von den Prodromalkriterien wies ca. ein Drittel (32,8%) der Inanspruchnahmepopulation keine klinische Diagnose auf. Bei den anderen Patienten zeigte sich am häufigsten das Vorliegen einer affektiven Störung (31,6%), gefolgt von Persönlichkeitsstörungen (insgesamt 9,6%), wobei das Cluster B (Antisoziale, Borderline, Histrionische und Narzisstische Persönlichkeitsstörung) am häufigsten vertreten war, sowie Angststörungen (7,7%). 4,4% wiesen einen Substanzmissbrauch bzw. eine –abhängigkeit auf. Insgesamt 75,6% der Inanspruchnahmepopulation gaben an, keinerlei Substanzen zu konsumieren. Bei den Konsumenten stellte Cannabis - unabhängig davon, ob ein Substanzmissbrauch/-abhängigkeit vorlag – mit 13% die am häufigsten konsumierte Substanz dar. Weitere eher selten vertretene klinische Diagnosen waren Anpassungsstörungen/Posttraumatische Belastungsstörungen und Zwangsstörungen mit einer Häufigkeit von jeweils 3,5%, sowie somatoforme Störungen (1,7%) und Essstörungen (0,2%). Die große Mehrheit der Inanspruchnahmepopulation war zum Zeitpunkt des Erstgespräches nicht mediziert (74,3%), während 11,4% bereits Neuroleptika, 10,8% Antidepressiva und 3,5% andere Medikamente aus dem psychiatrischen Bereich einnahmen.

Die Inanspruchnahmepopulation von 545 Personen wurde erstmalig im Mai 2005 angeschrieben und gebeten, an einer Nachuntersuchung teilzunehmen (Anschreiben siehe Anhang 7.2). Insgesamt konnten 247 Personen (45,3%) nachuntersucht werden. Bei den restlichen 298 Personen (54,7%) war eine Nachuntersuchung nicht möglich (siehe Anhang 7.3). Bei den Ablehnern erhielt das FETZ von 165 Personen (55,4%) keinerlei Rückmeldung, von 62 Personen (20,8%) blieb die Anschrift trotz Nachforschungen beim Einwohnermeldeamt unbekannt und weitere 71 Personen (23,8%) lehnten eine Teilnahme

ab. Während 59,2% (N=42) der 71 Ablehnungen keine Begründung für die Nicht-Teilnahme gaben, hatten 26,8% (N=19) keine Zeit bzw. kein Interesse an einer Nachuntersuchung. Weitere 8,5% (N=6) waren so unzufrieden mit ihrem früheren FETZ-Besuch, dass sie zu einer weiteren Befragung nicht bereit waren und 4,2% (N=3) hielten eine Befragung für zu belastend. Eine der angeschriebenen Personen war bereits verstorben.

Insgesamt hat sich gezeigt, dass die Rekrutierung mit 45,3% hinter den Erwartungen etwas zurückblieb. Dies ergab sich zum einen aus Schwierigkeiten der Kontaktierung der Personen, deren neue Anschrift nach Umzügen über die Einwohnermeldeämter ermittelt werden mussten. Auch die unerwartet hohe Anzahl von ausbleibenden Antworten (55,4% der Nicht-Teilnehmer) wirft die Frage auf, inwieweit die Empfänger überhaupt das Anschreiben erhielten.

Ein weiterer Grund für das Ablehnen der Teilnahme könnte zudem darin liegen, dass ein signifikant höherer Anteil der Nicht-Teilnehmer im Erstkontakt keine bzw. ‚leichtere‘ Prodromkriterien aufwies (siehe Kapitel 2.1.3.1), was möglicherweise mit einer zwischenzeitlichen Besserung des psychischen Zustandes assoziiert ist, und daher ein geringeres Interesse an dem Thema der Studie hat. Dementsprechend gaben von den 71 Personen, die im Rückmeldebogen ankreuzten, nicht teilnehmen zu wollen, 20 Personen (28,2%) an, dass sich ihre Beschwerden verbessert hätten, bei 8 Personen (11,3%) waren noch Beschwerden vorhanden und lediglich eine Person gab an, ihre Beschwerden hätten sich verschlechtert. Die übrigen 42 potentiellen Teilnehmer (59,1%) machten keine Angaben hinsichtlich ihrer Beschwerden (siehe Anhang 7.3).

Darüber hinaus kann die Rückmeldungsrate auch dadurch vermindert sein, dass einige der Personen möglicherweise aufgrund einer bestehenden Negativsymptomatik mit einer damit einhergehenden Antriebsminderung sich nicht zu einer Reaktion motivieren können. Einem solchen negativen Selektionsbias wurde durch die telefonische Nachfrage als viertem Kontaktierungsversuch versucht entgegenzuwirken (siehe Kapitel 2.3).

2.1.2 Die Katamnesestichprobe

Von den 247 nachuntersuchten Personen hatten 31 (12,6%) bei der Erstvorstellung keines der fünf Prodromkriterien geboten, 82,2% erfüllten die Kriterien für COPER und 64,0% wurden mit COGDIS diagnostiziert. Insgesamt 63,6% wiesen APS auf, 18,2% hatten BLIPS und bei 9,7% wurde ein genetisches Risiko mit Funktionsabfall festgestellt. 74,1% erfüllten mehr als ein Prodromalkriterium. Fast die Hälfte (48,2%) der Katamnesestichprobe wies APS als höchstes Prodromalkriterium auf, gefolgt von BLIPS (18,2%), COGDIS (12,1%), COPER (8,1%) und genetischem Risiko (0,8%; siehe Anhang 7.1).

Bei insgesamt 87 Personen (35,2% der Katamnesestichprobe) konnte bei der Nachuntersuchung die zwischenzeitliche Entwicklung einer manifesten Psychose entsprechend DSM-IV-Kriterien im Strukturierten Klinischen Interview für DSM-IV, Achse-I: Psychische Störungen, SKID-I (277) festgestellt werden (siehe Anhang 7.4). Bei den in eine Psychose übergegangenen Teilnehmern fanden sich 39 Personen (44,8%) mit einer paranoiden Schizophrenie, 24 weitere (27,6%) erhielten die Diagnose einer undifferenzierten Schizophrenie, jeweils fünf Personen (5,8%) hatten eine wahnhaft bzw. eine drogeninduzierte Psychose entwickelt, drei Personen (3,5%) wiesen eine Depression mit stimmungskongruenten psychotischen Merkmalen auf. Weitere drei Personen (3,5%) wiesen psychotische Symptome innerhalb einer bipolaren Störung auf. Eine schizophreniforme Störung wurde ebenfalls bei drei Patienten (3,5%) diagnostiziert. Zwei Personen (2,3%) erhielten die Diagnose einer desorganisierten Schizophrenie. Bei zwei weiteren Personen (2,3%) wurde zwar die Entwicklung einer Psychose festgestellt, die Art blieb jedoch unklar. Bei einer Person (1,2%) ließ sich eine schizoaffektive Psychose diagnostizieren.

Von den 160 Personen, die im Katamneseintervall keine psychotische Störung entwickelten, waren 52 (21,1% der Katamnesestichprobe) bei der Nachuntersuchung beschwerdefrei und zeigten weder prodromale noch andere klinische Symptome (siehe Anhang 7.4). Weitere 51 Personen (20,6% der Katamnesestichprobe) boten keine Prodromalsymptomatik, erfüllten jedoch mindestens eine derzeitige psychiatrische Diagnose nach DSM-IV. Darunter fanden sich 47 Personen (92,2%) mit einer affektiven Störung. 45 Personen (88,2%) litten unter einer Angststörung. Dies waren die beiden häufigsten Diagnosekategorien. 17 Personen (33,3%) erhielten die Diagnose eines Substanzmissbrauchs bzw. einer –abhängigkeit. Sechs Patienten (11,8%) hatten eine Essstörung entwickelt. Bei fünf Personen (9,8%) ließ sich eine Somatisierungsstörung diagnostizieren und vier Patienten (7,8%) wiesen eine schizotypische Persönlichkeitsstörung auf.

40 Personen (16,2% der Katamnesestichprobe) erfüllten bei der Nachuntersuchung sowohl die Kriterien für das Vorliegen eines Prodroms als auch für mindestens eine derzeitige DSM-IV-Diagnose. Darunter befanden sich 25 Personen (62,5%) mit einer affektiven Störung. 21 Personen (52,5%) litten unter einer Angststörung. Sieben Personen (17,5%) erhielten die Diagnose eines Substanzmissbrauchs bzw. einer –abhängigkeit. Vier Patienten (10,0%) hatten eine Essstörung entwickelt und zwei Patienten (5,0%) wiesen eine schizotypische Persönlichkeitsstörung auf. Vergleicht man demnach die Personen, die beim Vorliegen einer klinischen Diagnose nach DSM-IV zusätzlich auch eine Prodromalsymptomatik aufweisen mit denen, die zusätzlich keine Prodromalsymptomatik aufweisen, so fällt auf, dass bei den Prodromalpatienten die einzelnen klinischen Diagnosen seltener auftreten als bei den Personen, die keine Prodromalsymptomatik aufweisen und sie daher allgemeinpsychiatrisch ‚weniger krank‘ sind als die nicht-prodromalen Personen.

Die restlichen 17 Personen (6,9% der Katamnesestichprobe), die keine psychotische Störung entwickelten, erfüllten bei der Nachuntersuchung irgendeines der fünf Prodromkriterien und keine weitere Störung.

Betrachtet man die Verläufe der unterschiedlichen Diagnosegruppen (BLIPS, APS, COGDIS, COPER oder familiäre Belastung mit Funktionsabfall als höchstes Prodromkriterium und Nicht-Prodromale) zwischen Erst- und Nachuntersuchung (siehe Anhang 7.5), so fällt auf, dass bei den Prodromalkriterien COPER, COGDIS, APS und BLIPS die Schwere der Symptome bei der Nachuntersuchung erwartungsgemäß mit der Schwere der Prodromalsymptomatik zum Zeitpunkt des Erstgesprächs korrespondiert. So gehen nur 15% der nachbefragten Patienten mit COPER, jedoch 46,7% der nachbefragten Patienten mit BLIPS in eine Psychose über (siehe Anhang 7.5). Generell nimmt die Anzahl der Patienten mit einer Verschlechterung der Symptomatik zwischen Erstgespräch und Nachuntersuchung mit der Schwere der Prodromalsymptomatik zu. So verschlechtern sich nur 20% der Patienten mit COPER, jedoch 46,7% der Patienten mit BLIPS. V.a. die Patienten, die zum Zeitpunkt des Erstgesprächs COPER als höchstes Kriterium aufweisen, erleben eine Verbesserung ihrer Symptomatik. So zeigen sich 65% dieser Patienten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung als verbessert bzw. nicht prodromal. Die Verbesserungsraten der anderen 3 Gruppen zeigen sich mit Werten zwischen 46,4% (COGDIS), 51,2% (APS) und 53,3% (BLIPS) als einander relativ ähnlich. Weiterhin bleiben v.a. die Patienten mit COPER und COGDIS in ihrer Symptomatik unverändert (15% bzw. 17,9%), während sich die Patienten mit APS oder BLIPS in ungefähr gleichen Anteilen entweder verbessern oder verschlechtern.

Bei den zum Zeitpunkt des Erstgesprächs nicht prodromalen Studienteilnehmern verschlechtert sich fast die Hälfte (N=14) der nachbefragten 31 Patienten (45,1%), 16,1% (N=5) gehen in eine Psychose über.

Generell ist die Rate der Teilnehmer an der Nachuntersuchung in allen Gruppen eher mittelmäßig (siehe Anhang 7.5). So haben 56,9% der Personen mit APS als höchstem Kriterium in der Erstuntersuchung an der Nachbefragung teilgenommen. In der Gruppe der mit BLIPS diagnostizierten konnten die Daten von 54,9% erhoben werden; in der COGDIS-Gruppe erklärten sich 51,9% zu einer Teilnahme bereit. Von den Patienten, bei denen COPER als höchstes Kriterium diagnostiziert worden war, konnten 36,4% erneut befragt werden. Von den Patienten mit einer reinen genetischen Belastung und deutlichem Funktionsabfall erklärten sich von den ursprünglich 6 Betroffenen nur 2 zu einer Teilnahme bereit (33,3%). Von den ursprünglich nicht prodromalen Personen konnten nur 22,3% nachbefragt werden. Hier wird deutlich, dass mit abnehmender Schwere der Symptomatik die Teilnahmebereitschaft absinkt. Dies könnte die Ergebnisse verzerrt, z.B. die

Übergangsraten erhöht haben, weil v.a. sich ‚krank‘ föhlende Personen zu einer Teilnahme bereit waren.

82 der insgesamt 87 Personen, die seit dem Erstgespräch im FETZ eine Psychose entwickelt haben, hatten auch bereits bei der Erstuntersuchung mindestens ein Prodromkriterium geboten (siehe Anhang 7.6). Dabei wiesen 88,5% der späteren Übergänge COPER auf, 82,8% hatten APS und 79,3% wurden mit COGDIS diagnostiziert. Weitere 24,1% zeigten BLIPS und 16,1% wiesen ein genetisches Risiko mit Funktionsverlust auf. Insgesamt 85,1% der späteren Übergänge wurde zum Zeitpunkt des Erstgesprächs mit mehr als einem Prodromalkriterium diagnostiziert. Mehr als die Hälfte (58,6%) der späteren Übergänge wies APS als höchstes Prodromalkriterium auf, gefolgt von BLIPS (24,1%), COGDIS (6,9%) und COPER (3,4%). Lediglich ein Patient, der später eine Psychose entwickelte, wies eine reine genetische Belastung mit Funktionsabfall auf. Mit 82,7% kam das psychosenahe Prodrom (APS oder BLIPS) am häufigsten, die Kombination von Risikofaktor und rezemtem psychosozialen Funktionsverlust am seltensten vor.

Die Katamnesestichprobe von insgesamt 247 Personen beinhaltete 31 zum Zeitpunkt des Erstgesprächs Nicht-Prodromale sowie 216 Teilnehmer, die mindestens 1 Prodromkriterium aufwiesen (siehe Anhang 7.4). Von den symptomatischen Personen gingen 82 während des Katamneseintervalls in eine Psychose über. Insgesamt lag damit die Übergangsrate in der nachuntersuchten Risikogruppe bei 38,0% in durchschnittlich 3,6 Jahren. Die anderen fünf Personen, die in der Nachuntersuchung die Diagnose einer Psychose erhielten, wiesen in der Erstuntersuchung keine Prodromalkriterien auf. Die Übergangsrate in der nachuntersuchten Nicht-Risikogruppe liegt demnach bei 16,1%. Nach epidemiologischen Studien wäre eine Übergangsrate von ca. 1% zu erwarten gewesen, was der Prävalenz innerhalb der Normalbevölkerung entspricht. Mögliche Gründe für die hohe Übergangsrate in der nicht-prodromalen Gruppe könnten sein, dass nur die Patienten an der Nachuntersuchung teilnahmen, die sich ‚krank‘ föhlten bzw. dass die Befunde zu negativen Verläufen teilweise aus leichter zugänglichen Krankenakten anstatt aus persönlichen Befragungen stammen. Weiterhin hatten die zum Zeitpunkt des Erstgesprächs nicht prodromalen und später übergegangenen Patienten eine anderweitige klinische Diagnose. Dies könnte die Vulnerabilität für die Entwicklung einer Psychose erhöht haben.

In der nachuntersuchten Stichprobe wurden 72,5% der Patienten zum Zeitpunkt des Erstgesprächs nicht mediziert; 13,8% erhielten Neuroleptika, 10,5% Antidepressiva und 3,2% psychiatrische Medikation aus anderen Kategorien. Es ist daher davon auszugehen, dass die Übergangsraten nicht wesentlich durch die Einnahme von Medikamenten verfälscht wurden (siehe Anhang 7.1).

2.1.3 Repräsentativität der Katamnesestichprobe

In den folgenden Kapiteln soll die Katamnesestichprobe genauer beschrieben werden. Da lediglich darüber spekuliert werden kann, inwiefern die Tatsache, dass jemand die Angabe demografischer Daten verweigert, einen Einfluss auf die spätere Entwicklung einer Psychose hat, wurde bei den statistischen Analysen angenommen, dass es sich bei der Kategorie ‚nicht bekannt‘ nicht um einen systematischen Fehler handelt. Sie wurde daher bei der Berechnung und Beschreibung von Gruppenunterschieden nicht als eigenständige Kategorie in die Analysen miteinbezogen.

2.1.3.1 Vergleich von Teilnehmern und Nicht-Teilnehmern

Die soziodemografischen Baseline-Daten der 247 teilnehmenden und 298 nicht teilnehmenden Personen sind Anhang 7.1 zu entnehmen.

Die Teilnehmer an der Nachuntersuchung unterscheiden sich von den Nicht-Teilnehmern in der soziodemografischen Variablen aktuelle berufliche Situation, was darauf zurückzuführen ist, dass die Teilnehmer an der Nachuntersuchung zum Zeitpunkt des Erstgesprächs häufiger in einem normalen Arbeitsmilieu tätig waren als die Nicht-Teilnehmer (72,5% vs. 57,0%; $p=0,047$).

Hinsichtlich der Prodromalkriterien zeigt sich, dass ca. ein Viertel (25,5%) der Inanspruchnahmepopulation zum Zeitpunkt des Erstgesprächs keine Prodromalkriterien aufwies. Vergleicht man die Gruppen der Teilnehmer und Nicht-Teilnehmer an der Nachuntersuchung hinsichtlich des höchsten erfüllten Prodromalkriteriums miteinander, so fällt auf, dass die Nicht-Teilnehmer eher keine bzw. ‚leichtere‘ Prodromalkriterien wie COPER oder eine reine familiäre Belastung aufwiesen, während die später Nachbefragten eher eine schwerwiegendere Symptomatik wie COGDIS, APS oder BLIPS aufwiesen. Dieser Unterschied ist hoch signifikant ($p<0,001$). Auch wenn man die beiden Gruppen hinsichtlich des generellen Vorliegens eines Prodroms (ja vs. nein) vergleicht, erhält man einen hoch signifikanten Unterschied (Teilnehmer 87,4%, Nicht-Teilnehmer 63,8% prodromal; $p<0,001$). Die Tatsache, dass die späteren Teilnehmer bereits beim Erstgespräch überhaupt Prodromalsymptome bzw. schwerwiegendere Symptome aufwiesen, könnte ein Grund für die spätere Bereitschaft zur Teilnahme sein, da diese Patienten tendenziell länger und besser an das FETZ angebunden blieben. Außerdem ist zu vermuten, dass bei diesem Personenkreis eine höhere Ängstlichkeit vorlag, zukünftig an einer Psychose zu erkranken, was die Teilnahmebereitschaft ebenfalls erhöht haben könnte.

2.1.3.2 Vergleich von später in eine Psychose übergegangenen und nicht übergegangenen Teilnehmern

Die soziodemografischen Baseline-Daten der 87 zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung in eine Psychose übergegangenen und der 160 nicht übergegangenen Personen sind Anhang 7.6 zu entnehmen.

Die Teilnehmer an der Nachuntersuchung, die im Katamnesezeitraum eine Psychose entwickelt haben, unterscheiden sich von den Teilnehmern ohne Übergang zum Zeitpunkt des Erstgesprächs in den Variablen Schulbildung, Berufsausbildung, höchstes Prodromalkriterium, Vorstellungsjahr und Katamnesezeitdauer.

Die nicht übergegangenen Teilnehmer haben zum Zeitpunkt des Erstgesprächs häufiger einen höheren Schulabschluss wie Abitur oder Fachoberschulreife erreicht als die späteren Übergänge, die häufiger einen Real- oder Hauptschulabschluss erreicht haben oder gar keinen Schulabschluss besitzen ($p=0,037$). Dieses Ergebnis setzt sich in der Berufsausbildung fort. Während die übergegangenen Teilnehmer häufig entweder gar keine Berufsausbildung haben oder nur angelernt sind, haben die nicht übergegangenen Probanden häufiger eine Lehre absolviert bzw. ein Studium abgeschlossen ($p=0,033$).

Bei der Gegenüberstellung des Vorstellungsjahres ($p=0,009$) zeigt sich, dass aus dem Jahr 2000 deutlich mehr Übergänge als Nicht-Übergänge stammen (18,4% vs. 6,9%), während sich v.a. im Jahr 2003, d.h. im letzten Jahrgang, aus dem die dieser Arbeit zugrundeliegende Patientenpopulation rekrutiert wurde, nur sehr wenige Patienten vorstellten, die zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung eine Psychose entwickelt hatten (10,3% Übergänge vs. 26,9% Nicht-Übergänge). Dennoch ist bei den in eine Psychose übergegangenen Befragten die Katamnesezeitdauer signifikant kürzer ($p<0,001$). Dies könnte evtl. daran liegen, dass die Katamnesezeiten dieser Gruppe häufiger aus Krankenakten recherchiert wurden, wobei dann der Zeitpunkt des Übergangs als Datum der Nachuntersuchung festgelegt wurde.

Hinsichtlich der Prodromalkriterien zeigt sich, dass 12,6% der später Nachbefragten zum Zeitpunkt des Erstgesprächs keine Prodromalkriterien aufwiesen (siehe Anhang 7.6). Vergleicht man die Gruppen der Übergänge und Nicht-Übergänge miteinander, so fällt auf, dass die Nicht-Übergänge eher keine Prodromalkriterien oder kognitive Basisstörungen wie COPER oder COGDIS als höchstes Prodromalkriterium aufwiesen, während die später übergegangenen bereits attenuierte positive Symptome (APS) und transiente psychotische Symptome (BLIPS) als höchstes Prodromalkriterium aufwiesen ($p=0,004$, siehe Anhang 7.6). Auch wenn man die beiden Gruppen hinsichtlich des generellen Vorliegens eines Prodroms (ja vs. nein) vergleicht, erhält man einen signifikanten Unterschied (Übergänge 94,3%, Nicht-Übergänge 83,7% prodromal; $p=0,017$).

Zwei weitere Faktoren, von denen man vermuten könnte, dass sie den Übergang in eine Psychose beeinflusst haben könnten, sind die Einnahme von Medikation sowie das Vorliegen eines Substanzmissbrauchs bzw. einer –abhängigkeit. Wie aus Anhang 7.6 ersichtlich, gab es hinsichtlich der Einnahme von Medikation keine signifikanten Unterschiede zwischen den später übergegangenen und den nicht übergegangenen Personen ($p=0,149$). Auch hinsichtlich des Vorliegens der klinischen Diagnose eines Substanzmissbrauchs bzw. einer –abhängigkeit ergeben sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen ($p=0,486$). 79,8% der Nachbefragten (82,8% der Übergänge und 78,1% der Nicht-Übergänge) konsumierten zum Zeitpunkt des Erstgesprächs keine Substanzen. Bei den Konsumenten gaben 10,1% an, regelmäßig Cannabis zu konsumieren (Übergänge 6,9%, Nicht-Übergänge 11,9%). Dies stellte die am häufigsten konsumierte Substanz in der Gesamtgruppe der Nachbefragten sowie bei den Nicht-Übergängen dar. Die später übergegangenen Befragten konsumierten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung ebenso häufig regelmäßig Alkohol (6,9%). Die klinische Diagnose einer Substanzabhängigkeit bzw. eines –missbrauchs wiesen jedoch nur 3,6% der Nachbefragten (3,4% der Übergänge, 3,8% der Nicht-Übergänge) auf (siehe Anhang 7.6).

2.1.3.3 Vergleich von in der Nachuntersuchung symptomatischen und nicht symptomatischen Teilnehmern

Die soziodemografischen Baseline-Daten der 144 zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung symptomatischen (d.h. mit einer Psychose oder mindestens einem Prodromalkriterium diagnostizierten) Personen und der 103 nicht symptomatischen Personen, bei denen weder eine Psychose noch ein Prodromalkriterium vorlag, sind Anhang 7.7 zu entnehmen.

Die Teilnehmer an der Nachuntersuchung, die im Katamnesezeitraum eine Psychose entwickelt oder ein Prodrom entwickelt bzw. beibehalten haben, unterscheiden sich von den zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung nicht symptomatischen Teilnehmern lediglich in der Katamnesezeitdauer. So ist bei den symptomatischen Befragten die Katamnesezeitdauer signifikant kürzer ($p<0,001$). Wie bereits bei dem Vergleich von Personen, die im Katamnesezeitraum in eine Psychose übergegangen sind, mit denen, bei denen dies nicht der Fall war, könnte dies evtl. daran liegen, dass die Katamnesezeitdaten v.a. der psychotisch Erkrankten häufiger aus Krankenakten recherchiert wurden, wobei dann der Zeitpunkt des Übergangs als Datum der Nachuntersuchung festgelegt wurde. Außerdem kann vermutet werden, dass die prodromalen Patienten sich aufgrund ihres höheren Leidensdruckes schneller zu einer Nachuntersuchung bereit erklärten als die nicht prodromale Gruppe bzw. sowieso noch im Kontakt zum FETZ standen.

In den soziodemographischen Variablen Schulbildung und Berufsausbildung zeigen sich nur knapp nicht signifikante Ergebnisse ($p=0,051$ bzw. $p=0,059$). Daher kann im Sinne eines statistischen Trends festgestellt werden, dass die nicht symptomatischen Teilnehmer zum Zeitpunkt des Erstgesprächs tendenziell einen höheren Schulabschluss wie Abitur erreicht haben als die später symptomatische Gruppe. Dieses Ergebnis setzt sich in der Berufsausbildung fort. Während die symptomatischen Teilnehmer häufiger entweder gar keine Berufsausbildung haben oder nur angelernt sind, haben die nicht symptomatischen Probanden häufiger ein Studium abgeschlossen.

Wie aus der Tabelle ersichtlich, gab es hinsichtlich der Einnahme von Medikation keine signifikanten Unterschiede zwischen den später symptomatischen und den nicht symptomatischen Personen ($p=0,089$). Auch hinsichtlich des Vorliegens der klinischen Diagnose eines Substanzmissbrauchs bzw. einer –abhängigkeit ergeben sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen ($p=0,333$). 79,8% der Nachbefragten (80,6% der symptomatischen und 78,6% der nicht symptomatischen Gruppe) konsumierten zum Zeitpunkt des Erstgesprächs keine Substanzen. Bei den Konsumenten gaben 10,1% an, regelmäßig Cannabis zu konsumieren (symptomatische Gruppe 11,1%, nicht symptomatische Gruppe 8,7%). Dies stellte die am häufigsten konsumierte Substanz in der Gesamtgruppe der Nachbefragten sowie den beiden Einzelgruppen dar. Die klinische Diagnose einer Substanzabhängigkeit bzw. eines –missbrauchs wiesen jedoch nur 3,6% der Nachbefragten (4,2% der symptomatischen Gruppe, 2,9% der nicht symptomatischen Gruppe; siehe Anhang 7.7) auf.

Die deutlichen Unterschiede, die sich beim Vergleich der Übergänge mit den Nicht-Übergängen ergeben, zeigen sich deutlich abgeschwächt, wenn man eine symptomatische (Psychose oder Prodrom) und eine nicht symptomatische Gruppe miteinander vergleicht. Die Gruppe der in der Nachuntersuchung Prodromalen scheint daher in den soziodemografischen Variablen den später symptomfreien ähnlicher zu sein als den später psychotischen Teilnehmern und die Unterschiede dadurch abzumildern. Dies zeigt sich auch in der Ausprägung der höchsten Prodromalsymptomatik zum Zeitpunkt des Erstgesprächs, die sich zwischen der in der Nachuntersuchung symptomatischen und der nicht symptomatischen Gruppe nicht unterscheidet ($p=0,118$; siehe Anhang 7.7), während zwischen später übergegangenen und nicht übergegangenen Teilnehmern ein deutlicher Unterschied besteht ($p=0,004$, siehe Anhang 7.6).

2.2 Instrumente

Die Datenerhebung erfolgte mittels folgender standardisierter Instrumente:

- Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV, **SKID I und II** (277), zur strukturierten Erhebung biographischer Daten inklusive Behandlungsgeschichte, von gegenwärtigen psychischen Störungen nach DSM-IV, wobei die Psychosesektion zusätzlich auch lebenszeitlich erhoben wurde, und schizotypischer Persönlichkeitsstörung.
- Bonner Skala für die Erhebung von Basissymptomen (Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms – **BSABS**; 76) für Datenerhebungen bis zum Jahr 2000.
- Schizophrenia Prediction Instrument, Adult Version, **SPI-A** (240) für die Erhebung von Basissymptomen für Datenerhebungen nach dem Jahr 2000.
- Structured Interview for Prodromal Syndromes, **SIPS** (183), zur Erhebung von APS, BLIPS und psychotischen Symptomen sowie des derzeitigen GAF-Werts und familiärer Belastung.
- Positive And Negative Syndrome Scale, **PANSS** (120), zur Schweregradbeurteilung vorhandener positiver Symptome (SIPS P1-5 = 6).

2.3 Untersuchungsdurchführung

Die Rekrutierung erfolgte nach dem Beispiel der CER-Studie (132) schriftlich (erstes Anschreiben siehe Anhang 7.2). Dabei wurden zunächst Hintergrund, Ziele und Aufbau der Studie in einem ausführlichen einleitenden Schreiben dargelegt und um Teilnahme gebeten. Ein angefügter Antwortbogen diente der Erfassung der Zustimmung oder Ablehnung der Teilnahme sowie wahlweise einer Begründung der Entscheidung und konnte mit einem beiliegenden frankierten Rückumschlag versandt werden. Erfolgte nach 4 Wochen keine Antwort, wurde ein zweites Schreiben, das noch einmal die Relevanz der Studie unterstrich und nach weiteren 8 Wochen ein drittes Schreiben jeweils mit Antwortbogen und frankiertem Rückumschlag versandt. Bei Personen, die sich auch auf das dritte Anschreiben nicht meldeten, wurde versucht, direkten Kontakt per Telefon aufzunehmen und die entsprechende Person so zu einer Teilnahme an der Studie zu motivieren. Wurde bereits das erste Schreiben mit dem Vermerk zurückgesandt, dass die Adresse nicht mehr gültig ist, so wurde zunächst versucht, die neue Adresse mittels des jeweiligen örtlichen Telefonbuchs zu ermitteln. Schlug dies fehl, so wurde eine entsprechende Anfrage an das zuständige Einwohnermeldeamt gestellt.

Die Datenerhebung erfolgte nach ausführlicher Aufklärung über die Untersuchung und deren Rahmenbedingungen vorzugsweise im FETZ, auf ausdrücklichen Wunsch auch telefonisch. Alle Interviews wurden von geschulten psychologischen oder ärztlichen Mitarbeitern des

FETZ durchgeführt. Für alle benutzten Instrumente wurden bei geschulten Ratern gute Interrater-Reliabilitäten berichtet (BSABS: 78, 269; SPI-A: 240; SIPS: 184; SKID: 153).

Für die Erhebung der Instrumente in Form eines halbstrukturierten Interviews wurde eine Dauer von durchschnittlich 2 Stunden veranschlagt. Es wurde zunächst die SKID-Psychosesektion durchgeführt, um das Vorliegen einer derzeitigen oder lebenszeitlichen Psychose abzuklären. Bei einem positiven Ergebnis wurde das Interview beendet, bei einem negativen mit den weiteren Sektionen/Instrumenten fortgeführt. Zur Vermeidung redundanter Fragen wurden dabei die Instrumente SPI-A, SIPS und PANSS in einem kombinierten Interview erhoben und dabei bereits erhaltene Informationen aus dem SKID-Interview berücksichtigt.

Um einen Selektionsbias zugunsten von Personen mit höherem Schul- und Ausbildungsniveau und größerer Behandlungsbereitschaft und/oder Symptombelastung zu verhindern, wurde ein Teilnahmeanreiz gegeben. Positive Effekte von Teilnahmeanreizen auf die Responserate sind insbesondere in der epidemiologischen Forschung durch verschiedenste Studien, Meta-Analysen und Reviews vor allem für die Erhebung sensibler Daten und/oder zeitintensivere Erhebungen gut belegt (59, 70, 79, 81) und üben insbesondere bei Personen mit geringerem Bildungsniveau (81) und geringerem Interesse an dem Thema der Studie (220) einen starken positiven Einfluss auf die Teilnahmebereitschaft aus. Dabei variiert die erforderliche Höhe des Anreizes mit der Höhe der Belastung durch die Studienteilnahme und der Ausprägung möglicher Vorbehalte gegen das Themengebiet, sodass nach entsprechenden Kosten-Nutzen-Analysen (70) im gegebenen Fall (120 min. Interview zum psychischen Befinden) ein vergleichsweise hoher Anreiz gegeben werden musste. Hier bestand die Wahl zwischen einer Honorierung jedes Teilnehmers und einer Lotterie, wobei in der geplanten Studie angesichts der Stichprobengröße und dem vergleichsweise hohen benötigten Anreiz unter Kosten-Nutzen Überlegungen der Lotterie mit einem Hauptgewinn von € 200,00 und einer Gewinnchance von mindestens 1:10 der Vorzug gegeben wurde.

2.4 Testplanung

Da in der vorliegenden Arbeit die Einschlussfähigkeit der Prodromalkriterien bzgl. der Erkrankung an einer Psychose im Fokus steht, wurde die positive Likelihood Ratio aufgrund ihrer bereits in Kapitel 1.3.1.2 geschilderten Vorzüge als leitendes Kriterium bei der Beurteilung der prädiktiven Güte der Kriteriensätze und der sie konstituierenden Einzelsymptome ausgewählt, wobei zwecks Vergleichbarkeit mit anderen Studien auch die negative Likelihood Ratio sowie alle anderen Güteindizes berechnet werden sollen: Sensitivität, Spezifität, positive und negative prädiktive Stärke, Prozentsätze falsch-positiver

und falsch-negativer Vorhersagen, relatives Risiko und Odds Ratios. Hierbei soll zudem ein Vergleich der prädiktiven Güte in Gruppen mit und ohne antipsychotische bzw. andere pharmakologische Behandlung nach entsprechender Gruppenteilung gerechnet werden, um den Einfluss einer Medizierung auf die Vorhersagegüte besser abschätzen zu können. Dabei gilt ein Basissymptom mit einem SPI-A-Wert ≥ 3 , ein APS bzw. ein ANS mit einem SIPS-Wert zwischen 3 und 5 und ein BLIPS mit einem SIPS-Wert $=6$ als vorhanden. Darüber hinaus soll die diagnostische Güte der die Kriterien konstituierenden 7-stufigen Skalenitems unabhängig von einem Schwellenwert ermittelt werden, um etwaige Hinweise auf optimalere Schwellenwerte zu erhalten. Hierfür wurde für jedes Item bestimmt, bei welchem Schwellenwert sich die höchste positive Likelihood Ratio ergibt. Auf Grundlage der unter Kapitel 3.1 - 3.4 getätigten Analysen sollen die einzelnen Kriteriensätze, z.B. durch Herauf- oder Herabsenken kritischer Schwellenwerte oder die Eliminierung von Symptomen mit geringer diagnostischer bzw. prädiktiver Güte optimiert und ihre 'neue' prädiktive Güte entsprechend bestimmt werden. Sollten diese Maßnahmen nicht zu einer zufriedenstellenden diagnostischen Güte führen, sollen explorativ weitere Möglichkeiten zur Verbesserung der Vorhersagegenauigkeit der Prodromalkriterien erprobt werden.

3 ERGEBNISSE

3.1 Prädiktive Güte der Kriteriensätze

In Anlehnung an die quantitative Abschätzung der diagnostischen Güte medizinischer Testverfahren werden auch zur Abschätzung der Angemessenheit der in dieser Arbeit zu überprüfenden prädiktiven Kriteriensätze die Gütekriterien herangezogen, die sich aus den unterschiedlichen Relationen von Zellbesetzungen in Kontingenztafeln ergeben, etwa einer 4-Felder-Tafel mit $y_i = \{\text{Erkrankung aufgetreten; Erkrankung nicht aufgetreten}\}$ und $x_i = \{\text{Kriteriensatz erfüllt; Kriteriensatz nicht erfüllt}\}$: Sensitivität, Spezifität, positive prädiktive Stärke und negative prädiktive Stärke, Prozentsatz falsch-positiver Vorhersagen und Prozentsatz falsch-negativer Vorhersagen, positive Likelihood Ratio und negative Likelihood Ratio, Odds Ratio und relatives Risiko, die sich alle alternativ als Wahrscheinlichkeiten p mit Werten zwischen 0 und 1 oder in Prozentwerten mit Werten zwischen 0% und 100% ausdrücken lassen.

3.1.1 Die UHR-Kriterien

Die UHR-Kriterien umfassen das Vorliegen attenuierter psychotischer Symptome (APS), das Bestehen einer kurzzeitigen transienten Positivsymptomatik (BLIPS) und/oder eine Kombination von generellen Risikofaktoren (familiäre Belastung mit einer psychotischen

Störung oder schizotypische Persönlichkeitsstörung des Patienten), unspezifischen Symptomen (etwa Angst, depressive Verstimmung) und einer 30%igen Reduktion des GAF-Werts (212).

