

Abschlussbericht der 2. Förderphase

Zuwendungsempfänger:	Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Heinrich-Heine-Universität, Rheinische Kliniken Düsseldorf
Hauptantragsteller:	Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang Gaebel
Förderkennzeichen:	01 GI 0232
Förderzeitraum*:	01.03.2003 – 31.12.2005
Zuwendungsempfänger:	Psychiatrische Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilian-Universität München
Antragsteller:	Univ.-Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Möller
Förderkennzeichen:	01 GI 0233
Förderzeitraum*:	01.05.2003 – 30.04.2005
Zuwendungsempfänger:	Psychiatrische Klinik und Poliklinik der Rheinischen Friedrich-Wilhelm-Universität Bonn
Antragsteller:	Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang Maier
Förderkennzeichen:	01 GI 0234
Förderzeitraum*:	01.03.2003 – 28.02.2005
Zuwendungsempfänger:	Psychiatrische Klinik und Poliklinik der Universität zu Köln
Antragsteller:	Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Klosterkötter
Förderkennzeichen:	01 GI 0235
Förderzeitraum*:	01.07.2003 – 31.12.2005
Zuwendungsempfänger:	Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim
Antragsteller:	Prof. Dr. Dr. Dres. h.c. Heinz Häfner
Förderkennzeichen:	01 GI 0236
Förderzeitraum*:	01.05.2003 – 31.10.2005
Zuwendungsempfänger:	Psychiatrische Klinik und Poliklinik der Universität Göttingen
Antragsteller:	Univ.-Prof. Dr. med. Eckart Rüter
Förderkennzeichen:	01 GI 0239
Förderzeitraum:	01.10.2003 – 30.09.2006
Zuwendungsempfänger:	Institut für Medizinische Informationsverarbeitung der Universität Münster
Antragsteller:	Univ.-Prof. Dr. W. Köpcke
Förderkennzeichen:	01 GI 0242
Förderzeitraum*:	01.05.2003 – 30.06.2005

* einschließlich kostenneutraler Verlängerung

Gefördert vom



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Projekte der 2. Förderphase

PV I „Früherkennung und Frühintervention“

- 111 Entwicklung und prospektive Evaluation eines Früherkennungsinventars
- 1111 Teilprojekt: Biologische Grundlagen des Erkrankungsrisikos
- 112 Entwicklung und Evaluation von psychologischen Frühinterventionsstrategien bei Risikopersonen mit psychosefernen Prodromen
- 113 Pharmakologische und psychologische Frühintervention bei Risikopersonen mit psychosenahen Prodromen
- 1131 Teilprojekt: Biologische Grundlagen pharmakologischer Interventionen im Vor- und Frühstadium

PV II „Therapie und Rehabilitation“

PV II, TV 1 „Optimierung der Akutbehandlung und Versorgung“

- 211 Akutverlauf und 2-Jahres-Verlauf schizophrener Erkrankungen unter derzeitigen Behandlungs- und Versorgungsbedingungen
- 2121 Verbesserung der Akutbehandlung ersterkrankter schizophrener Patienten durch Anwendung neuer pharmakologischer Prinzipien
- 2124 Leitliniengestütztes Qualitätsmanagement in der stationären Akutbehandlung schizophrener erkrankter Patienten

PV II, TV 2 „Optimierung der Langzeitbehandlung und –versorgung“

- 22121 Optimierung der Schizophreniebehandlung in der Allgemeinarztpraxis
- 22122 Leitliniengestütztes Qualitätsmanagement in der Nervenarztpraxis
- 2215 Optimierung der Rezidivprophylaxe schizophrener Psychosen in der ambulanten Behandlung: Therapeutische Drug-Monitoring (TDM)
- 2221 Pharmakotherapeutische Strategien zur Rückfallprävention bei ersterkrankten Schizophrenen
- 2222 Prodromgestützte Rezidivprädiktion und Frühintervention bei ersterkrankten Schizophrenen
- 22221 Teilprojekt: Biologische Grundlagen von Krankheitsrezidiven
- 22222 Teilprojekt: Hirnfunktionale Indikatoren des Rezidivrisikos
- 2223 Psychologische Interventionsstrategien in der Rezidivprophylaxe schizophrener Ersterkrankungen

PV II, TV 3 „Prävention und Rehabilitation residualer Krankheitsverläufe“

- 234 Arbeitsrehabilitation

Spezieller Projektverbund

- 32 Molekular- und Pharmakogenetik

Verbundübergreifende Projekte

- 41 Gesundheitsökonomie [Teilstudie: Mannheim]
- 421 Awareness-Programm
- 422 Reduktion von Stigma und Diskriminierung schizophrener Kranker
- 452 Servicezentrum Früherkennung
- 453 Servicezentrum Cochrane-Metaanalysen
- 454 Servicezentrum Biometrie
- 456 Zentrale Aufgaben / Netzwerkzentrale