Tab. 10: Prädiktive Güte der UHR-Kriterien

Kriteriensatz	Sensitivität	Spezifität	PPP	NPP	falsch-positive Vorhersagen (%)	falsch-negative Vorhersagen (%)	LR+	LR-	OR	RR
UHR Mind. 1 APS, 1 BLIPS u./o. gen risk	0,83	0,43	0,44	0,82	37,25	6,07	1,44	0,40	3,61	2,43
TN mit NL-Medikation bei Baseline	0,88	0,18	0,52	0,60	41,18	5,88	1,07	0,67	1,61	1,29
TN ohne NL-Medikation bei Baseline	0,81	0,45	0,42	0,83	36,62	6,10	1,47	0,42	3,49	2,53
TN mit pharmakolog. Behandlung	0,88	0,30	0,42	0,81	44,12	4,41	1,26	0,40	3,14	2,26
TN ohne pharmakolog. Behandlung	0,81	0,47	0,45	0,82	34,64	6,70	1,53	0,40	3,78	2,49

UHR: Ultra High Risk; APS: Attenuierte Psychotische Symptome; BLIPS: Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms; gen risk: Genetic Risk; TN: Teilnehmer; NL: Neuroleptika
 PPP: positive prädiktive Stärke; NPP: negative prädiktive Stärke; LR+: positive diagnostische Likelihood Ratio, LR-: negative diagnostische Likelihood Ratio, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko

3.1.2 Die CHR-Kriterien

Die CHR-Kriterien umfassen entweder das Vorliegen attenuierter psychotischer Symptome (APS), das Bestehen einer kurzzeitigen transienten Positivsymptomatik (BLIPS) oder die Existenz attenuierter Negativsymptome, jedoch ohne das gleichzeitige Vorliegen von APS. Bei dem letztgenannten Kriterium handelt es sich um Personen, die mindestens ein attenuiertes Negativsymptom mit einem Wert auf der SIPS/SOPS zwischen ‚3‘ (mäßig) und ‚5‘ (schwer) aufweisen (50).

Tab. 11: Prädiktive Güte der CHR-Kriterien

Kriteriensatz	Sensitivität	Spezifität	PPP	NPP	falsch-positive Vorhersagen (%)	falsch-negative Vorhersagen (%)	LR+	LR-	OR	RR
CHR Mind. 1 APS, 1 BLIPS o. 1 ANS	0,93	0,11	0,36	0,75	57,72	2,44	1,04	0,64	1,64	1,44
TN mit NL-Medikation bei Baseline	0,99/1,00*	0,01/0,00*	0,50	Div/0	50,00	0,00	1,00	1,00	1,00	Div/0
TN ohne NL-Medikation bei Baseline	0,93	0,13	0,34	0,78	59,24	2,37	1,07	0,54	1,99	1,54
TN mit pharmakolog. Behandlung	0,99/1,00*	0,12	0,39	1,00	56,72	0,00	1,14	0,00	13,5	Div/0

Kriteriensatz	Sensitivität	Spezifität	PPP	NPP	falsch-positive Vorhersagen (%)	falsch-negative Vorhersagen (%)	LR+	LR-	OR	RR
TN ohne pharmakolog. Behandlung	0,92	0,11	0,35	0,72	58,43	2,81	1,03	0,73	1,42	1,26

CHR: Clinical High Risk; APS: Attenuierte Psychotische Symptome; BLIPS: Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms; ANS: Attenuierte Negative Symptome; TN: Teilnehmer; NL: Neuroleptika
 PPP: positive prädiktive Stärke; NPP: negative prädiktive Stärke; LR+: positive diagnostische Likelihood Ratio, LR-: negative diagnostische Likelihood Ratio, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko
 * Werte um 0,01 erhöht bzw. erniedrigt, da sich ansonsten aufgrund von fehlenden Zellenbesetzungen in der Kontingenztabelle häufig kein Ergebnis (Div/0) darstellen lässt

3.1.3 Die Basissymptom-Kriterien

Bei den Basissymptom-Kriterien handelt es sich um subjektiv erlebte Informationsverarbeitungsstörungen (132, 222, 239). Dabei werden das Risikokriterium ‚kognitiv-perzeptive Basissymptome‘ (COPER) und das Hochrisikokriterium ‚kognitive Störungen‘ (COGDIS) unterschieden. Zunächst sollen die Gütekriterien der gesamten Basissymptome, d.h. bei Vorliegen von COPER und/oder COGDIS, vorgestellt werden. Danach folgen die Gütekriterien getrennt nach COPER und COGDIS. Da die Mehrzahl der Probanden mit Basissymptomen das COPER-Kriterium erfüllt, fallen die Gütekriterien der gesamten Basissymptome und des COPER-Kriteriums fast identisch aus.

Tab. 12: Prädiktive Güte der Basissymptom-Kriterien

Kriteriensatz	Sensitivität	Spezifität	PPP	NPP	falsch-positive Vorhersagen (%)	falsch-negative Vorhersagen (%)	LR+	LR-	OR	RR
Basissymptom-Kriterien gesamt (COPER und/oder COGDIS)	0,89	0,21	0,38	0,77	51,42	4,05	1,13	0,52	2,15	1,62
TN mit NL-Medikation bei Baseline	0,94	0,12	0,52	0,66	44,12	2,94	1,07	0,50	2,14	1,55
TN ohne NL-Medikation bei Baseline	0,87	0,22	0,35	0,78	52,58	4,23	1,12	0,59	1,89	1,57
TN mit pharmakolog. Behandlung	0,92	0,26	0,42	0,85	47,06	2,94	1,24	0,31	4,04	2,72
TN ohne pharmakolog. Behandlung	0,87	0,19	0,36	0,73	53,07	4,47	1,07	0,68	1,57	1,36

COPER: Cognitive-Perceptive Disturbances; COGDIS: Cognitive Disturbances; TN: Teilnehmer; NL: Neuroleptika
 PPP: positive prädiktive Stärke; NPP: negative prädiktive Stärke; LR+: positive diagnostische Likelihood Ratio, LR-: negative diagnostische Likelihood Ratio, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko

Tab. 13: Prädiktive Güte des COPER-Kriteriums

Kriteriensatz	Sensitivität	Spezifität	PPP	NPP	falsch-positive Vorhersagen (%)	falsch-negative Vorhersagen (%)	LR+	LR-	OR	RR
COPER	0,89	0,21	0,38	0,77	51,01	4,05	1,13	0,52	2,15	1,67
TN mit NL-Medikation bei Baseline	0,94	0,12	0,52	0,60	44,12	2,94	1,07	0,50	2,14	1,55
TN ohne NL-Medikation bei Baseline	0,87	0,22	0,36	0,78	52,11	4,23	1,12	0,59	1,89	1,62
TN mit pharmakolog. Behandlung	0,92	0,26	0,42	0,85	47,06	2,94	1,24	0,31	4,04	2,72
TN ohne pharmakolog. Behandlung	0,87	0,20	0,37	0,74	52,51	4,47	1,09	0,65	1,67	1,41

COPER: Cognitive-Perceptive Disturbances; TN: Teilnehmer; NL: Neuroleptika
 PPP: positive prädiktive Stärke; NPP: negative prädiktive Stärke; LR+: positive diagnostische Likelihood Ratio, LR-: negative diagnostische Likelihood Ratio, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko

Tab. 14: Prädiktive Güte des COGDIS-Kriteriums

Kriteriensatz	Sensitivität	Spezifität	PPP	NPP	falsch-positive Vorhersagen (%)	falsch-negative Vorhersagen (%)	LR+	LR-	OR	RR
COGDIS	0,79	0,44	0,44	0,80	36,03	7,29	1,41	0,48	2,96	2,16
TN mit NL-Medikation bei Baseline	0,82	0,35	0,56	0,66	32,35	8,82	1,26	0,51	2,45	1,68
TN ohne NL-Medikation bei Baseline	0,79	0,45	0,41	0,81	36,62	7,04	1,44	0,47	3,08	2,21
TN mit pharmakolog. Behandlung	0,80	0,49	0,48	0,81	32,35	7,35	1,57	0,41	3,84	2,48
TN ohne pharmakolog. Behandlung	0,79	0,43	0,42	0,79	37,43	7,26	1,39	0,49	2,84	2,05

COGDIS: Cognitive Disturbances; TN: Teilnehmer; NL: Neuroleptika
 PPP: positive prädiktive Stärke; NPP: negative prädiktive Stärke; LR+: positive diagnostische Likelihood Ratio, LR-: negative diagnostische Likelihood Ratio, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko

3.2 Prädiktive Güte der Einzelsymptome der Kriteriensätze

Zur Abschätzung der prädiktiven Güte der die Kriteriensätze konstituierenden Einzelsymptome werden die gleichen Indizes erhoben wie zur Bewertung der Kriteriensätze als Ganzes (siehe Kapitel 3.1).

3.2.1 Die Symptome der UHR-Kriterien

Nachfolgend werden die Gütekriterien der fünf Items der SIPS-Positiv-Skala dargestellt, unterteilt nach APS (Ausprägung SIPS Wert = 3-5) und BLIPS (Ausprägung SIPS Wert = 6) sowie des Vorliegens eines genetischen Risikos mit gleichzeitigem Funktionsabfall.

Tab. 15: Prädiktive Güte der die UHR-Kriterien konstituierenden Einzelsymptome

Symptom	Sensitivität	Spezifität	PPP	NPP	falsch-positive Vorhersagen (%)	falsch-negative Vorhersagen (%)	LR+	LR-	OR	RR
Attenuierte Psychotische Symptome, APS (SIPS-P, Wert 3-5)										
Ungewöhnliche Denkinhalte / wahnhafte Ideen	0,67	0,63	0,49	0,78	24,28	11,52	1,80	0,53	3,41	2,23
Misstrauen / Verfolgungsideen	0,60	0,69	0,51	0,76	20,17	13,99	1,94	0,58	3,34	2,15
Größenideen	0,09	0,98	0,72	0,67	1,24	31,69	4,95	0,92	5,36	2,19
Abweichungen in der Wahrnehmung / Halluzinationen	0,38	0,82	0,53	0,71	11,93	21,81	2,06	0,76	2,70	1,80
Konzeptuelle Desorganisation	0,37	0,89	0,63	0,72	7,41	22,20	3,20	0,72	4,47	2,27
Transiente Psychotische Symptome, BLIPS (SIPS-P, Wert 6)										
Ungewöhnliche Denkinhalte / wahnhafte Ideen	0,06	0,96	0,42	0,65	2,88	32,92	1,34	0,98	1,36	1,20
Misstrauen / Verfolgungsideen	0,01/0,00*	0,99	0,00	0,65	0,42	34,98	1,00	1,01	1,00	0,00
Größenideen	0,01/0,00*	0,99/1,00*	Div/0	0,65	0,00	34,98	1,00	1,00	1,00	Div/0
Abweichungen in der Wahrnehmung / Halluzinationen	0,02	0,97	0,29	0,65	2,06	34,16	0,75	1,01	0,74	0,81
Konzeptuelle Desorganisation	0,02	0,99/1,00*	1,00	0,66	0,00	34,16	2,00	0,98	2,02	2,90
Risikofaktor und Funktionsabfall										
	0,16	0,94	0,58	0,68	4,07	29,27	2,67	0,89	2,98	1,80

SIPS-P: Structured Interview for Prodromal Syndromes, Positiv-Skala

PPP: positive prädiktive Stärke; NPP: negative prädiktive Stärke; LR+: positive diagnostische Likelihood Ratio, LR-: negative diagnostische Likelihood Ratio, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko

* Werte um 0,01 erhöht bzw. erniedrigt, da sich ansonsten aufgrund von fehlenden Zellenbesetzungen in der Kontingenztafel zu häufig kein Ergebnis (Div/0) darstellen lässt

3.2.2 Die Symptome der CHR-Kriterien

Zusätzlich zum Vorliegen von APS und/oder BLIPS (siehe Kapitel 3.2.1) werden die CHR-Kriterien durch das Vorliegen von attenuierten negativen Symptomen (ANS) konstituiert, die durch die sechs Items der SIPS-Negativ-Skala dargestellt werden.

Tab. 16: Prädiktive Güte der die CHR-Kriterien konstituierenden Einzelsymptome der SIPS-Negativ-Skala (APS und BLIPS bereits in Tabelle 15 dargestellt)

Symptom	Sensitivität	Spezifität	PPP	NPP	falsch-positive Vorhersagen (%)	falsch-negative Vorhersagen (%)	LR+	LR-	OR	RR
Attenuierte Negative Symptome, ANS (SIPS-N, Wert 3-5)										
Soziale Isolation oder Rückzug	0,66	0,43	0,38	0,70	37,19	11,98	1,15	0,80	1,44	1,27
Antriebsschwäche	0,72	0,35	0,38	0,70	41,91	9,96	1,11	0,80	1,39	1,24
Verminderter Ausdruck von Emotionen	0,48	0,74	0,50	0,73	16,94	18,18	1,85	0,70	2,63	1,81
Vermindertes Erleben von Emotionen und Selbst	0,48	0,74	0,50	0,73	16,94	18,18	1,85	0,70	2,63	1,81
Verringerte gedankliche Vielfalt	0,39	0,87	0,61	0,72	8,68	21,49	2,90	0,71	4,10	2,21
Verminderung des Funktionsniveaus	0,59	0,54	0,41	0,71	30,17	14,46	1,26	0,77	1,64	1,38

SIPS-N: Structured Interview for Prodromal Syndromes, Negativ-Skala

PPP: positive prädiktive Stärke; NPP: negative prädiktive Stärke; LR+: positive diagnostische Likelihood Ratio, LR-: negative diagnostische Likelihood Ratio, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko

3.2.3 Die Symptome der Basissymptom-Kriterien

Die Basissymptom-Kriterien setzen sich aus dem Risikokriterium ‚kognitiv-perzeptive Basissymptome‘ (COPER), bestehend aus insgesamt 10 Einzelsymptomen, sowie aus dem Hochrisikokriterium ‚kognitive Störungen‘ (COGDIS), bestehend aus insgesamt 9 Einzelsymptomen, zusammen. Da sich die beiden Kriteriensätze dahingehend überschneiden, dass fünf der in COGDIS enthaltenen Symptome ebenfalls Bestandteil von COPER sind, ergeben sich insgesamt 14 unterschiedliche Basissymptome.

Tab. 17: Prädiktive Güte der die Basissymptom-Kriterien konstituierenden Einzelsymptome

Symptom	Sensitivität	Spezifität	PPP	NPP	falsch-positive Vorhersagen (%)	falsch-negative Vorhersagen (%)	LR+	LR-	OR	RR
Basissymptome (SPI-A \geq 3)										
Unfähigkeit, die Aufmerksamkeit zu spalten	0,37	0,84	0,55	0,71	10,53	22,27	2,31	0,75	3,08	1,90
Gedankeninterferenz	0,49	0,71	0,47	0,72	19,03	17,81	1,69	0,72	2,35	1,71
Zwangähnliches Perseverieren	0,41	0,74	0,46	0,70	17,00	20,65	1,58	0,80	1,98	1,53
Gedankenblockaden	0,54	0,64	0,45	0,72	23,48	16,19	1,50	0,72	2,09	1,59
Gedankenjagen, -drängen	0,53	0,62	0,43	0,71	24,70	16,60	1,39	0,76	1,84	1,47

Symptom	Sensitivität	Spezifität	PPP	NPP	falsch-positive Vorhersagen (%)	falsch-negative Vorhersagen (%)	LR+	LR-	OR	RR
Störung der rezeptiven Sprache	0,60	0,68	0,51	0,76	20,65	14,17	1,88	0,59	3,19	2,08
Störung der expressiven Sprache	0,47	0,75	0,51	0,72	16,19	18,62	1,88	0,71	2,66	1,83
Eigenbeziehungstendenz	0,59	0,64	0,47	0,74	23,48	14,58	1,64	0,64	2,56	1,79
Störung der Diskriminierung von Vorstellungen und Wahrnehmungen bzw. von Phantasie- und Erinnerungsvorstellungen	0,12	0,90	0,39	0,65	6,48	31,17	1,20	0,98	1,23	1,10
Störung der Symbolerfassung, Konkretismus	0,05	0,99/1,00*	1,00	0,66	0,00	33,60	5,00	0,95	5,21	2,93
Derealisation	0,20	0,81	0,35	0,65	12,55	28,34	1,05	0,99	1,07	1,01
Fesselung, Bannung durch opt. Wahrnehmungsdetails	0,04	0,96	0,30	0,65	2,43	34,01	1,00	1,00	1,00	0,94
Mind. 1 akustische Wahrnehmungsstörung	0,25	0,84	0,46	0,67	10,53	26,32	1,56	0,89	1,75	1,40
Mind. 1 optische Wahrnehmungsstörung	0,28	0,91	0,63	0,70	5,67	25,51	3,11	0,79	3,93	2,10

SPI-A: Schizophrenia Proneness Instrument, Adult Version

PPP: positive prädiktive Stärke; NPP: negative prädiktive Stärke; LR+: positive diagnostische Likelihood Ratio, LR-: negative diagnostische Likelihood Ratio, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko

* Werte um 0,01 erhöht bzw. erniedrigt, da sich ansonsten aufgrund von fehlenden Zellenbesetzungen in der Kontingenztafel zu häufig kein Ergebnis (Div/0) darstellen lässt

3.3 Beurteilung der prädiktiven Güte

Die anhand der dieser Arbeit zugrundeliegenden Stichprobe bestimmte prädiktive Güte sowohl der Kriteriensätze als auch der sie konstituierenden Einzelsymptome ist als eher gering zu bezeichnen. Nach Jaeschke et al. (114) zeigen erst PLRs ab 2,00 teils wichtige Veränderungen in der Vortestwahrscheinlichkeit an. Bei den Kriteriensätzen gibt es keinen, der diese Grenze überschreitet. Die besten Werte weisen hier Personen auf, die die UHR-Kriterien erfüllen und keine pharmakologische Behandlung erhalten (PLR=1,53) bzw. pharmakologisch behandelte Personen, die das COGDIS-Kriterium erfüllen (PLR=1,57).

Betrachtet man die Einzelsymptome, so ist festzustellen, dass es ein paar Symptome mit guter prädiktiver Güte gibt. So zeigen bei der SIPS-Positiv-Skala im Bereich der attenuierten Positiv-Symptome (APS) die Items ‚Abweichungen in der Wahrnehmung / Halluzinationen‘ (PLR=2,06), ‚Konzeptuelle Desorganisation‘ (PLR=3,20) und ‚Größenideen‘ (PLR=4,95) teils wichtige Veränderungen in der Vortestwahrscheinlichkeit an. Bei den Größenideen ist jedoch anzumerken, dass die vorliegende Sensitivität von nur 0,09 darauf hinweist, dass dieses Symptom bei den in eine Psychose übergegangenen Personen nur sehr selten auftritt.

Das Problem einer extrem geringen Sensitivität weisen auch alle Symptome der SIPS-Positiv-Skala im Bereich der BLIPS auf. Die Sensitivitäten liegen hier im Bereich 0,00 – 0,06, was bedeutet, dass nur extrem wenige bzw. gar keine Personen, die später übergehen, die Symptome in einer solch hohen Ausprägung aufweisen. Hier stellt sich die Frage, ob das Erheben der Symptom-Kategorie BLIPS überhaupt sinnvoll ist.

Das gleiche Problem trifft für das Kriterium des Vorliegens eines genetischen Risikos mit gleichzeitigem Funktionsabfall zu. Bei einer guten PLR von 2,67 wird nur eine Sensitivität von 0,16 erreicht, was darauf zurückzuführen ist, dass lediglich 24 der insgesamt 247 nachbefragten Personen dieses Kriterium erfüllen.

Bei den Symptomen der SIPS-Negativ-Skala überschreitet das Symptom ‚Verringerte gedankliche Vielfalt‘ mit einem Wert von 2,90 die Grenze von $PLR=2,00$. Bei den Basissymptomen gelingt dies den Items ‚Unfähigkeit die Aufmerksamkeit zu spalten‘ ($PLR=2,31$), ‚Mindestens 1 optische Wahrnehmungsstörung‘ ($PLR=3,11$) sowie ‚Störung der Symbolerfassung/Konkretismus‘ ($PLR=5,00$). Auch hier ist jedoch anzumerken, dass das Symptom des Konkretismus mit einer Sensitivität von 0,05 zu selten auftritt, um wirklich nützlich zu sein.

Betrachtet man demnach die Symptome hinsichtlich einer prädiktiven Güte von mindestens $PLR=2,00$ und einer Sensitivität von mindestens 0,25, so bleiben lediglich fünf Symptome mit zufriedenstellenden Werten übrig: ‚Abweichungen in der Wahrnehmung / Halluzinationen‘ und ‚Konzeptuelle Desorganisation‘ aus dem Bereich der attenuierten Positiv-Symptome, ‚Verringerte gedankliche Vielfalt‘ aus dem Bereich der attenuierten Negativ-Symptome sowie ‚Unfähigkeit die Aufmerksamkeit zu spalten‘ und ‚Mindestens 1 optische Wahrnehmungsstörung‘ aus dem Bereich der Basissymptome.

Eine Optimierung der Kriteriensätze sowie der sie konstituierenden Einzelsymptome erscheint daher als dringend erforderlich.

3.4 Optimierung der Einzelsymptome der Kriteriensätze

Wie bereits unter 2.4 beschrieben, soll die diagnostische Güte der die Kriterien konstituierenden 7-stufigen Skalenitems unabhängig von einem Schwellenwert ermittelt werden, um etwaige Hinweise auf optimalere Schwellenwerte zu erhalten. Hierfür wird für jedes Item der Schwellenwert bestimmt, aus dem sich die höchste positive Likelihood Ratio ergibt. Auf Grundlage dieser Analysen sollen im nächsten Schritt die einzelnen Kriteriensätze, z.B. durch Herauf- oder Herabsenken kritischer Schwellenwerte oder durch Eliminierung von Symptomen mit geringer diagnostischer bzw. prädiktiver Güte, optimiert und ihre 'neue' prädiktive Güte entsprechend bestimmt werden.

3.4.1 Die Symptome der UHR-Kriterien

Die aktuell gebräuchlichen UHR-Kriterien umfassen das Vorliegen attenuierter psychotischer Symptome (APS), das Bestehen einer kurzzeitigen transienten Positivsymptomatik (BLIPS) – beides erhoben anhand der fünf Items der SIPS-Positiv-Skala - und/oder eine Kombination von generellen Risikofaktoren (familiäre Belastung mit einer psychotischen Störung oder schizotypische Persönlichkeitsstörung des Patienten), unspezifischen Symptomen (etwa Angst, depressive Verstimmung) und einer 30%igen Reduktion des GAF-Werts (212).

Anstelle von APS und BLIPS werden nachfolgend die optimierten Gütekriterien der fünf Items der SIPS-Positiv-Skala mit veränderten Schwellenwerten dargestellt. Da das Kriterium des Vorliegens eines genetischen Risikos mit gleichzeitigem Funktionsabfall keine Schwellenwerte beinhaltet, kann es nicht weiter optimiert werden.

Tab. 18: Optimierte prädiktive Güte der die UHR-Kriterien konstituierenden Einzelsymptome

Symptom	Sensitivität	Spezifität	PPP	NPP	falsch-positive Vorhersagen (%)	falsch-negative Vorhersagen (%)	LR+	LR-	OR	RR
SIPS-Positiv-Skala										
Ungewöhnliche Denkinhalte / wahnhafte Ideen (Schwellenwert ≥ 5)	0,24	0,92	0,60	0,92	5,35	26,75	3,00	0,83	3,63	1,96
Misstrauen / Verfolgungsideen (Schwellenwert ≥ 4)	0,32	0,90	0,63	0,71	6,58	23,87	3,20	0,76	4,24	2,17
Größenideen (Schwellenwert ≥ 2)	0,18	0,96	0,71	0,69	2,47	28,81	4,50	0,85	5,27	2,27
Abweichungen in der Wahrnehmung / Halluzinationen (Schwellenwert ≥ 3 ; unverändert)	0,38	0,82	0,53	0,71	11,93	21,81	2,06	0,76	2,70	1,80
Konzeptuelle Desorganisation (Schwellenwert ≥ 4)	0,28	0,98	0,80	0,72	1,24	25,10	14,00	0,73	19,06	3,15

SIPS: Structured Interview for Prodromal Syndromes

PPP: positive prädiktive Stärke; NPP: negative prädiktive Stärke; LR+: positive diagnostische Likelihood Ratio, LR-: negative diagnostische Likelihood Ratio, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko

3.4.2 Die Symptome der CHR-Kriterien

Die aktuell gebräuchlichen CHR-Kriterien umfassen entweder das Vorliegen attenuierter psychotischer Symptome (APS), das Bestehen einer kurzzeitigen transienten Positivsymptomatik (BLIPS) oder die Existenz attenuierter Negativsymptome (ANS), jedoch ohne das gleichzeitige Vorliegen von APS. Bei dem letztgenannten Kriterium handelt es sich um Personen, die mindestens ein attenuiertes Negativsymptom mit einem Wert auf der Negativ-Skala der SIPS zwischen ‚3‘ (mäßig) und ‚5‘ (schwer) aufweisen (50).

Anstelle von ANS werden die optimierten Gütekriterien der sechs Items der SIPS-Negativ-Skala mit veränderten Schwellenwerten dargestellt. Die anstelle von APS und BLIPS zu verwendenden optimierten Gütekriterien der fünf Items der SIPS-Positiv-Skala wurden bereits in Tabelle 18 dargestellt.

Tab. 19: Optimierte prädiktive Güte der die CHR-Kriterien konstituierenden Einzelsymptome

Symptom	Sensitivität	Spezifität	PPP	NPP	falsch-positive Vorhersagen (%)	falsch-negative Vorhersagen (%)	LR+	LR-	OR	RR
SIPS-Negativ-Skala										
Soziale Isolation oder Rückzug (Schwellenwert ≥ 5)	0,35	0,91	0,60	0,72	6,20	22,72	3,89	0,71	5,44	2,39
Antriebsschwäche (Schwellenwert ≥ 5)	0,33	0,92	0,70	0,72	4,98	23,65	4,13	0,73	5,66	2,47
Verminderter Ausdruck von Emotionen (Schwellenwert ≥ 5)	0,27	0,97	0,82	0,71	2,07	25,62	9,00	0,75	11,96	2,84
Vermindertes Erleben von Emotionen und Selbst (Schwellenwert ≥ 5)	0,25	0,95	0,72	0,70	3,31	26,45	5,00	0,79	6,33	2,41
Verringerte gedankliche Vielfalt (Schwellenwert ≥ 4)	0,33	0,93	0,72	0,72	4,54	23,55	4,71	0,72	6,54	2,56
Verminderung des Funktionsniveaus (Schwellenwert ≥ 5)	0,37	0,92	0,71	0,73	5,37	22,31	4,63	0,68	6,75	2,58

SIPS: Structured Interview for Prodromal Syndromes

PPP: positive prädiktive Stärke; NPP: negative prädiktive Stärke; LR+: positive diagnostische Likelihood Ratio, LR-: negative diagnostische Likelihood Ratio, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko

3.4.3 Die Symptome der Basissymptom-Kriterien

Bei den aktuell gebräuchlichen Basissymptomen werden das Risikokriterium ‚kognitiv-perzeptive Basissymptome‘ (COPER) und das Hochrisikokriterium ‚kognitive Störungen‘ (COGDIS) unterschieden. Diese beiden Kriteriensätze ergeben insgesamt 14 verschiedene Basissymptome. In Tabelle 20 werden die optimierten Gütekriterien der 14 Basissymptome mit veränderten Schwellenwerten dargestellt.

Tab. 20: Optimierte prädiktive Güte der die Basissymptom-Kriterien konstituierenden Einzelsymptome

Symptom	Sensitivität	Spezifität	PPP	NPP	falsch-positive Vorhersagen (%)	falsch-negative Vorhersagen (%)	LR+	LR-	OR	RR
Basissymptome										
Unfähigkeit, die Aufmerksamkeit zu spalten (Schwellenwert ≥ 3 , unverändert)	0,37	0,84	0,55	0,71	10,53	22,27	2,31	0,75	3,08	1,90
Gedankeninterferenz (Schwellenwert ≥ 4)	0,43	0,81	0,62	0,65	11,19	24,48	2,26	0,70	3,22	1,79
Zwangähnliches Perseverieren (Schwellenwert ≥ 4)	0,36	0,83	0,61	0,64	9,79	27,27	2,12	0,77	2,75	1,68

Symptom	Sensitivität	Spezifität	PPP	NPP	falsch-positive Vorhersagen (%)	falsch-negative Vorhersagen (%)	LR+	LR-	OR	RR
Gedankenblockaden (Schwellenwert ≥ 5)	0,28	0,88	0,63	0,62	7,04	30,99	2,33	0,82	2,85	1,65
Gedankenjagen, -drängen (Schwellenwert ≥ 4)	0,39	0,74	0,52	0,62	15,28	25,69	1,50	0,82	1,82	1,38
Störung der rezeptiven Sprache (Schwellenwert ≥ 4)	0,51	0,75	0,60	0,67	14,58	20,83	2,04	0,65	3,12	1,83
Störung der expressiven Sprache (Schwellenwert ≥ 4)	0,48	0,83	0,67	0,68	9,72	22,20	2,82	0,63	4,51	2,13
Eigenbeziehungstendenz (Schwellenwert ≥ 5)	0,35	0,88	0,68	0,65	6,99	27,27	2,92	0,74	3,95	1,95
Störung d. Diskriminierung von Vorstellungen und Wahrnehmungen bzw. von Phantasie- und Erinnerungsvorstellungen (Schwellenwert ≥ 3 , unveränd.)	0,12	0,90	0,39	0,65	6,48	31,17	1,20	0,98	1,23	1,10
Störung der Symbolerfassung, Konkretismus (Schwellenwert ≥ 3 , unverändert)	0,05	0,99/1,00*	1,00	0,66	0,00	33,60	5,00	0,95	5,21	2,93
Derealisation (Schwellenwert ≥ 3 , unverändert)	0,20	0,81	0,35	0,65	12,55	28,34	1,05	0,99	1,07	1,01
Fesselung, Bannung durch opt. Wahrnehmungsdetails (Schwellenwert ≥ 3 , unveränd.)	0,04	0,96	0,30	0,65	2,43	34,01	1,00	1,00	1,00	0,94
Mind. 1 akustische Wahrnehmungsstörung (Schwellenwert ≥ 3 , unveränd.)	0,25	0,84	0,46	0,67	10,53	26,32	1,56	0,89	1,75	1,40
Mind. 1 optische Wahrnehmungsstörung (Schwellenwert ≥ 3 , unveränd.)	0,28	0,91	0,63	0,70	5,67	25,51	3,11	0,79	3,93	2,10

PPP: positive prädiktive Stärke; NPP: negative prädiktive Stärke; LR+: positive diagnostische Likelihood Ratio, LR-: negative diagnostische Likelihood Ratio, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko

* Werte um 0,01 erhöht bzw. erniedrigt, da sich ansonsten aufgrund von fehlenden Zellenbesetzungen in der Kontingenztafel zu häufig kein Ergebnis (Div/0) darstellen lässt

3.5 Optimierung der Kriteriensätze

Auf Grundlage der Analysen des vorherigen Kapitels sollen im nächsten Schritt die einzelnen Kriteriensätze, z.B. durch Herauf- oder Herabsenken kritischer Schwellenwerte oder durch Eliminierung von Symptomen mit geringer diagnostischer bzw. prädiktiver Güte, optimiert und ihre 'neue' prädiktive Güte entsprechend bestimmt werden.

Generell wurden alle Symptome beibehalten, deren PLR nach der Optimierung mindestens den Wert von 2,00 erreichte. Dies traf für alle Symptome der SIPS-Positiv-Skala zu. Beim Symptom ‚Abweichungen in der Wahrnehmung / Halluzinationen‘ war durch die Veränderung des Schwellenwertes keine Verbesserung der prädiktiven Güte möglich, sodass der ursprünglich Schwellenwert 3 beibehalten wurde. Beim Symptom ‚Größenideen‘ wurde der Schwellenwert trotz Verschlechterung der PLR von 4,95 auf 4,50 auf 2 herabgesetzt, da hiermit die Sensitivität von 0,09 auf 0,18 gesteigert und das Symptom damit praktikabler gestaltet werden konnte. Auch bei der SIPS-Negativ-Skala überschritten alle Werte die kritische Grenze, sodass alle Symptome beibehalten werden konnten.

Im Bereich der Basissymptom-Kriterien ergaben sich die meisten Änderungen. Das Symptom ‚Gedankenjagen, -drängen‘ konnte trotz einer optimalen Anpassung des Schwellenwertes seinen PLR-Wert nur auf 1,50 verbessern und damit den kritischen PLR-Wert von 2,00 nicht überschreiten; es wurde daher eliminiert. Weitere vier Symptome wurden eliminiert, da in den Daten zu viele fehlende Werte vorlagen, sodass eine Optimierung der Werte nicht möglich war. Es handelt sich dabei um die Symptome ‚Störung der Diskriminierung von Vorstellungen und Wahrnehmungen bzw. von Phantasie- und Erinnerungsvorstellungen‘, ‚Derealisation‘, ‚Fesselung, Bannung durch optische Wahrnehmungsdetails‘ sowie ‚Mind. 1 akustische Wahrnehmungsstörung‘. Die hohe Zahl der fehlenden Werte erklärt sich daraus, dass einige der den Daten zugrunde liegenden Erstgespräche im FETZ im Rahmen von klinischen Studien erfolgten, in denen die genannten Symptome nicht erhoben wurden. Diese Problematik betrifft auch die Symptome ‚Mind. 1 optische Wahrnehmungsstörung‘ und ‚Störung der Symbolerfassung, Konkretismus‘. Da bei dem Item ‚Mind. 1 optische Wahrnehmungsstörung‘ die prädiktive Güte jedoch bereits vor der Optimierung mit $PLR=3,11$ einen guten Wert aufwies und auch die Sensitivität von 0,28 zufriedenstellend war, wurde das Symptom mit dem herkömmlichen Schwellenwert beibehalten. Das Symptom ‚Störung der Symbolerfassung, Konkretismus‘ wurde trotz einer sehr guten PLR von 5,00 eliminiert, da die Sensitivität mit 5% zu niedrig war. Das Symptom ‚Unfähigkeit, die Aufmerksamkeit zu spalten‘ wurde unverändert beibehalten, da durch eine Veränderung des Schwellenwertes keine Optimierung erzielt werden konnte.

3.5.1 Die UHR-Kriterien

Eine Übersicht der nach der Optimierung in der SIPS-Positiv-Skala beinhalteten Einzelsymptome und ihrer Schwellenwerte befindet sich in Anhang 7.8. Die optimierten UHR-Kriterien umfassen entweder das Vorliegen mindestens eines Symptoms aus der optimierten SIPS-Positiv-Skala (anstelle von APS bzw. BLIPS) und/oder das Vorliegen eines genetischen Risikos mit gleichzeitigem Funktionsabfall wie es in den ursprünglichen UHR-Kriterien bestimmt wird. Die Kategorie der BLIPS wurde nicht mehr separat mit aufgenommen, da sie keine zufriedenstellende prädiktive Güte aufwies (siehe Kapitel 3.2.1 sowie Tabelle 15) und zudem der optimale Schwellenwert in den Analysen immer bei einem Wert < 6 lag. An ihrer Stelle stehen nun – ebenso wie für die APS - die anhand ihrer Schwellenwerte optimierten Symptome der SIPS-Positiv-Skala.

Tab. 21: Optimierte prädiktive Güte der UHR-Kriterien

Kriteriensatz	Sensitivität	Spezifität	PPP	NPP	falsch-positive Vorhersagen (%)	falsch-negative Vorhersagen (%)	LR+	LR-	OR	RR
UHR Mindestens 1 Item der optimierten SIPS-Positiv-Skala u./o. gen risk	0,67	0,68	0,53	0,79	20,58	11,52	2,09	0,49	4,31	2,60
TN mit NL-Medikation bei Baseline	0,71	0,47	0,57	0,62	26,47	14,71	1,34	0,62	2,17	1,37
TN ohne NL-Medikation bei Baseline	0,66	0,71	0,52	0,81	19,62	11,01	2,28	0,48	4,75	2,80
TN mit pharmakolog. Behandlung	0,72	0,62	0,53	0,79	23,88	10,45	1,89	0,45	4,20	2,50
TN ohne pharmakolog. Behandlung	0,65	0,71	0,53	0,80	19,32	11,93	2,24	0,49	4,55	2,62

UHR: Ultra High Risk; SIPS: SIPS: Structured Interview for Prodromal Syndromes; gen risk: Genetic Risk; TN: Teilnehmer; NL: Neuroleptika

PPP: positive prädiktive Stärke; NPP: negative prädiktive Stärke; LR+: positive diagnostische Likelihood Ratio, LR-: negative diagnostische Likelihood Ratio, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko

3.5.2 Die CHR-Kriterien

Eine Übersicht der nach der Optimierung in der SIPS-Positiv- und SIPS-Negativ-Skala beinhalteten Einzelsymptome und ihrer Schwellenwerte befindet sich in Anhang 7.8. Die optimierten CHR-Kriterien umfassen entweder das Vorliegen mindestens eines Symptoms aus der optimierten SIPS-Positiv-Skala (anstelle von APS bzw. BLIPS) oder das Vorliegen mindestens eines Symptoms aus der optimierten SIPS-Negativ-Skala ohne gleichzeitig auf der SIPS-Positiv-Skala zu punkten (anstelle von ANS). Die Kategorie der BLIPS wurde wie bei den UHR-Kriterien (siehe Kapitel 3.5.1) nicht mehr separat mit aufgenommen, da sie keine zufriedenstellende prädiktive Güte aufwies (siehe Kapitel 3.2.1) und zudem der optimale Schwellenwert in den Analysen immer bei einem Wert < 6 lag.