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN	-/-	2. Berichtsart Abschlussbericht der zweiten Förderphase
3a. Titel des Berichts Kompetenznetz Schizophrenie		
Projektnummer und Titel 1.1.1 Entwicklung und prospektive Evaluation eines Früherkennungsinventars		
3b. Titel der Publikation		
-/-		
4a. Autoren des Berichts (Name, Vorname(n)) Häfner, Heinz; Maurer, Kurt		5. Abschlussdatum des Vorhabens 31.10.2005
4b. Autoren der Publikation (Name, Vorname(n))		6. Veröffentlichungsdatum
-/-		-/-
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse) Zentralinstitut für Seelische Gesundheit J5 D-68159 Mannheim		7. Form der Publikation
		-/-
		9. Ber. Nr. Durchführende Institution
		-/-
		10. Förderkennzeichen ^{*)}
		01 GI 0236
		11a. Seitenzahl Bericht
		-/-
13. Fördernde Institution (Name, Adresse) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) D-53170 Bonn		11b. Seitenzahl Publikation
		-/-
		12. Literaturangaben
		-/-
		14. Tabellen
		-/-
		15. Abbildungen
		-/-
16. Zusätzliche Angaben		
-/-		
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum)		
-/-		
18. Kurzfassung		
<p>Ziel des Projekts 1.1.1 ist die in vier Schritte geplante Entwicklung eines Inventars zur Früherkennung eines Psychoseerisikos:</p> <p>1. Vorbereitung der Ausgangsform des ERlraos, basierend auf Vorerfahrungen mit IRAOS in der ABC Schizophreniestudie und Sichtung der Literatur und der bis 2000 verfügbaren Skalen zur Früherkennung. ERlraos wurde als 2-stufiges Verfahren konzipiert mit Checkliste (17 Items) als Screening und umfassender Symptomliste (110 Items) und 7 Modulen zur Erfassung weiterer Risikofaktoren.</p> <p>2. Nach Aufbau der SPSS-Eingabefiles und konsekutiver Dateneingabe bis Ende 2005 stehen uns und den rekrutierenden Zentren die Daten der Initialerhebung und der 1-Jahres Nachuntersuchung zur Verfügung. Die 2-Jahres-Follow-ups sind noch unvollständig und erst teilweise eingegeben.</p> <p>3. Die Prüfung der Inter-Rater-Reliabilität fiel für Checkliste und Symptomliste zufriedenstellend aus.</p> <p>4. Die Analysen zur prädiktiven Validität wurden auf Einzelsymptomebene begonnen. Checklisten-items trennen psychosenahes und -fernes Prodrom. Für die Prognose des Übergangs in die Psychose bleibt in der logistischen Regressionsanalyse jedoch nur das Symptom „Misstrauen“ signifikant. Mit dem Checklisten-score steigt die Wahrscheinlichkeit des Übergangs. Aus der Symptomliste resultieren 16 Anzeichen und 6 Beobachtungssitems mit einer signifikanten Assoziation (p<.05) mit psychotischem Übergang, hingegen weisen die in den Modulen erfassten Risikofaktoren keine solchen Zusammenhänge auf. In den nächsten Analyseschritten werden mehrere Anzeichen / Informationen in einem Prognosemodell kombiniert, um die Vorhersage zu optimieren.</p> <p>Aufgrund unserer Erfahrungen mit ERlraos folgt nun die Umsetzung von ERlraos in ein Praxismodul unter Bezug auf die empirischen Ergebnisse. Vor allem werden auf Video aufgezeichnete Checklisten- und Symptomlisten-Interviews für Trainingskurse benötigt. Komplettierung der Daten, Fortführung der Analysen und Entwicklung des Praxismoduls sind unsere Vorhaben der nächsten drei Jahre.</p>		
19. Schlagwörter		
Früherkennungsinventar ERlraos; Reliabilität, Validität, Prognose des Übergangs in Psychose		
20. Verlag		21. Preis
-/-		-/-

^{*)} Auf das Förderkennzeichen des BMBF soll auch in der Veröffentlichung hingewiesen werden.

Document Control Sheet

1. ISBN or ISSN	-/-	2. Type of Report	Final Report of the Second Funding Period
3a. Report Title		German Research Network on Schizophrenia	
Project number and title		1.1.1 Development and Evaluation of an Early Detection Inventory	
3b. Title of Publication			
-/-			
4a. Author(s) of the Report (Family Name, First Name(s))		5. End of Project	
Häfner, Heinz; Maurer, Kurt		31/10/2005	
4b. Author(s) of the Publication (Family Name, First Name(s))		6. Publication Date	
-/-		-/-	
7. Form of Publication		-/-	
8. Performing Organization(s) (Name, Address)		9. Originator's Report No.	
Central Institute of Mental Health J5 D-68159 Mannheim		-/-	
		10. Reference No.	
		01 GI 0236	
11a. No. of Pages Report		-/-	
13. Sponsoring Agency (Name, Address)		11b. No. of Pages Publication	
Federal Ministry of Education and Research (FMER) D-53170 Bonn		-/-	
		12. No. of References	
		-/-	
		14. No. of Tables	
-/-		15. No. of Figures	
-/-		-/-	
16. Supplementary Notes			
-/-			
17. Presented at (Title, Place, Date)			
-/-			
18. Abstract			
<p>Aim of Project 1.1.1 is to develop in four stages an inventory for the early recognition of psychosis risk:</p> <p>1. A basic form of the ERlraos will be prepared by drawing on our experience with the IRAOS in the ABC Schizophrenia Study and on the basis of studying the literature on the topic and early-recognition instruments available by year 2000. The ERlraos has been designed as a two-stage procedure comprising a 17-item checklist for screening purposes, a 110-item symptom list and 7 modules for assessing additional risk factors.</p> <p>2. After the SPSS files for data entry have been created and data have been entered consecutively in these files by the end of 2005 we and the recruiting centres will have data available on the initial assessment and 1-year follow-up. Two-year follow-up has not yet been completed and only part of these data have been entered in the files.</p> <p>3. Inter-rater-reliability of the checklist and the symptom list were tested and found to be satisfactory.</p> <p>4. The analysis of predictive power has been started with single symptoms. Checklist items discriminate between early and late prodromal phase. In logistic regression analysis the only significant symptom in predicting transition to psychosis is "mistrust". The probability of transition to psychosis increases with an increasing checklist score. 16 signs and symptoms and 6 observed items of the symptom list are significantly associated ($p < .05$) with transition to psychosis. In contrast, the risk factors assessed by the modules show no such association. At the next stages of analysis several signs/pieces of information will be included in a predictive model to render prognosis optimal.</p> <p>On the basis of our experience with the ERlraos we will translate the ERlraos into a practical module by taking the empirical data into account. Especially video-taped checklist and symptom list interviews will be needed for training purposes. In the next three years we will complete the datasets, continue data analysis and develop the practical module.</p>			
19. Keywords			
The early-recognition inventory ERlraos; reliability; validity; predicting transition to psychosis			
20. Publisher		21. Price	
-/-		-/-	

Schlussbericht für den Zeitraum Februar 01.05.2003 – 31.10.2005

Förderkennzeichen: 01 GI 0236

Vorhaben: Kompetenznetz Schizophrenie

Projekt: 1.1.1 Entwicklung und prospektive Evaluation
eines Früherkennungsinventars

Leitung: Prof. Dr. Dr. Drs. h.c. H. Häfner, Dr. K. Maurer

I. Kurzdarstellungen

1. Aufgabenstellung

Ziel und Aufgabenstellung für das Projekt 1.1.1 ist die Entwicklung und prospektive Validierung eines Früherkennungsinventars zur Erfassung eines bestehenden Psychose- oder Schizophrenierisikos während des initialen Prodroms als Grundlage für die Frühdiagnose mit Indikation zur Frühintervention.