Tab. 22: Optimierte prädiktive Güte der CHR-Kriterien

Kriteriensatz	Sensitivität	Spezifität	PPP	NPP	falsch-positive Vorhersagen (%)	falsch-negative Vorhersagen (%)	LR+	LR-	OR	RR
CHR Mindestens 1 Item der optimierten SIPS-Positiv-Skala oder der optimierten SIPS-Negativ-Skala	0,79	0,58	0,50	0,84	27,16	7,41	1,88	0,36	5,20	3,08
TN mit NL-Medikation bei Baseline	0,82	0,41	0,58	0,70	29,41	8,82	1,39	0,44	3,17	1,94
TN ohne NL-Medikation bei Baseline	0,78	0,60	0,49	0,85	26,80	7,18	1,95	0,37	5,32	3,24
TN mit pharmakolog. Behandlung	0,84	0,52	0,51	0,85	29,85	5,97	1,75	0,31	5,69	3,33
TN ohne pharmakolog. Behandlung	0,77	0,60	0,50	0,83	26,14	7,96	1,93	0,38	5,02	3,00

CHR: Clinical High Risk; SIPS: Structured Interview for Prodromal Syndromes; TN: Teilnehmer; NL: Neuroleptika
 PPP: positive prädiktive Stärke; NPP: negative prädiktive Stärke; LR+: positive diagnostische Likelihood Ratio, LR-: negative diagnostische Likelihood Ratio, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko

3.5.3 Die Basissymptom-Kriterien

Eine Übersicht der nach der Optimierung in den Kriteireinsätzen COPER und COGDIS beinhalteten Einzelsymptome und ihrer Schwellenwerte befindet sich in Anhang 7.8. Die optimierten Basissymptom-Kriterien umfassen entweder das Vorliegen des optimierten COPER- und/oder des optimierten COGDIS-Kriteriensatzes. Weiterhin wird die prädiktive Güte der optimierten COPER- und COGDIS-Kriteriensätze separat dargestellt.

Tab. 23: Optimierte prädiktive Güte der Basissymptom-Kriterien

Kriteriensatz	Sensitivität	Spezifität	PPP	NPP	falsch-positive Vorhersagen (%)	falsch-negative Vorhersagen (%)	LR+	LR-	OR	RR
Opt. Basissymptom-Kriterien gesamt (COPER und/oder COGDIS)	0,77	0,46	0,51	0,73	31,25	9,72	1,43	0,50	2,85	1,90
TN mit NL-Medikation bei Baseline	0,78	0,20	0,47	0,50	42,11	10,53	0,98	1,10	0,89	0,93
TN ohne NL-Medikation bei Baseline	0,77	0,49	0,52	0,75	29,60	9,60	1,51	0,47	3,22	2,08
TN mit pharmakolog. Behandlung	0,69	0,30	0,39	0,60	42,42	12,12	0,99	1,03	0,95	0,98
TN ohne pharmakolog. Behandlung	0,79	0,51	0,55	0,76	27,93	9,01	1,61	0,41	3,92	2,31

COPER: Cognitive-Perceptive Disturbances; COGDIS: Cognitive Disturbances; TN: Teilnehmer; NL: Neuroleptika
 PPP: positive prädiktive Stärke; NPP: negative prädiktive Stärke; LR+: positive diagnostische Likelihood Ratio, LR-: negative diagnostische Likelihood Ratio, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko

Tab. 24: Optimierte prädiktive Güte des COPER-Kriteriums

Kriteriensatz	Sensitivität	Spezifität	PPP	NPP	falsch-positive Vorhersagen (%)	falsch-negative Vorhersagen (%)	LR+	LR-	OR	RR
COPER, optimiert	0,71	0,54	0,53	0,71	26,39	12,50	1,54	0,54	2,87	1,86
TN mit NL-Medikation bei Baseline	0,78	0,20	0,47	0,50	42,11	10,53	0,98	1,10	0,89	0,93
TN ohne NL-Medikation bei Baseline	0,69	0,59	0,55	0,73	24,00	12,80	1,68	0,53	3,20	2,01
TN mit pharmakolog. Behandlung	0,69	0,35	0,41	0,64	39,39	12,12	1,06	0,89	1,20	1,13
TN ohne pharmakolog. Behandlung	0,71	0,60	0,58	0,73	22,52	12,61	1,78	0,48	3,67	2,14

COPER: Cognitive-Perceptive Disturbances; TN: Teilnehmer; NL: Neuroleptika
 PPP: positive prädiktive Stärke; NPP: negative prädiktive Stärke; LR+: positive diagnostische Likelihood Ratio, LR-: negative diagnostische Likelihood Ratio, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko

Tab. 25: Optimierte prädiktive Güte des COGDIS-Kriteriums

Kriteriensatz	Sensitivität	Spezifität	PPP	NPP	falsch-positive Vorhersagen (%)	falsch-negative Vorhersagen (%)	LR+	LR-	OR	RR
COGDIS, optimiert	0,77	0,48	0,52	0,74	29,86	9,72	1,48	0,48	3,09	2,01
TN mit NL-Medikation bei Baseline	0,78	0,20	0,47	0,50	42,11	10,53	0,98	1,10	0,89	0,93
TN ohne NL-Medikation bei Baseline	0,77	0,52	0,53	0,76	28,00	9,60	1,60	0,44	3,63	2,22
TN mit pharmakolog. Behandlung	0,69	0,35	0,41	0,64	39,39	12,12	1,06	0,89	1,20	1,13
TN ohne pharmakolog. Behandlung	0,79	0,52	0,56	0,77	27,03	9,01	1,65	0,40	4,08	2,40

COGDIS: Cognitive Disturbances; TN: Teilnehmer; NL: Neuroleptika
 PPP: positive prädiktive Stärke; NPP: negative prädiktive Stärke; LR+: positive diagnostische Likelihood Ratio, LR-: negative diagnostische Likelihood Ratio, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko

3.6 Beurteilung der Optimierungsmaßnahmen

Die die Kriteriensätze konstituierenden Einzelsymptome lassen sich durch eine Veränderung ihrer Schwellenwerte gut optimieren. Neben Symptomen, die aufgrund einer zu geringen Menge an vorhandenen Werten nicht optimiert werden konnten, konnte lediglich ein einziges Basissymptom (Gedankenjagen, -drängen) den zugrundegelegten kritischen Wert von PLR= 2,00 nicht überwinden. Eine besonders deutliche Verbesserung war dabei bei den Symptomen der SIPS-Negativ-Skala zu erreichen. Während hier zunächst fünf von sechs Symptomen den Wert von 2,00 nicht überschritten, wiesen nach der Veränderung der Schwellenwerte alle Symptome dieser Kategorie eine gute prognostische Güte auf.

Generell ist festzustellen, dass die Schwellenwerte der Symptome deutlich erhöht werden müssen, um eine gute prädiktive Güte zu erzielen. Viele Items entfalten ihre Vorhersagekraft erst bei einem Schwellenwert von 4-5. Prodromalsymptome scheinen demnach in einer sehr viel deutlicheren Ausprägung als bisher angenommen für den Übergang in eine Psychose prädiktiv zu sein. Auch in dieser hohen Ausprägung sind sie noch häufig genug vorhanden, um zufriedenstellende Sensitivitäten aufzuweisen. Bei der extremen Ausprägung mit dem Wert 6 sind die Symptome dann jedoch zu selten, um wirklich nützlich zu sein, wie die nur geringe prädiktive Güte der BLIPS zeigt (siehe Kapitel 3.2.1 sowie Tabelle 15).

Trotz einer gelungenen Optimierung der Einzelsymptome ist die prädiktive Güte der bewährten Kriteriensätze deutlich geringer ausgeprägt als die der sie konstituierenden Symptome. Die besten Werte erreicht das UHR-Kriterium bei Personen, die nicht mediziert sind (PLR=2,28 ohne Neuroleptika; PLR=2,24 ohne pharmakologische Behandlung). Allein das UHR-Kriterium erreicht Werte über der kritischen Grenze von 2,00. Das CHR-, das Basissymptom-, das COPER- und das COGDIS-Kriterium lassen sich zwar verbessern, überschreiten die Grenze jedoch nicht. So entstand die Überlegung, ob innerhalb eines Kriteriensatzes evtl. eine höhere Zahl von Symptomen erfüllt werden muss, um die Entwicklung einer Psychose genauer vorhersagen zu können, als dies bisher der Fall ist.

3.7 Veränderung der Anzahl der zu erfüllenden Symptome

In diesem Kapitel werden die Gütekriterien vorgestellt, die sich ergeben, wenn die Anzahl der zu erfüllenden Symptome innerhalb eines Kriteriensatzes erhöht wird. Dabei wurden die in Kapitel 3.4.1 – 3.4.3 optimierten Symptome mit ihren neuen Trennwerten benutzt.

3.7.1 Die UHR- und CHR-Kriterien

Um die Güte der UHR- und CHR-Kriterien zu verbessern, wurden verschiedene Varianten durchgespielt. Neben der Veränderung der Anzahl der zu erfüllenden Symptome bei den bereits existierenden Kriteriensätzen UHR und CHR wurde auch geprüft, wie viele Symptome innerhalb der SIPS-P-Skala sowie innerhalb der SIPS-N-Skala sowie innerhalb einer Mischung der beiden Skalen (SIPS-P und SIPS-N zusammengefasst) erfüllt werden müssen, um eine optimale Vorhersageleistung zu erreichen.

3.7.1.1 Die Symptome der SIPS-P-Skala

Um die prädiktive Güte der Kriteriensätze weiter zu verbessern, wurde berechnet, wie viele der bereits hinsichtlich ihrer Trennwerte optimierten Symptome der SIPS-P-Skala gleichzeitig

erfüllt werden müssen, um die Entwicklung einer Psychose möglichst gut vorherzusagen zu können. Hierbei ergab sich, dass die höchste prädiktive Güte dann erreicht wird, wenn mindestens drei Symptome gleichzeitig erfüllt werden.

Tab. 26: Prädiktive Güte der optimierten SIPS-P-Skala bei gleichzeitiger Erfüllung von mindestens drei Symptomen

Kriteriensatz	Sensitivität	Spezifität	PPP	NPP	falsch-positive Vorhersagen (%)	falsch-negative Vorhersagen (%)	LR+	LR-	OR	RR
Optimierte SIPS-Positiv-Skala, mind. 3 Sympt.	0,21	0,98	0,82	0,70	1,65	27,57	10,50	0,81	13,03	2,70
TN mit NL-Medikation bei Baseline	0,29	0,94	0,83	0,57	2,94	35,29	4,83	0,76	6,40	1,94
TN ohne NL-Medikation bei Baseline	0,19	0,98	0,81	0,72	1,44	26,32	9,50	0,83	11,49	2,85
TN mit pharmakolog. Behandlung	0,20	0,95	0,71	0,67	2,99	29,85	4,00	0,84	4,75	2,14
TN ohne pharmakolog. Behandlung	0,22	0,98	0,87	0,71	1,14	26,71	11,00	0,80	13,82	2,97

SIPS: Structured Interview for Prodromal Syndromes; TN: Teilnehmer; NL: Neuroleptika

PPP: positive prädiktive Stärke; NPP: negative prädiktive Stärke; LR+: positive diagnostische Likelihood Ratio, LR-: negative diagnostische Likelihood Ratio, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko

Wird dieses Ergebnis auf die ursprünglichen UHR-Kriterien übertragen (siehe Kapitel 1.2.4.2.1.1), bei denen entweder ein genetisches Risiko mit Funktionsabfall oder Symptome der SIPS-P-Skala in der Ausprägung 3-5 (APS) oder 6 (BLIPS) vorliegen müssen, so würde dies nach allen bisher erfolgten Optimierungsmaßnahmen bedeuten, dass ein genetisches Risiko mit Funktionsabfall und/oder gleichzeitig drei der optimierten Symptome der SIPS-P-Skala erfüllt sein müssen. Die folgende Tabelle zeigt auf, welche Werte sich für dieses Kriterium ergeben.

Tab. 27: Prädiktive Güte des UHR-Kriteriums bei gleichzeitiger Erfüllung von mindestens drei Symptomen der optimierten SIPS-P-Skala

Kriteriensatz	Sensitivität	Spezifität	PPP	NPP	falsch-positive Vorhersagen (%)	falsch-negative Vorhersagen (%)	LR+	LR-	OR	RR
UHR mindestens 3 Items der optimierten SIPS-Positiv-Skala u/o. gen risk	0,33	0,92	0,68	0,72	5,35	23,46	4,13	0,73	5,66	2,42
TN mit NL-Medikation bei Baseline	0,35	0,94	0,86	0,59	2,94	32,35	5,83	0,69	8,44	2,10
TN ohne NL-Medikation bei Baseline	0,32	0,92	0,65	0,74	5,74	22,01	4,00	0,74	5,41	2,46
TN mit pharmakolog. Behandlung	0,28	0,95	0,78	0,69	2,99	26,87	5,60	0,76	7,39	2,51
TN ohne pharmakolog. Behandlung	0,35	0,91	0,66	0,73	6,25	22,16	3,89	0,71	5,44	2,42

UHR: Ultra High Risk; SIPS: Structured Interview for Prodromal Syndromes; gen risk: Genetic Risk; TN: Teilnehmer; NL: Neuroleptika

PPP: positive prädiktive Stärke; NPP: negative prädiktive Stärke; LR+: positive diagnostische Likelihood Ratio, LR-: negative diagnostische Likelihood Ratio, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko

3.7.1.2 Die Symptome der SIPS-N-Skala

Um die prädiktive Güte der Kriteriensätze weiter zu verbessern, wurde berechnet, wie viele der bereits hinsichtlich ihrer Trennwerte optimierten Symptome der SIPS-N-Skala gleichzeitig erfüllt werden müssen, um die Entwicklung einer Psychose möglichst gut vorhersagen zu können. Hierbei ergab sich, dass die höchste prädiktive Güte dann erreicht wird, wenn mindestens vier Symptome gleichzeitig erfüllt werden.

Tab. 28: Prädiktive Güte der optimierten SIPS-N-Skala bei gleichzeitiger Erfüllung von mindestens vier Symptomen

Kriteriensatz	Sensitivität	Spezifität	PPP	NPP	falsch-positive Vorhersagen (%)	falsch-negative Vorhersagen (%)	LR+	LR-	OR	RR
Optimierte SIPS-Negativ-Skala, mind. 4 Symptome	0,24	0,98	0,83	0,70	1,84	26,86	12,00	0,78	15,47	2,80
TN mit NL-Medikation bei Baseline	0,24	0,88	0,67	0,54	5,88	38,24	2,00	0,86	2,32	1,44
TN ohne NL-Medikation bei Baseline	0,24	0,99	0,89	0,73	0,96	25,00	24,00	0,77	31,26	3,25
TN mit pharmakolog. Behandlung	0,24	0,93	0,67	0,67	4,48	28,36	3,43	0,82	4,20	2,04
TN ohne pharmakolog. Behandlung	0,23	0,99	0,93	0,71	0,50	26,29	23,00	0,78	29,57	3,25

SIPS: Structured Interview for Prodromal Syndromes; TN: Teilnehmer; NL: Neuroleptika

PPP: positive prädiktive Stärke; NPP: negative prädiktive Stärke; LR+: positive diagnostische Likelihood Ratio, LR-: negative diagnostische Likelihood Ratio, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko

Wird dieses Ergebnis auf die ursprünglichen CHR-Kriterien übertragen (siehe Kapitel 1.2.4.2.1.2), bei denen entweder mindestens ein Symptom der SIPS-N-Skala mit dem Wert 3-5 (ANS) in Abwesenheit von APS oder BLIPS oder mindestens ein Symptom der SIPS-P-Skala in der Ausprägung 3-5 (APS) oder 6 (BLIPS) vorliegen muss, so würde dies nach allen bisher erfolgten Optimierungsmaßnahmen bedeuten, dass entweder mindestens 3 der optimierten Symptome der SIPS-P-Skala oder mindestens 4 der optimierten Symptome der SIPS-N-Skala erfüllt sein müssen. Die folgende Tabelle zeigt auf, welche Werte sich für dieses Kriterium ergeben.

Tab. 29: Prädiktive Güte des CHR-Kriteriums bei gleichzeitiger Erfüllung von mindestens drei Symptomen der optimierten SIPS-P-Skala oder vier Symptomen der optimierten SIPS-N-Skala

Kriteriensatz	Sensitivität	Spezifität	PPP	NPP	falsch-positive Vorhersagen (%)	falsch-negative Vorhersagen (%)	LR+	LR-	OR	RR
CHR Mind. 3 Items d. optimierten SIPS-P-Skala o. mind. 4 Items d. optim. SIPS-N-Skala	0,24	0,96	0,77	0,70	2,47	26,75	6,00	0,79	7,58	2,57
TN mit NL-Medikation bei Baseline	0,29	0,82	0,63	0,54	8,82	35,29	1,61	0,87	1,86	1,35
TN ohne NL-Medikation bei Baseline	0,22	0,98	0,83	0,72	1,44	25,36	11,00	0,80	13,82	3,00
TN mit pharmakolog. Behandlung	0,28	0,93	0,70	0,68	4,48	26,87	4,00	0,77	5,17	2,22
TN ohne pharmakolog. Behandlung	0,22	0,97	0,81	0,71	1,71	26,71	7,33	0,80	9,12	2,77

CHR: Clinical High Risk; SIPS-P: Structured Interview for Prodromal Syndromes, Positiv-Skala; SIPS-N: Structured Interview for Prodromal Syndromes, Negativ-Skala; TN: Teilnehmer; NL: Neuroleptika
 PPP: positive prädiktive Stärke; NPP: negative prädiktive Stärke; LR+: positive diagnostische Likelihood Ratio, LR-: negative diagnostische Likelihood Ratio, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko

3.7.1.3 Zusammenfassung der SIPS-P- und der SIPS-N-Skala

Da alle Symptome der SIPS-P- und der SIPS-N-Skala auf Einzelitemebene bei erhöhten Trennwerten eine gute prädiktive Güte aufweisen, soll an dieser Stelle ermittelt werden, wie viele Symptome beider Skalen gleichzeitig erfüllt werden müssen, um eine Psychose optimal vorhersagen zu können. Die in den bewährten Kriteriensätzen beinhaltete Trennung zwischen Positiv- und Negativ-Symptomen wird dabei also aufgelöst.

Die Analysen haben ergeben, dass von den insgesamt 11 Symptomen der optimierten SIPS-P- und SIPS-N-Skala (zusammengesetzt aus den 5 P-Symptomen und den 6 N-Symptomen der SIPS/SOPS; siehe Kapitel 1.2.4.2.1.1 und 1.2.4.2.1.2) mindestens sechs gleichzeitig erfüllt sein müssen, um die Entwicklung einer Psychose möglichst treffsicher vorhersagen zu

können. Dabei ist es unerheblich, in welcher Kombination die Symptome vorliegen und ob es sich vorrangig um Positiv- oder Negativ-Symptome handelt.

Tab. 30: Prädiktive Güte der kombinierten optimierten SIPS-P- und SIPS-N-Skala bei gleichzeitiger Erfüllung von mindestens 6 Symptomen

Kriteriensatz	Sensitivität	Spezifität	PPP	NPP	falsch-positive Vorhersagen (%)	falsch-negative Vorhersagen (%)	LR+	LR-	OR	RR
Mind. 6 Items der kombinierten optimierten SIPS-Positiv- und SIPS-Negativ-Skala	0,24	0,99	0,91	0,71	0,82	26,75	24,00	0,77	31,26	3,09
TN mit NL-Medikation bei Baseline	0,18	0,94	0,75	0,53	2,94	41,18	3,00	0,87	3,44	1,61
TN ohne NL-Medikation bei Baseline	0,25	0,99	0,94	0,73	0,48	24,40	25,00	0,76	33,00	3,54
TN mit pharmakolog. Behandlung	0,20	0,95	0,71	0,67	2,99	29,85	4,00	0,84	4,75	2,14
TN ohne pharmakolog. Behandlung	0,25	0,99/1,00*	1,00	0,72	0,00	25,57	25,00	0,76	33,00	3,58

SIPS: Structured Interview for Prodromal Syndromes; TN: Teilnehmer; NL: Neuroleptika

PPP: positive prädiktive Stärke; NPP: negative prädiktive Stärke; LR+: positive diagnostische Likelihood Ratio, LR-: negative diagnostische Likelihood Ratio, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko

* Wert um 0,01 erniedrigt, da sich ansonsten aufgrund von fehlenden Zellenbesetzungen in der Kontingenztafel teilweise kein Ergebnis (Div/0) darstellen lässt

3.7.2 Die Basissymptom-Kriterien

Um die Güte der Basissymptom-Kriterien zu verbessern, wurden verschiedene Varianten durchgespielt. Neben der Veränderung der Anzahl der zu erfüllenden Symptome bei den bereits existierenden Kriteriensätzen COPER und COGDIS wurde geprüft, wie viele Basissymptome insgesamt mindestens erfüllt sein müssen, um die Entwicklung einer Psychose optimal vorhersagen zu können.

3.7.2.1 Die Symptome von COPER

Nach der Optimierung der Einzelsymptome blieben von dem ursprünglich 10 Items umfassenden Kriterium COPER (siehe Kapitel 1.2.4.2.1.3.1) insgesamt sechs Symptome übrig, die eine angemessene prädiktive Güte aufwiesen (siehe Anhang 7.8). Um die Vorhersageleistung weiter zu erhöhen, müssen mindestens drei dieser Symptome gleichzeitig erfüllt sein.

Tab. 31: Prädiktive Güte des optimierten COPER-Kriteriums bei gleichzeitiger Erfüllung von mindestens drei Symptomen

Kriteriensatz	Sensitivität	Spezifität	PPP	NPP	falsch-positive Vorhersagen (%)	falsch-negative Vorhersagen (%)	LR+	LR-	OR	RR
COPER, optimiert, mind. 3 Symptome	0,41	0,89	0,74	0,67	6,25	25,00	3,73	0,66	5,62	2,25
TN mit NL-Medikation bei Baseline	0,44	0,70	0,57	0,58	15,79	26,32	1,47	0,80	1,83	1,37
TN ohne NL-Medikation bei Baseline	0,40	0,92	0,78	0,68	4,80	24,80	5,00	0,65	7,67	2,46
TN mit pharmakolog. Behandlung	0,39	0,80	0,56	0,67	12,12	24,24	1,95	0,76	2,56	1,67
TN ohne pharmakolog. Behandlung	0,42	0,92	0,80	0,67	4,51	25,23	5,25	0,63	8,33	2,46

COPER: Cognitive-Perceptive Disturbances; TN: Teilnehmer; NL: Neuroleptika
 PPP: positive prädiktive Stärke; NPP: negative prädiktive Stärke; LR+: positive diagnostische Likelihood Ratio, LR-: negative diagnostische Likelihood Ratio, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko

3.7.2.2 Die Symptome von COGDIS

Nach der Optimierung der Einzelsymptome blieben von dem ursprünglich 9 Items umfassenden Kriterium COGDIS (siehe Kapitel 1.2.4.2.1.3.2) insgesamt sechs Symptome übrig, die eine angemessene prädiktive Güte aufwiesen (siehe Anhang 7.8). Um die Vorhersageleistung weiter zu erhöhen, müssen mindestens vier dieser Symptome gleichzeitig erfüllt sein.

Tab. 32: Prädiktive Güte des optimierten COGDIS-Kriteriums bei gleichzeitiger Erfüllung von mindestens vier Symptomen

Kriteriensatz	Sensitivität	Spezifität	PPP	NPP	falsch-positive Vorhersagen (%)	falsch-negative Vorhersagen (%)	LR+	LR-	OR	RR
COGDIS, optimiert, mind. 4 Symptome	0,28	0,93	0,74	0,64	4,17	30,56	4,00	0,77	5,17	2,03
TN mit NL-Medikation bei Baseline	0,44	0,90	0,80	0,64	5,26	26,32	4,40	0,62	7,07	2,24
TN ohne NL-Medikation bei Baseline	0,25	0,93	0,72	0,64	4,00	31,20	3,57	0,81	4,43	1,98
TN mit pharmakolog. Behandlung	0,39	0,90	0,71	0,69	6,06	24,24	3,90	0,68	5,75	2,32
TN ohne pharmakolog. Behandlung	0,25	0,94	0,75	0,62	3,60	32,43	4,17	0,80	5,22	1,98

COGDIS: Cognitive Disturbances; TN: Teilnehmer; NL: Neuroleptika
 PPP: positive prädiktive Stärke; NPP: negative prädiktive Stärke; LR+: positive diagnostische Likelihood Ratio, LR-: negative diagnostische Likelihood Ratio, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko

3.7.2.3 Zusammenfassung von COPER und COGDIS

Da alle Personen, die mindestens vier Symptome des optimierten COGDIS-Kriteriums gleichzeitig erfüllen, auch mindestens drei Symptome des optimierten COPER-Kriteriums gleichzeitig erfüllen, lässt sich die prädiktive Güte der Basissymptome nicht dadurch verbessern, dass man die Symptome so zusammenfasst, dass mindestens drei Symptome des optimierten COPER-Kriteriums und/oder mindestens vier Symptome des optimierten COGDIS-Kriteriums erfüllt werden. In diesem Fall würde man die gleichen Gütekriterien wie die des optimierten COPER-Kriteriums (siehe Tabelle 31) erhalten. Daher wurde folgender Weg beschritten: Nach der Optimierung der Einzelsymptome blieben von den ursprünglichen Kriteriensätzen COPER und COGDIS jeweils 6 Symptome übrig, die eine gute prädiktive Güte aufweisen. Insgesamt vier Symptome sind in beiden optimierten Kriteriensätzen enthalten (siehe Anhang 7.8). Fasst man die optimierten Kriteriensätze COPER und COGDIS zusammen, verbleiben daher insgesamt 8 verschiedene Basissymptome mit guter prädiktiver Güte (bei den beiden ursprünglichen Kriteriensätzen ergeben sich insgesamt 14 verschiedene Basissymptome). Die Vorhersageleistung dieser optimierten Basissymptome ist am höchsten, wenn mindestens fünf Symptome gleichzeitig erfüllt werden, wobei es unerheblich ist, ob es sich um Symptome handelt, die lediglich in COPER, in COGDIS oder in beiden Kriteriensätzen beinhaltet sind.

Tab. 33: Prädiktive Güte der optimierten Basissymptome bei gleichzeitiger Erfüllung von mindestens 5 Symptomen

Kriteriensatz	Sensitivität	Spezifität	PPP	NPP	falsch-positive Vorhersagen (%)	falsch-negative Vorhersagen (%)	LR+	LR-	OR	RR
Mind. 5 Items der kombinierten optimierten COPER und COGDIS	0,31	0,93	0,76	0,65	4,17	29,17	4,43	0,74	5,97	2,15
TN mit NL-Medikation bei Baseline	0,44	0,80	0,67	0,62	10,53	26,32	2,20	0,70	3,14	1,73
TN ohne NL-Medikation bei Baseline	0,29	0,95	0,79	0,65	3,20	29,60	5,80	0,75	7,76	2,26
TN mit pharmakolog. Behandlung	0,39	0,85	0,63	0,68	9,09	24,24	2,60	0,72	3,62	1,95
TN ohne pharmakolog. Behandlung	0,29	0,95	0,82	0,64	2,70	30,63	5,80	0,75	7,75	2,28

COPER: Cognitive-Perceptive Disturbances; COGDIS: Cognitive Disturbances; TN: Teilnehmer; NL: Neuroleptika
 PPP: positive prädiktive Stärke; NPP: negative prädiktive Stärke; LR+: positive diagnostische Likelihood Ratio, LR-: negative diagnostische Likelihood Ratio, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko

Eine Übersicht aller in dieser Arbeit berechneten Gütekriterien – sortiert nach Kriteriensätzen, Skalen und Einzelsymptomen – ist Anhang 7.9 zu entnehmen.

In der vorliegenden Arbeit konnte eine Stichprobe von 247 Personen, die sich in den Jahren 1998 bis 2003 im Kölner Früherkennungs- und Therapiezentrum für psychische Krisen (FETZ) vorgestellt hatten, nach einem durchschnittlich 3,6 Jahre dauernden Katamneseintervall erneut zu ihrer Symptomatik befragt werden. Das Ziel der Untersuchung bestand in der Überprüfung der prädiktiven Güte der aktuell gebräuchlichen Prodromalkriterien.

Auf der deskriptiven Ebene zeigte sich bzgl. der Verläufe der verschiedenen Prodromalkriterien erwartungsgemäß, dass ‚leichter‘ ausgeprägte Kriterien wie z.B. COPER mildere Verläufe mit weniger Übergängen, insgesamt weniger Verschlechterungen und deutlicheren Symptomverbesserungen aufwiesen. Dementsprechend konnte festgestellt werden, dass die später an einer Psychose erkrankten Personen bereits bei der Erstuntersuchung eine stärker ausgeprägte Prodromalsymptomatik aufwiesen sowie eine geringere Schul- und Berufsausbildung durchlaufen hatten. Diese ‚frühen‘ Defizite, die bereits mehrere Jahre vor dem eigentlichen Erkrankungsbeginn auftreten, sind hinlänglich aus bisherigen Untersuchungen wie z.B. der ABC-Studie (82, 83, 85, 87, 90) bekannt. Die deutlichen Unterschiede, die sich hinsichtlich der Stärke der Prodromalsymptomatik sowie der Schul- und Berufsausbildung beim Vergleich der Übergänge mit den Nicht-Übergängen ergeben, zeigen sich jedoch nicht, wenn man eine in der Nachuntersuchung symptomatische (Psychose oder Prodrom) und eine nicht symptomatische Gruppe miteinander vergleicht. Die Gruppe der in der Nachuntersuchung Prodromalen scheint daher sowohl in den soziodemografischen Variablen als auch der Ausprägung der Prodromalsymptomatik den später Nicht-Symptomatischen ähnlicher zu sein als den später psychotischen Teilnehmern bzw. eine Position zwischen den später psychotischen und nicht symptomatischen Personen einzunehmen und die Gruppenunterschiede dadurch abzumildern.

Die Übergangsrate der im Erstgespräch als prodromal eingeschätzten und damit mit einem erhöhten Psychoseerisiko behafteten Personen lag bei 38% und bei den als nicht-prodromal eingeschätzten Personen bei 16,1% in 3,6 Jahren. Da bei der Mehrheit der prodromalen Teilnehmer zum Zeitpunkt des Erstgesprächs eine psychosenahe Symptomatik vorlag, ist die Übergangsrate am ehesten mit der von UHR-Patienten zu vergleichen. Im Vergleich mit jüngeren Studien an UHR-Patienten mit ähnlich langen Laufzeiten (267, 219, 194) ist sie als eher hoch zu bezeichnen. Auch die Übergangsrate der nicht-prodromalen Teilnehmer ist verglichen mit einer 1%igen Erkrankungswahrscheinlichkeit innerhalb der Normalbevölkerung deutlich erhöht. Als Grund für die hohen Übergangsraten – v.a. in der nicht-prodromalen Gruppe- wird ein Selektionsbias zugunsten von symptomatischeren Personen angenommen (siehe unten).

Aufgrund ihrer Vorzüge der Unabhängigkeit von der Prävalenz der Erkrankung in der Stichprobe, der Möglichkeit der Berücksichtigung unterschiedlicher Wahrscheinlichkeiten einer Erkrankung, der Abwägung von Sensitivität und Spezifität sowie ihrer einfachen Interpretierbarkeit wurden die Likelihood-Ratios als leitendes Kriterium zur Beurteilung der prädiktiven Güte bestimmt, wobei ein besonderes Augenmerk auf der positiven Likelihood-Ratio lag, da die Einschlussfähigkeit der Kriterien bzgl. einer Erkrankung im Fokus der Untersuchung stand. Dies bedeutet, dass die zu optimierenden Kriteriensätze den Ausbruch einer Psychose möglichst gut vorhersagen sollen. Dem Ausschluss der Erkrankung wurde dagegen weniger Gewicht gegeben.

Die hinsichtlich ihrer prädiktiven Güte zu überprüfenden Kriteriensätze und die sie konstituierenden Einzelsymptome haben in ihrem ursprünglichen Zustand zumindest in dieser Stichprobe sehr geringe PLRs gezeigt und scheinen daher nur eine geringe prädiktive Güte zu besitzen. Kein einziger Kriteriensatz und lediglich fünf der Einzelsymptome konnten den als Minimalanforderung festgelegten Wert von $PLR = 2,00$ überschreiten, was bedeutet, dass der Großteil der bisher genutzten Kriteriensätze nach der Kriteriologie von Jaeschke et al. (114) lediglich geringe (selten wichtige) Veränderungen in der 'Vortestwahrscheinlichkeit', der angenommenen Erkrankungswahrscheinlichkeit vor Kenntnis des Testergebnisses, anzeigen. Die originalen Kriteriensätze wiesen demnach eine geringere prädiktive Güte auf als bei den bisher zu dieser Fragestellung durchgeführten Studien, die auch nicht prodromale Personen einschließen (siehe Kapitel 1.3.2.1 und 1.3.2.2 sowie Tabelle 9). Ein weiteres Problem bestand in den teilweise sehr niedrigen Sensitivitäten, die darauf hinweisen, dass die entsprechenden Symptome bzw. Kriterien zumindest in der hier untersuchten Stichprobe zu selten auftreten, um praktikabel zu sein. Dies betraf v.a. die BLIPS sowie das Kriterium eines genetischen Risikos mit gleichzeitigem Funktionsabfall.

Durch eine Erhöhung der Schwellenwerte konnte die prädiktive Güte der Einzelsymptome deutlich gesteigert werden, was sich zwar positiv auf die Kriteriensätze auswirkte, jedoch nur bei den UHR-Kriterien zu einer Überschreitung von $PLR = 2,00$ führte. Um auch die Güte der Kriteriensätze deutlich zu verbessern, wurde daher die Anzahl der gleichzeitig zu erfüllenden Symptome erhöht. Dieses Vorgehen stellt einen rein explorativen Versuch dar, in ersten sondierenden Untersuchungen Möglichkeiten zur Verbesserung der Vorhersageleistung der Prodromalkriterien zu finden. Nach diesem Schritt wurden gute bis extrem gute Vorhersageleistungen erreicht. Die beste Prädiktionsleistung erreichte dabei eine Skala, die sich aus allen in der SIPS befindlichen Positiv- und Negativ-Symptomen zusammensetzt. Werden von diesen 11 Symptomen bei erhöhten Schwellenwerten mindestens 6 gleichzeitig erfüllt, so kann mit einer PLR von 24,00 die Entwicklung einer Psychose in dem hier vorliegenden Katamneseintervall von 3,6 Jahren sehr gut vorhergesagt werden. Von den 22 Personen, die dieses Kriterium erfüllten, gingen 20 im Katamneseintervall in eine Psychose

über; dies entspricht 91%. Bei einer Sensitivität von 0,24 ist dieses Kriterium in der Zielpopulation auch häufig genug vorhanden, um praktikabel zu sein. Interessant an diesem Kriterium ist, dass Positiv- und Negativ-Symptome in gleichem Maße mit einbezogen werden. Während bisher nur die CHR-Kriterien überhaupt Negativ-Symptome als prädiktiv werteten, scheint gerade die Kombination von Positiv- und Negativ-Symptomen besonders prädiktiv für die Entwicklung einer Psychose zu sein. Dies wurde auch in den CHR-Kriterien außer Acht gelassen, wo eine chronologische Abfolge der Symptomentwicklung von ANS über APS bis zu SLP angenommen wird und die ANS sozusagen als Vorläufersymptom der attenuierten Positivsymptomatik angesehen werden (siehe Kapitel 1.2.4.2.1.2). Hinweise darauf, dass das Vorliegen von negativen Symptomen wie z.B. sozialer Rückzug, ein Mangel an engen zwischenmenschlichen Beziehungen oder eine verminderte Fähigkeit zur Erfüllung sozialer Rollen die Entwicklung einer Psychose begünstigt, finden sich in mehreren neueren Studien (54, 265, 208, 231), was die in der vorliegenden Arbeit gefundene gute Vorhersageleistung von negativen Symptomen unterstützt.