Für diese Aufgabe waren insgesamt vier Schritte vorgesehen:

1. Entwicklung der Ausgangsform des Früherkennungsinventars mit Vorbereitung und Durchführung der Erhebung. Es enthält ein vom Hausarzt oder Psychologen zeitökonomisch durchführbares Screeningverfahren (=Checkliste), eine umfassende, von Experten an Frühinterventionszentren durchzuführende Symptomliste und weitere, als Module bezeichnete Skalen zur Beurteilung zusätzlicher Risikofaktoren (wie familiäre Belastung, Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen, Alkohol- und Drogenkonsum).

2. Vorbereitung der Auswertung: Aufbau von SPSS-Eingabefiles und Entwicklung von Auswertungsprozeduren, sowohl für das IRAOS als auch für das Früherkennungsinventar ERlraos. Im Anschluss an diese vorbereitenden Arbeiten und mit Lieferung der ersten Kodierbögen aus den rekrutierenden Zentren ab Sept. 2000 konnte mit der Dateneingabe begonnen werden, die bis heute fortgeführt wird. Die Auswertungsprozeduren kamen jeweils zur Aktualisierung unserer Ergebnisse für Projektstatus- und Berichtsauswertungen zur Anwendung.

3. Teststatistische Analysen: Geplant waren Reliabilitätsprüfungen der Checkliste und der Symptomliste und Analysen zur Prüfung der Validität hinsichtlich verschiedener Aspekte. Die Inter-Rater-Reliabilitätsstudie für Symptom-/ Checkliste wurde durchgeführt und erbrachte zufriedenstellende Ergebnisse. Mit der prospektiven Validierung von Checkliste und Symptomliste wurde wegen des naturgemäß späten Einlaufs der Daten, der erst nach Abschluss aller Partnerprojekte erfolgen konnte, erst vor kurzem begonnen.

4. Der letzte Schritt besteht in der Entwicklung von Risikofunktionen zur Einschätzung des individuellen Schizophrenierisikos. Dieser Schritt konnte wegen der Verzögerungen in der Datenübermittlung nicht abgeschlossen werden.

2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde

Das Vorhaben wurde unter der Voraussetzung geplant, dass das Projekt 1.1.1 sowie die Partnerprojekte 1.1.1.1, 1.1.2 und 1.1.3 gemeinsam über 5 Jahre gefördert, eine hinreichende Zahl Patienten rekrutiert, eingeschlossen und nachuntersucht werden. Diese Personen mussten ein erhöhtes Psychoserisiko aufweisen, was in einer ausreichenden Zahl psychotischer Übergänge im Verlauf der Studie zum Ausdruck kommt. Die Erreichung dieses oder alternativer Kriterien wie z.B. Symptomverschlechterung

war für die Untersuchung unserer Fragestellung, der „prospektiven Validierung“ des Früherkennungsinventars, unabdingbar.

3. Planung und Ablauf des Vorhabens

Die Studie war ursprünglich mit einem prospektiven Design und 1-, 2- und 3-Jahres Follow ups geplant gewesen, doch konnte dieses Design nicht realisiert werden. Die Rekrutierungsphase wurde – um wenigstens die für die 2. Förderphase angestrebten Fallzahlen von n=200 in Projekt 1.1.2 und n=260 in Projekt 1.1.3 zu erreichen - bis Feb. 2004 in 1.1.2 und bis Ende 2004 in 1.1.3 gestreckt. Das ursprünglich geplante 3-Jahres Follow up wurde nicht realisiert. Es erforderte erhebliche Anstrengungen, für jeden der eingeschlossenen Patienten bis Dez. 2005 wenigstens das 1 Jahres Follow up durchzuführen. Zwei Jahres Follow ups wurden bisher für 57 Patienten übermittelt. Personen, welche das Zielkriterium eines Übergangs in die Psychose während des 2-Jahres Verlaufs erreicht hatten, wurden design-technisch als drop outs behandelt und nicht weiter nachuntersucht. Dies hatte zur Folge, dass für diese Personen keine Verlaufsinformationen zu den vereinbarten Erhebungszeitpunkten erfasst wurden und somit das nachuntersuchte Sample höchst selektiv ist. Der Wert unserer Datenbasis besteht in der sehr sorgfältig durchgeführten Initialerhebung mit IRAOS und ERiraos. Die Bearbeitung unserer Projektfrage der Validierung ist aufgrund sorgfältig durchgeführter und dokumentierter Messungen des Übergangs oder alternativer Outcomemaße (z.B. Psychopathologiestatus beim letzten Kontakt oder beim Übergang) dennoch möglich, vorausgesetzt, dass uns diese Informationen zur Verfügung gestellt werden.

4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde, insbesondere

- **Angabe bekannter Konstruktionen, Verfahren und Schutzrecht, die für die Durchführung des Vorhabens benutzt wurden,**
 - **Angabe der verwendeten Fachliteratur sowie der benutzten Informations- und Dokumentationsdienste**
-

Es wurden keine Konstruktionen, Verfahren und Schutzrechte für die Durchführung des Verfahrens benutzt. Die für unsere Fragestellung relevante Fachliteratur wurde mit Hilfe von Datenbanken recherchiert (Medline; Webspirs 5), zu denen wir Zugang über die Universitätsbibliothek der Uni Heidelberg haben. Die Abstracts der Artikel (mit Keywords wie DUP, early detection, etc.) wurden ausgedruckt, wesentliche Artikel liegen im Volltext vor. Zu den uns bekannten Früherkennungsinventaren hatten wir die Autoren um Kopien gebeten.

5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Andere Stellen innerhalb des KNS sind unsere Kooperationspartner an den rekrutierenden Zentren in Bonn (Prof. Maier), Düsseldorf (Prof. Gaebel), Köln (Prof. Klosterkötter) und München (Prof. Möller). Insbesondere bestand enger Kontakt zwischen den Projektleitern der Teilprojekte (PD Dr. Wagner, Dr. Ruhrmann, Dr. Bechdorf, Dr. Bottlender, Dr. Streit) und zu den Interviewern, zur Netzwerkzentrale (Prof. Gaebel, PD Dr. Wölwer, Dr. Weßling, Dipl.-Psych. Ferrari), des weiteren durch ein gemeinsames verbundübergreifendes Projekt (Projekt 4.5.2: Servicezentrum Früherkennung) zum Zentrum in Düsseldorf und aufgrund gleich gerichteter Interessen auch zum Kölner Zentrum.

Außerhalb des KNS ergaben sich mehrere Möglichkeiten zu internationalen Kooperationen. In zwei Studien – in Tel Aviv (Israel) mit den Partnern Prof. Davidson und Prof. Rabinowitz und in Mailand (Italien) mit den Partnern Prof. Cocchi und Dr. Meneghelli - wurden die Mitarbeiter in der Anwendung unseres Früherkennungsinventars geschult. Dieses Verfahren wird an den dort aktiven Früherkennungs- / interventionszentren in vergleichbarer Weise wie in den KNS-Projekten des PV 1 eingesetzt. Weitere internationale Partner haben um Übersetzung des ERiraos gebeten mit der Option, es in ihren eigenen Frühinterventionsprogrammen zur Anwendung zu bringen (in Südostasien Dr. Chang; in Kana-

da: Dr. Mottard). Aufgrund solcher Kontakte existiert ERlraos bereits in mehreren Fremdsprachen bzw. wird aktuell in weitere Sprachen übersetzt (englisch, italienisch, spanisch, koreanisch, französisch).

II. Eingehende Darstellungen

1. Eingehende Darstellung des erzielten Ergebnisses

Entwicklung des Früherkennungsinventars ERlraos

Dem ursprünglichen Entwurf des ERlraos lagen folgende Überlegungen bzw. Vorerfahrungen mit dem IRAOS zugrunde: Eine schizophrene Psychose entwickelt sich i.d.R. über einen längeren Zeitraum, in welchem typische unspezifische Frühsymptome (Prodromalsymptome) auftreten. Einen höheren Grad an Spezifität wird sog. Basissymptomen zugeschrieben. Des weiteren wurden in der internationalen Literatur Kriterien eines sog. Risikozustands („at risk mental state“) etabliert, welche das Vorhandensein sog. attenuiert psychotischer Symptome – also milde Formen produktiver Symptomatik – und / oder sog. BLIPS (brief limited intermittend psychotic symptoms) berücksichtigen. In der Literatur beschriebene und in den damals (vor 2000) vorliegenden Früherkennungsinventaren berücksichtigte Frühsymptome sollten in dem Symptomkatalog des ERlraos – der Symptomliste – Berücksichtigung finden. Es wurde schnell klar, dass diese 110 Items umfassende Symptomliste nicht routinemäßig durchführbar ist, sondern nur dann zur Anwendung kommen soll, wenn bereits ein begründeter Verdacht auf einen Risikozustand besteht. Aus diesem Grund wurde ERlraos als 2stufiges Verfahren konzipiert: auf der ersten Stufe war eine Checkliste vorgesehen, mit welcher z.B. der Hausarzt oder ein niedergelassener Psychologe Personen explorieren sollte, die wegen psychischer Probleme bei ihnen um Hilfe nachsuchten. Auf der 2. Stufe sollte, sofern auf Stufe 1 ein kritischer Cutoff überschritten wurde, die komplette Symptomliste durchgeführt werden. Zusätzlich zu den beiden Instrumenten der Symptomerfassung war noch in Erwägung gezogen worden, Risikofaktoren mit zu erfassen, welche als Indikatoren eines erhöhten Schizophrenie-/Psychoserisikos gelten. Dazu wurden kleinere Fragebögen – sog. Module – entwickelt, die zur Erfassung von familiärer Belastung, Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen etc. vorgesehen waren.

Das vollständige Früherkennungsinventar ERlraos besteht aus einer Checkliste, einer Symptomliste, mehreren Modulen bzw. assoziierten Instrumenten zur Berücksichtigung weiterer Risikofaktoren und einem Manual (s. Tab. 1).

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. Checkliste (17 Symptome)<ul style="list-style-type: none">InterviewFragebogen2. Symptomliste zur Früherkennung (110 Symptome)<ul style="list-style-type: none">mit integriertem Schema zur Verlaufsmessung3. Module und assoziierte Instrumente<ol style="list-style-type: none">3.1 Familiäre Belastung (IRAOS Item 20)3.2 Drogenkonsum3.3 Delinquenz3.4 Beurteilung von Alltagssituationen
(Fragebogen in Anlehnung an 14 Items der Studie von Malmberg et al. 1998)3.5 Medikation3.6 Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen
(in Anlehnung an die OCS von Murray & Lewis, 1987)3.7 Verzögerungen oder Auffälligkeiten in der kindlichen Entwicklung
(in Anlehnung an die PAS für Eltern; Cannon-Spoor et al. 1982)4 Manual<ul style="list-style-type: none">Beschreibung des FrüherkennungsinventarsAnhänge mit Korrespondenztabelle und Visualisierungshilfen |
|---|

Tab. 1: Übersicht über die Komponenten des Früherkennungsinventars ERlraos

Checkliste: Die 17 Symptome umfassende Checkliste liegt als Interview und als Fragebogen vor. Die Fragebogenversion ist dann vorgesehen, wenn ein direktes Interview aus Zeitgründen oder wegen

fehlender Interviewer nicht möglich ist. So wurde z.B. die Fragebogenform der Checkliste von den Früherkennungszentren ins Internet gestellt, wo Risikopersonen sie direkt beantworten, ihre Bewertung am Bildschirm erhalten und ggf. Kontakt zu einem Frühinterventionszentrum aufnehmen können.

Die Checkliste beginnt mit unspezifischen, insbesondere depressiven und negativen Symptomen, auf welche Symptome dysphorischer Verstimmung (Reizbarkeit) und leichter manischer Zustände (Gedankendrängen) folgen. Die Symptome höherer Spezifität reichen mit Wahrnehmungsveränderungen und Beziehungsideen von den Anzeichen einer beginnenden Psychose bis hin zu Halluzinationen als manifest psychotischem Symptom. Alle Symptome der Checkliste sind auch in der weitaus umfassenderen Symptomliste enthalten, um die Kompatibilität der Instrumente zu gewährleisten.