Auch die gleichzeitige Erfüllung von mindestens vier optimierten Symptomen der SIPS-Negativ-Skala sowie die gleichzeitige Erfüllung von mindestens 3 optimierten Symptomen der SIPS-Positiv-Skala führte mit PLRs von 12,00 bzw. 10,50 zu einer sehr guten Vorhersageleistung. Auch die Sensitivitäten dieser ‚neuen‘ Kriteriensätze sind akzeptabel. Mit Werten von 0,24 bzw. 0,21 werden sie ausreichend häufig erfüllt, um praktikabel zu sein. Ebenso wie die Skala, die alle SIPS-Positiv- und Negativsymptome einbezieht, fallen damit auch diese beiden Kriteriensätze laut Jaeschke et al. (114) mit PLRs > 10 in die beste Kategorie und zeigen beträchtliche und häufig eindeutige Veränderungen in der Vortestwahrscheinlichkeit an (siehe Kapitel 1.3.1.2). Sie sind demnach von ihrer Genauigkeit mit Vorhersagemodellen vergleichbar, die sich aus Untersuchungen zur prädiktiven Güte bei symptomatischen (d.h. prodromalen) Personen ergeben haben und den aktuell gebräuchlichen Prodromalkriterien deutlich überlegen (siehe Kapitel 1.3.2.1 und 1.3.2.2).

Die ursprünglichen Kriteriensätze UHR- und CHR sowie die Basissymptome erreichen trotz der vielfältigen Optimierungsmaßnahmen deutlich geringere PLRs als die beiden SIPS-Skalen und ihre Kombination. So erreichte der CHR-Kriteriensatz nach den Optimierungsmaßnahmen eine PLR von 6,00, was nach Jaeschke et al. (114) in die zweitbeste Kategorie (PLR 5-10) fällt, die mittlere Veränderungen in der Vortestwahrscheinlichkeit anzeigt. Die UHR-Kriterien konnten auf PLR=4,13 angehoben werden. Bei den Basissymptomen konnten aufgrund von fehlenden Werten einige Symptome nicht optimiert werden und mussten daher von den weiteren Analysen ausgeschlossen werden. Wurden von den verbleibenden sechs COGDIS-Symptomen mindestens vier gleichzeitig erfüllt, konnte die PLR auf 4,00 angehoben werden. Wurden von den sechs verbleibenden COPER-Symptomen mindestens drei erfüllt, ergab sich eine PLR

von 3,73. Bei einer acht Symptome beinhaltenden Kombination von COPER und COGDIS konnten bei der Erfüllung von mindestens fünf dieser Symptome eine PLR von 4,43 erreicht werden. Die UHR- und Basissymptomkriterien erreichen damit durch die Optimierungsmaßnahmen die nach Jaeschke et al. (114) drittbeste Kategorie (PLR 2-5).

Während demnach die originalen Kriteriensätze (UHR, CHR und BS) in der vorliegenden Arbeit lediglich in die nach Jaeschke et al. (114) schlechteste Kategorie (PLR 1-2) eingeordnet werden konnten, konnten sich durch die Optimierungsmaßnahmen alle Kriteriensätze bzw. Skalen um eine – die CHR-Kriterien sogar um zwei - Qualitätsstufen verbessern und zeigen damit eine gegenüber den bisher publizierten Studien, die auch nicht prodromale Personen einschließen, bessere – die CHR-Kriterien sogar deutlich bessere - Vorhersageleistung (siehe Kapitel 1.3.2.1 und 1.3.2.2 sowie Tabelle 9).

Betrachtet man die Kriteriensätze hinsichtlich mit Neuroleptika bzw. irgendeinem Psychopharmakon medizierten und nicht medizierten Personen, so ergibt sich ein noch differenzierteres Bild. Bei fast allen Kriteriensätzen kann die diagnostische Güte erneut verbessert werden, wenn die untersuchten Personen zum Zeitpunkt des Erstgesprächs nicht mediziert waren. So kann sich der aus den SIPS-Positiv- und Negativ-Symptomen zusammengesetzte Kriteriensatz noch weiter bis auf PLR = 25,00 verbessern, wenn keine Neuroleptika oder gar keine Pharmaka eingenommen wurden. Auch die SIPS-Negativ-Skala kann ihre Vorhersageleistung von PLR = 12,00 auf PLR = 24,00 verbessern, wenn die untersuchten Personen bei der Erstbefragung noch nicht mit Neuroleptika mediziert waren bzw. auf PLR = 23,00, wenn sie überhaupt keine Psychopharmaka einnahmen. Die SIPS-Positiv-Skala und der CHR-Kriteriensatz lassen sich auf jeweils PLR = 11,00 verbessern, wenn die Befragten keine Psychopharmaka (SIPS-P) bzw. keine Neuroleptika (CHR) einnahmen. Auch der COPER-Kriteriensatz sowie die Kombination von COPER und COGDIS ließen sich weiter verbessern, wenn lediglich nicht medizierte Patienten in die Analysen miteinbezogen wurden. So erreicht der COPER-Kriteriensatz eine PLR = 5,25 bei Patienten, die gar nicht mediziert waren, sowie von PLR = 5,00, wenn keine Neuroleptika verabreicht wurden. Die kombinierte Skala verbesserte sich auf PLR = 5,80 unabhängig davon, ob lediglich keine Neuroleptika oder gar keine Medikation eingenommen wurde. Lediglich zwei der Kriteriensätze erreichen eine höhere prädiktive Güte, wenn sie bei medizierten Personen genutzt werden. So verbessert sich beim COGDIS-Kriteriensatz die PLR von 4,00 auf 4,40, wenn lediglich neuroleptisch behandelte Personen betrachtet werden. Ähnliches trifft auf das UHR-Kriterium zu, das seine PLR auf 5,83 bei neuroleptisch behandelten sowie auf 5,60 bei generell psychopharmakologisch medizierten Personen erhöhen konnte. Da in diesem Kriteriensatz neben Patienten mit attenuierten Positivsymptomen auch Personen mit einem genetischen Risiko und zusätzlichem Funktionsabfall beinhaltet sind, kann vermutet werden, dass eine v.a. neuroleptische

Medikation bei diesen Personen darauf hinweist, dass sich die Betroffenen bei fehlender Prodromalsymptomatik bereits deutlich krank fühlen, was demnach ein guter Prädiktor für einen späteren Übergang zu sein scheint. Bei den Ergebnissen zum Einfluss einer Medizierung auf die Vorhersageleistung der Kriteriensätze ist jedoch zu beachten, dass die große Mehrheit der an dieser Studie teilnehmenden Personen zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung nicht mediziert war. Aus diesem Grunde sind zumindest bei den Berechnungen der Gütekriterien bei der Untergruppe von Personen mit Medikation nur sehr wenige Fälle in die Analysen mit eingegangen. Jedoch ist es auch bei der Gruppe der nicht medizierten Personen der Fall, dass bei zunehmender Optimierung und damit Spezialisierung der Kriteriensätze die Anzahl der in die Analysen einbezogenen Personen immer weiter abgesunken ist. Daher sollten die Ergebnisse, die sich nicht auf die Gesamtstichprobe sondern lediglich auf Untergruppen ohne/mit Medikation beziehen, lediglich als Hinweise verstanden und in prospektiven Studien verifiziert werden.

Betrachtet man den gesamten Datensatz, ohne eine Unterteilung in Gruppen mit/ohne Medikation vorzunehmen, so scheint der Trend dahin zu gehen, dass die Symptome deutlich ‚psychotischer‘ sein müssen (sowohl in Ausprägung als auch in Anzahl), damit sie eine Psychose gut vorhersagen können. Weiterhin lassen sich Hinweise darauf finden, dass fast alle Kriteriensätze ihre Vorhersagekraft dadurch erhöhen können, dass gezielt unmedizierte Personen befragt werden. Dies wirft den Verdacht auf, dass die Gabe von v.a. neuroleptischer Medikation die prognostische Güte der Prodromaldiagnostik deutlich herabsetzen könnte.

Die Vorzüge der vorliegenden Arbeit bestehen neben einer beachtlichen Stichprobengröße von 247 Personen und einer eher langen Katamnesedauer von durchschnittlich 3,6 Jahren darin, dass insgesamt 12,6% der nachuntersuchten Personen zum Zeitpunkt des Erstgesprächs kein Prodromalkriterium erfüllten. Wie aus Kapitel 1.3.2.1 und 1.3.2.2 sowie Tabelle 9 ersichtlich ist, gibt es bisher nur wenige Studien, die auch nicht prodromale Personen einschließen, und damit die Berechnung aller diagnostischen Gütekriterien erlauben. Ein weiterer Vorteil dieser Arbeit liegt darin, dass die große Mehrheit der untersuchten Personen (72,5%) zum Zeitpunkt des Erstgesprächs nicht mediziert war. Daher ist davon auszugehen, dass die Symptomatik zum Zeitpunkt der Beurteilung des Vorliegens der Prodromalkriterien bzw. der Einschätzung des Vorliegens eines erhöhten Psychoseerisikos nicht durch die Gabe von Psychopharmaka und im speziellen von Neuroleptika verzerrt wurde.

Als Kritikpunkt an der hier vorliegenden Arbeit ist anzubringen, dass die zugrundeliegenden Daten in der Erst- und Katamneseuntersuchung von unterschiedlichen Ratern erhoben wurden, von denen die Inter-Rater-Reliabilität rückblickend nicht mehr bestimmt werden konnte. Obwohl alle Rater in der Erhebung von Prodromalsymptomen erfahren und geschult

waren, ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht mehr nachzuweisen, dass sie das Vorliegen von den Kriteriensätzen und den Einzelsymptomen übereinstimmend bewertet haben.

Außerdem ist es als nachteilig zu bewerten, dass die Studienteilnehmer lediglich zu zwei Zeitpunkten befragt wurden (Erst- und Katamneseuntersuchung), sodass keine Daten über den Verlauf der Symptome vorliegen. So können z.B. keine Aussagen getätigt werden, ob der Übergang in eine Psychose vorwiegend von psychosefernen über psychosenahe Symptome oder über andere Symptommuster erfolgt ist.

Auch die Tatsache, dass bei den Basissymptomen die Schwellenwerte einiger Symptome aufgrund von zu vielen fehlenden Werten nicht optimiert werden konnten, sodass die PLR nicht auf einen Wert $> 2,00$ angehoben und diese Symptome daraufhin nicht in weitere Optimierungsmaßnahmen einbezogen werden konnten, ist als kritisch zu bewerten. Dies könnte ein schlechteres Abschneiden der Vorhersageleistung der Basissymptome bedingt haben.

Weiterhin ist es möglich, dass die durchschnittliche Katamnesedauer von 3,6 Jahren – obwohl sie im Vergleich mit anderen Studien als lang zu bezeichnen ist - evtl. zu kurz gewesen ist, um alle Übergänge in eine Psychose zu erfassen. So zeigen sich in Studien mit einer längeren Beobachtungsdauer auch nach vier und mehr Jahren noch psychotische Erstmanifestationen (siehe Kapitel 1.2.4.2.1.1 – 1.2.4.2.1.4); auch in der ABC-Studie (82, 83, 85, 87, 90) wurde eine mittlere Prodromdauer von 5 bis 6 Jahren festgestellt (siehe Kapitel 1.2.4.2). Auch die Tatsache, dass aus dem letzten Jahr der Erhebung der Gesamtstichprobe (2003) deutlich weniger Patienten mit als ohne Übergang stammen (siehe Kapitel 2.1.3.2), unterstreicht die Vermutung eines zu kurzen Katamneseintervalls. Durch die eingeschränkte Beobachtungsdauer wird die Beurteilung der prädiktiven Güte der Kriteriensätze eingeschränkt, da nach Abschluss der Verlaufsbeobachtung nicht abschließend gesagt werden kann, ob nicht doch noch ein Übergang nach dem Ende der Beobachtungszeit erfolgen wird. Dieses Nichtwissen um spätere Übergänge führt jedoch u.a. zu einem Absinken der PLR (242). Es kommt damit zu einer ins Negative verzerrten Einschätzung des verwandten Kriteriensatzes hinsichtlich seiner Eignung zur Vorhersage einer späteren manifesten Psychose und könnte das schlechte Abschneiden der aktuell gebräuchlichen Kriteriensätze zumindest teilweise bedingen.

Ein weiterer Kritikpunkt an der vorliegenden Arbeit besteht zudem in der geringen Teilnehmerquote von 45,3%, die wahrscheinlich trotz einer Lotterieteilnahme als finanziellem Teilnahmeanreiz zu einem Selektionsbias in dem Sinne geführt hat, dass v.a. symptomatischere Personen an der Nachuntersuchung teilgenommen haben. Ein Hinweis darauf besteht zum einen darin, dass die Personen, die einer Nachuntersuchung zugestimmt haben, zum Zeitpunkt des Erstgesprächs eine schwerwiegendere Symptomatik aufwiesen

als die Personen, die einer Nachuntersuchung nicht zugestimmt haben (siehe Kapitel 2.1.3.1). Es muss vermutet werden, dass die Personen, die bereits zum Zeitpunkt des Erstgespräches weniger symptomatisch waren und/oder während des Katamneseintervalls eine Verbesserung erlebten, trotz finanziellem Teilnahmeanreiz nicht zu einer Nachuntersuchung bereit waren. Dies könnte die Übergangsrate sowohl in der Gruppe der prodromalen als auch der nicht prodromalen Studienteilnehmer künstlich in die Höhe getrieben haben. Ein Hinweis darauf zeigt sich auch in den mit abnehmender Schwere der Symptomatik abnehmenden Teilnahmeraten. Während mehr als die Hälfte der im Erstgespräch COGDIS, APS oder BLIPS aufweisenden Personen zu einer Nachuntersuchung bereit waren, nahmen nur noch ca. ein Drittel der Personen mit COPER oder einer genetischen Belastung und nur noch knapp über 20% der Nicht-Prodromalen an der Nachuntersuchung teil. Weiterhin kann nicht ausgeschlossen werden, dass aufgrund der Tatsache, dass Übergänge auch aufgrund von Krankenakten festgestellt werden konnten, der Zugang zu Daten von Personen mit einer psychotischen Erstmanifestation leichter war, als zu Personen mit positiven Verläufen. Diese Annahme wird auch dadurch unterstrichen, dass die meisten Nicht-Teilnehmer bei ihrer Absage angaben, ihr Befinden habe sich verbessert. Auch die hohen Übergangsraten bei im Erstkontakt als nicht prodromal eingeschätzten Personen von 16,1% sowie von 38% bei Prodromalpatienten könnten dadurch zu erklären sein, dass sich v.a. die Personen zu einer Teilnahme bereit erklärt haben, denen es schlecht ging, während die Personen, denen es gut ging, eine Teilnahme ablehnten.

Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen trotz der Kritikpunkte die Vermutung zu, dass die bisher in der Früherkennung von Psychosen verwandten Kriterien nur suboptimal in der Lage sind, Menschen mit einem erhöhten Psychoserisiko zu identifizieren. Sie zeigen deutlich, wie wichtig eine weitere Schärfung der Kriterien für eine zukünftige effektivere Früherkennung ist. Diese Meinung wird auch in einigen jüngeren Studien vertreten (246, 267, 292), die darauf hinweisen, dass die Übergangsraten von sich bereits in einem ‚ultra high risk‘ befindenden Personen v.a. in neueren Untersuchungen nur gering ausfallen (siehe Kapitel 1.2.4.2.1.1). Wenn nur 25% der Risikopersonen tatsächlich an einer Psychose erkranken, seien die restlichen 75% als falsch-positiv klassifizierte Personen zu betrachten, die unnötigerweise Stigmatisierung und Ängsten bzgl. ihres zukünftigen gesundheitlichen Zustandes ausgesetzt werden. Um dem aktuellen Trend der Abnahme der Übergangsraten in klinischen Studien sowie den damit verbundenen steigenden Raten von falsch-positiv klassifizierten Personen Rechnung zu tragen, sei eine Verbesserung der Vorhersagegenauigkeit der aktuell gebräuchlichen Prodromalkriterien unabdingbar. An dieser Stelle ist jedoch zu bedenken, dass die sich in der vorliegenden Arbeit als hoch prädiktiv gezeigten Kriteriensätze mit Übergangsraten von bis zu 91% beim Kriteriensatz mit

der höchsten PLR auch Nachteile aufweisen. So erreichen sie zwar sehr hohe positive Likelihoodratios und weisen nur marginale Raten von falsch positiv klassifizierten Personen auf. Im Sinne eines ‚Präventionsparadoxes‘ besteht die Schwäche eines solchen Kriteriensatzes jedoch in einer eher geringen Sensitivität und in einer erhöhten Rate falsch negativer Klassifikationen: ‚so if the sample is narrowed, one is on firmer ground but most patients who do go on to develop the disorder are missed‘ (175). Eine weitere ethische Diskussion der Klassifizierungsleistung von Kriteriensätzen und der Frage, bei welcher Art von Erkrankung welcher ‚Fehler‘ zu bevorzugen ist, entweder ein hocheinschließender Kriteriensatz, der zwar niemanden, der später erkranken wird, übersieht, aber dafür eine erhöhte Rate falsch-positiver Klassifikationen und damit verbundene Stigmatisierung und mögliche Verängstigung des Betroffenen produziert oder ein sehr treffsicherer Kriteriensatz, aus dessen Zutreffen eine extrem hohe Erkrankungswahrscheinlichkeit resultiert, der dafür aber eine erhöhte Rate falsch-negativer Klassifikationen und damit evtl. verwehrte Behandlungsmöglichkeiten produziert, bleibt weiterhin notwendig und sinnvoll.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit können als ein Beitrag zur Verbesserung der Vorhersageleistung von Prodromalkriterien schizophrener Psychosen verstanden werden. Da sie jedoch als explorativ und damit vorläufig bezeichnet werden müssen, sollten weitere Forschungen zeigen, ob die sich in dieser Arbeit nach den Optimierungsmaßnahmen als hoch prädiktiv gezeigten Kriterien bzw. Kriteriensätze diese Leistung bei anderen Stichproben wiederholen können. Aufgrund der Erkenntnisse der vorliegenden Arbeit sollte bei zukünftigen Forschungsarbeiten ein besonderes Augenmerk auf die Länge der Katamneseintervalle, Kontrollen der Interrater-Reliabilität, eine höhere Teilnahmequote zur Vermeidung eines Selektionsbias sowie den Einfluss von (neuroleptischer) Medikation gelegt werden.

Die Prävention schwerwiegender oder häufiger Erkrankungen nimmt in der Medizin einen immer höheren Stellenwert ein. Auch der Früherkennung und Prävention von schizophrenen Psychosen wurde in den letzten 20 Jahren immer mehr Beachtung geschenkt. Um jedoch entscheiden zu können, ob Symptome einer beginnenden Psychose vorliegen, muss der Diagnostiker über Kriterien zur Beurteilung verfügen, die eine hohe prädiktive Güte bzw. Vorhersagegenauigkeit aufweisen. Nur so kann eine beginnende Erkrankung treffsicher erkannt und angemessen behandelt bzw. bei Nichtvorliegen entsprechender Symptome eine dann nicht indizierte Behandlung unterlassen werden. Die Bedeutung der Vorhersagegenauigkeit von Prodromalkriterien ist daher sowohl für die Betroffenen als auch für die Allgemeinheit von hoher Wichtigkeit.

Bisher wurden bereits einige Studien zur Erhebung der prädiktiven Güte von Prodromalsymptomen schizophrener Psychosen durchgeführt. Diese Untersuchungen sind jedoch häufig mit dem Nachteil behaftet, dass nur Personen betrachtet wurden, bei denen ein potentiell erhöhtes Psychoserisiko angenommen wurde und Personen ohne vermutetes erhöhtes Psychoserisiko als Vergleichsgruppe unbeachtet blieben, sodass nicht alle diagnostischen Gütekriterien bestimmt werden konnten. Die Studien, die eine umfassende Betrachtung der Gütekriterien erlauben, ergaben bisher eine eher mittelmäßige Vorhersagegenauigkeit der aktuell gebräuchlichen Prodromalkriterien. Da diese Studien jedoch relativ selten sind, kann zum aktuellen Zeitpunkt keine abschließende Beurteilung der prognostischen Güte der gängigen Prodromalsymptome vorgenommen werden. Insbesondere Daten zu größeren, weniger selektierten, und damit nicht ausschließlich in Studien eingeschlossenen Inanspruchnahmepopulationen von Früherkennungsangeboten bei gleichzeitig längeren Verlaufszeiträumen stehen nach wie vor aus.

Die vorliegende Arbeit widmet sich daher der Überprüfung der prädiktiven Güte der aktuell gebräuchlichen Kriterien zur Erfassung eines initialen Prodroms einer Psychose. Zu diesem Zweck wurde eine Stichprobe von insgesamt 247 Personen, die sich in den Jahren 1998-2003 im Kölner Früherkennungs- und Therapiezentrum für psychische Krisen (FETZ) vorgestellt hatten, nach einem durchschnittlich 3,6 Jahre dauernden Katamneseintervall erneut zu ihrer Symptomatik befragt. Sollte sich dabei eine nicht zufriedenstellende Vorhersagegenauigkeit der aktuell gebräuchlichen Prodromalsymptome bzw. der sich aus ihnen konstituierenden Kriteriensätze ergeben, so sollten in einem explorativen Vorgehen Möglichkeiten der Optimierung geprüft werden.

Als leitendes Kriterium zur Beurteilung der prädiktiven Güte diene die positive Likelihood Ratio. Ihre Vorzüge liegen in der Unabhängigkeit von der Prävalenz der Erkrankung in der Stichprobe, der Möglichkeit der Berücksichtigung unterschiedlicher Wahrscheinlichkeiten

einer Erkrankung, der Abwägung von Sensitivität und Spezifität sowie ihrer einfachen Interpretierbarkeit. Dabei stand die Einschlussfähigkeit der Prodromalkriterien bzgl. der Erkrankung an einer Psychose im Fokus der Untersuchung. Demnach sollten die Kriteriensätze den Ausbruch einer Psychose möglichst gut vorhersagen, während dem Ausschluss der Erkrankung weniger Gewicht gegeben wurde. Zur Beurteilung der Likelihood Ratios wurde eine von Jaeschke et al. (114) aufgestellte Leitlinie verwendet, die eine Aufteilung in 4 Qualitätsstufen erlaubt.

Die prädiktive Güte der aktuell gebräuchlichen Prodromalkriterien zeigte sich zunächst als nur gering ausgeprägt; alle Kriterien erreichten lediglich die niedrigste Stufe des von Jaeschke et al. (114) beschriebenen Klassifikationssystems. Um die Vorhersageleistung der Kriterien zu erhöhen, wurden zunächst die Schwellenwerte der die Kriteriensätze konstituierenden Einzelsymptome anhand der positiven Likelihood Ratio verändert. Dadurch konnte die prädiktive Güte der Einzelsymptome deutlich gesteigert werden, ohne jedoch die Vorhersagegenauigkeit der Kriteriensätze nachhaltig zu verbessern. Da diese Maßnahme die prädiktive Güte demnach nicht nachhaltig steigern konnte, wurde die Anzahl der gleichzeitig zu erfüllenden Symptome pro Kriteriensatz variiert. Dies führte zu guten bis extrem guten Vorhersageleistungen. Alle Kriteriensätze bzw. Skalen konnten sich um mindestens eine Qualitätsstufe im Klassifikationssystem von Jaeschke et al. (114) verbessern. Den besten Vorhersagewert erreichte dabei eine Kombination der anhand ihrer Schwellenwerte optimierten Positiv- und Negativ-Symptome des Structured Interview for Prodromal Syndromes (SIPS). 91% der Personen, die dieses Kriterium erfüllten, entwickelten im Katamneseintervall eine Psychose. Neben diesem neu entwickelten Kriteriensatz ließen sich noch 2 weitere Kriteriensätze erstellen, die ebenfalls die nach Jaeschke et al. (114) höchste Qualitätsstufe der Vorhersagegenauigkeit erreichten, jedoch eine etwas geringere prädiktive Güte aufwiesen. Bei fast allen Kriteriensätzen konnte die diagnostische Güte zusätzlich verbessert werden, wenn nur Personen betrachtet wurden, die zum Zeitpunkt des Erstgesprächs weder mit Neuroleptika noch mit anderen Psychopharmaka mediziert waren. Bei diesem Ergebnis ist jedoch zu beachten, dass durch die Unterteilung der Katamnesestichprobe in weitere Untergruppen teilweise nur wenige Fälle in die Analysen miteinbezogen werden konnten. Die entsprechenden Ergebnisse sollten daher lediglich als Hinweise verstanden werden, die weiterer wissenschaftlicher Abklärung bedürfen.

Grundsätzlich deuten die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit darauf hin, dass Prodromalsymptome deutlich ‚psychotischer‘ ausfallen müssen als es bei den aktuell gebräuchlichen Kriterien der Fall ist. Dies könnte dadurch erreicht werden, dass die zur Erfüllung eines Symptoms benötigten Ausprägungen der Beschwerden sowie die erfüllte Anzahl von Symptomen innerhalb eines Kriteriensatzes erhöht werden. Weiterhin legen die

Ergebnisse den Verdacht nahe, dass die Gabe von v.a. neuroleptischer Medikation die prognostische Güte der Prodromaldiagnostik deutlich herabsetzen könnte.

Während die vorliegende Arbeit die Vorteile einer großen und vorwiegend nicht medizierten Stichprobe und einer vergleichsweise langen Katamnesedauer aufweist und zudem durch den Einschluss nicht prodromaler Personen die Berechnung aller diagnostischen Gütekriterien erlaubt, so müssen bei der Interpretation der Ergebnisse auch die Schwächen der vorliegenden Arbeit berücksichtigt werden. Hier ist zum einen anzubringen, dass die Daten in der Erst- und Katamneseuntersuchung von unterschiedlichen Ratern erhoben wurden, von denen die Inter-Rater-Reliabilität rückblickend nicht mehr bestimmt werden konnte. Außerdem ist es als nachteilig zu bewerten, dass die Studienteilnehmer lediglich zu zwei Zeitpunkten befragt wurden, sodass keine Daten über den Verlauf der Symptome bzw. Symptommuster vorliegen, die dem Übergang vorausgehen. Auch der Ausschluss einiger Basissymptome von weiteren Optimierungsmaßnahmen aufgrund von zu vielen fehlenden Werten ist kritisch zu betrachten, da dies möglicherweise ein schlechteres Abschneiden der Basissymptomkriterien bedingt haben könnte. Weiterhin ist es möglich, dass die durchschnittliche Katamnesedauer von 3,6 Jahren zu kurz gewesen ist, um alle Übergänge in eine Psychose zu erfassen. Das Nichtwissen um spätere Übergänge könnte zu einem Absinken der PLR und damit zu einer ins Negative verzerrten Einschätzung des verwandten Kriteriensatzes geführt haben; dies könnte das schlechte Abschneiden der aktuell gebräuchlichen Kriteriensätze zumindest teilweise bedingen. Weiterhin ist bei der Zusammensetzung der Katamnesestichprobe von einem Selektionsbias auszugehen. So belegen die Daten, dass v.a. die Personen an der Nachuntersuchung teilnahmen, die sich schlecht fühlten. Zusätzlich könnte auch die Möglichkeit der Erhebung von Katamnesedaten aus Krankenakten dazu geführt haben, dass v.a. schlechte Verläufe in den Datensatz eingingen. Es muss daher befürchtet werden, dass der Selektionsbias zugunsten von problematischeren Verläufen zumindest teilweise die in dieser Arbeit ermittelten hohen Übergangsraten sowohl bei in der Erstbefragung prodromalen als auch bei nicht prodromalen Studienteilnehmern bedingt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sollen als Beitrag zur Verbesserung der Vorhersageleistung der Prodromalkriterien von schizophrenen Psychosen verstanden werden. Sie lassen trotz der Kritikpunkte die Vermutung zu, dass die bisher in der Früherkennung von Psychosen verwandten Kriterien nur suboptimal in der Lage sind, Menschen mit einem erhöhten Psychoserisiko zu identifizieren. Da die Ergebnisse jedoch als explorativ und damit vorläufig bezeichnet werden müssen, sollten weitere Forschungen zeigen, ob die sich in dieser Arbeit nach den Optimierungsmaßnahmen als hoch prognostisch gezeigten Kriterien bzw. Kriteriensätze diese Leistung bei anderen Stichproben wiederholen können. Aufgrund der Erkenntnisse der vorliegenden Arbeit sollte bei

zukünftigen Forschungsarbeiten ein besonderes Augenmerk auf die Länge der Katamneseintervalle, Kontrollen der Interrater-Reliabilität, eine höhere Teilnahmequote zur Vermeidung eines Selektionsbias sowie den Einfluss von (neuroleptischer) Medikation gelegt werden.

1. Addington J, Addington D (1998). Effect of substance misuse in early psychosis. *British Journal of Psychiatry* 172 (suppl. 33): 134-136.
2. Addington D, Addington J, Patten S (1998). Depression in people with first-episode schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 172 (suppl. 33): 90-92.
3. Addington J, Penn D, Woods SW, Addington D, Perkins DO (2008). Social functioning in individuals at clinical high risk for psychosis. *Schizophrenia Research* 99: 119-124.
4. Andreasen N (1982). Negative symptoms in schizophrenia: definition and reality. *Archives of General Psychiatry* 39: 784-788.
5. Angermeyer MC, Dietrich S (2006). Public beliefs about and attitudes towards people with mental illness: a review of population studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 113: 163-179.
6. APA, American Psychiatric Association (1980). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, third edition: DSM-III. Washington, APA.
7. APA, American Psychiatric Association (1987). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, third edition revised: DSM-III-R. Washington, APA.
8. APA, American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, fourth edition: DSM-IV. Washington, APA.
9. APA, American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, fifth edition: DSM-5. Washington, APA.
10. Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE (2002). Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *British Medical Journal* 325: 1212-1213.
11. Arseneault L, Cannon M, Witton J, Murray R (2004). Causal association between Cannabis and psychosis: examination of the evidence. *British Journal of Psychiatry* 184: 110-117.
12. Bäuml J (2008). *Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis*. Heidelberg: Springer.
13. Bebbington P, Wilkins S, Jones P, Foerster A, Murray R, Toone B, Lewis S (1993). Life events and psychosis. Initial results from the Camberwell Collaborative Psychosis Study. *British Journal of Psychiatry* 162: 72-79.
14. Bebbington P, Kuipers L (1994). The predictive utility of expressed emotion in schizophrenia: an aggregate analysis. *Psychological Medicine* 24: 707-718.
15. Bechdorf A, Halve S, Schultze-Lutter F, Klosterkötter J (1998). Selbst wahrnehmbare Vulnerabilität, Prodromalsymptome und Bewältigungsreaktionen vor schizophrenen und affektiven Episoden. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie* 66: 378-386.
16. Bechdorf A, Schultze-Lutter F, Klosterkötter J (2002). Self-experienced vulnerability, prodromal symptoms and coping strategies preceding schizophrenic and depressive relapses. *European Psychiatry* 17: 384-393.

17. Bechdorf A, Pukrop R, Köhn D, Tschinkel S, Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Geyer C, Pohlmann B, Klosterkötter J (2005). Subjective quality of life in subjects at risk for first episode psychosis: a comparison with first episode schizophrenia patients and healthy controls. *Schizophrenia Research* 79: 137-141.
18. Bechdorf A, Ruhrmann S, Wagner M, Kuhn K, Janssen B, Bottlender R, Wieneke A, Schultze-Lutter F, Maier W, Klosterkötter J (2005). Interventions in the initial prodromal states of psychosis in Germany: concept and recruitment. *British Journal of Psychiatry*, 187: 45-48.
19. Bechdorf A, Veith V, Schwarzer D, Schormann M, Stamm E, Janssen B, Berning J, Wagner M, Klosterkötter J (2005). Cognitive-behavioral therapy in the pre-psychotic phase: an exploratory study. *Psychiatry Research* 136: 251-255.
20. Bechdorf A, Phillips LJ, Francey SM, Leicester S, Morrison AP, Veith V, Klosterkötter J, McGorry PD (2006). Recent approaches to psychological interventions for people at risk of psychosis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 256: 159-173.
21. Bechdorf A, Wagner M, Ruhrmann S, Harrigan S, Pützfeld V, Pukrop R, Brockhaus-Dumke A, Berning J, Janssen B, Decker P, Bottlender R, Maurer K, Möller HJ, Gaebel W, Häfner H, Maier W, Klosterkötter J (2012). Preventing progression to first-episode psychosis in early initial prodromal states. *British Journal of Psychiatry* 200: 22-29.
22. Begg CB, Greenes RA (1983). Assessment of diagnostic tests when disease verification is subject to selection bias. *Biometrics* 39: 207-215.
23. Bell RQ (1992). Multiple-risk cohorts and segmenting risk as solutions to the problem of false positives in risk for the major psychoses. *Psychiatry* 55: 370-381.
24. Birchwood M, Smith J, McMillan F, Hogg B, Prasad R, Harvey C, Bering S (1989). Predicting relapse in schizophrenia: the development and implementation of an early signs monitoring system using patients and families as observers. A preliminary investigation. *Psychological Medicine* 19: 649-656.
25. Birchwood M, Macmillan JF (1993). Early intervention in schizophrenia. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 27: 374-378.
26. Bleuler E (1911). *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. In: G. Aschaffenburg (Hrsg.). *Handbuch der Psychiatrie, Spezieller Teil, 4. Abteilung*. Leipzig Wien, Deuticke.
27. Bleuler M (1972). *Die schizophrenen Geistesstörungen im Lichte langjähriger Kranken- und Familiengeschichten*. Stuttgart: Thieme.
28. Böker W, Brenner HD (1983). Selbstheilungsversuche Schizophrener. *Psychopathologische Befunde und Folgerungen für Forschung und Therapie*. *Nervenarzt* 84: 578-589.
29. Boydell J, Murray RM (2003). Urbanisation, migration and risk of schizophrenia. In: Murray RM, Jones PB, Susser E, van Os J, Cannon M (eds.). *The Epidemiology of schizophrenia*. 49-67.
30. Boyko ED (1994). Ruling in or ruling out disease with the most sensitive or specific diagnostic test: short cut or wrong turn? *Medical Decision Making* 14: 175-179.
31. Breier A, Strauss JS (1983). Self-control in psychotic disorders. *Archives of General Psychiatry* 40: 1141-1145.

32. Brockhaus-Dumke A, Tendolkar I, Pukrop R, Schultze-Lutter F, Klosterkötter J, Ruhrmann S (2005). Impaired mismatch negativity generation in prodromal subjects and patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 73: 297-310.
33. Broome RM, Woolley JB, Johns LC, Valmaggia LR, Tabraham P, Gafoor R, Bramon E, McGuire PK (2005). Outreach and support in south London (OASIS): implementation of a clinical service for prodromal psychosis and the at risk mental state. *European Psychiatry* 20: 372-378.
34. Brown GW, Birley JLT. (1968). Crises and life changes and the onset of schizophrenia. *Journal of Health & Social Behavior* 9: 203-214.
35. Brown S, Inskip H, Barraclough B (2000). Causes of the excess mortality of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 177: 212-217.
36. Buka SL, Tsuang MT, Torrey EF, Klebanoff MA, Bernstein D, Yolken RH (2001). Maternal infections and subsequent psychosis among offspring. *Archives of General Psychiatry* 5: 1032-1037.
37. Cannon M, Jones P, Huttunen MO, Tanskanen A, Huttunen T, Rabe-Hesketh S, Murray RM (1999). School performance in Finnish children and later development of schizophrenia: a population-based longitudinal study. *Archives of General Psychiatry* 56: 457-463.
38. Cannon TD, van Erp TG, Bearden CE, Loewy R, Thompson P, Toga AW, Huttunen MO, Keshavan MS, Seidman LJ, Tsuang MT (2003). Early and late neurodevelopmental influences in the prodrome to schizophrenia: contributions of genes, environment and their interactions. *Schizophrenia Bulletin* 29: 653-669.
39. Cannon TC, Cadenhead K, Cornblatt B, Woods SW, Addington J, Walker E, Seidman LJ, Perkins D, Tsuang M, McGlashan T, Heinssen R (2008). Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America. *Archives of General Psychiatry* 65: 28-37.
40. Cantor-Graae E, Selten JP (2005). Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *American Journal of Psychiatry* 162: 12-24.
41. Carpenter WT, Buchanan RW (1994). Schizophrenia. *The New England Journal of Medicine* 330: 681-690.
42. Carter JW, Schulsinger F, Parnas J, Cannon T, Mednick SA (2002). A multivariate prediction model of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 28: 649-682.
43. Chapman JP (1966). The early symptoms of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 112: 225-251.
44. Chapman LJ, Chapman JP, Raulin ML (1978). Body-image aberration in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology* 87: 399-407.
45. Clouth J (2004). Kosten der Frühverrentung am Beispiel der Schizophrenie. *Psychiatrische Praxis* 31 (Suppl. 2): S238-245.
46. Cornblatt B (2002). The New York High-Risk Project to the Hillside Recognition and Prevention (RAP) Program. *American Journal of Medical Genetics* 114: 956-966.
47. Cornblatt B, Obuchowski M, Roberts S, Pollack S, Erlenmeyer-Kimling L (1999). Cognitive and behavioral precursors of schizophrenia. *Development and Psychopathology* 11: 487-508.