Symptomliste: Die aufwendigste Komponente des ERlraos ist die Symptomliste mit 110 Items, welche der Erhebung des aktuellen Symptomstatus sowie des retrospektiv über ein Jahr in Monatsschritten zu erfassenden Symptomverlaufs dient. Weiter zurückliegender Symptombeginn und -verlauf kann entsprechend des IRAOS-Kodierschemas mit Datum des phasenweisen Beginns und Endes mit Verlaufstyp festgehalten werden. Zusätzlich gestattet die Symptomliste für den Monat des Interviews die Bestimmung des subjektiven Belastungsgrads durch Symptome. Die Symptomliste enthält fünf komplexe Items zur Verhaltensbeobachtung während des Interviews, in denen der Interviewer die Patienten hinsichtlich Affekt, Mimik, Gestik und Stimme, Sprache und Sprechen beurteilt. Die Symptomliste ist in 12 Sektionen gegliedert: S01 Einleitende Fragen, S02 Veränderungen der Grundstimmung, des Interesses und des Antriebs, S03 Schlaf- und Appetitstörungen, S04 Persönlichkeitsveränderungen, S05 Verhaltensauffälligkeiten, S06 Angst- und Zwangssymptomatik, S07 Denkstörungen, S08 Ich-Störungen und Wahn, S09 Körper(-wahrnehmungs-)störungen, S10 Wahrnehmungsstörungen, S11 Motorische Störungen, S12 Beobachtungssitems. Die Symptomliste umfasst vor allem die nach den Ergebnissen der ABC-Studie häufigsten und am besten diskriminierenden unspezifischen und depressiven Prodromalsymptome der Schizophrenie.

Auf Wunsch der Kölner Kooperationspartner im Kompetenznetz wurde ein Basissymptom-Modul in die Symptomliste integriert, da diesen subjektiv „vom Patienten erlebten Veränderungen, Beschwerden und Störungen“ (Gross et al. 1987) eine hohe Bedeutung für die Erkennung des Erkrankungsbeginns beigemessen wird. Sie berücksichtigt ebenfalls attenuierte psychotische Symptome (APS) und kurz anhaltende psychotische Symptome (BLIPS), um gemäß der Melbourne-Kriterien hoch psychosegefährdete (ultra high risk = UHR) Personen zu identifizieren.

Module und assoziierte Instrumente: Weitere kleinere, als Module bzw. assoziierte Instrumente bezeichnete Komponenten wurden zur Einschätzung wichtiger Risikofaktoren und sonstiger für die Intervention relevante Faktoren vorbereitet. Sie dienen der Erfassung der familiären Belastung, der Beurteilung von Komorbidität im Zusammenhang mit Alkohol und Drogen, sowie delinquenten Verhaltens. Ein Fragebogen zu Alltagssituationen, basierend auf sozialen Verhaltensitems in Anlehnung an die schwedische Rekrutenstudie von Malmberg et al. (1998) liefert Hinweise auf schizotype Merkmale. Das Modul „Medikation“ registriert die gegenwärtige und früher erfolgte medikamentöse Behandlung. Bei den assoziierten Instrumenten handelt es sich um die Obstetric Complications Scale (OCS) von Lewis & Murray (1987) zur Erfassung von Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen und um den Eltern-Teil der Premorbid Adjustment Scale (PAS) von Cannon-Spoor et al. (1982) zur Beurteilung von Verzögerungen und Auffälligkeiten in der kindlichen Entwicklung.

Manual: Zur selbständigen Information über bestimmte Definitionen, Konzepte, Itemzuordnungen oder Kodierbeispiele wurde ein Anwendermanual erstellt. Es beschreibt die Komponenten des ERlraos und enthält Symptomdefinitionen, Kodierbeispiele, Literaturempfehlungen und weitere nützliche Informationen.

Eingabestatus

Zu den Aufgaben des Mannheimer Zentrums zählte neben dem Aufbau der Datendateien für die Mannheimer Erhebungsinstrumente auch die kontinuierliche Dateneingabe. Mit diesen Arbeiten waren zwei studentische Hilfskräfte seit Studienbeginn beauftragt, die unter Supervision des Mitarbeiters F. Hörmann Dateneingabe und Rückmeldungen an die Interviewer durchführten. Der aktuelle Stand der Eingabe ist der Tab. 2 zu entnehmen.

Von den die Kriterien der Interventionsstudien erfüllenden n=271 Personen hatten tatsächlich 236 zugestimmt, an Frühintervention und Interviews (IRAOS, ERlraos) teilzunehmen. Die Interviews der Initiatorhebung wurden komplett eingegeben, nur für zwei Patienten stehen Antworten auf eine Rückfrage aus. Die uns vorliegenden 1-Jahres Follow ups sind bis auf ein erst jetzt übermitteltes Interview komplett eingegeben worden, einschließlich der rückgemeldeten Informationen. Die Drop-out-Quote beträgt 54,2%, darin enthalten sind aktuell 32 Übergänge in die Psychose. Es wurden uns weitere 8 – 10 1-Jahres Follow ups aus dem Projekt 1.1.3 in Aussicht gestellt, da hier bis Ende 2004 rekrutiert worden

war und deshalb erst jetzt der Zeitpunkt für den Abschluss des ersten Follow ups erreicht ist. Diese Daten können folglich erst Anfang 2006 eingegeben werden. Für das 2-Jahres Follow up liegen aktuell 57 Interviews vor, von denen bisher nur eine geringe Zahl (n=7) eingegeben wurde. Doch verfügen wir über weitere Mittel, um die Eingabe dieser Daten fortzuführen. Auch rechnen wir damit, dass uns weitere 2 Jahres Follow ups zur Eingabe übermittelt werden, was die Drop out Quote nach 2 Jahren von aktuell 75,8 % etwas reduzieren würde.

Stand 31.12.2005	Info Ein- schluss	Drop out- Summen im Verlauf	Akte Ein- gang	Rück- meldung Ausgang	Rück- meldung Eingang	Weitere Rück- meldungen nötig
Summen T1	271	35	236	236	234	2
Summen T2	271	163	108	107	107	0
Summen T3	271	214	57	7	7	5

Tab. 2: Aktueller Eingabestatus

Reliabilitätsprüfung

Für die Checkliste (= CL) und die Symptomliste (=SL) wurde eine Reliabilitätsstudie unter Beteiligung der Interviewer der Frühinterventionszentren Bonn, Düsseldorf, Köln und München und der Mitarbeiter des Mannheimer KNS-Projekts durchgeführt. Für die Prüfung der CL-Reliabilität wurden 10 videoaufgezeichnete Checklisteninterviews den insgesamt 20 Ratern zur Beurteilung vorgespielt. Die Datenanalyse erfolgte durch Berechnung von Kappas und paarweisen Übereinstimmungsraten (PAR) und durch die Berechnung von Pearson-Korrelationen und einer Intraklassenkorrelation für die Checklistsencores. Für die SL-Reliabilitätsprüfung wurden Videosequenzen mehrerer Patienten präsentiert, so dass jedes Symptom einmal beurteilbar war. Auch hier wurden Kappas und PARs für die Symptompräsenz im Interviewmonat, im Jahr vor dem Interview, für die subjektive Belastung durch das Symptom und den Symptomverlauf berechnet.

SYMPTOM	PAR (%)	Kappa
01 Sozialer Rückzug	87,5	0,74
02 Schüchternheit / Befangenheit	75,5	0,46
03 Depressive Stimmung	90,2	0,80
04 Störung der Körperfunktionen	90,5	0,79
05 Gefühl der Verlangsamung	82,3	0,56
06 Arbeitsverhalten / Interesse an Arbeit	84,3	0,68
07 (Selbst-) Vernachlässigung	87,8	0,74
08 Anspannung / Nervosität / Unruhe	88,0	0,74
09 Reizbarkeit	89,2	0,74
10 Gedankendrängen / Gedankenjagen	79,3	0,58
11 Misstrauen	87,4	0,53
12 Eigenbeziehungstendenz	77,6	0,53
13 Derealisation	81,5	0,51
14 Wahrnehmungsveränderungen	81,4	0,61
15 Gedankeninterferenz	83,1	0,60
16 Verfolgungsideen	89,3	0,66
17 Halluzinationen	92,8	0,37

Tab. 3: Reliabilität der Checklistsensymptome – Paarweise Übereinstimmungsraten (PAR) und Kappa-Koeffizienten

Die Ergebnisse fielen insgesamt zufriedenstellend aus. Die Kappas für die Checkliste betragen zwischen .37 und .80, die PARs erreichen Werte zwischen .76 und .93. Pro Rater hatten wir eine Folge von Scores aus den 10 Interviews, für welche pro Raterpaar eine Pearson-Korrelation berechnet wurde. Über die Hälfte der Korrelationen lagen über .90. Die Ein- bzw. Ausschlussentscheidung aufgrund des Cutoffs (≥ 6) stimmt für 99,5% der Vergleiche überein. Die Intraklassenkorrelation (ICC) beträgt .84 bei einem hochsignifikanten F-Wert von 4,32. Für die Reliabilität der Symptomliste resultieren für die vollständige Liste Kappas zwischen .55 und .75 für das Vorhandensein des Symptoms beim Interview. Ein interessanter Befund ist die beträchtliche Verbesserung der Übereinstimmung von der ersten bis dritten Sitzung, was nochmals die Bedeutung von Trainingskursen und individuellen Rückmeldungen für die Reliabilitätssicherung unterstreicht.

Prospektive Validierung

Mit Hilfe eines Früherkennungsinventars muss es möglich sein, Personen mit einem Psychoserisiko im initialen Prodrom zu identifizieren. Dazu ist es erforderlich, dass das Inventar Informationen mit hoher Vorhersagekraft (predictive power) enthält, deren Vorliegen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit eines Übergangs in die Psychose anzeigt. Zur Identifikation prädiktiver Frühsymptome ist es notwendig, über ein Validitätskriterium zu verfügen, um die Zusammenhänge von Symptomen und Risikofaktoren mit dem Kriterium zu bestimmen. Dabei ist es wichtig, einen Satz signifikanter Prädiktoren zu identifizieren, die untereinander möglichst unabhängig sind, so dass jeder Prädiktor einen eigenen Beitrag zur Aufklärung des Kriteriums leisten kann. Interventionsentscheidungen werden immer fehlerbehaftet sein, d.h. eine 100% sichere Prognose ist nicht zu erwarten. Doch wie gut muss ein Früherkennungsinventar sein? Welcher Fehleranteil – Einschluss und Behandlung von Personen ohne Risiko (Falsch Positive) und Ausschluss von Risikopersonen von der Frühintervention (Falsch Negative) – muss akzeptiert werden?

Aufgrund der aktuellen Datenlage verfügen wir über die Mitteilung von 32 psychotischen Übergängen und von 5 Übergängen ins psychosene Prodom, d.h. bei ca. 14 % der Stichprobe war es innerhalb eines Jahres zum Übergang in die Psychose gekommen. Die Datenanalyse wurde erst begonnen und bisher nur auf der Ebene der Einzelinformationen durchgeführt. Weitere Kriterien – z.B. Symptomstatus beim Übergang oder letzten Kontakt – stehen (noch) nicht zur Verfügung. Eine Analyse für Teilgruppen (z.B. für die Kontrollgruppe oder die Interventionsgruppe getrennt) oder projektspezifisch (psychosene vs. psychosene Prodom) konnte bisher noch nicht erfolgen. Aber auch die Kombinationen mehrerer Prädiktoren für die Entwicklung komplexer Prognosemodelle ist noch zu leisten. Die folgenden Ergebnisse beschreiben für die einzelnen Komponenten des ERraos, welche Informationen eine signifikante Beziehung zur Übergangsvariable aufweisen.

Checkliste: Von den 17 Items der Checkliste erwiesen sich nur drei als prädiktiv für einen Übergang: Nr. 11 Misstrauen ($p < .001$), Nr. 12 Eigenbeziehungstendenz ($p < .05$); Nr. 16 Verfolgungsideen ($p < .001$). Eine Faktorenanalyse der Checkliste resultierte in 5 Faktoren: Depression und Negativsymptome, paranoide Symptome, Denkstörung, Wahrnehmungsstörung, Dysphorie. Die drei prädiktiven Symptome laden gemeinsam auf dem paranoiden Faktor, weshalb bei einer logistischen Regression zur Vorhersage des Übergangs nur noch das Symptom „Misstrauen“ signifikant bleibt. Dennoch spricht die Abhängigkeit der Übergangsrate vom Checklistscore (gewichtete Summe) für die Validität der Checkliste: bis zu einem Score von 15 beträgt die Übergangsquote 4,5%, für Scores 16 – 25 11,3%, 26 – 35 30,3% und über 35 42,9%. Des weiteren trennt die CL zwischen den Patienten im frühen und im späten Prodom aufgrund der Symptome Nr. 7 Selbstvernachlässigung, Nr. 9 Reizbarkeit, Nr. 11 Misstrauen, Nr. 13 Derealisation, Nr. 16 Verfolgungsideen und Nr. 17 Halluzinationen. Auf mögliche Konsequenzen dieser Befunde für die Revision der Checkliste wird weiter unten hingewiesen.