48. Cornblatt B, Lencz T, Kane JM (2001). Treatment of the schizophrenia prodrome: Is it presently ethical? *Schizophrenia Research* 51: 31-38.
49. Cornblatt B, Lencz T, Obuchowski M (2002). The schizophrenia prodrome: Treatment and high-risk perspectives. *Schizophrenia Research* 54: 177-186.
50. Cornblatt B, Lencz T, Smith CW, Corell CU, Auther AM, Nakayama E (2003). The Schizophrenia Prodrome Revisited: A Neurodevelopmental Perspective. *Schizophrenia Bulletin* 29: 633-651.
51. Cornblatt BA, Lencz T, Smith CW, Olsen R, Auther AM, Nakayama E, Lesser ML, Thai JY, Shah MR, Foley CA, Kane JM, Correll CU (2007). Can antidepressants be used to treat the schizophrenia prodrome? Results of a prospective, naturalistic treatment study of adolescents. *Journal of Clinical Psychiatry* 68: 546-557.
52. Cutting J (1985). *The Psychology of Schizophrenia*. London, England, Churchill Livingstone.
53. Davis JM, Chen N, Glick ID (2003). A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Archives of General Psychiatry* 60: 553-564.
54. Demjaha A, Valmaggia L, Stahl D, Byrne M, McGuire P (2012). Disorganization/cognitive and negative symptom dimensions in the at-risk mental state predict subsequent transition to psychosis. *Schizophrenia Bulletin* 38: 351-359.
55. DGPPN – Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (Hrsg.) (2006). *S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. Band 1, Behandlungsleitlinie Schizophrenie*. Darmstadt: Steinkopff.
56. Docherty JP, van Kammen DP, Siris SG, Marder SR (1978). Stages of the onset of schizophrenic psychosis. *American Journal of Psychiatry* 135: 420-426.
57. Eaton WW, Mortensen PB, Frydenberg M (2000). Obstetric factors, urbanisation and psychosis. *Schizophrenia Research* 43: 117-123.
58. Ebel H, Gross G, Klosterkötter J, Huber G (1989). Basic symptoms in schizophrenic and affective psychoses. *Psychopathology* 22: 224-232.
59. Edwards P, Roberts I, Clarke M, DiGuseppi C, Prata S, Wentz R, Kwan I (2002). Increasing response rates to postal questionnaires: systematic review. *British Medical Journal (BMJ)* 324: 1183-1189.
60. Erlenmeyer-Kimling L, Cornblatt B (1987). High-risk research in schizophrenia: a summary of what has been learned. *Journal of Psychiatric Research* 22: 401-411.
61. Erlenmeyer-Kimling L, Squires-Wheeler E, Hilldoff-Adamo UH, Bassett AS, Cornblatt BA, Kestenbaum CJ (1995). The New York high-risk project. Psychoses and cluster A personality disorders in offspring of schizophrenic parents at 23 years of follow-up. *Archives of General Psychiatry* 52: 857-865.
62. Erlenmeyer-Kimling L, Rock D, Roberts SA, Janal M, Kestenbaum C, Cornblatt B, Adamo UH, Gottesman I (2000). Attention, memory and motor skills as childhood predictors of schizophrenia-related psychoses: The New York High-Risk Project. *American Journal of Psychiatry* 157:1416-1422.

63. Fish B, Marcus J, Hans SL, Auerbach JG, Perdue S (1992). Infants at risk for schizophrenia: sequelae of a genetic neurointegrative defect: a review and replication analysis of pandysmaturation in the Jerusalem infant development study. *Archives of General Psychiatry* 49: 221-235.
64. Fuchs J, Steinert T (2002). Inanspruchnahme professioneller Hilfe, Einweisungswege und Dauer der unbehandelten Psychose bei erstmals stationär aufgenommenen Patienten. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie* 70: 40-45.
65. Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, Borgwardt S, Kempton MJ, Valmaggia L, Barale F, Caverzasi E, McGuire P (2012). Predicting psychosis. Meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Archives of General Psychiatry* 69: 220-229.
66. Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A, Addington J, Riecher-Rössler A, Schultze-Lutter F, Keshavan M, Wood S, Ruhrmann S, Seidman LJ, Valmaggia L, Cannon T, Velthorst E, De Haan L, Cornblatt B, Bonoldi I, Birchwood M, McGlashan T, Carpenter W, McGorry P, Klosterkötter J, McGuire P, Yung A (2013). The psychosis high-risk state. A comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry* 70: 107-120.
67. Gaebel W (2003). Langzeittherapie der Schizophrenie. In: Falkai P, Pajonk FG (Hrsg.). *Psychotische Störungen – Systematische Therapie mit modernen Neuroleptika*. Stuttgart, New York: Thieme
68. Gaebel W, Falkai P, Weinmanns S, Wobrock T (2006). DGPPN (Hrsg.) S3-Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie Band 1: Behandlungsleitlinie Schizophrenie.
69. Garmezy N, Streitman S (1974). Children at risk: the search for the antecedents of schizophrenia. Part I. Conceptual models and research methods. *Schizophrenia Bulletin* 8: 14-90.
70. Gelman A, Stevens M, Chan V (2003). Regression modeling and meta-analysis for decision making: a cost-benefit analysis of incentives in telephone surveys. *Journal of Business and Economic Statistics* 21: 213-225.
71. Genduso LA, Haley JC (1997). Cost of illness studies for schizophrenia: components, benefits, results, and implications. *American Journal of Managed Care* 3: 873-877.
72. Gordon R (1983). An operational classification of disease prevention. *Public Health Reports* 98: 107-109.
73. Gordon R (1987). An operational classification of disease prevention. In J. A. Steinberg & M. M. Silverman (Hrsg.), *Preventing mental disorders: a research perspective* (S. 20-26). Rockville, MD: Department of Health and Human Services.
74. Gottesman II, Shields J (1982). *Schizophrenia: The epigenetic puzzle*. Cambridge: Cambridge University Press.
75. Gould RA, Mueser KT, Bolton E, Mays V, Goff D (2001). Cognitive therapy for psychosis in schizophrenia: an effect size analysis. *Schizophrenia Research* 48: 335-342.
76. Gross G, Huber G, Klosterkötter J, Linz M (1987). Bonner Skala für die Beurteilung von Basissymptomen [BSABS; Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms]. Berlin/Heidelberg/New York: Springer.
77. Gross G, Huber G (1989). Das Basissymptomkonzept idiopathischer Psychosen. *Zbl Neuro* 252: 655-673.

78. Gross G, Stassen HH, Huber G, Klosterkötter J (1990). Reliability of the psychopathological documentation scheme BSABS. In: Stefanis CN, Rabavilas AD, Soldatos CR (eds.). *Psychiatry: A world perspective - Volume 1*. Amsterdam, New York, Oxford: Excerpta Medica. 199-203.
79. Groves RM (1989). *Survey Errors and Survey Costs*. New York: Wiley.
80. Gschwandtner U, Aston J, Borgwardt S, Drewe M, Feinendegen C, Lacher D, Lanzarone A, Stieglitz RD, Riecher-Rössler A (2003). Basel Early Detection of Psychosis Study – Früherkennung von Psychosen (FEPSY). Neuropsychological and neurophysiological findings in individuals suspected to be at risk for schizophrenia: preliminary results from the Basel early detection of psychosis study – Früherkennung von Psychosen (FEPSY). *Acta Psychiatrica Scandinavica* 108: 152-155.
81. Guyll M, Spoth R, Redmond C (2003). The effects of incentives and research requirements on participation rates for a community-based preventive intervention research study. *The Journal of Primary Prevention* 24: 25-41.
82. Häfner H (1993). What is schizophrenia? *Neurology, Psychiatry and Brain Research* 2: 36-5.
83. Häfner H, Riecher A, Maurer K, Meissner S, Schmidtke A, Fätkenheuer B, Löffler W, an der Heiden W (1990). Ein Instrument zur retrospektiven Einschätzung des Erkrankungsbeginns bei Schizophrenie (Instrument for the retrospective assessment of the onset of schizophrenia - "IRAOS") - Entwicklung und erste Ergebnisse. *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie* 19: 230-255.
84. Häfner H, Riecher A, Maurer K, Munk-Jørgensen P, Strömgen E (1991). Geschlechtsunterschiede bei schizophrenen Erkrankungen. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie* 59: 343-360.
85. Häfner H, Riecher-Rössler A, Hambrecht M, Maurer K, Schmidtke A, Fätkenheuer B, Löffler W, an der Heiden W (1992). IRAOS: an instrument for the assessment of onset and early course of schizophrenia. *Schizophrenia Research* 6: 209-223.
86. Häfner H, Maurer K, Löffler W, Riecher-Rössler A (1993). The influence of age and sex on the onset and early course of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 162: 80-86.
87. Häfner H, Nowotny B, Löffler W, an der Heiden W, Maurer K (1995). When and how does schizophrenia produce social deficits? *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 246: 17-28.
88. Häfner H, Maurer K (1996). Methodische Probleme und Lösungswege bei der Erfassung von Beginn und Frühverlauf psychischer Krankheiten am Beispiel Schizophrenie. In: Saß H (Hrsg.). *Psychopathologische Methoden und psychiatrische Forschung*. Jena Stuttgart, Fischer: 77-105.
89. Häfner H, an der Heiden W, Löffler W, Maurer K, Hambrecht M (1998). Beginn und Frühverlauf schizophrener Erkrankungen. In: Klosterkötter J (Hrsg.). *Frühdiagnostik und Behandlung psychischer Störungen*. Berlin Heidelberg New York, Springer: 1-28.
90. Häfner H, Löffler W, Maurer K, Hambrecht M, an der Heiden W (1999). Depression, negative symptoms, social stagnation and social decline in the early course of schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 100: 105-118.
91. Häfner H, Maurer K, Ruhrmann S, Bechdolf A, Klosterkötter J, Wagner M, Maier W, Bottlender R, Möller HJ, Gaebel W, Wölwer W (2004). Early detection and secondary prevention of psychosis: facts and visions. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 254: 117-128.

92. Hambrecht M, Häfner H (1996). Substance abuse and the onset of schizophrenia. *Biological Psychiatry* 39: 1-9.
93. Hamilton M (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 23: 56-61.
94. Haroun N, Dunn L, Haroun A, Cadenhead KS (2006). Risk and protection in prodromal schizophrenia: ethical implications for clinical practice and future research. *Schizophrenia Bulletin* 32: 166-178.
95. Hawkins KA, Addington J, Keefe RSE, Christensen B, Perkins DO, Zipursky R, Woods SW, Miller TJ, Marquez E, Breier A, McGlashan TH (2004). Neuropsychological status of subjects at high risk for a first episode of psychosis. *Schizophrenia Research* 67: 115-122.
96. Heinimaa M, Larsen TK (2002). Psychosis: conceptual and ethical aspects of early diagnosis and intervention. *Current Opinion in Psychiatry* 15: 533-541.
97. Herz MI, Melville C (1980). Relapse in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 137: 801-805.
98. Herz MI, Lamberti JS (1995). Prodromal symptoms and relapse prevention in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 21: 541-551.
99. Huber G (1966). Reine Defektsyndrome und Basisstadien endogener Psychosen. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie* 34: 409-426.
100. Huber G (Hrsg.) (1969). *Schizophrenie und Zykllothymie. Ergebnisse und Probleme.* Stuttgart: Thieme.
101. Huber G (1983). Das Konzept substratnaher Basissymptome und seine Bedeutung für Theorie und Therapie schizophrener Erkrankungen. *Der Nervenarzt* 54: 23-32.
102. Huber G (1986). Psychiatrische Aspekte des Basisstörungskonzepts. In: Süllwold L, Huber G (Hrsg.). *Schizophrene Basisstörungen.* Berlin/Heidelberg/New York, Springer: 39-143.
103. Huber G (1995). Prodrome der Schizophrenie. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie* 63: 131-138.
104. Huber G (1997). The heterogeneous course of schizophrenia. *Schizophrenia Research* 23: 177-185.
105. Huber G, Gross G, Schüttler R (1979). *Schizophrenie. Verlaufs- und sozialpsychiatrische Langzeituntersuchungen an den 1945-1959 in Bonn hospitalisierten schizophrenen Kranken.* Berlin: Springer.
106. Huber G, Gross G, Schüttler R, Linz M (1980). Longitudinal studies of schizophrenic patients. *Schizophrenia Bulletin* 6: 592-605.
107. Huber G, Gross G (1989). The concept of basic symptoms in schizophrenic and schizoaffective psychoses. *Recenti Progressi in Medicina* 80: 646-652.
108. Hutton P, Bowe S, Parker S, Ford S (2011). Prevalence of suicide risk factors in people at ultra-high risk of developing psychosis: a service audit. *Early Intervention in Psychiatry* 5: 375-380.
109. Huttunen M, Niskanen P (1978). Prenatal loss of father and psychiatric disorders. *Archives of General Psychiatry* 35: 427-431.

110. Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G, Anker M, Korten A, Cooper JE, Day R, Bertelsen A (1992). Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization Ten-Country Study. Psychological Medicine (monograph suppl. 20). Cambridge: Cambridge University Press.
111. Jackson HJ, McGorry PD, McKenzie D (1994). The reliability of DSM-III prodromal symptoms in first-episode psychotic patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 90: 375-378.
112. Jackson HJ, McGorry PD, Dudgeon P (1995). Prodromal symptoms of schizophrenia in first-episode psychosis. Prevalence and specificity. *Comprehensive Psychiatry* 36: 241-250.
113. Jackson HJ, McGorry PD, Dakis J, Harrigan S, Henry L, Mihalopoulos C (1996). The inter-rater and test-retest reliabilities of prodromal symptoms in first-episode psychosis. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 30: 498-504.
114. Jaeschke R, Guyatt G, Sackett DL (1994). Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? *Journal of the American Medical Association (JAMA)* 271: 703-707.
115. Johnstone EC, Crow TJ, Johnson AL, Macmillan JF (1986). The Northwick Park Study of first episodes of schizophrenia. I. Presentation of illness and problems relating to admission. *British Journal of Psychiatry* 148: 115-120.
116. Johnstone EC, Ebmeier KP, Miller P, Owens DG, Lawrie SM (2005). Predicting schizophrenia: findings from the Edinburgh High-Risk Study. *British Journal of Psychiatry* 186: 18-25.
117. Jones C, Cormac I, Silveira da Mota Neto JI, Campbell C (2004). Cognitive behaviour therapy for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 4, Art. No.: CD000524.
118. Juckel G, Schultze-Lutter F, Ruhrmann S (2003). Früherkennung beginnender schizophrener Erkrankungen. *Psychoneuro* 30: 153-159.
119. Kane JM, Marder SR (1993). Psychopharmacologic treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 19: 287-302.
120. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987). The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 13: 261-276.
121. Keith SJ, Matthews SM (1991). The diagnosis of schizophrenia: A review of onset and duration issues. *Schizophrenia Bulletin* 17: 51-67.
122. Keshavan MS, Diwadkar VA, Montrose DM, Stanley JA, Pettegrew JW (2004). Premorbid characterization in schizophrenia: the Pittsburgh high risk study. *World Psychiatry*. 3: 163-168.
123. Kissling W, Hoffler J, Seeman U, Müller P, Ruther E, Trenckmann U (1999). Direct and indirect costs of schizophrenia. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie* 67: 29-36.
124. Klosterkötter J (1988). Basissymptome und Endphänomene der Schizophrenie. Berlin: Springer.
125. Klosterkötter J (1992). Die Entwicklung der schizophrenen Symptome ersten Ranges. *Fundamenta Psychiatrica* 6: 81-94.
126. Klosterkötter J (1994). Warning signs and symptoms in schizophrenia. In: Saugstad LF (ed.). *Psychiatry and Mental Health - the Legacy of Ørnulv Ødegård*. Oslo: LFSF. 113-135.

127. Klosterkötter J (1996). Das Vulnerabilitätskonzept bei schizophrenen Erkrankungen. In: Möller H-J, Deister A (Hrsg.). Vulnerabilität für affektive und schizophrene Erkrankungen. Wien/New York, Springer: 11-21.
128. Klosterkötter J, Albers M, Steinmeyer EM, Hensen A, Saß H (1994). The diagnostic validity of positive, negative and basic symptoms. *Neurology, Psychiatry and Brain Research* 2: 232-238.
129. Klosterkötter J, Ebel H, Schultze-Lutter F, Steinmeyer EM (1996). Diagnostic validity of basic symptoms. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 246: 147-154.
130. Klosterkötter J, Gross G, Huber G, Wieneke A, Steinmeyer EM, Schultze-Lutter F (1997). Evaluation of the 'Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms - BSABS' as an instrument for the assessment of schizophrenia proneness: A review of recent findings. *Neurology, Psychiatry and Brain Research* 5: 137-150.
131. Klosterkötter J, Schultze-Lutter F, Gross G, Huber G, Steinmeyer EM (1997). Early self-experienced neuropsychological deficits and subsequent schizophrenic diseases: an 8-year average follow-up prospective study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 95: 396-404.
132. Klosterkötter J, Hellmich M, Steinmeyer EM, Schultze-Lutter F (2001). Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Archives of General Psychiatry* 58: 158-164.
133. Klosterkötter J, Schultze-Lutter F, Ruhrmann S (2003). Früherkennungssysteme der schizophrenen Erkrankung. In Falkai P, Pajonk FG (Hrsg.). *Psychotische Störungen – Systematische Therapie mit modernen Neuroleptika*. Stuttgart New York, Thieme: 23-35.
134. Klosterkötter J, Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Salokangas RKR, Linszen D, Birchwood M, Juckel G, Morrison AP, Vázquez-Barquero JL, Hambrecht M, Graf von Reventlow H, the EPOS group (2005). The European Prediction of Psychosis Study (EPOS): integrating early recognition and intervention in Europe. *World Psychiatry*. 4:161-167.
135. Köhn D, Berning J, Bludau J, Pukrop R, Klosterkötter J (2004). Pathways to care in persons at high-risk of psychosis and in persons with first episode psychosis. *Schizophrenia Research* 70: 25.
136. Köhn D, Niedersteberg A, Wieneke A, Bechdolf A, Pukrop R, Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Maier W, Klosterkötter J (2004). Early course of illness in first episode schizophrenia with long duration of untreated illness – a comparative study. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie* 72: 88-92.
137. Koreen AR, Siris SG, Chakos M, Alvir J, Mayerhoff D, Lieberman J (1993). Depression in First-Episode Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 150: 1643-1648.
138. Koutsouleris N, Schmitt GJ, Gaser C, Bottlender R, Scheuerecker J, McGuire P, Burgermeister B, Born C, Reiser M, Möller HJ, Meisenzahl EM (2009). Neuroanatomical correlates of different vulnerability states for psychosis and their clinical outcomes. *British Journal of Psychiatry* 195: 218-226.
139. Kraemer, HC (1992). *Evaluating Medical Tests. Objective and quantitative guidelines*. Newbury Park London New Delhi: Sage.
140. Kraepelin, E (1896). *Psychiatrie – Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte* (5. Aufl.). Leipzig, A. Barth.

141. Kremen WS, Seidman LJ, Pepple JR, Lyons MJ, Tsuang MT, Faraone SV (1994). Neuropsychological risk indicators for schizophrenia: A review of family studies. *Schizophrenia Bulletin* 20: 103-119.
142. Kvas E (2005). Basics in Statistik Teil 1: Kennzahlen der Epidemiologie – Relatives Risiko und Chancenverhältnis (= Odds Ratio). *Austrian Journal of Cardiology* 12: 186-187.
143. Larsen TK, Johannessen JO, Opjordsmoen S (1998). First Episode Schizophrenia with Long Duration of Untreated Psychosis. *British Journal of Psychiatry* 172 (suppl. 33): 45-52.
144. Larsen TK, McGlashan TH, Johannessen JO, Friis S, Guldborg C, Haahr U, Horneland M, Melle I, Moe LC, Opjordsmoen S, Simonsen E, Vaglum P (2001). Shortened duration of untreated first episode of psychosis: changes in patient characteristics at treatment. *American Journal of Psychiatry* 158: 1917-1919.
145. Leff J (1987). A model of schizophrenic vulnerability to environmental factors. In: Häfner H, Gattaz WF, Janzarik W (eds.). *Search for the causes of schizophrenia*. Berlin/Heidelberg/New York/Tokyo, Springer: 317-330.
146. Leff J, Kuipers L, Berkovic R, Eberlein-Vries R, Sturgeon D (1982). A control trial of social interventions in the families of schizophrenic patients. *British Journal of Psychiatry* 141: 121-134.
147. Lehman AF, Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon LB, Goldberg R, Green-Paden LD, Tenhula WN, Boerescu D, Tek C, Sandson N (2004). The Schizophrenia Patients Outcomes Research Team (PORT): updated treatment recommendations 2003. *Schizophrenia Bulletin* 30: 193-217.
148. Leisenring W, Pepe MS (1998). Regression modelling of diagnostic likelihood ratios for the evaluation of medical diagnostic tests. *Biometrics* 54: 444-452.
149. Lencz T, Smith CW, Auther AM, Correll CU, Cornblatt (2003). The assessment of "prodromal schizophrenia": unresolved issues and future directions. *Schizophrenia Bulletin* 29: 717-728.
150. Lencz T, Smith CW, Auther AM, Correll CU, Cornblatt BA (2004). Non-specific and attenuated negative symptoms in patients at clinical high risk for schizophrenia. *Schizophrenia Research* 68: 37-48.
151. Lencz T, Smith CW, McLaughlin D, Auther A, Nakayama E, Hovey L, Cornblatt BA (2006). Generalized and Specific Neurocognitive Deficits in Prodromal Schizophrenia. *Biological Psychiatry* 59: 863-871.
152. Leweke FM, Giuffrida A, Wurster U, Emrich HM, Piomelli D (1999). Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. *Neuroreport* 10: 1665-1669.
153. Lobbestael J, Leurgans M, Arntz A (2011). Inter-rater reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID I) and Axis II Disorders (SCID II). *Clinical Psychology and Psychotherapy* 18: 75-79.
154. Loebel AD, Lieberman JA, Alvir JM, Mayerhoff DI, Geisler SH, Szymanski SR (1992). Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 149: 1183-1188.

155. Loranger AW, Sartorius N, Andreoli A, Berger P, Buchheim P, Channabasavanna SM, Coid B, Dahl A, Diekstra B, Ferguson B, Jacobsberg LB, Mombour W, Pull C, Ono Y, Regier DA (1994). The international personality disorder examination. The World Health Organization/Alcohol, drug abuse, and mental health administration pilot study of personality disorders. *Archives of General Psychiatry* 51: 215-224.
156. Malla AK, Norman RM (1994). Prodromal symptoms in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 164: 487-493.
157. Malla AK, Norman RMG, Voruganti LP (1999). Improving outcome in schizophrenia: the case for early intervention. *Canadian Medical Association Journal (CMAJ)* 160: 843-846.
158. Marcus J, Hans SL, Auerbach JG (1993). Children at risk for schizophrenia: the Jerusalem infant development study. II. Neurobehavioral deficits at school age. *Archives of General Psychiatry* 50: 797-809.
159. Marneros A, Deister A, Rohde A (1991). *Affektive, schizoaffektive und schizophrene Psychosen – Eine vergleichende Langzeitstudie*. Berlin: Springer.
160. 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. *Archives of General Psychiatry* 62: 975-983.
161. Mason O, Startup M, Halpin S, Schall U, Conrad A, Carr V (2004). Risk factors for transition to first episode psychosis among individuals with 'at-risk mental states'. *Schizophrenia Research* 71: 227-237.
162. Maurer K, Hörrmann F, Trendler G, Schmidt M, Häfner H (2006). Früherkennung des Psychoserisikos mit dem Early Recognition Inventory (ERIRAOS). *Nervenheilkunde* 25: 11-16.
163. McGlashan TH (1996). Early detection and intervention in schizophrenia research. *Schizophrenia Bulletin* 22: 327-345.
164. McGlashan TH (1999). Duration of untreated psychosis in first-episode schizophrenia: marker or determinant of course? *Biological Psychiatry* 46: 899-907.
165. McGlashan TH, Levy ST, Carpenter WT (1975). Integration and sealing-over. *Archives of General Psychiatry* 32: 1269-1272.
166. McGlashan TH, Johannessen JO (1996). Early detection and intervention with schizophrenia: Rationale. *Schizophrenia Bulletin* 22: 201-222.
167. McGlashan TH, Miller TJ, Woods SW (2001). Pre-onset detection and intervention research in schizophrenia psychosis. Current estimates of benefit and risk. *Schizophrenia Bulletin* 27: 563-570.
168. McGlashan TH, Zipursky RB, Perkins DO, Addington J, Woods SW, Miller TJ, Lindborg S (2004). Olanzapine vs. placebo for prodromal schizophrenia. *Schizophrenia Research* 67 (suppl.): 6.
169. McGorry PD, Goodwin RJ, Stuart GW (1988). The development, use and reliability of the Brief Psychiatric Rating Scale (nursing modification) – an assessment procedure for the nursing team in clinical and research settings. *Comprehensive Psychiatry* 29: 575-587.

170. McGorry PD, McFarlane C, Patton GC, Bell R, Hibbert ME, Jackson HJ, Bowes G (1995). The prevalence of prodromal features of schizophrenia in adolescence: a preliminary survey. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 92: 241-249.
171. McGorry PD, Edwards J, Mihalopoulos SM (1996). EPPIC: An evolving system of early detection and optimal management. *Schizophrenia Bulletin* 22: 305-326.
172. McGorry PD, Edwards J (1997). Early psychosis training pack. Victoria Mill / Australia, Gardiner-Caldwell Communications.
173. McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey S, Cosgrave EM, Germano D, Bravin J, Adlard S, McDonald T, Blair A, Jackson H (2002). A randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Archives of General Psychiatry* 59: 921-928.
174. McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ (2003). The 'close-in' or ultra high-risk model: a safe and effective strategy for research and clinical intervention in prepsychotic mental disorder. *Schizophrenia Bulletin* 29: 771-790.
175. McGorry PD, Yung AR, Bechdolf A, Amminger P (2008). Back to the future. Predicting and reshaping the course of psychotic disorder. *Archives of General Psychiatry* 65: 25-27.
176. McNeil BJ, Keeler E, Adelstein SJ (1975). Primer on certain elements of medical decision making. *The New England Journal of Medicine (NEJM)* 293: 211-215.
177. McNeil TF, Harty B, Blennow G (1993). Neuromotor deviation in offspring of psychotic mothers: a selective developmental deficiency in two groups of children at heightened psychiatric risk? *Journal of Psychiatric Research* 27: 39-54.
178. Mednick SA, McNeil TF (1968). Current methodology in research on the etiology of schizophrenia: serious difficulties which suggest the use of the high-risk-group method. *Psychological Bulletin* 70: 681-693.
179. Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO, Bonett D (1988). Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Archives of General Psychiatry* 45: 189-192.
180. Meehl PE (1962). Schizotaxia, schizotypy, schizophrenia. *American Psychologist* 17: 827-838.
181. Meehl PE (1990). Toward an integrated theory of schizotaxia, schizotypy and schizophrenia. *Journal of Personality Disorders* 4: 1-99.
182. Melle I, Larsen TK, Haahr U, Friis S, Johannessen JO, Opjordsmoen S, Simonsen E, Rund BR, Vaglum P, McGlashan T (2004). Reducing the duration of untreated first-episode psychosis; effects on clinical presentation. *Archives of General Psychiatry* 61: 143-150.
183. Miller TJ, McGlashan TH, Woods SW, Stein K, Driesen N, Corcoran CM, Hoffman R, Davidson L (1999). Symptom assessment in schizophrenic prodromal states. *Psychiatric Quarterly* 70: 273-287.
184. Miller TJ, McGlashan TH, Lifshey Rosen J, Somjee L, Markovich PJ, Stein K, Woods SW (2002). Prospective diagnosis of the initial prodrome for schizophrenia based on the Structured Interview for Prodromal Syndromes: preliminary evidence of interrater reliability and predictive validity. *American Journal of Psychiatry* 159: 863-865.

185. Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL, Cadenhead K, Ventura J, McFarlane W, Perkins DO, Pearlson GD, Woods SW (2003). Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal symptoms: predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. *Schizophrenia Bulletin* 29: 703-715.
186. Miller TJ, Zipursky RB, Perkins D, Addington J, Woods SW, Hawkins KA, Hoffman R, Preda A, Epstein I, Addington D, Lindborg S, Marquez E, Tohen M, Breier A, McGlashan TH (2003). The PRIME North America randomized double-blind clinical trial of olanzapine versus placebo in patients at risk of being prodromally symptomatic for psychosis. II. Baseline characteristics of the 'prodromal' sample. *Schizophrenia Research* 61: 19-30.
187. Moldin SO, Erlenmeyer-Kimling L (1994). Measuring liability to schizophrenia: Progress Report 1994: Editors Introduction. *Schizophrenia Bulletin* 20: 25-29.
188. Moller P, Husby R (2000). The initial prodrome in schizophrenia: searching for naturalistic core dimensions of experience and behavior. *Schizophrenia Bulletin* 26: 217-232.
189. Morrison AP, French P, Walford L, Lewis SW, Kilcommons A, Green J, Parker S, Bentall RP (2004). Cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra-high risk. *British Journal of Psychiatry* 185: 291-297.
190. Mrazek PJ, Haggerty RJ (Hrsg.) (1994). Reducing risks for mental disorders: frontiers for preventive intervention research. Washington D.C.: National Academy Press.
191. Murray RM (1994). Neurodevelopment for schizophrenia: the rediscovery of dementia praecox. *British Journal of Psychiatry* 165: 6-12.
192. Murray CJL, Lopez AD (Hrsg.) (1996). The global burden of disease and injury series, vol. 1: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, MA: Harvard University Press.
193. Nelson B, Yung AR (2010). Can clinicians predict psychosis in an ultra high risk group? *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 44: 625-630.
194. Nelson B, Yuen HP, Wood SJ, Lin A, Spiliotacopoulos D, Bruxner A, Broussard C, Simmons M, Foley DL, Brewer WJ, Francey SM, Amminger GP, Thompson A, McGorry PD, Yung AR (2013). Long-term follow-up of a group at ultra high risk ("prodromal") for psychosis – The PACE 400 Study. *JAMA Psychiatry* 70: 793-802.
195. Nöthen MM, Rietschel M, Propping P, Maier W (2004). Ursachenforschung affektiver und schizophrener Störungen. *Deutsches Ärzteblatt* 49: 3343-3347.
196. Nordentoft M, Jeppesen P, Abel M, Kassow P, Petersen L, Thorup A, Krarup G, Hemmingsen R, Jorgensen P (2002). OPUS study: suicidal behaviour, suicidal ideation and hopelessness among patients with first-episode psychosis. One-year follow-up of a randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry* 43 (suppl.): s98-106.
197. Norman RM, Malla AK (2001). Duration of untreated psychosis: a critical examination of the concept and its importance. *Psychological Medicine* 31: 381-400.
198. Nuechterlein KH (1987). Vulnerability models for schizophrenia: state of the art. In: Häfner H, Gattaz WF, Janzarik W (eds.). Search for the causes of schizophrenia. Berlin/Heidelberg/New York/Tokyo, Springer: 297-316.

199. Nuechterlein KH, Dawson ME (1984). A heuristic vulnerability / stress model of schizophrenic episodes. *Schizophrenia Bulletin* 10: 300-312.
200. Nuechterlein KH, Zaucha KM (1990). Similarities between information-processing abnormalities of actively symptomatic schizophrenic patients and high-risk children. In: Straube ER, Hahlweg K (eds.). *Schizophrenia. Concepts, vulnerability and intervention*. Berlin/Heidelberg/New York/Tokyo, Springer: 77-96.
201. Nuechterlein KH, Dawson ME, Gitlin M, Ventura J, Goldstein MJ, Snyder KS, Yee CM, Mintz J (1992). Developmental processes in schizophrenic disorders: Longitudinal studies of vulnerability and stress. *Schizophrenia Bulletin* 18: 387-425.
202. Olbrich R (1987). Die Verletzbarkeit des Schizophrenen: J. Zubins Konzept der Vulnerabilität. *Der Nervenarzt*. 58: 65-71.
203. Overall JE, Gorham DR (1962). The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Reports* 10: 799-812.
204. Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD, Wood SJ, Suckling J, Phillips LJ, Yung AR, Bullmore ET, Brewer W, Soulsby B, Desmond P, McGuire PK (2003). Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet* 361 (9354): 281-288.
205. Pantelis C, Yücel M, Wood SJ, Velakoulis D, Sun D, Berger G, Stuart GW, Yung A, Phillips L, McGorry P (2005). Structural brain imaging evidence for multiple pathological processes at different stages of brain development in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 31: 672-696.
206. Parnas J (1999). From predisposition to psychosis: Progression of symptoms in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 99 (suppl. 395): 20-29.
207. Parnas J, Carter JW (2002). High-risk studies and developmental hypothesis. In Häfner H (ed.). *Risk and protective factors in schizophrenia: Towards a conceptual disease model*. Darmstadt, Springer-Steinkopffs Verlag. 71-82.
208. Pelletier AL, Dean DJ, Lunsford-Avery JR, Smith AK, Orr JM, Gupta T, Millman ZB, Mittal VA (2013). Emotion recognition and social/role dysfunction in non-clinical psychosis. *Schizophrenia Research* 143: 70-73.
209. Perkins D, Gu H, Boteva K, Lieberman J (2005). Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry* 162: 1785-1804.
210. Pharoah FM, Rathbone J, Mari JJ, Streiner D (2003). Family intervention for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2), CD000088.
211. Phillips LJ (2006). Assessing and managing stress. In Addington J, Francey SH, Morrison AP (Hrsg). *Working with people at ultra-high risk of developing psychosis*. Chichester, England: John Wiley & Sons.
212. Phillips LJ, Yung A, McGorry PD (2000). Identification of young people at risk of psychosis: validation of the Personal Assessment and Crisis Evaluation Clinic intake criteria. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 34 (suppl.): 164-169.

213. Preda A, Miller TJ, Rosen JL, Somjee L, McGlashan TH, Woods SW (2002). Treatment histories of patients with a syndrome putatively prodromal to schizophrenia. *Psychiatric Services* 53: 342-344.
214. Pschyrembel W (Begr.) (2012). *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch 2013*. Berlin: de Gruyter.
215. Pukrop R, Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Brockhaus-Dumke A, Tendolkar I, Bechdorf A, Matuschek E, Klosterkötter J (2006). Neurocognitive functioning in subjects at risk for a first episode of psychosis compared with first- and multiple-episode schizophrenia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 28: 1388-1407.
216. Pukrop R, Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Brockhaus-Dumke A, Tendolkar I, Bechdorf A, Matuschek E, Klosterkötter J (2007). Neurocognitive indicators for a transition to psychosis: comparison of subjects at risk who transited to psychosis and who did not transit. *Schizophrenia Research* 92: 116-125.
217. Read J, van Os J, Morrison AP, Ross CA (2005). Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: a literature review with theoretical and clinical implications. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 112: 330-350.
218. Rector NA, Beck AT (2001). Cognitive behavioral therapy for schizophrenia: an empirical review. *Journal of Nervous and Mental Disease* 189: 278-287.
219. Riecher-Rössler A, Pflueger MO, Aston J, Borgwardt SJ, Brewer WJ, Gschwandtner U, Stieglitz RD (2009). Efficacy of using cognitive status in predicting psychosis: a 7-year follow-up. *Biological Psychiatry* 66: 1023-1030.
220. Roberts PJ, Roberts C, Sibbald B, Torgerson DJ (2000). The effect of direct payment or a lottery on questionnaire response rates: a randomised controlled trial. *Journal of Epidemiology and Community Health* 54: 71-72.
221. Rosen JL, Miller TJ, D'Andrea JT, McGlashan TH, Woods SW (2006). Comorbid diagnoses in patients meeting criteria for the schizophrenia prodrome. *Schizophrenia Research* 85: 124-131.
222. Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Klosterkötter J (2003). Early detection and intervention in the initial prodromal phase of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 36 (suppl 3): 162-167.
223. Ruhrmann S, Bechdorf A, Kühn KU, Wagner M, Schultze-Lutter F, Janssen B, Gaebel W, Möller HJ, Maier W, Klosterkötter J for the LIPS study group (2007). Acute symptomatic treatment effects in persons putatively in a late initial prodromal state of psychosis. *British Journal of Psychiatry, Suppl.* 51: 88-95.
224. Ruhrmann S, Paruch J, Bechdorf A, Pukrop R, Wagner M, Berning J, Schultze-Lutter F, Janssen B, Gaebel W, Möller HJ, Maier W, Klosterkötter J (2008). Reduced subjective quality of life in persons at risk for psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 117: 357-368.
225. Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Klosterkötter J (2010). Probably at risk, but certainly ill – Advocating the introduction of a psychosis spectrum disorder in DSM-V. *Schizophrenia Research* 120:23-37.
226. Ruhrmann S, Paruch J, Klosterkötter J (2010). Klinische Prädiktion und Prävention von Psychosen. *Psychiatrie und Psychotherapie up2date* 4: 237-252.

227. Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Salokangas RKR, Heinimaa M, Linszen D, Dingemans P, Birchwood M, Patterson P, Juckel G, Heinz A, Morrison A, Lewis S, Graf von Reventlow H, Klosterkötter J (2010). Prediction of psychosis in adolescents and young adults at high risk: results from the prospective European prediction of psychosis study. *Archives of General Psychiatry* 67: 241-251.
228. Sackett DI (1991). Clinical reality, binary models, babies and bath water. *Journal of Clinical Epidemiology* 44: 217-219.
229. Sackett, DI (1992). A primer on the precision and accuracy of the clinical examination. *JAMA* 267: 2638-2644.
230. Sackett DI, Haynes RB, Tugwell P (1985). *Clinical epidemiology: a basic science for clinical medicine*. Boston MA: Little & Brown.
231. Salokangas RKR, Dingemans P, Heinimaa M, Svirskis T, Luutonen S, Hietala J, Ruhrmann S, Juckel G, Graf von Reventlow H, Linszen D, Birchwood M, Patterson P, Schultze-Lutter F, Klosterkötter J and the EPOS group (2013). Prediction of psychosis in clinical high-risk patients by the Schizotypal Personality Questionnaire. Results of the EPOS project. *European Psychiatry* 28: 469-475.
232. Sauerbrei W, Blettner M (2009). Interpretation der Ergebnisse von 2x2-Tafeln: Teil 9 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Deutsches Ärzteblatt International* 106: 795-800.
233. Schneider K (1946). *Klinische Psychopathologie*. Stuttgart: Thieme.
234. Schultze-Lutter F (2000). Ruling in or ruling out schizophrenic prodrome: what criteria for symptom selection should be used? *Schizophrenia Research* 41: 179.
235. Schultze-Lutter F (2001). Früherkennung der Schizophrenie anhand subjektiver Beschwerdeschilderungen: ein methodenkritischer Vergleich der Vorhersageleistung nonparametrischer statistischer und alternativer Verfahren zur Generierung von Vorhersagemodellen. Dissertation an der Philosophischen Fakultät der Universität zu Köln. <http://www.ub.uni-koeln.de/ediss/archiv/2001/11w1210.pdf>.
236. Schultze-Lutter F (2004). Prediction of psychosis is necessary and possible. In: McDonald C, Schultz K, Murray R, Wright P (eds.). *Schizophrenia: Challenging the Orthodox*. London, New York: Taylor & Francis. 81-90.
237. Schultze-Lutter F, Klosterkötter J (1995). Do basic symptoms provide a possible explanation for the elevated risk for schizophrenia among mentally retarded? *Neurology, Psychiatry and Brain Research* 3: 29-34.
238. Schultze-Lutter F, Steinmeyer EM, Picker H (2004). Detecting schizophrenia in the early prodrome. *Schizophrenia Research* 67 (suppl.): 19-20.
239. Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Klosterkötter J. (2006). Can schizophrenia be predicted phenomenologically? In: Johannessen J.O, Martindale B, Cullberg J. (eds.). *Evolving Psychosis. Different Stages, Different Treatments*. Brunner-Routledge. 104-123.
240. Schultze-Lutter F, Addington J, Ruhrmann S, Klosterkötter J (2007). *Schizophrenia Proneness Instrument, Adult version (SPI-A)*. Rom: Giovanni Fioriti Editore S.r.l.
241. Schultze-Lutter F, Klosterkötter J, Picker H, Steinmeyer EM, Ruhrmann S (2007). Predicting first-episode psychosis by basic symptom criteria. *Clinical Neuropsychiatry* 4 (1): 11-22.

242. Schultze-Lutter F, Ruhrmann S (2008). Früherkennung und Frühbehandlung von Psychosen. Bremen: UNI-MED Verlag AG
243. Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Berning J, Maier W, Klosterkötter J (2010). Basic symptoms and ultrahigh risk criteria: Symptom development in the initial prodromal state. *Schizophrenia Bulletin* 36: 182-191.
244. Semple DM, McIntosh AM, Lawrie SM (2005). Cannabis as a risk factor for psychosis: a systematic review. *Journal of Psychopharmacology* 19: 187-194.
245. Shah J, Eack SM, Montrose DM, Tandon N, Miewald JM, Prasad KM, Keshavan MS (2012). Multivariate prediction of emerging psychosis in adolescents at high risk for schizophrenia. *Schizophrenia Research* 141: 189-196.
246. Simon AE, Umbricht D (2010). High remission rates from an initial ultra-high risk state for psychosis. *Schizophrenia Research* 116: 168-172.
247. Spauwen J, Krabbendam L, Lieb R, Wittchen HU, van Os J (2004). Does urbanicity shift the population expression of psychosis? *Journal of Psychiatric Research* 38: 6130-6138.
248. Spring BJ (1981). Stress and schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 7: 24-33.
249. Spring BJ, Zubin J (1978). Attention and information processing as indicators of vulnerability to schizophrenic episodes. *Journal for Psychiatric Research* 14: 289-301.
250. Strakowski SM, Keck PE, McElroy SL, Lonczak HS, West SA (1995). Chronology of Comorbid and Principal Syndromes in First-Episode Psychosis. *Comprehensive Psychiatry* 36: 106-112.
251. Subotnik KL, Nuechterlein KH (1988). Prodromal signs and symptoms of schizophrenic relapse. *Journal of Abnormal Psychology* 97: 405-412.
252. Sundram S (2006). Cannabis and neurodevelopment: implications for psychiatric disorders. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 21: 245-254.
253. Sundram S, Dean B, Copolov D (2004). The endogenous cannabinoid system in schizophrenia. In: Castle D, Murray R (eds.) *Marijuana and Madness*. Cambridge University Press: 127-141.
254. Svirskis T, Korkeila J, Heinimaa M, Huttunen J, Ilonen T, Ristkari T, McGlashan T, Salokangas RKR (2005). Axis-I disorders and vulnerability to psychosis. *Schizophrenia Research* 75: 439-446.
255. Tandon N, Montrose D, Shah J, Rajarethinam RP, Diwadkar VA, Keshavan MS (2012). Early prodromal symptoms can predict future psychosis in familial high-risk youth. *Journal of Psychiatric Research* 46: 105-110.
256. Tarrier N (1987). An investigation of residual psychotic symptoms in discharged schizophrenic patients. *British Journal of Clinical Psychology* 26: 157-161.
257. Tarrier N, Barrowclough C, Bamrah JS (1991). Prodromal signs of relapse in schizophrenia. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 26: 157-161.
258. Thompson A, Nelson B, Yung A (2011). Predictive validity of clinical variables in the "at risk" for psychosis population: International comparison with results from the North American Prodrome Longitudinal Study. *Schizophrenia Research* 126: 51-57.

259. Thurm I, Häfner H (1987). Perceived vulnerability, relapse risk and coping in schizophrenia. An explorative study. *European Archives of Psychiatry and Neurological Sciences* 237: 46-53.
260. Tienari P, Wynne LC, Laksy K, Moring J, Nieminen P, Sorri A, Lahti I, Wahlberg KE (2003). Genetic boundaries of the schizophrenia spectrum: evidence from the Finnish adoptive family study of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 160: 1587-1594.
261. Vaglum P (1996). Earlier detection and intervention in schizophrenia: unsolved questions. *Schizophrenia Bulletin* 22: 347-351.
262. van Os J, Castle DJ, Takei N, Der G, Murray RM (1996). Psychotic illness in ethnic minorities: clarification from the 1991 census. *Psychological Medicine* 26: 203-208.
263. van Os J, Selten JP (1998). Prenatal exposure to maternal stress and later schizophrenia: the May 1940 invasion of the Netherlands. *British Journal of Psychiatry* 172: 324-326.
264. van Os J, Verdoux H, Maurice-Tison S, Gay B, Liraud F, Salamon R, Bourgois ML (1999). Self-reported psychosis-like symptoms and the continuum of psychosis. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 34: 459-463.
265. Velthorst E, Nieman DH, Becker HE, van de Fliert R, Dingemans PM, Klaassen R, de Haan L, van Amelsvoort T, Liszen DH (2009). Baseline differences in clinical symptomatology between ultra high risk subjects with and without a transition to psychosis. *Schizophrenia Research* 109: 60-65.
266. Velthorst E, Nieman DH, Linszen D, Becker H, de Haan L, Dingemans PM, Birchwood M, Patterson P, Salokangas RK, Heinimaa M, Heinz A, Juckel G, von Reventlow HG, French P, Stevens H, Schultze-Lutter F, Klosterkötter J, Ruhrmann S (2010). Disability in people clinically at high risk of psychosis. *British Journal of Psychiatry* 197: 278-284.
267. Velthorst E, Nieman DH, Klaassen RMC, Becker HE, Dingemans PM, Linszen DH, de Haan L (2011). Three-year course of clinical symptomatology in young people at ultra high risk for transition to psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 123: 36-42.
268. Verdoux H, Maurice-Tison S, Gay B, van Os J, Salamon R, Bourgois ML (1998). A survey of delusional ideation in primary-care patients. *Psychological Medicine* 28: 127-134.
269. Vollmer-Larsen A, Handest P, Parnas J (2007). Reliability of measuring anomalous experience: the Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms. *Psychopathology* 40: 345-348.
270. Wahlberg KE, Wynne LC, Oja H, Keskitalo P, Pykalainen L, Lahti I, Moring J, Naarala M, Sorri A, Seitamaa M, Laksy K, Kolassa J, Tienari P (1997). Gene-environment interactions in vulnerability to schizophrenia: findings from the Finnish adoptive family study of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 154: 355-362.
271. Weinstein MC, Feinberg HV, Elstein AS, Frazier HS, Neuhauser D, Neutra RR, McNeil BJ (1980). *Clinical Decision Analysis*. Philadelphia, W.B. Saunders.
272. WHO, World Health Organization (1993). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10, Kapitel V (F), klinisch-diagnostische Leitlinien, 2. Auflg.* Hrsg. v. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH. Bern Göttingen Toronto Seattle: Huber.
273. WHO, World Health Organization (2004). *Prevention of Mental Disorders. Effective interventions and policy options*. Genf, WHO.

274. Wiedl KH (1992). Assessment of coping with schizophrenia: stressors, appraisals and coping behaviour. *British Journal of Psychiatry* 161 (suppl.8): 114-122.
275. Wiedl KH, Schottner B (1991). Coping with symptoms related to schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 17: 525-538.
276. Williams R, Dickson RA (1995). Economics of schizophrenia. *Canadian Journal of Psychiatry* 40 (suppl. 2): 60-67.
277. Wittchen HU, Zaudig M, Fydrich T (1997). *Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Dt. Bearbeitung.* Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe.
278. Wölwer W, Buchkremer G, Häfner H, Klosterkötter J, Maier W, Möller HJ, Gaebel W (2003). German Research Network on Schizophrenia – bridging the gap between research and care. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 253: 321-329.
279. Wölwer W, Baumann A, Bechdolf A, Buchkremer G, Häfner H, Janssen B, Klosterkötter J, Maier W, Möller HJ, Ruhrmann S, Gaebel W (2006). The German Research Network on Schizophrenia – impact on the management of schizophrenia. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 8: 115-121.
280. Wood SJ, Pantelis C, Proffitt T, Phillips LJ, Stuart GW, Buchanan JA, Mahony K, Brewer W, Smith DJ, McGorry PD (2003). Spatial working memory ability is a marker of risk-for-psychosis. *Psychological Medicine* 33: 1239-1247.
281. Wood SJ, Pantelis C, Velakoulis D, Yücel M, Fornito A, McGorry PD (2008). Progressive changes in the development toward schizophrenia: studies in subjects at increased symptomatic risk. *Schizophrenia Bulletin* 34: 322-329.
282. Woods SW, Addington J, Cadenhead KS, Cannon TD, Cornblatt BA, Heinssen R, Perkins DO, Seidman LJ, Tsuang MT, Walker EF, McGlashan TH (2009). Validity of the Prodromal Risk Syndrome for First Psychosis: Findings From the North American Prodrome Longitudinal Study. *Schizophrenia Bulletin* 35: 894-908.
283. Yung AR, McGorry PD (1996). The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophrenia Bulletin* 22: 353-370.
284. Yung AR, McGorry PD, McFarlane CA, Jackson HJ, Patton GC, Rakkar A (1996). Monitoring and care of young people at incipient risk of psychosis. *Schizophrenia Bulletin* 22: 283-303.
285. Yung AR, McGorry PD (1997). Is pre-psychotic intervention realistic in schizophrenia and related disorders? *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 31: 799-805.
286. Yung AR, Phillips LJ, McGorry PD, McFarlane CA, Francey S, Harrigan S, Patton GC, Jackson HJ (1998). The prediction of psychosis: a step toward indicated prevention. *British Journal of Psychiatry* 172 (suppl. 33): 14-20.
287. Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey SM, McFarlane CA, Hallgren M, McGorry PD (2003). Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk ('prodromal') group. *Schizophrenia Research* 60: 21-23.
288. Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, McGorry PD (2004). Risk factors for psychosis in an ultra high-risk group: psychopathology and clinical features. *Schizophrenia Research* 67: 131-142.

289. Yung AR, Yuen HP, McGorry PD, Phillips LJ, Kelly D, Dell'Olio M, Francey SM, Cosgrave EM, Killackey E, Stanford C, Godfrey K, Buckby J (2005). Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At Risk Mental States (CAARMS). *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 39: 964-971.
290. Yung AR, Stanford C, Cosgrave E, Killackey E, Phillips L, Nelson B, McGorry PD (2006). Testing the ultra high risk (prodromal) criteria for the prediction of psychosis in a clinical sample of young people. *Schizophrenia Research* 84: 57-66.
291. Yung AR, Nelson B, Stanford C, Simmons MB, Cosgrave EM, Killackey E, Phillips LJ, Bechdolf A, Buckby J, McGorry PD (2008). Validation of 'prodromal' criteria to detect individuals at ultra high risk of psychosis: 2 year follow-up. *Schizophrenia Research* 105: 10-17.
292. Ziermans TB, Schothorst PF, Sprong M, van Engeland H (2011). Transition and remission in adolescents at ultra-high risk for psychosis. *Schizophrenia Research* 126: 58-64.
293. Zubin J (1990). Ursprünge der Vulnerabilitätstheorie. In: Olbrich R (Hrsg.). *Therapie der Schizophrenie*. Stuttgart/Berlin/Köln, Kohlhammer: 43-52.
294. Zubin J, Spring B (1977). Vulnerability: A new view of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology* 86: 103-112.
295. Zubin J, Steinhauer S (1981). How to break the logjam in schizophrenia. A look beyond genetics. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 169: 477-492.
296. Zubin J, Magaziner J, Steinhauer S (1983). The metamorphosis of schizophrenia: from chronicity to vulnerability. *Psychological Medicine* 13: 551-571.
297. Zubin J, Steinhauer SR, Day R, van Kammen DP (1985). Schizophrenia at the crossroads: a blueprint for the 80s. *Comprehensive Psychiatry* 26: 217-240.

7.1

Soziodemografische Daten der Inanspruchnahmepopulation

	Gesamtstichprobe (n=545)	Nachunter- suchung erfolgt (n=247)	Nachunter- suchung nicht erfolgt (n=298)	Vergleich Teilnehmer vs. Nicht-Teilnehmer
Geschlecht, N (%) männlich	334 (61,3)	156 (63,2)	178 (59,7)	χ^2 -Test=0,668 df=1 p=0,414 ns
Alter: Mittel \square SD Min.-Max. Median	25,24 \square 6,47 14-48 24	24,89 \square 5,98 14-40 24	25,53 \square 6,85 15-48 24	t-Test=-1,162 df=543 p=0,246 ns
Ethnizität: N (%) deutsch andere	484 (88,8) 61 (11,2)	224 (90,7) 23 (9,3)	260 (87,2) 38 (12,8)	χ^2 -Test=1,608 df=1 p=0,205 ns
Wohnort: N (%) Köln nähere Umgebung weitere Umgebung	349 (64,0) 70 (12,8) 126 (23,1)	159 (64,4) 39 (15,8) 49 (19,8)	190 (63,8) 31 (10,4) 77 (25,8)	χ^2 -Test=5,163 df=2 p=0,076 ns
Familienstand: N (%) Ledig Verheiratet Getrennt lebend Geschieden Verwitwet Anderer Nicht bekannt	460 (84,4) 30 (5,5) 8 (1,5) 12 (2,2) 1 (0,2) 0 (0,0) 34 (6,2)	225 (91,1) 11 (4,5) 3 (1,2) 6 (2,4) 1 (0,4) 0 (0,0) 1 (0,4)	235 (78,9) 19 (6,4) 5 (1,7) 6 (2,0) 0 (0,0) 0 (0,0) 33 (11,1)	χ^2 -Test=29,454 ¹ df=5 p<0,001 sig*** χ^2 -Test=3,149 ² df=4 p=0,533 ns
Schulbildung: N (%) Keinen Hauptschule Mittel-/Realschule Fachoberschule Gymnasium Noch in Schule Andere Nicht bekannt	9 (1,7) 52 (9,5) 91 (16,7) 41 (7,5) 203 (37,2) 76 (13,9) 4 (0,7) 69 (12,7)	5 (2,0) 18 (7,3) 43 (17,4) 21 (8,5) 111 (44,9) 38 (15,4) 1 (0,4) 10 (4,0)	4 (1,3) 34 (11,4) 48 (16,1) 20 (6,7) 92 (30,9) 38 (12,8) 3 (1,0) 59 (19,8)	χ^2 -Test=38,473 ¹ df=7 p<0,001 sig*** χ^2 -Test=8,103 ² df=6 p=0,231 ns
Berufsausbildung: N (%) Keine Angelernt Lehre/Handelsschule Meister/ Fachschule Fachhochschule/ Berufsakademie Hochschule/ Universität Noch in Ausbildung Andere Nicht bekannt	80 (14,7) 15 (2,8) 103 (18,9) 9 (1,7) 9 (1,7) 35 (6,4) 244 (44,8) 1 (0,2) 49 (9,0)	38 (15,4) 3 (1,2) 46 (18,6) 5 (2,0) 6 (2,4) 19 (7,7) 123 (49,8) 0 (0,0) 7 (2,8)	42 (14,1) 12 (4,0) 57 (19,1) 4 (1,3) 3 (1,0) 16 (5,4) 121 (40,6) 1 (0,3) 42 (14,1)	χ^2 -Test=29,647 ¹ df=8 p<0,001 sig*** χ^2 -Test=8,652 ² df=7 p=0,279 ns
Aktuelle berufl. Situation: N (%) Keine strukturierte Beschäftigung Halbgeschütztes Arbeitsmilieu Normales Arbeitsmilieu Andere Nicht bekannt	130 (23,9) 12 (2,2) 349 (64,0) 11 (2,0) 43 (7,9)	55 (22,3) 2 (0,8) 179 (72,5) 5 (2,0) 6 (2,4)	75 (25,2) 10 (3,4) 170 (57,0) 6 (2,0) 37 (12,4)	χ^2 -Test=26,542 ¹ df=4 p<0,001 sig*** χ^2 -Test=7,949 ² df=3 p=0,047 sig*

Höchstes Prodromkriterium: N (%)				χ^2 -Test=48,536 df=5 p<0,001 sig***
Keine	139 (25,5)	31 (12,6)	108 (36,2)	
Familiäre Belastung	6 (1,1)	2 (0,8)	4 (1,3)	
COPER	55 (10,1)	20 (8,1)	35 (11,7)	
COGDIS	54 (9,9)	30 (12,1)	24 (8,1)	
APS	209 (38,3)	119 (48,2)	90 (30,2)	
BLIPS	82 (15,0)	45 (18,2)	37 (12,4)	
Klinische Diagnose: N (%)				χ^2 -Test=13,401 ¹ df=13 p=0,417 ns
Keine	179 (32,8)	87 (35,2)	92 (30,9)	
Affektive Störung	172 (31,6)	77 (31,2)	95 (31,9)	
Angststörung	42 (7,7)	25 (10,1)	17 (5,7)	
Substanzmissbrauch/ -abhängigkeit	24 (4,4)	9 (3,6)	15 (5,0)	
Anpassungsstörung/ PTSD	19 (3,5)	5 (2,0)	14 (4,7)	χ^2 -Test=12,085 ² df=12 p=0,439 ns
Zwangsstörung	19 (3,5)	6 (2,4)	13 (4,4)	
Cluster A PS	11 (2,0)	7 (2,8)	4 (1,3)	
Cluster B PS	27 (5,0)	11 (4,5)	16 (5,4)	
Cluster C PS	11 (2,0)	5 (2,0)	6 (2,0)	
PS nnb	3 (0,6)	1 (0,4)	2 (0,4)	
Somatoforme Störung	9 (1,7)	4 (1,6)	5 (1,7)	
Esstörung	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,3)	
Andere	23 (4,2)	9 (3,6)	14 (4,7)	
Nicht bekannt	5 (0,9)	1 (0,4)	4 (1,3)	
Medikation: N (%)				χ^2 -Test=2,589 df=3 p=0,459 ns
Keine	405 (74,3)	179 (72,5)	226 (75,8)	
Neuroleptika	62 (11,4)	34 (13,8)	28 (9,4)	
Antidepressiva	59 (10,8)	26 (10,5)	33 (11,1)	
Anderes	19 (3,5)	8 (3,2)	11 (3,7)	
Vorstellungsjahr: N (%)				χ^2 -Test=7,050 df=5 p=0,217 ns
1998	17 (3,1)	10 (4,0)	7 (2,3)	
1999	36 (6,6)	19 (7,7)	17 (5,7)	
2000	69 (12,7)	27 (10,9)	42 (14,1)	
2001	122 (22,4)	60 (24,3)	62 (20,8)	
2002	165 (30,3)	79 (32,0)	86 (28,9)	
2003	136 (25,0)	52 (21,1)	84 (28,2)	

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

¹ mit Kategorie ‚nicht bekannt‘

² ohne Kategorie ‚nicht bekannt‘ (ausschlaggebend, da missings kein systematischer Fehler)



Früh-Erkennungs- & Therapie-Zentrum für psychische Krisen

an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität zu Köln

FETZ, z.Hd. Frau Šavic, Haus 31, Klinikum der Universität zu Köln, 50924 Köln



Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Haus 31
50924 Köln

Telephon: (+49) - 0221 - 478 0

Durchwahl: (+49) - 0221 - 478 3868

Fax: (+49) - 0221 - 478 7490

E-mail: katarina.savic@uk-koeln.de

<http://www.fetz.org>

Köln, den 19. Mai 2005

Sehr geehrte Frau [REDACTED]

Sie hatten sich im Februar 2003 in unserem Früh-Erkennungs- & Therapie-Zentrum für psychische Krisen (FETZ) der Universität zu Köln wegen psychischer Probleme vorgestellt.

Um die Qualität unserer Arbeit in den vergangenen sieben Jahren besser einschätzen zu können, wollen wir in nächster Zeit ehemalige Klienten des FETZ hinsichtlich ihres derzeitigen Befindens befragen. Für das erfolgreiche Zustandekommen dieser Befragung sind wir auf Ihre Unterstützung angewiesen. Wir möchten daher mit diesem Schreiben den Kontakt zu Ihnen wiederherstellen und Sie über die Ziele und Anliegen unserer Untersuchung informieren. Wir hoffen, Ihnen so Ihre Entscheidung über eine Teilnahme an dieser **persönlichen Befragung** zu erleichtern und Sie für unser Vorhaben zu gewinnen.

An Beschwerden und Störungen ähnlich denen, die Sie damals beeinträchtigten, litten und leiden noch weltweit Millionen. Um zukünftig Auftreten und Verlauf dieser recht häufigen seelischen Krankheitserscheinungen besser als bisher positiv beeinflussen und einem (Wieder-)Auftreten frühzeitig genug vorbeugen zu können, müssen wir unsere Erkenntnisse fortlaufend erweitern. Um das zu erreichen, sind wir auch auf Ihre ganz persönlichen Erfahrungen mit diesen Beschwerden angewiesen, die für uns äußerst wichtig und unentbehrlich sind. Dies gilt auch dann, wenn Sie inzwischen vollkommen gesund und beschwerdefrei sind.

Zwar hat die Behandlung psychischer Störungen gerade in den letzten Jahrzehnten große Fortschritte gemacht, doch sind die Therapiemöglichkeiten immer noch bei weitem nicht ausreichend. Dass dies insbesondere in der Früherkennung und Vorsorge gilt, diese Erfahrung mussten wahrscheinlich auch Sie schmerzlich am eigenen Leibe erfahren.

Eine sachkundige Therapie der allerersten und allerfrühesten Krankheitsanzeichen ist unseres Erachtens am ehesten geeignet, schwere Störungen und dauerhafte Beeinträchtigungen im Familien- und Berufsleben zu vermeiden. Um das zu erreichen, bedarf es einer Erforschung v. a. derjenigen Beschwerden, die damals auch bei Ihnen auftraten. Es ist notwendig, zu erkunden,

- wie sich derartige Gesundheitsstörungen weiterentwickeln,
- welche davon möglicherweise zu neuen Erkrankungen oder bleibenden Beeinträchtigungen führen und
- welche medikamentösen und psychotherapeutischen Maßnahmen für die Vorbeugung und Behandlung am erfolgversprechendsten sind.

Dafür müssen wir aus der Erfahrung möglichst vieler Betroffener lernen; wir müssen versuchen, von den persönlichen Erfahrungen im Umgang mit den Beschwerden nützliche Vorschläge zur Vermeidung über-

großer und risikoreicher Belastungen abzuleiten, damit zukünftige Generationen Betroffener auch von Ihren Erkenntnissen und Einsichten profitieren können.

Wir möchten deshalb in einem persönlichen Gespräch von Ihnen erfahren

- wie es Ihnen seither ergangen ist,
- ob Sie noch an gesundheitlichen Störungen leiden oder
- ob Sie wieder weitgehend oder vollständig gesundet sind.

Darüber hinaus interessiert es uns,

- unter welchen etwaigen Beschwerden Sie heute noch leiden,
- ob Sie zwischenzeitlich in stationärer oder ambulanter Behandlung waren,
- ob Sie weiter in Ihrem Beruf oder in einem anderen Berufsfeld arbeiten konnten bzw. Ihre Ausbildung abschließen konnten und
- ob sich Veränderungen Ihres familiären Umfeldes und Freundeskreises durch die Beschwerden ergaben.

Wir möchten Ihnen ausdrücklich an dieser Stelle versichern, dass alle Ihre Angaben der strengsten **ärztlichen Schweigepflicht** unterliegen und die Vorschriften zum **Datenschutz** genauestens beachtet werden.

Wie schon kurz erwähnt, würde sich die Nachuntersuchung auf eine Befragung im Rahmen eines persönlichen Gesprächs beschränken. Damit für Sie daraus keinerlei seelische oder körperliche Belastung entsteht, werden wir uns bemühen, die Durchführung weitgehend nach Ihren Wünschen auszurichten. Zu Ihrer Erleichterung haben wir diesem Anschreiben einen Vordruck und einen bereits adressierten und frankierten Rückumschlag beigelegt. Bitte senden Sie diese ausgefüllt an uns zurück.

Wir hoffen, dass Sie, Frau [REDACTED], uns Ihre Unterstützung nicht versagen; auch und gerade dann nicht, wenn Sie vielleicht eher negative Erfahrungen mit psychiatrischen und/oder psychologischen Einrichtungen gemacht haben sollten. Denn nur so werden durchgreifende Verbesserungen in diesem schwierigen und komplexen Gebiet in Zukunft zu erzielen sein.

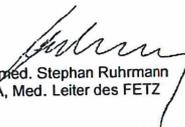
Mit den besten Grüßen und Wünschen



Katarina Savic, Dipl.-Psych.
Mitarbeiterin des FETZ



Dr. phil. Frauke Schultze-Lutter, Dipl.-Psych.
Psychol.-wiss. Leiterin des FETZ



Dr. med. Stephan Ruhmann
Stellv. Ltd. OA, Med. Leiter des FETZ



Prof. Dr. med. J. Klosterkötter.
Direktor der Klinik

Projekt ‚Früherkennung‘

RÜCKANTWORT

Bitte Beantworten Sie die nachfolgenden Fragen:

Wie ist es Ihnen ergangen, seit Sie zuletzt mit uns in Kontakt standen?

Waren Sie seitdem in stationärer Behandlung? Wenn ja, wo?

Leiden Sie derzeit unter irgendwelchen psychischen Beschwerden? Wenn ja, welcher Art?

Sind Sie derzeit in ärztlicher oder psychotherapeutischer Behandlung? Wenn ja, wo?

Nehmen Sie derzeit irgendwelche Medikamente ein? Wenn ja, welche?

Projekt ‚Früherkennung‘

ERKLÄRUNG

Name: _____ Vorname: _____

Geburtsdatum und -ort: _____

PLZ, Wohnort: _____

Strasse, Hausnr.: _____

Telefon (Festnetz): _____

*Bevorzugte Nummer
bitte ankreuzen.*

Telefon (Handy): _____

E-mail: _____

Hiermit erkläre ich mich bereit, an der Befragung teilzunehmen

Mögliche/r Termin/e: _____

Eine endgültige Terminabsprache erfolgt telefonisch.

Ich möchte nur telefonisch befragt werden

Bevor ich über eine Teilnahme entscheide, möchte ich noch weitere Informationen über die Befragung erhalten

telefonisch

schriftlich

Ich bin nicht bereit, an der Befragung teilzunehmen

Begründung: _____

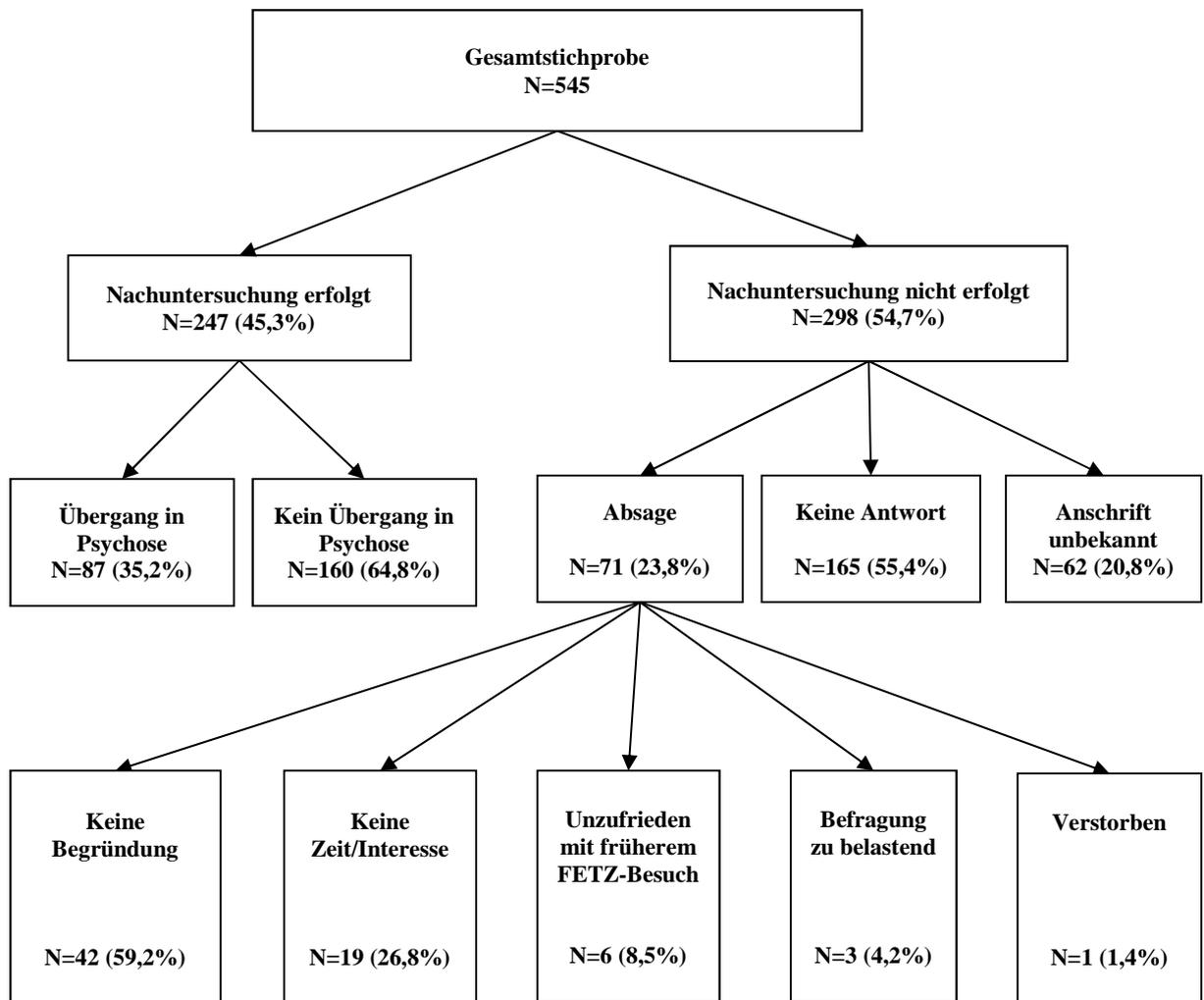
ohne Nennung von Gründen

Ort, Datum

Unterschrift

7.3

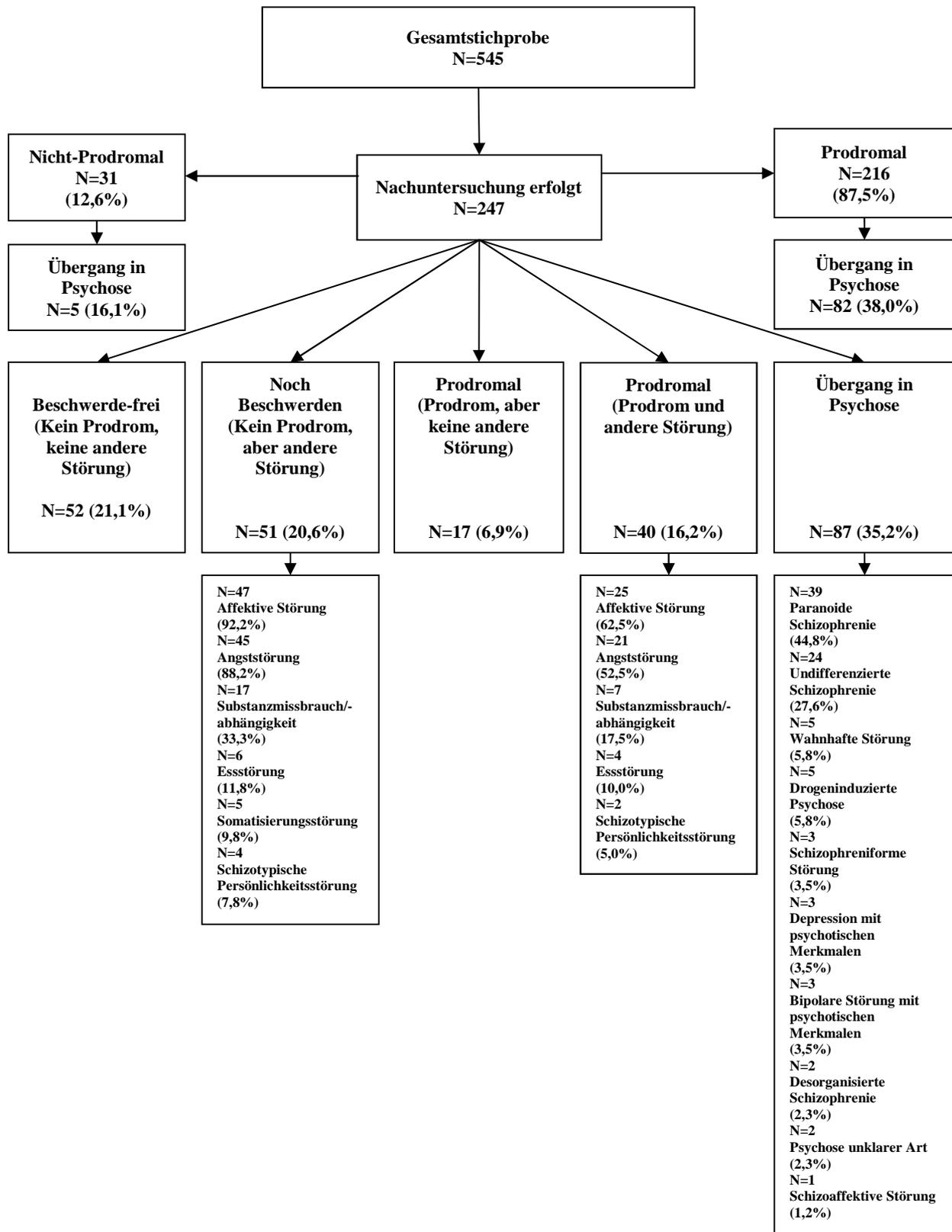
Flussdiagramm Rekrutierung

**Befund bei Absage (N=71)**

- Keine Angabe (N=42, 59,2%)
- Verbesserung der Beschwerden (N=20, 28,2%)
- Noch Beschwerden (N=8, 11,3%)
- Verschlechterung der Beschwerden (N=1, 1,4%)