Symptomliste: Welche Symptome der ERraos-Symptomliste weisen auf ein bestehendes Psychoserisiko hin? Es sind weder die häufigsten Symptome des Frühverlaufs (z.B. depressive Stimmung, Sorgen, Anspannung, Energieverlust) – zwischen keinem der zehn häufigsten Symptome besteht ein Zusammenhang mit dem Übergang in die Psychose – und auch nicht die frühesten, am weitesten bis zum Erkrankungsbeginn zurückreichenden Symptome (z.B. Zwangshandlungen, Phobien, depressive Stimmung). Dennoch bestehen zwischen 16 der 105 Symptome und 6 der 25 Verhaltensitems signifikante Zusammenhänge mit dem psychotischen Übergang ($18x p < .05$; $2x p < .01$; $2x p < .001$). Beim beobachtbaren Verhalten während des Interviews sind dies vor allem negative Symptome (Affektverarmung, ausdruckslose Stimme, Reduktion von Gestik und Mimik, motorische Verlangsamung), aber auch eine bizarre Erscheinung und Selbstbezogenheit. Die mitgeteilten Ergebnisse beziehen sich auf das Vorhandensein der Symptome im Monat des Interviews, doch wurde die Analyse ebenso für den Grad der subjektiven Belastung, für das Auftreten im Jahr vor dem Interview und irgendwann einmal im Leben, und für den Grad der Symptomveränderung analysiert, was weitere Hinweise auf prädiktive Information

durch die Symptomliste erbrachte. Betrachtet man die Symptomgruppen „attenuiert psychotische Symptome“ (APS) und psychotische Symptome in der Ausprägung „BLIPS“, so ist das Übergangsrisiko für APS bei einem Odds Ratio von 2,50 signifikant ($p < .05$) und für BLIPS bei einem OR von 2,94 hochsignifikant ($p < .01$) erhöht. Von den Patienten ohne APS entwickeln nur 7,7% eine Psychose, mit APS hingegen 17,2% ($p < .05$). Patienten ohne BLIPS weisen 9,5% Übergänge auf, mit BLIPS hingegen 23,5%.

Weitere Risikofaktoren (Module): Die Risikopersonen berichten durchschnittlich zwei in den Modulen / assoziierten Instrumenten erfasste Risikofaktoren (Alkohol- oder Drogenkonsum: 54,5%; Schwangerschafts-/ Geburtskomplikationen 25,5%; Delinquenz 22,9%; schizotype Merkmale entsprechend 4 kritischer Malmberg-Items 70,0%; familiäre Belastung 11,2%; Störungen und Verzögerungen in der frühkindlichen Entwicklung 32,0%). Für keinen dieser Faktoren besteht ein signifikanter Zusammenhang mit dem psychotischen Übergang. Für die drei erstgenannten Faktoren ist das Risiko sogar reduziert (OR < 1). Für die Bejahung eines der vier kritischen Malmberg-Items (weniger empfindsam, kein(e) Partner(in), meidet Geselligkeit, höchstens einen Freund) ist das OR etwas, jedoch nicht signifikant, erhöht (OR = 1,92). Die familiäre Belastung (Verwandter 1. Grades mit schizophrener Spektrumsstörung) erweist sich als hoch spezifisch (0,90) und zeichnet sich aus durch niedere Anteile Falsch Positiver (0,08) und Falsch Negativer (0,12), jedoch bei geringer Sensitivität (0,13). Eine Differenzierung der Gruppe ohne bzw. 1 Risiko vs. 2 und mehr berichteter Faktoren trägt zu keiner Verbesserung der diagnostischen Validität bei. Es stellt sich die Frage, wie dieses Ergebnis zu bewerten ist. Da gerade auch wichtige und in der Literatur immer wieder bestätigte Faktoren hier keine Vorhersagekraft zeigen, scheint es wahrscheinlich so zu sein, dass a) die Nachbeobachtungszeiten bis zum Übergang zu kurz sind, b) möglicherweise erfolgreiche Behandlung die Vorhersagbarkeit schwächt, c) die Frage nicht geklärt ist, ob die untersuchte Gruppe wirklich ausschließlich aus Risikopersonen besteht, d.h. inwiefern auch die Diagnosekriterien selbst der Validierung bedürfen, d) nur ein globaler Indikator des jeweiligen Moduls betrachtet wurde und möglicherweise eine differenziertere Analyse zu einer besseren Prädiktion führen kann.

Revision / weitere Zielsetzungen

Mit der Revision des ERlraos konnten wir gegen Ende der 2. Förderphase beginnen. Diese Arbeit konnte auch durch finanzielle Unterstützung durch das PsychoNetz e.V. fortgeführt werden. Primäres Ziel dabei ist es, ERlraos praxistauglicher zu gestalten, wobei wir uns an den Erfahrungen und Rückmeldungen der Interviewer und typischer Fehlerquellen bei der Dateneingabe orientierten. Darüber hinaus werden die Ergebnisse der Datenanalyse für die Revision von zentraler Bedeutung sein, indem z.B. prognostisch relevante Symptome der Symptomliste beibehalten werden, solche ohne Bedeutung für den Übergang jedoch eher nicht. Da uns die Übergangsvariable erst seit Ende Okt. 2005 zur Verfügung steht und sich die Datenanalyse noch im Anfangsstadium befindet, wird sie in 2006 weiter intensiviert und mit möglichst kompletten Daten fortgeführt.

Revision der Checkliste: Diese sieht vor, 1. auf zwei Versionen CL-Interview und CL-Fragebogen zu verzichten, jedoch die Option der Durchführung als Interview bzw. als Fragebogen zu belassen. Symptome werden nur noch als vorhanden oder nicht vorhanden markiert, die Zwischenstufe „fraglich“, die nur selten verwendet wurde und sich als problematisch erwies, wird zukünftig nicht mehr zugelassen. Fragen der Itemanzahl, -auswahl, -reihung, -gewichtung, Cutoff- und Scorebildung sind aufgrund der empirischen Befunde zu entscheiden. Es sind dabei folgende Fragen zu klären: Sollten die unspezifischen Symptome, welche keine Assoziation mit psychotischen Übergängen zeigen, durch prognostisch relevante Symptome ersetzt werden, oder ist es sinnvoll, diese Symptome beizubehalten? Ist die Prognose das Ziel der Checkliste oder soll nicht einfach nur ein risikoangereichertes Kollektiv definiert werden? Von Nutzen wäre ein Vergleich zwischen einer CL-positiven und CL-negativen Gruppe, doch für die CL-negative Gruppe verfügen wir über keine Informationen bzgl. psychotischer Übergänge.