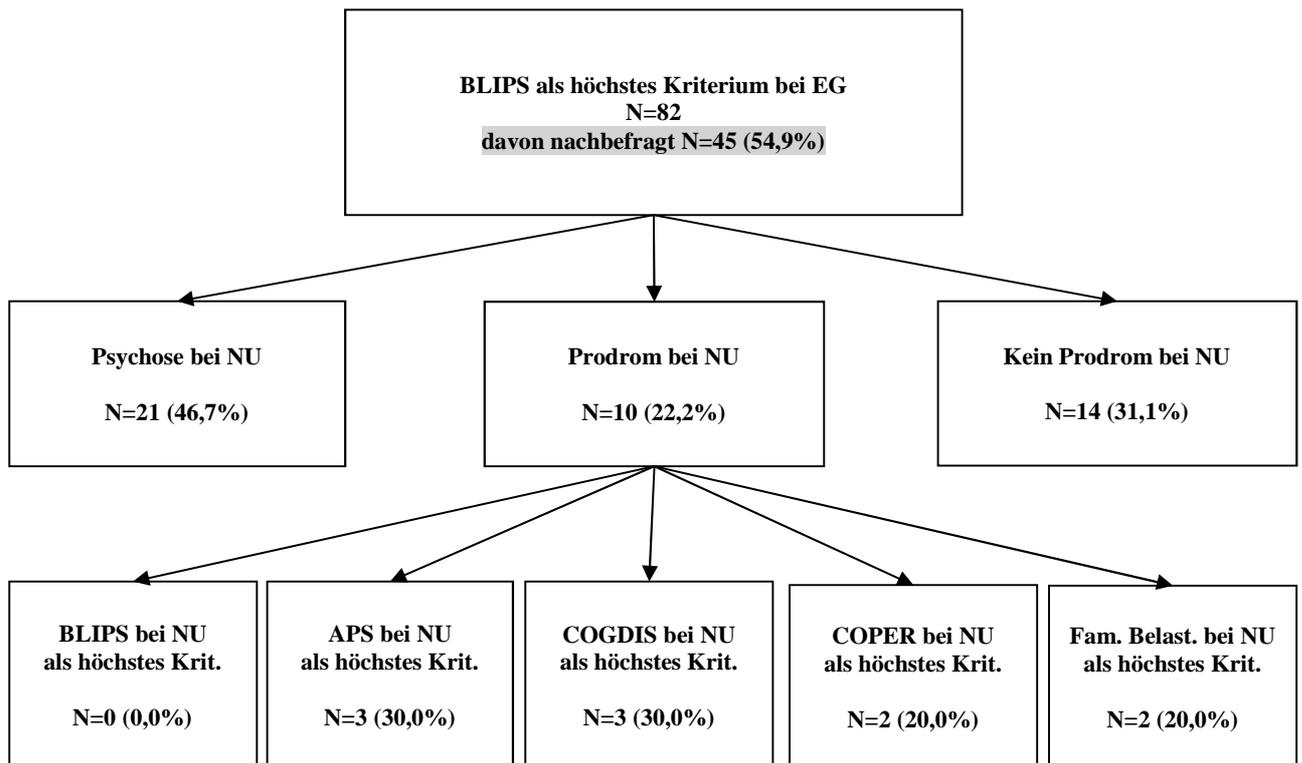
7.4

Flussdiagramm Nachuntersuchungsbefund



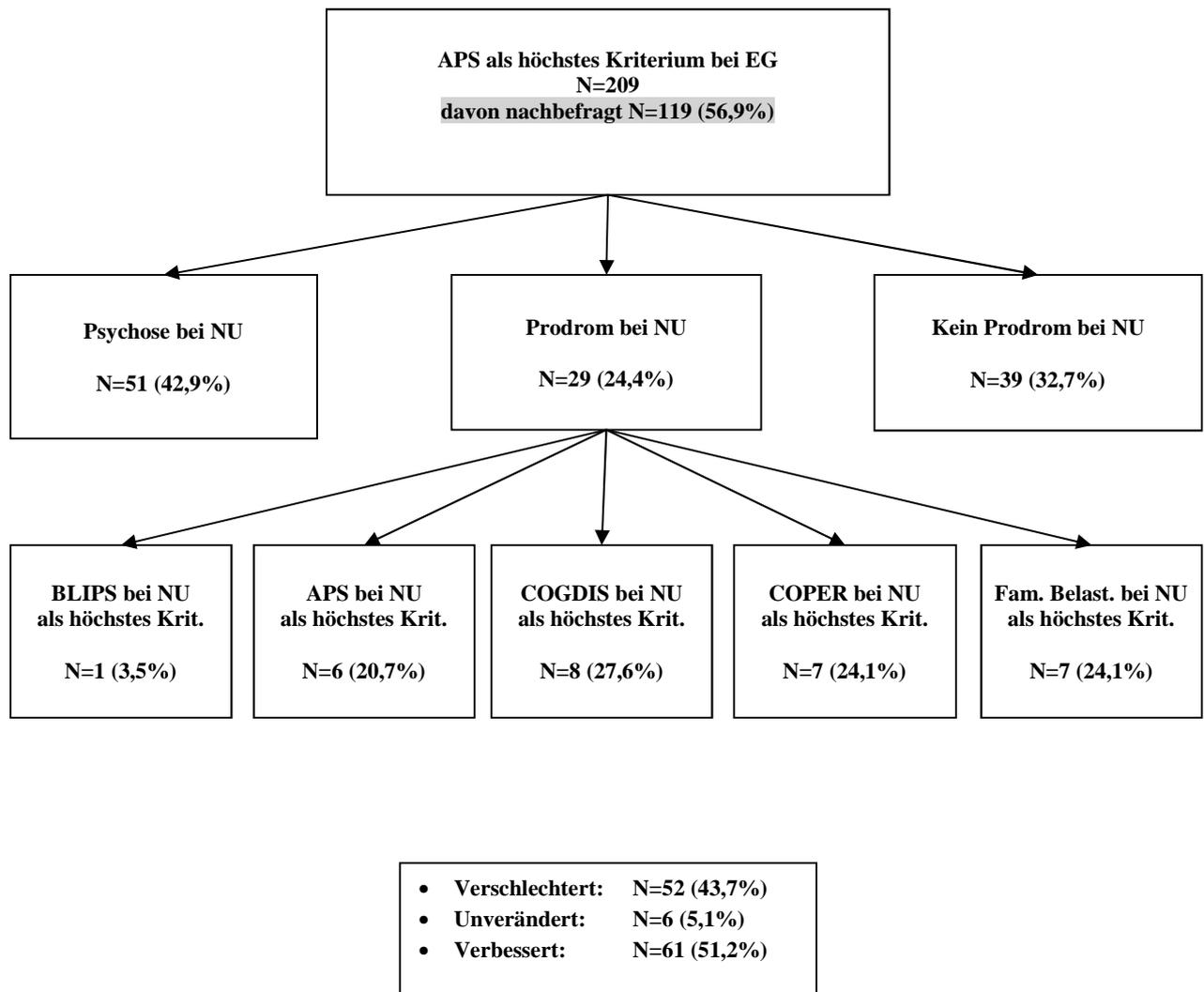
7.5 Verläufe der Prodromalkriterien

Verlauf Prodromalkriterien: BLIPS

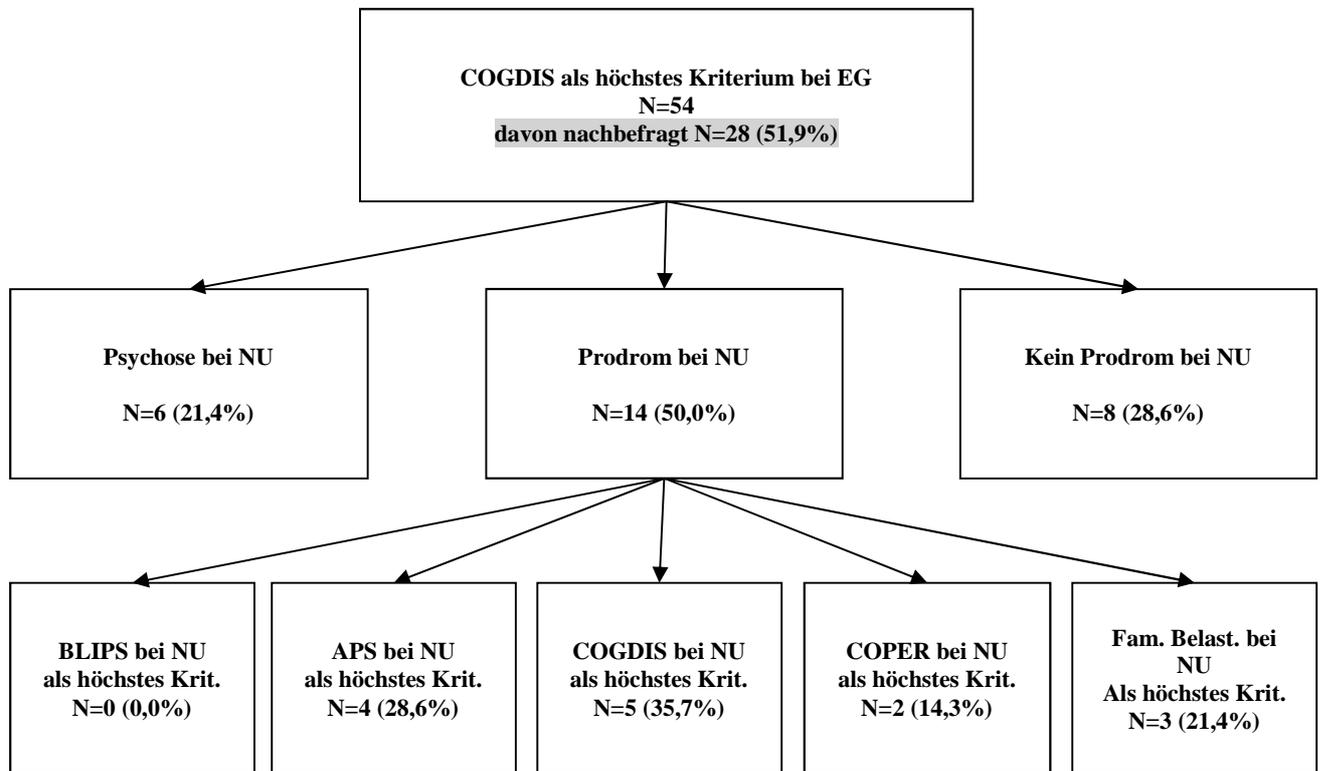


- Verschlechtert: N=21 (46,7%)
- Unverändert: N=0 (0,0%)
- Verbessert: N=24 (53,3%)

Verlauf Prodromalkriterien: APS

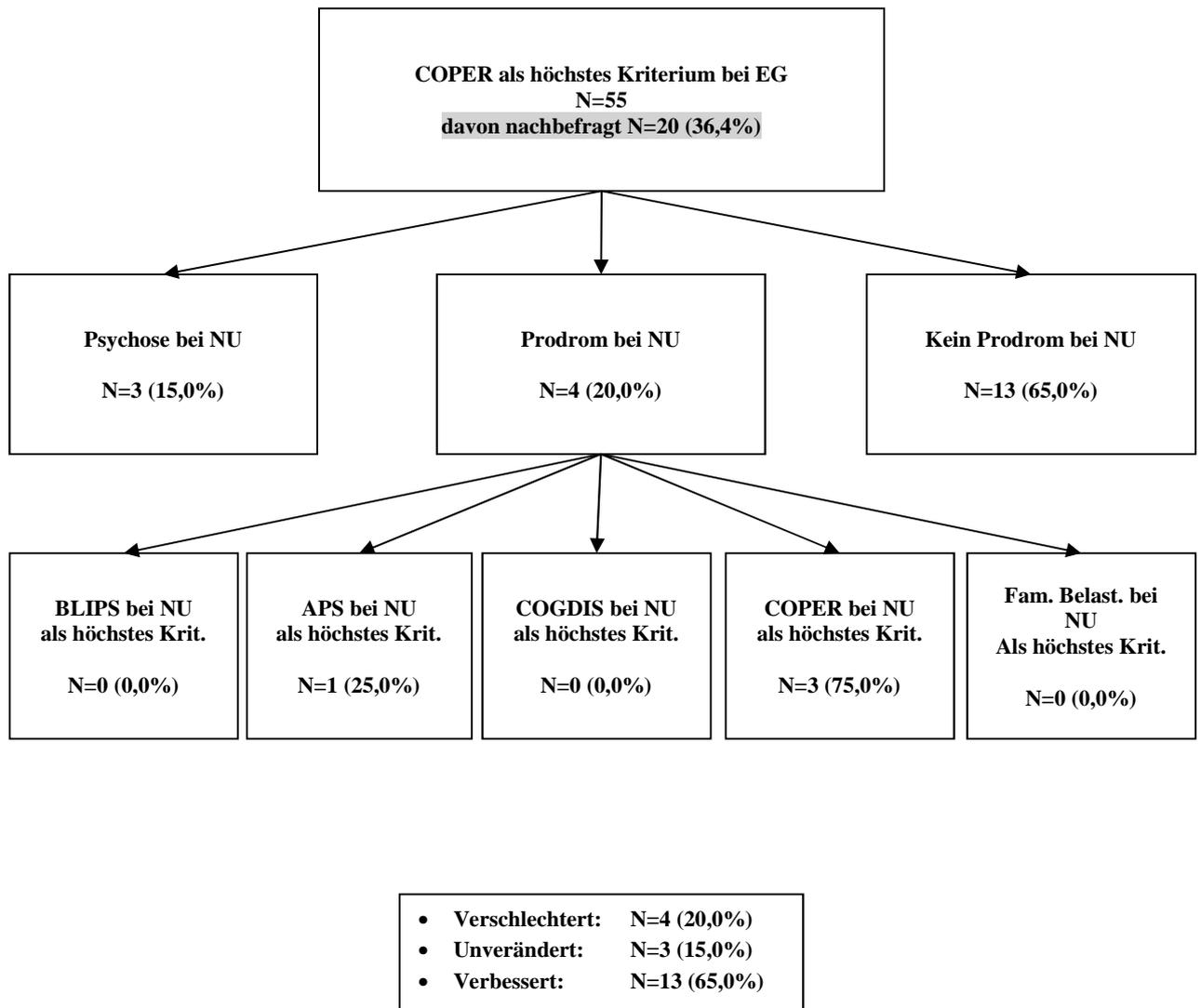


Verlauf Prodromalkriterien: COGDIS

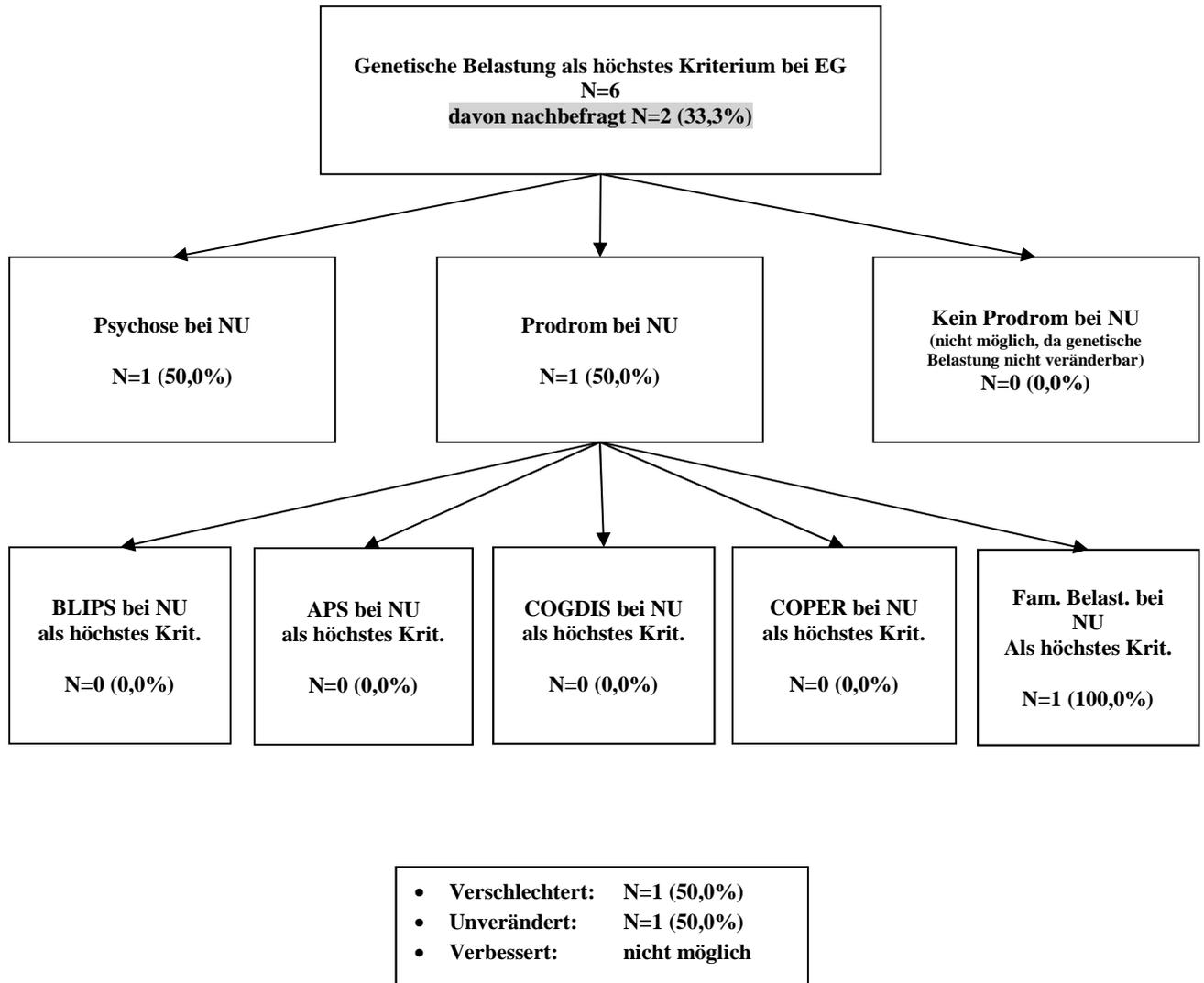


- Verschlechtert: N=10 (35,7%)
- Unverändert: N=5 (17,9%)
- Verbessert: N=13 (46,4%)

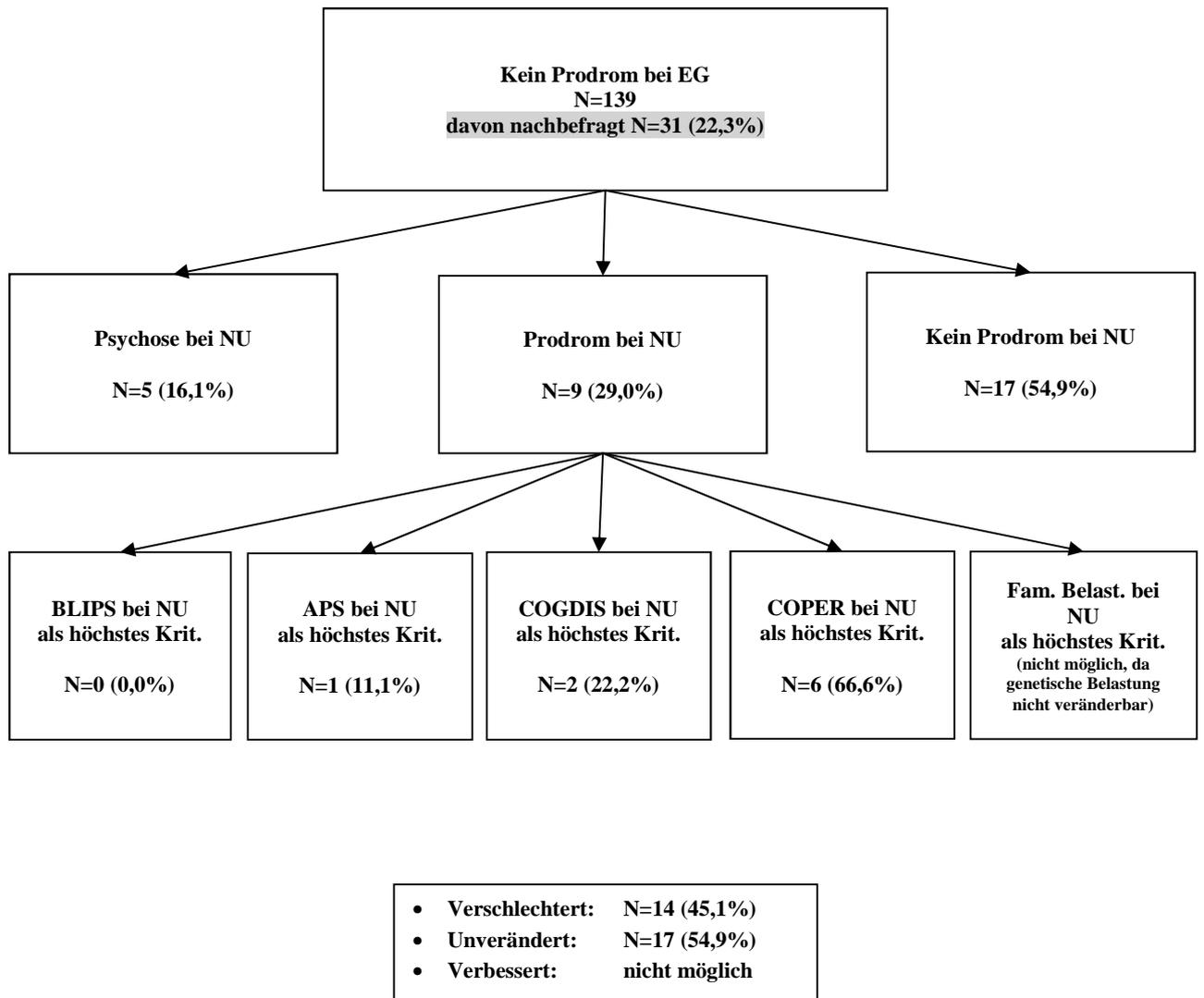
Verlauf Prodromalkriterien: COPER



Verlauf Prodromalkriterien: Genetische Belastung und Funktionsabfall



Verlauf Prodromalkriterien: Nicht-Prodromale



7.6

Soziodemografische Daten der Katamnese Stichprobe zum Zeitpunkt des Erstgesprächs I

	Katamnese- stichprobe (n=247)	Übergang in Psychose (n=87)	Kein Übergang in Psychose (n=160)	Vergleich Übergänge vs. Nicht-Übergänge
Geschlecht, N (%) männlich	156 (63,2)	61 (70,1)	95 (59,4)	χ^2 -Test=2,794 df=1 p=0,095 ns
Alter: Mittel \square SD Min.-Max. Median	24,89 \square 5,98 14-40 24	24,00 \square 5,83 17-39 23	25,43 \square 6,04 14-40 25	t-Test=1,801 df=245 p=0,073 ns
Ethnizität: N (%) deutsch andere	224 (90,7) 23 (9,3)	77 (88,5) 10 (11,5)	147 (91,9) 13 (8,1)	χ^2 -Test=0,758 df=1 p=0,384 ns
Wohnort: N (%) Köln nähere Umgebung weitere Umgebung	159 (64,4) 39 (15,8) 49 (19,8)	52 (59,8) 14 (16,1) 21 (24,1)	107 (66,9) 25 (15,6) 28 (17,5)	χ^2 -Test=1,701 df=2 p=0,427 ns
Familienstand: N (%) Ledig Verheiratet Getrennt lebend Geschieden Verwitwet Anderer Nicht bekannt	225 (91,1) 11 (4,5) 3 (1,2) 6 (2,4) 1 (0,4) 0 (0,0) 1 (0,4)	83 (95,4) 2 (2,3) 2 (2,3) 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)	142 (88,8) 9 (5,6) 1 (0,6) 6 (3,8) 1 (0,6) 0 (0,0) 1 (0,4)	χ^2 -Test=7,324 ¹ df=5 p=0,198 ns χ^2 -Test=6,765 ² df=4 p=0,149 ns
Schulbildung: N (%) Keinen Hauptschule Mittel-/Realschule Fachoberschule Gymnasium Noch in Schule Andere Nicht bekannt	5 (2,0) 18 (7,3) 43 (17,4) 21 (8,5) 111 (44,9) 38 (15,4) 1 (0,4) 10 (4,0)	4 (4,6) 11 (12,6) 17 (19,5) 6 (6,9) 34 (39,1) 12 (13,8) 1 (1,1) 2 (2,3)	1 (0,6) 7 (4,4) 26 (16,3) 15 (9,4) 77 (48,1) 26 (16,3) 0 (0,0) 8 (5,0)	χ^2 -Test=14,540 ¹ df=7 p=0,042 sig* χ^2 -Test=13,373 ² df=6 p=0,037 sig*
Berufsausbildung: N (%) Keine Angelernt Lehre/Handelsschule Meister/ Fachschule Fachhochschule/ Berufsakademie Hochschule/ Universität Noch in Ausbildung Andere Nicht bekannt	38 (15,4) 3 (1,2) 46 (18,6) 5 (2,0) 6 (2,4) 19 (7,7) 123 (49,8) 0 (0,0) 7 (2,8)	20 (23,0) 3 (3,4) 11 (12,6) 2 (2,3) 2 (2,3) 5 (5,7) 43 (49,4) 0 (0,0) 1 (1,1)	18 (11,3) 0 (0,0) 35 (21,9) 3 (1,9) 4 (2,5) 14 (8,8) 80 (50,0) 0 (0,0) 6 (3,8)	χ^2 -Test=15,212 ¹ df=7 p=0,033 sig* χ^2 -Test=13,722 ² df=6 p=0,033 sig*

Aktuelle berufl. Situation: N (%)				χ^2 -Test=8,440 ¹ df=4 p=0,077 ns
Keine strukturierte Beschäftigung	55 (22,3)	26 (29,9)	29 (18,1)	
Halbgeschütztes Arbeitsmilieu	2 (0,8)	0 (0,0)	2 (1,3)	
Normales Arbeitsmilieu	179 (72,5)	60 (69,0)	119 (74,4)	χ^2 -Test=7,468 ² df=3 p=0,058 ns
Andere	5 (2,0)	0 (0,0)	5 (3,1)	
Nicht bekannt	6 (2,4)	1 (1,1)	5 (3,1)	
Höchstes Prodromkriterium: N (%)				χ^2 -Test=17,399 df=5 p=0,004 sig**
Keine Familiäre Belastung	31 (12,6)	5 (5,7)	26 (16,3)	
COPER	2 (0,8)	1 (1,1)	1 (0,6)	
COGDIS	20 (8,1)	3 (3,4)	17 (10,6)	
APPS	30 (12,1)	6 (6,9)	24 (15,0)	
BLIPS	119 (48,2)	51 (58,6)	68 (42,5)	
	45 (18,2)	21 (24,1)	24 (15,0)	
Klinische Diagnose: N (%)				χ^2 -Test=13,477 ¹ df=12 p=0,335 ns
Keine	87 (35,2)	33 (37,9)	54 (33,8)	
Affektive Störung	77 (31,2)	32 (36,8)	45 (28,1)	
Angststörung	25 (10,1)	4 (4,6)	21 (13,1)	
Substanzmissbrauch/-abhängigkeit	9 (3,6)	3 (3,4)	6 (3,8)	
Anpassungsstörung/PTSD	5 (2,0)	2 (2,3)	3 (1,9)	χ^2 -Test=11,671 ² df=11 p=0,389 ns
Zwangsstörung	6 (2,4)	3 (3,4)	3 (1,9)	
Cluster A PS	7 (2,8)	2 (2,3)	5 (3,1)	
Cluster B PS	11 (4,5)	2 (2,3)	9 (5,6)	
Cluster C PS	5 (2,0)	0 (0,0)	5 (3,1)	
PS nnb	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,6)	
Somatoforme Störung	4 (1,6)	1 (1,1)	3 (1,9)	
Essstörung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Andere	9 (3,6)	4 (4,6)	5 (3,1)	
Nicht bekannt	1 (0,4)	1 (1,1)	0 (0,0)	
Medikation: N (%)				χ^2 -Test=5,328 df=3 p=0,149 ns
Keine	179 (72,5)	62 (71,3)	117 (73,1)	
Neuroleptika	34 (13,8)	17 (19,5)	17 (10,6)	
Antidepressiva	26 (10,5)	6 (6,9)	20 (12,5)	
Anderes	8 (3,2)	2 (2,3)	6 (3,8)	
Vorstellungsjahr: N (%)				χ^2 -Test=15,351 df=5 p=0,009 sig**
1998	10 (4,0)	5 (5,7)	5 (3,1)	
1999	19 (7,7)	6 (6,9)	13 (8,1)	
2000	27 (10,9)	16 (18,4)	11 (6,9)	
2001	60 (24,3)	22 (25,3)	38 (23,8)	
2002	79 (32,0)	29 (33,3)	50 (31,3)	
2003	52 (21,1)	9 (10,3)	43 (26,9)	
Katamnesedauer in Jahren:				t-Test=7,892 df=245 p<0,001 sig***
Mittel \square SD	3,67 \square 2,08	2,40 \square 2,31	4,36 \square 1,57	
Min.-Max.	0-10	0-10	1-9	
Median	4	2	4	

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

¹ mit Kategorie ‚nicht bekannt‘

² ohne Kategorie ‚nicht bekannt‘ (ausschlaggebend, da missings kein systematischer Fehler)

7.7

Soziodemografische Daten der Katamnese- stichprobe zum Zeitpunkt des Erstgesprächs II

	Katamnese- stichprobe (n=247)	Psychose/ Prodrom bei NU (n=144)	Nicht- Symptomatisch bei NU (n=103)	Vergleich symptomatische vs. nicht- symptomatische Gruppe
Geschlecht, N (%) männlich	156 (63,2)	94 (65,3)	62 (60,2)	χ^2 -Test=0,667 df=1 p=0,414 ns
Alter: Mittel \square SD Min.-Max. Median	24,89 \square 5,98 14-40 24	24,79 \square 6,23 16-39 23	25,12 \square 5,67 14-40 25	t-Test=0,419 df=245 p=0,675 ns
Ethnizität: N (%) deutsch andere	224 (90,7) 23 (9,3)	127 (88,2) 17 (11,8)	97 (94,2) 6 (5,8)	χ^2 -Test=2,543 df=1 p=0,111 ns
Wohnort: N (%) Köln nähere Umgebung weitere Umgebung	159 (64,4) 39 (15,8) 49 (19,8)	89 (61,8) 25 (17,4) 30 (20,8)	70 (68,0) 14 (13,6) 19 (18,4)	χ^2 -Test=1,066 df=2 p=0,587 ns
Familienstand: N (%) Ledig Verheiratet Getrennt lebend Geschieden Verwitwet Anderer Nicht bekannt	225 (91,1) 11 (4,5) 3 (1,2) 6 (2,4) 1 (0,4) 0 (0,0) 1 (0,4)	132 (91,7) 6 (4,2) 3 (2,1) 3 (2,1) 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)	93 (90,3) 5 (4,9) 0 (0,0) 3 (2,9) 1 (1,0) 0 (0,0) 1 (1,0)	χ^2 -Test=5,188 ¹ df=5 p=0,393 ns χ^2 -Test=3,791 ² df=4 p=0,435 ns
Schulbildung: N (%) Keinen Hauptschule Mittel-/Realschule Fachoberschule Gymnasium Noch in Schule Andere Nicht bekannt	5 (2,0) 18 (7,3) 43 (17,4) 21 (8,5) 111 (44,9) 38 (15,4) 1 (0,4) 10 (4,0)	4 (2,8) 14 (9,7) 31 (21,5) 14 (9,7) 57 (39,6) 18 (12,5) 1 (0,7) 5 (3,5)	1 (1,0) 4 (3,9) 12 (11,7) 7 (6,8) 54 (52,4) 20 (19,4) 0 (0,0) 5 (4,9)	χ^2 -Test=12,818 ¹ df=7 p=0,077 ns χ^2 -Test=12,553 ² df=6 p=0,051 ns
Berufsausbildung: N (%) Keine Angelernt Lehre/Handelsschule Meister/ Fachschule Fachhochschule/ Berufsakademie Hochschule/ Universität Noch in Ausbildung Andere Nicht bekannt	38 (15,4) 3 (1,2) 46 (18,6) 5 (2,0) 6 (2,4) 19 (7,7) 123 (49,8) 0 (0,0) 7 (2,8)	27 (18,8) 3 (2,1) 27 (18,8) 3 (2,1) 6 (4,2) 8 (5,6) 66 (45,8) 0 (0,0) 4 (2,8)	11 (10,7) 0 (0,0) 19 (18,4) 2 (1,9) 0 (0,0) 11 (10,7) 57 (55,3) 0 (0,0) 3 (2,9)	χ^2 -Test=12,132 ¹ df=7 p=0,096 ns χ^2 -Test=12,131 ² df=6 p=0,059 ns

Aktuelle berufl. Situation: N (%)				χ^2 -Test=5,193 ¹ df=4 p=0,268 ns
Keine strukturierte Beschäftigung	55 (22,3)	37 (25,7)	18 (17,5)	
Halbgeschütztes Arbeitsmilieu	2 (0,8)	1 (0,7)	1 (1,0)	
Normales Arbeitsmilieu	179 (72,5)	102 (70,8)	77 (74,8)	χ^2 -Test=5,026 ² df=3 p=0,170 ns
Andere	5 (2,0)	1 (0,7)	4 (3,9)	
Nicht bekannt	6 (2,4)	3 (2,1)	3 (2,9)	
Höchstes Prodromkriterium: N (%)				χ^2 -Test=8,794 df=5 p=0,118 ns
Keine	31 (12,6)	14 (9,7)	17 (16,5)	
Familiäre Belastung	2 (0,8)	1 (0,7)	1 (1,0)	
COPER	20 (8,1)	7 (4,9)	13 (12,6)	
COGDIS	30 (12,1)	18 (12,5)	12 (11,7)	
APS	119 (48,2)	74 (51,4)	45 (43,7)	
BLIPS	45 (18,2)	30 (20,8)	15 (14,6)	
Klinische Diagnose: N (%)				χ^2 -Test=14,960 ¹ df=12 p=0,244 ns
Keine	87 (35,2)	52 (36,1)	35 (34,0)	
Affektive Störung	77 (31,2)	50 (34,7)	27 (26,2)	
Angststörung	25 (10,1)	10 (6,9)	15 (14,6)	
Substanzmissbrauch/-abhängigkeit	9 (3,6)	6 (4,2)	3 (2,9)	
Anpassungsstörung/PTSD	5 (2,0)	3 (2,1)	2 (1,9)	χ^2 -Test=14,225 ² df=11 p=0,221 ns
Zwangsstörung	6 (2,4)	3 (2,1)	3 (2,9)	
Cluster A PS	7 (2,8)	4 (2,8)	3 (2,9)	
Cluster B PS	11 (4,5)	7 (4,9)	4 (3,9)	
Cluster C PS	5 (2,0)	0 (0,0)	5 (4,9)	
PS nnb	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (1,0)	
Somatoforme Störung	4 (1,6)	2 (1,4)	2 (1,9)	
Essstörung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Andere	9 (3,6)	6 (4,2)	3 (2,9)	
Nicht bekannt	1 (0,4)	1 (0,7)	0 (0,0)	
Medikation: N (%)				χ^2 -Test=6,512 df=3 p=0,089 ns
Keine	179 (72,5)	101 (70,1)	78 (75,7)	
Neuroleptika	34 (13,8)	26 (18,1)	8 (7,8)	
Antidepressiva	26 (10,5)	12 (8,3)	14 (13,6)	
Anderes	8 (3,2)	5 (3,5)	3 (2,9)	
Vorstellungsjahr: N (%)				χ^2 -Test=9,911 df=5 p=0,078 ns
1998	10 (4,0)	7 (4,9)	3 (2,9)	
1999	19 (7,7)	7 (4,9)	12 (11,7)	
2000	27 (10,9)	21 (14,6)	6 (5,8)	
2001	60 (24,3)	38 (26,4)	22 (21,4)	
2002	79 (32,0)	43 (29,9)	36 (35,0)	
2003	52 (21,1)	28 (19,4)	24 (23,3)	
Katamnesedauer in Jahren:				t-Test=5,933 df=245 p<0,001 sig***
Mittel \square SD	3,67 \square 2,08	3,05 \square 2,15	4,54 \square 1,63	
Min.-Max.	0-10	0-10	1-9	
Median	4	3	4	

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

¹ mit Kategorie ‚nicht bekannt‘

² ohne Kategorie ‚nicht bekannt‘ (ausschlaggebend, da missings kein systematischer Fehler)

**7.8 Übersicht der in den optimierten Skalen bzw. Kriteriensätzen
beinhalteten Einzelsymptome und ihrer Schwellenwerte**

SIPS-Positiv-Skala	
Symptom	Schwellenwert
Ungewöhnliche Denkinhalte / wahnhaftes Denken	≥5
Misstrauen / Verfolgungsideen	≥4
Größenideen	≥2
Abweichungen in der Wahrnehmung / Halluzinationen	≥3
Konzeptuelle Desorganisation	≥4

SIPS-Negativ-Skala	
Symptom	Schwellenwert
Soziale Isolation oder Rückzug	≥5
Antriebsschwäche	≥5
Verminderter Ausdruck von Emotionen	≥5
Vermindertem Erleben von Emotionen und Selbst	≥5
Verringerte gedankliche Vielfalt	≥4
Verminderung des Funktionsniveaus	≥5

COPER	
Symptom	Schwellenwert
Gedankeninterferenz	≥4
Zwangähnliches Perseverieren	≥4
Gedankenblockaden	≥5
Störung der rezeptiven Sprache	≥4
Eigenbeziehungstendenz	≥5
Mind. 1 optische Wahrnehmungsstörung	≥3

COGDIS	
Symptom	Schwellenwert
Unfähigkeit, die Aufmerksamkeit zu spalten	≥3
Gedankeninterferenz	≥4
Gedankenblockaden	≥5
Störung der rezeptiven Sprache	≥4
Störung der expressiven Sprache	≥4
Eigenbeziehungstendenz	≥5

Kombination von COPER und COGDIS	
Symptom	Schwellenwert
Unfähigkeit, die Aufmerksamkeit zu spalten	≥3
Gedankeninterferenz	≥4
Zwangähnliches Perseverieren	≥4
Gedankenblockaden	≥5
Störung der rezeptiven Sprache	≥4
Störung der expressiven Sprache	≥4
Eigenbeziehungstendenz	≥5
Mind. 1 optische Wahrnehmungsstörung	≥3

7.9

Güteindizes aller Items

Kriteriensätze

Kriteriensatz	Sensitivität	Spezifität	PPP	NPP	falsch-positive Vorhersagen (%)	falsch-negative Vorhersagen (%)	LR+	LR-	OR	RR
UHR										
Mind. 1 APS, 1 BLIPS u/o. gen. risk	0,83	0,43	0,44	0,82	37,25	6,07	1,44	0,40	3,61	2,43
TN mit NL-Medikation bei Baseline	0,88	0,18	0,52	0,60	41,18	5,88	1,07	0,67	1,61	1,29
TN ohne NL-Medikation bei Baseline	0,81	0,45	0,42	0,83	36,62	6,10	1,47	0,42	3,49	2,53
TN mit pharmakolog. Behandlung	0,88	0,30	0,42	0,81	44,12	4,41	1,26	0,40	3,14	2,26
TN ohne pharmakolog. Behandlung	0,81	0,47	0,45	0,82	34,64	6,70	1,53	0,40	3,78	2,49
Mindestens 1 Item der optimierten SIPS-P-Skala u/o. gen. risk	0,67	0,68	0,53	0,79	20,58	11,52	2,09	0,49	4,31	2,60
TN mit NL-Medikation bei Baseline	0,71	0,47	0,57	0,62	26,47	14,71	1,34	0,62	2,17	1,37
TN ohne NL-Medikation bei Baseline	0,66	0,71	0,52	0,81	19,62	11,01	2,28	0,48	4,75	2,80
TN mit pharmakolog. Behandlung	0,72	0,62	0,53	0,79	23,88	10,45	1,89	0,45	4,20	2,50
TN ohne pharmakolog. Behandlung	0,65	0,71	0,53	0,80	19,32	11,93	2,24	0,49	4,55	2,62
Mindestens 3 Items der optimierten SIPS-P-Skala u/o. gen risk	0,33	0,92	0,68	0,72	5,35	23,46	4,13	0,73	5,66	2,42
TN mit NL-Medikation bei Baseline	0,35	0,94	0,86	0,59	2,94	32,35	5,83	0,69	8,44	2,10
TN ohne NL-Medikation bei Baseline	0,32	0,92	0,65	0,74	5,74	22,01	4,00	0,74	5,41	2,46
TN mit pharmakolog. Behandlung	0,28	0,95	0,78	0,69	2,99	26,87	5,60	0,76	7,39	2,51
TN ohne pharmakolog. Behandlung	0,35	0,91	0,66	0,73	6,25	22,16	3,89	0,71	5,44	2,42

Kriteriensatz	Sensitivität	Spezifität	PPP	NPP	falsch-positive Vorhersagen (%)	falsch-negative Vorhersagen (%)	LR+	LR-	OR	RR
CHR										
Mind. 1 APS, 1 BLIPS o. 1 ANS	0,93	0,11	0,36	0,75	57,72	2,44	1,04	0,64	1,64	1,44
TN mit NL-Medikation bei Baseline	0,99/1,00*	0,01/0,00*	0,50	Div/0	50,00	0,00	1,00	1,00	1,00	Div/0
TN ohne NL-Medikation bei Baseline	0,93	0,13	0,34	0,78	59,24	2,37	1,07	0,54	1,99	1,54
TN mit pharmakolog. Behandlung	0,99/1,00*	0,12	0,39	1,00	56,72	0,00	1,14	0,00	13,5	Div/0
TN ohne pharmakolog. Behandlung	0,92	0,11	0,35	0,72	58,43	2,81	1,03	0,73	1,42	1,26
Mind. 1 Item der optimierten SIPS-P-Skala o. der optimierten SIPS-N-Skala	0,79	0,58	0,50	0,84	27,16	7,41	1,88	0,36	5,20	3,08
TN mit NL-Medikation bei Baseline	0,82	0,41	0,58	0,70	29,41	8,82	1,39	0,44	3,17	1,94
TN ohne NL-Medikation bei Baseline	0,78	0,60	0,49	0,85	26,80	7,18	1,95	0,37	5,32	3,24
TN mit pharmakolog. Behandlung	0,84	0,52	0,51	0,85	29,85	5,97	1,75	0,31	5,69	3,33
TN ohne pharmakolog. Behandlung	0,77	0,60	0,50	0,83	26,14	7,96	1,93	0,38	5,02	3,00
Mind. 3 Items der optimierten SIPS-P-Skala o. mind. 4 Items der optimierten SIPS-N-Skala	0,24	0,96	0,77	0,70	2,47	26,75	6,00	0,79	7,58	2,57
TN mit NL-Medikation bei Baseline	0,29	0,82	0,63	0,54	8,82	35,29	1,61	0,87	1,86	1,35
TN ohne NL-Medikation bei Baseline	0,22	0,98	0,83	0,72	1,44	25,36	11,00	0,80	13,82	3,00
TN mit pharmakolog. Behandlung	0,28	0,93	0,70	0,68	4,48	26,87	4,00	0,77	5,17	2,22
TN ohne pharmakolog. Behandlung	0,22	0,97	0,81	0,71	1,71	26,71	7,33	0,80	9,12	2,77

Kriteriensatz	Sensitivität	Spezifität	PPP	NPP	falsch-positive Vorhersagen (%)	falsch-negative Vorhersagen (%)	LR+	LR-	OR	RR
Basissymptome COPER u./o. COGDIS	0,89	0,21	0,38	0,77	51,42	4,05	1,13	0,52	2,15	1,62
TN mit NL-Medikation bei Baseline	0,94	0,12	0,52	0,66	44,12	2,94	1,07	0,50	2,14	1,55
TN ohne NL-Medikation bei Baseline	0,87	0,22	0,35	0,78	52,58	4,23	1,12	0,59	1,89	1,57
TN mit pharmakolog. Behandlung	0,92	0,26	0,42	0,85	47,06	2,94	1,24	0,31	4,04	2,72
TN ohne pharmakolog. Behandlung	0,87	0,19	0,36	0,73	53,07	4,47	1,07	0,68	1,57	1,36
Mindestens 1 Item der optimierten COPER-Skala u./o. der optimierten COGDIS-Skala	0,77	0,46	0,51	0,73	31,25	9,72	1,43	0,50	2,85	1,90
TN mit NL-Medikation bei Baseline	0,78	0,20	0,47	0,50	42,11	10,53	0,98	1,10	0,89	0,93
TN ohne NL-Medikation bei Baseline	0,77	0,49	0,52	0,75	29,60	9,60	1,51	0,47	3,22	2,08
TN mit pharmakolog. Behandlung	0,69	0,30	0,39	0,60	42,42	12,12	0,99	1,03	0,95	0,98
TN ohne pharmakolog. Behandlung	0,79	0,51	0,55	0,76	27,93	9,01	1,61	0,41	3,92	2,31
Mind. 3 Items der optimierten COPER-Skala u./o. mind. 4 Items der optimierten COGDIS-Skala	0,41	0,89	0,74	0,67	6,25	25,00	3,73	0,66	5,62	2,25
TN mit NL-Medikation bei Baseline	0,44	0,70	0,57	0,58	15,79	26,32	1,47	0,80	1,83	1,37
TN ohne NL-Medikation bei Baseline	0,40	0,92	0,78	0,68	4,80	24,80	5,00	0,65	7,67	2,46
TN mit pharmakolog. Behandlung	0,39	0,80	0,56	0,67	12,12	24,24	1,95	0,76	2,56	1,67
TN ohne pharmakolog. Behandlung	0,42	0,92	0,80	0,67	4,51	25,23	5,25	0,63	8,33	2,46

Kriteriensatz	Sensitivität	Spezifität	PPP	NPP	falsch-positive Vorhersagen (%)	falsch-negative Vorhersagen (%)	LR+	LR-	OR	RR
COPER	0,89	0,21	0,38	0,77	51,01	4,05	1,13	0,52	2,15	1,67
TN mit NL-Medikation bei Baseline	0,94	0,12	0,52	0,60	44,12	2,94	1,07	0,50	2,14	1,55
TN ohne NL-Medikation bei Baseline	0,87	0,22	0,36	0,78	52,11	4,23	1,12	0,59	1,89	1,62
TN mit pharmakolog. Behandlung	0,92	0,26	0,42	0,85	47,06	2,94	1,24	0,31	4,04	2,72
TN ohne pharmakolog. Behandlung	0,87	0,20	0,37	0,74	52,51	4,47	1,09	0,65	1,67	1,41
Mindestens 1 Item der optimierten COPER-Skala	0,71	0,54	0,53	0,71	26,39	12,50	1,54	0,54	2,87	1,86
TN mit NL-Medikation bei Baseline	0,78	0,20	0,47	0,50	42,11	10,53	0,98	1,10	0,89	0,93
TN ohne NL-Medikation bei Baseline	0,69	0,59	0,55	0,73	24,00	12,80	1,68	0,53	3,20	2,01
TN mit pharmakolog. Behandlung	0,69	0,35	0,41	0,64	39,39	12,12	1,06	0,89	1,20	1,13
TN ohne pharmakolog. Behandlung	0,71	0,60	0,58	0,73	22,52	12,61	1,78	0,48	3,67	2,14
Mindestens 3 Items der optimierten COPER-Skala	0,41	0,89	0,74	0,67	6,25	25,00	3,73	0,66	5,62	2,25
TN mit NL-Medikation bei Baseline	0,44	0,70	0,57	0,58	15,79	26,32	1,47	0,80	1,83	1,37
TN ohne NL-Medikation bei Baseline	0,40	0,92	0,78	0,68	4,80	24,80	5,00	0,65	7,67	2,46
TN mit pharmakolog. Behandlung	0,39	0,80	0,56	0,67	12,12	24,24	1,95	0,76	2,56	1,67
TN ohne pharmakolog. Behandlung	0,42	0,92	0,80	0,67	4,51	25,23	5,25	0,63	8,33	2,46

Kriteriensatz	Sensitivität	Spezifität	PPP	NPP	falsch-positive Vorhersagen (%)	falsch-negative Vorhersagen (%)	LR+	LR-	OR	RR
COGDIS	0,79	0,44	0,44	0,80	36,03	7,29	1,41	0,48	2,96	2,16
TN mit NL-Medikation bei Baseline	0,82	0,35	0,56	0,66	32,35	8,82	1,26	0,51	2,45	1,68
TN ohne NL-Medikation bei Baseline	0,79	0,45	0,41	0,81	36,62	7,04	1,44	0,47	3,08	2,21
TN mit pharmakolog. Behandlung	0,80	0,49	0,48	0,81	32,35	7,35	1,57	0,41	3,84	2,48
TN ohne pharmakolog. Behandlung	0,79	0,43	0,42	0,79	37,43	7,26	1,39	0,49	2,84	2,05
Mindestens 1 Item der optimierten COGDIS-Skala	0,77	0,48	0,52	0,74	29,86	9,72	1,48	0,48	3,09	2,01
TN mit NL-Medikation bei Baseline	0,78	0,20	0,47	0,50	42,11	10,53	0,98	1,10	0,89	0,93
TN ohne NL-Medikation bei Baseline	0,77	0,52	0,53	0,76	28,00	9,60	1,60	0,44	3,63	2,22
TN mit pharmakolog. Behandlung	0,69	0,35	0,41	0,64	39,39	12,12	1,06	0,89	1,20	1,13
TN ohne pharmakolog. Behandlung	0,79	0,52	0,56	0,77	27,03	9,01	1,65	0,40	4,08	2,40
Mindestens 4 Items der optimierten COGDIS-Skala	0,28	0,93	0,74	0,64	4,17	30,56	4,00	0,77	5,17	2,03
TN mit NL-Medikation bei Baseline	0,44	0,90	0,80	0,64	5,26	26,32	4,40	0,62	7,07	2,24
TN ohne NL-Medikation bei Baseline	0,25	0,93	0,72	0,64	4,00	31,20	3,57	0,81	4,43	1,98
TN mit pharmakolog. Behandlung	0,39	0,90	0,71	0,69	6,06	24,24	3,90	0,68	5,75	2,32
TN ohne pharmakolog. Behandlung	0,25	0,94	0,75	0,62	3,60	32,43	4,17	0,80	5,22	1,98

Kriteriensatz	Sensitivität	Spezifität	PPP	NPP	falsch-positive Vorhersagen (%)	falsch-negative Vorhersagen (%)	LR+	LR-	OR	RR
Kombination von COPER und COGDIS										
Mind. 5 Items der kombinierten optimierten COPER und COGDIS	0,31	0,93	0,76	0,65	4,17	29,17	4,43	0,74	5,97	2,15
TN mit NL-Medikation bei Baseline	0,44	0,80	0,67	0,62	10,53	26,32	2,20	0,70	3,14	1,73
TN ohne NL-Medikation bei Baseline	0,29	0,95	0,79	0,65	3,20	29,60	5,80	0,75	7,76	2,26
TN mit pharmakolog. Behandlung	0,39	0,85	0,63	0,68	9,09	24,24	2,60	0,72	3,62	1,95
TN ohne pharmakolog. Behandlung	0,29	0,95	0,82	0,64	2,70	30,63	5,80	0,75	7,75	2,28

PPP: positive prädiktive Stärke; NPP: negative prädiktive Stärke; LR+: positive diagnostische Likelihood Ratio, LR-: negative diagnostische Likelihood Ratio, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko; TN: Teilnehmer; NL: Neuroleptika
UHR: Ultra High Risk; APS: Attenuierte Psychotische Symptome; BLIPS: Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms; gen risk: Genetic Risk; CHR: Clinical High Risk; ANS: Attenuierte Negative Symptome; SIPS-P: Structured Interview for Prodromal Syndromes, Positiv-Skala; SIPS-N: Structured Interview for Prodromal Syndromes, Negativ-Skala; COPER: Cognitive-Perceptive Disturbances; COGDIS: Cognitive Disturbances
* Wert um 0,01 erhöht bzw. erniedrigt, da sich ansonsten aufgrund von fehlenden Zellenbesetzungen in der Kontingenztafel teilweise kein Ergebnis (Div/0) darstellen lässt

Skalen

Skala	Sensitivität	Spezifität	PPP	NPP	falsch-positive Vorhersagen (%)	falsch-negative Vorhersagen (%)	LR+	LR-	OR	RR
SIPS-Positiv-Skala										
Mindestens 3 Items der optimierten SIPS-P-Skala	0,21	0,98	0,82	0,70	1,65	27,57	10,50	0,81	13,03	2,70
TN mit NL-Medikation bei Baseline	0,29	0,94	0,83	0,57	2,94	35,29	4,83	0,76	6,40	1,94
TN ohne NL-Medikation bei Baseline	0,19	0,98	0,81	0,72	1,44	26,32	9,50	0,83	11,49	2,85
TN mit pharmakolog. Behandlung	0,20	0,95	0,71	0,67	2,99	29,85	4,00	0,84	4,75	2,14
TN ohne pharmakolog. Behandlung	0,22	0,98	0,87	0,71	1,14	26,71	11,00	0,80	13,82	2,97

Skala	Sensitivität	Spezifität	PPP	NPP	falsch-positive Vorhersagen (%)	falsch-negative Vorhersagen (%)	LR+	LR-	OR	RR
SIPS-Negativ-Skala										
Mindestens 4 Items der optimierten SIPS-N-Skala	0,24	0,98	0,83	0,70	1,84	26,86	12,00	0,78	15,47	2,80
TN mit NL-Medikation bei Baseline	0,24	0,88	0,67	0,54	5,88	38,24	2,00	0,86	2,32	1,44
TN ohne NL-Medikation bei Baseline	0,24	0,99	0,89	0,73	0,96	25,00	24,00	0,77	31,26	3,25
TN mit pharmakolog. Behandlung	0,24	0,93	0,67	0,67	4,48	28,36	3,43	0,82	4,20	2,04
TN ohne pharmakolog. Behandlung	0,23	0,99	0,93	0,71	0,57	26,29	23,00	0,78	29,57	3,25

Skala	Sensitivität	Spezifität	PPP	NPP	falsch-positive Vorhersagen (%)	falsch-negative Vorhersagen (%)	LR+	LR-	OR	RR
Kombination von SIPS-P und SIPS-N Skala										
Mind. 6 Items der komb. optimierten SIPS-P- u. SIPS-N-Skala	0,24	0,99	0,91	0,71	0,82	26,75	24,00	0,77	31,26	3,09
TN mit NL-Medikation bei Baseline	0,18	0,94	0,75	0,53	2,94	41,18	3,00	0,87	3,44	1,61
TN ohne NL-Medikation bei Baseline	0,25	0,99	0,94	0,73	0,48	24,40	25,00	0,76	33,00	3,54
TN mit pharmakolog. Behandlung	0,20	0,95	0,71	0,67	2,99	29,85	4,00	0,84	4,75	2,14
TN ohne pharmakolog. Behandlung	0,25	0,99/1,00*	1,00	0,72	0,00	25,57	25,00	0,76	33,00	3,58

PPP: positive prädiktive Stärke; NPP: negative prädiktive Stärke; LR+: positive diagnostische Likelihood Ratio, LR-: negative diagnostische Likelihood Ratio, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko; TN: Teilnehmer; NL: Neuroleptika

SIPS-P: Structured Interview for Prodromal Syndromes, Positiv-Skala; SIPS-N: Structured Interview for Prodromal Syndromes, Negativ-Skala

* Wert um 0,01 erhöht bzw. erniedrigt, da sich ansonsten aufgrund von fehlenden Zellenbesetzungen in der Kontingenztafel teilweise kein Ergebnis (Div/0) darstellen lässt

Einzelsymptome

Prädiktive Güte der die UHR-Kriterien konstituierenden Einzelsymptome

Symptom	Sensitivität	Spezifität	PPP	NPP	falsch-positive Vorhersagen (%)	falsch-negative Vorhersagen (%)	LR+	LR-	OR	RR
Attenuierte Psychotische Symptome, APS (SIPS-P, Wert 3-5)										
Ungewöhnliche Denkinhalte / wahnhaftige Ideen	0,67	0,63	0,49	0,78	24,28	11,52	1,80	0,53	3,41	2,23
Misstrauen / Verfolgungsideen	0,60	0,69	0,51	0,76	20,17	13,99	1,94	0,58	3,34	2,15
Größenideen	0,09	0,98	0,72	0,67	1,24	31,69	4,95	0,92	5,36	2,19
Abweichungen in der Wahrnehmung / Halluzinationen	0,38	0,82	0,53	0,71	11,93	21,81	2,06	0,76	2,70	1,80
Konzeptuelle Desorganisation	0,37	0,89	0,63	0,72	7,41	22,20	3,20	0,72	4,47	2,27
Transiente Psychotische Symptome, BLIPS (SIPS-P, Wert 6)										
Ungewöhnliche Denkinhalte / wahnhaftige Ideen	0,06	0,96	0,42	0,65	2,88	32,92	1,34	0,98	1,36	1,20
Misstrauen / Verfolgungsideen	0,01/0,00*	0,99	0,00	0,65	0,42	34,98	1,00	1,01	1,00	0,00
Größenideen	0,01/0,00*	0,99/1,00*	Div/0	0,65	0,00	34,98	1,00	1,00	1,00	Div/0
Abweichungen in der Wahrnehmung / Halluzinationen	0,02	0,97	0,29	0,65	2,06	34,16	0,75	1,01	0,74	0,81
Konzeptuelle Desorganisation	0,02	0,99/1,00*	1,00	0,66	0,00	34,16	2,00	0,98	2,02	2,90
Risikofaktor und Funktionsabfall										
	0,16	0,94	0,58	0,68	4,07	29,27	2,67	0,89	2,98	1,80

PPP: positive prädiktive Stärke; NPP: negative prädiktive Stärke; LR+: positive diagnostische Likelihood Ratio, LR-: negative diagnostische Likelihood Ratio, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko

UHR: Ultra High Risk; SIPS-P: Structured Interview for Prodromal Syndromes, Positiv-Skala

* Werte um 0,01 erhöht bzw. erniedrigt, da sich ansonsten aufgrund von fehlenden Zellenbesetzungen in der Kontingenztafel zu häufig kein Ergebnis (Div/0) darstellen lässt

Anhand von neuen Schwellenwerten optimierte prädiktive Güte der die UHR-Kriterien konstituierenden Einzelsymptome

Symptom	Sensitivität	Spezifität	PPP	NPP	falsch-positive Vorhersagen (%)	falsch-negative Vorhersagen (%)	LR+	LR-	OR	RR
SIPS-P-Skala										
Ungewöhnliche Denkinhalte / wahnhaftige Ideen (Schwellenwert ≥5)	0,24	0,92	0,60	0,92	5,35	26,75	3,00	0,83	3,63	1,96
Misstrauen / Verfolgungsideen (Schwellenwert ≥4)	0,32	0,90	0,63	0,71	6,58	23,87	3,20	0,76	4,24	2,17
Größenideen (Schwellenwert ≥2)	0,18	0,96	0,71	0,69	2,47	28,81	4,50	0,85	5,27	2,27
Abweichungen in der Wahrnehmung / Halluzinationen (Schwellenwert ≥3; unverändert)	0,38	0,82	0,53	0,71	11,93	21,81	2,06	0,76	2,70	1,80
Konzeptuelle Desorganisation (Schwellenwert ≥4)	0,28	0,98	0,80	0,72	1,24	25,10	14,00	0,73	19,06	3,15

PPP: positive prädiktive Stärke; NPP: negative prädiktive Stärke; LR+: positive diagnostische Likelihood Ratio, LR-: negative diagnostische Likelihood Ratio, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko
UHR: Ultra High Risk; SIPS-P: Structured Interview for Prodromal Syndromes, Positiv-Skala

Da das Kriterium des Vorliegens eines genetischen Risikos mit gleichzeitigem Funktionsabfall keine Schwellenwerte beinhaltet, kann es nicht optimiert werden.

Prädiktive Güte der die CHR-Kriterien konstituierenden Einzelsymptome

Symptom	Sensitivität	Spezifität	PPP	NPP	falsch-positive Vorhersagen (%)	falsch-negative Vorhersagen (%)	LR+	LR-	OR	RR
Attenuierte Negative Symptome, ANS (SIPS-N, Wert 3-5)										
Soziale Isolation oder Rückzug	0,66	0,43	0,38	0,70	37,19	11,98	1,15	0,80	1,44	1,27
Antriebschwäche	0,72	0,35	0,38	0,70	41,91	9,96	1,11	0,80	1,39	1,24
Verminderter Ausdruck von Emotionen	0,48	0,74	0,50	0,73	16,94	18,18	1,85	0,70	2,63	1,81
Vermindertes Erleben von Emotionen und Selbst	0,48	0,74	0,50	0,73	16,94	18,18	1,85	0,70	2,63	1,81
Verringerte gedankliche Vielfalt	0,39	0,87	0,61	0,72	8,68	21,49	2,90	0,71	4,10	2,21
Verminderung des Funktionsniveaus	0,59	0,54	0,41	0,71	30,17	14,46	1,26	0,77	1,64	1,38
Attenuierte Psychotische Symptome, APS (SIPS-P, Wert 3-5)										
Ungewöhnliche Denkinhalte / wahnhaftige Ideen	0,67	0,63	0,49	0,78	24,28	11,52	1,80	0,53	3,41	2,23
Misstrauen / Verfolgungsideen	0,60	0,69	0,51	0,76	20,17	13,99	1,94	0,58	3,34	2,15
Größenideen	0,09	0,98	0,72	0,67	1,24	31,69	4,95	0,92	5,36	2,19
Abweichungen in der Wahrnehmung / Halluzinationen	0,38	0,82	0,53	0,71	11,93	21,81	2,06	0,76	2,70	1,80
Konzeptuelle Desorganisation	0,37	0,89	0,63	0,72	7,41	22,20	3,20	0,72	4,47	2,27
Transiente Psychotische Symptome, BLIPS (SIPS-P, Wert 6)										
Ungewöhnliche Denkinhalte / wahnhaftige Ideen	0,06	0,96	0,42	0,65	2,88	32,92	1,34	0,98	1,36	1,20
Misstrauen / Verfolgungsideen	0,01/0,00*	0,99	0,00	0,65	0,42	34,98	1,00	1,01	1,00	0,00
Größenideen	0,01/0,00*	0,99/1,00*	Div/0	0,65	0,00	34,98	1,00	1,00	1,00	Div/0
Abweichungen in der Wahrnehmung / Halluzinationen	0,02	0,97	0,29	0,65	2,06	34,16	0,75	1,01	0,74	0,81
Konzeptuelle Desorganisation	0,02	0,99/1,00*	1,00	0,66	0,00	34,16	2,00	0,98	2,02	2,90

PPP: positive prädiktive Stärke; NPP: negative prädiktive Stärke; LR+: positive diagnostische Likelihood Ratio, LR-: negative diagnostische Likelihood Ratio, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko

CHR: Clinical High Risk; SIPS-N: Structured Interview for Prodromal Syndromes, Negativ-Skala; SIPS-P: Structured Interview for Prodromal Syndromes, Positiv-Skala

* Werte um 0,01 erhöht bzw. erniedrigt, da sich ansonsten aufgrund von fehlenden Zellenbesetzungen in der Kontingenztafel zu häufig kein Ergebnis (Div/0) darstellen lässt

Anhand von neuen Schwellenwerten optimierte prädiktive Güte der die CHR-Kriterien konstituierenden Einzelsymptome

Symptom	Sensitivität	Spezifität	PPP	NPP	falsch-positive Vorhersagen (%)	falsch-negative Vorhersagen (%)	LR+	LR-	OR	RR
SIPS-N-Skala										
Soziale Isolation oder Rückzug (Schwellenwert ≥5)	0,35	0,91	0,60	0,72	6,20	22,72	3,89	0,71	5,44	2,39
Antriebsschwäche (Schwellenwert ≥5)	0,33	0,92	0,70	0,72	4,98	23,65	4,13	0,73	5,66	2,47
Verminderter Ausdruck von Emotionen (Schwellenwert ≥5)	0,27	0,97	0,82	0,71	2,07	25,62	9,00	0,75	11,96	2,84
Vermindertes Erleben von Emotionen und Selbst (Schwellenwert ≥5)	0,25	0,95	0,72	0,70	3,31	26,45	5,00	0,79	6,33	2,41
Verringerte gedankliche Vielfalt (Schwellenwert ≥4)	0,33	0,93	0,72	0,72	4,54	23,55	4,71	0,72	6,54	2,56
Verminderung des Funktionsniveaus (Schwellenwert ≥5)	0,37	0,92	0,71	0,73	5,37	22,31	4,63	0,68	6,75	2,58
SIPS-P-Skala										
Ungewöhnliche Denkinhalte / wahnhaftige Ideen (Schwellenwert ≥5)	0,24	0,92	0,60	0,92	5,35	26,75	3,00	0,83	3,63	1,96
Misstrauen / Verfolgungsideen (Schwellenwert ≥4)	0,32	0,90	0,63	0,71	6,58	23,87	3,20	0,76	4,24	2,17
Größenideen (Schwellenwert ≥2)	0,18	0,96	0,71	0,69	2,47	28,81	4,50	0,85	5,27	2,27
Abweichungen in der Wahrnehmung / Halluzinationen (Schwellenwert ≥3; unverändert)	0,38	0,82	0,53	0,71	11,93	21,81	2,06	0,76	2,70	1,80
Konzeptuelle Desorganisation (Schwellenwert ≥4)	0,28	0,98	0,80	0,72	1,24	25,10	14,00	0,73	19,06	3,15

PPP: positive prädiktive Stärke; NPP: negative prädiktive Stärke; LR+: positive diagnostische Likelihood Ratio, LR-: negative diagnostische Likelihood Ratio, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko
CHR: Clinical High Risk; SIPS-N: Structured Interview for Prodromal Syndromes, Negativ-Skala; SIPS-P: Structured Interview for Prodromal Syndromes, Positiv-Skala

Prädiktive Güte der die Basissymptom-Kriterien konstituierenden Einzelsymptome

Symptom	Sensitivität	Spezifität	PPP	NPP	falsch-positive Vorhersagen (%)	falsch-negative Vorhersagen (%)	LR+	LR-	OR	RR
Basissymptome (SPI-A \geq 3)										
Unfähigkeit, die Aufmerksamkeit zu spalten	0,37	0,84	0,55	0,71	10,53	22,27	2,31	0,75	3,08	1,90
Gedankeninterferenz	0,49	0,71	0,47	0,72	19,03	17,81	1,69	0,72	2,35	1,71
Zwangähnliches Perseverieren	0,41	0,74	0,46	0,70	17,00	20,65	1,58	0,80	1,98	1,53
Gedankenblockaden	0,54	0,64	0,45	0,72	23,48	16,19	1,50	0,72	2,09	1,59
Gedankenjagen, -drängen	0,53	0,62	0,43	0,71	24,70	16,60	1,39	0,76	1,84	1,47
Störung der rezeptiven Sprache	0,60	0,68	0,51	0,76	20,65	14,17	1,88	0,59	3,19	2,08
Störung der expressiven Sprache	0,47	0,75	0,51	0,72	16,19	18,62	1,88	0,71	2,66	1,83
Eigenbeziehungstendenz	0,59	0,64	0,47	0,74	23,48	14,58	1,64	0,64	2,56	1,79
Störung d. Diskriminierung von Vorstellungen u. Wahrnehmungen bzw. von Phantasie- und Erinnerungsvorstellungen	0,12	0,90	0,39	0,65	6,48	31,17	1,20	0,98	1,23	1,10
Störung der Symbolerfassung, Konkretismus	0,05	0,99/1,00*	1,00	0,66	0,00	33,60	5,00	0,95	5,21	2,93
Derealisation	0,20	0,81	0,35	0,65	12,55	28,34	1,05	0,99	1,07	1,01
Fesselung, Bannung durch optische Wahrnehmungsdetails	0,04	0,96	0,30	0,65	2,43	34,01	1,00	1,00	1,00	0,94
Mind. 1 akustische Wahrnehmungsstörung	0,25	0,84	0,46	0,67	10,53	26,32	1,56	0,89	1,75	1,40
Mind. 1 optische Wahrnehmungsstörung	0,28	0,91	0,63	0,70	5,67	25,51	3,11	0,79	3,93	2,10

PPP: positive prädiktive Stärke; NPP: negative prädiktive Stärke; LR+: positive diagnostische Likelihood Ratio, LR-: negative diagnostische Likelihood Ratio, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko

SPI-A: Schizophrenia Proneness Instrument, Adult Version

* Werte um 0,01 erhöht bzw. erniedrigt, da sich ansonsten aufgrund von fehlenden Zellenbesetzungen in der Kontingenztafel zu häufig kein Ergebnis (Div/0) darstellen lässt

Anhand von neuen Schwellenwerten optimierte prädiktive Güte der die Basissymptom-Kriterien konstituierenden Einzelsymptome

Symptom	Sensitivität	Spezifität	PPP	NPP	falsch-positive Vorhersagen (%)	falsch-negative Vorhersagen (%)	LR+	LR-	OR	RR
Basissymptome										
Unfähigkeit, die Aufmerksamkeit zu spalten (Schwellenwert ≥ 3 , unverändert)	0,37	0,84	0,55	0,71	10,53	22,27	2,31	0,75	3,08	1,90
Gedankeninterferenz (Schwellenwert ≥ 4)	0,43	0,81	0,62	0,65	11,19	24,48	2,26	0,70	3,22	1,79
Zwangähnliches Perseverieren (Schwellenwert ≥ 4)	0,36	0,83	0,61	0,64	9,79	27,27	2,12	0,77	2,75	1,68
Gedankenblockaden (Schwellenwert ≥ 5)	0,28	0,88	0,63	0,62	7,04	30,99	2,33	0,82	2,85	1,65
Gedankenjagen, -drängen (Schwellenwert ≥ 4)	0,39	0,74	0,52	0,62	15,28	25,69	1,50	0,82	1,82	1,38
Störung der rezeptiven Sprache (Schwellenwert ≥ 4)	0,51	0,75	0,60	0,67	14,58	20,83	2,04	0,65	3,12	1,83
Störung der expressiven Sprache (Schwellenwert ≥ 4)	0,48	0,83	0,67	0,68	9,72	22,20	2,82	0,63	4,51	2,13
Eigenbeziehungstendenz (Schwellenwert ≥ 5)	0,35	0,88	0,68	0,65	6,99	27,27	2,92	0,74	3,95	1,95
Störung d. Diskriminierung von Vorstellungen u. Wahrnehmungen bzw. von Phantasie- und Erinnerungsvorstellungen (Schwellenwert ≥ 3 , unverändert)	0,12	0,90	0,39	0,65	6,48	31,17	1,20	0,98	1,23	1,10
Störung der Symbolerfassung, Konkretismus (Schwellenwert ≥ 3 , unverändert)	0,05	0,99/1,00*	1,00	0,66	0,00	33,60	5,00	0,95	5,21	2,93
Derealisation (Schwellenwert ≥ 3 , unverändert)	0,20	0,81	0,35	0,65	12,55	28,34	1,05	0,99	1,07	1,01
Fesselung, Bannung durch optische Wahrnehmungsdetails (Schwellenwert ≥ 3 , unverändert)	0,04	0,96	0,30	0,65	2,43	34,01	1,00	1,00	1,00	0,94
Mind. 1 akustische Wahrnehmungsstörung (Schwellenwert ≥ 3 , unverändert)	0,25	0,84	0,46	0,67	10,53	26,32	1,56	0,89	1,75	1,40
Mind. 1 optische Wahrnehmungsstörung (Schwellenwert ≥ 3 , unverändert)	0,28	0,91	0,63	0,70	5,67	25,51	3,11	0,79	3,93	2,10

PPP: positive prädiktive Stärke; NPP: negative prädiktive Stärke; LR+: positive diagnostische Likelihood Ratio, LR-: negative diagnostische Likelihood Ratio, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko

* Werte um 0,01 erhöht bzw. erniedrigt, da sich ansonsten aufgrund von fehlenden Zellenbesetzungen in der Kontingenztafel zu häufig kein Ergebnis (Div/0) darstellen lässt

Mein Lebenslauf wird aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Fassung meiner Arbeit nicht veröffentlicht.