Revision der Symptomliste: Die Symptomliste ist in der vorliegenden Form zu aufwändig, sowohl in der Durchführung als auch für Dateneingabe und Auswertung. Um sie in ein praktikables Instrument umzusetzen, muss erst einmal die Symptombzahl beträchtlich reduziert werden. Da verschiedene Aspekte der Informationssammlung wie Symptombeginn (Monat und Jahr), Symptomschwere in Monatschritten im Jahr vor dem Interview, die subjektive Belastung durch das Symptom diesen Aufwand bedingen, ist zu klären, welchen Gewinn diese differenzierte Erfassung zur Präzisierung der Prognose leistet. Vor allem sollte die Revision auf eine Reduktion des Umfangs von 105 Symptomen zielen. Will man auf die differenzierten Erfassungsmöglichkeiten nicht verzichten, könnte man verschiedene Optionen der Durchführung zulassen (z.B. present state vs. lifetime ever). Die Itemauswahl oder die Begründung der optionalen Erfassungsmöglichkeiten sollte nicht nur unter dem Aspekt der Erhebungsökonomie erfolgen, sondern diese Schritte müssen auch empirisch begründet sein. Z.B. sollten die Symptome mit hohem Prognosewert für einen psychotischen Übergang in der revidierten Symptomliste enthalten

sein, aber auch diagnostisch relevante Symptome zur Beurteilung des Prodromalstadiums, was für die Interventionsentscheidung relevant ist.

Revision der Module: Aufgrund des noch nicht überzeugenden Ergebnisses für die Module / assoziierten Instrumente hielten wir es dennoch für vorschnell, auf die Erfassung der Risikofaktoren im ERlraos zu verzichten. Die Revision erfolgt primär so, dass bei der Eingabe häufig aufgetretene Schwierigkeiten vermieden werden. Dies betrifft am stärksten das sehr unsystematisch gestaltete assoziierte Instrument zur frühkindlichen Entwicklungsstörung (PAS), wohingegen die übrigen Verfahren nur einer geringen Modifikation und Änderungen im Design bedürfen.

Revision des Glossars: Das Glossar ist in Abhängigkeit von den Änderungen der einzelnen Komponenten des ERlraos zu revidieren. Es ist daran gedacht, wesentliche Ergebnisse der Reliabilitätsstudie und der Validierung zu integrieren.

2. Eingehende Darstellung des voraussichtlichen Nutzens, insbesondere der Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans

Der Nutzen des Ergebnisse unserer Förderung ist an mehrere Voraussetzungen gekoppelt: 1. muss die Validität des ERlraos gesichert sein, damit es für die Früherkennung mit Gewinn einsetzbar ist. 2. Es muss in eine praktikable Form gebracht werden (anwenderfreundlich) und 3. Es werden Trainingsmaterial und inhaltliche Vorgaben für einen Trainingskurs benötigt, in welchem Interessenten und potentiellen Nutzern die Anwendung des ERlraos vermittelt wird. Sind diese Voraussetzungen erfüllt, dann kann ERlraos dazu beitragen, Personen mit einem Psychoseerisiko frühzeitig – im initialen Prodrom – zu identifizieren und einer Frühintervention zuzuführen. Es ist auch geeignet, den weiteren Frühverlauf zu dokumentieren und den Therapieerfolg auf der Symptomebene darzustellen. Mit Hilfe des ERlraos sollte der Anwender in der Lage sein, individuelle Risiken für die Entwicklung einer Psychose abzuschätzen. Dies ist dann möglich, wenn die Validierung zu einem brauchbaren Ergebnis führt, worauf die Voraussetzungen jedoch hindeuten.

3. Eingehende Darstellung des während der Durchführung des Vorhabens dem ZE (Zuwendungsempfänger) bekannt gewordenen Fortschritts auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Bei der Erstellung des Früherkennungsinventars ERlraos für die KNS-Projekte 1.1.2 und 1.1.3 hatten wir uns einen Überblick über vorhandene Früherkennungsinventare verschafft und sind zu dem Schluss gelangt, dass keines der vorhandenen Inventare sämtliche uns wichtige erscheinenden Faktoren berücksichtigt, diese häufig etwas unsystematisch in der Formulierung und Skalierung der Items erschienen, und hinsichtlich ihrer Reliabilität und Validität nicht bzw. nicht ausreichend geprüft waren. In einem Handbucharikel hatten wir die Früherkennungsinstrumente verglichen und keines ist aus konzeptioneller Sicht mit ERlraos vergleichbar.

Allerdings kann festgestellt werden, dass für einzelne Instrumente ebenfalls Fortschritte in der Prüfung der Reliabilität und der Validität erfolgt sind. Doch haben diese Fortschritte aus unserer Sicht in keiner Weise die Fortführung unserer Arbeiten an ERlraos in Frage gestellt. Bei den wichtigsten zum Zwecke der Früherkennung entwickelten Verfahren handelt es sich um die CAARMS der McGorry-Gruppe, um SIPS / SOPS (Miller, McGlashan), die BSABS / SPI-A (Huber et al.; Klosterkötter & Schultze-Lutter). Miller et al. (2003) berichten zur prädiktiven Validität und Inter-Rater-Reliabilität des SOPS und Yung et al. (2005) veröffentlichten eine Pilotstudie zur Reliabilität und Validität der CAARMS. Ein neuer Prodromalfragebogen, das Prodromal Questionnaire (PQ) von Loewy et al. (2005) wurde an der SIPS validiert (Übereinstimmungsvalidität).

Eine Übersichtsarbeit von Marshall et al. (2005) befasst sich mit dem Zusammenhang der Dauer der unbehandelten Psychose (DUP = duration of untreated psychoses) und Outcome unter Berücksichtigung der prämorbidem Anpassung als konfundierendem Faktor. Diese Metaanalyse belegt überzeugend einen mittleren Zusammenhang von DUP und einer Reihe von Outcomemaßen. Bei den Studien mit einem 6- bzw. 12-Monats Follow up zeigten 13 von 15 Vergleichen ein signifikantes, hypothesen-

konformes Resultat. Diese Übersicht legt nahe, dass durch Reduktion von DUP der Outcome tatsächlich günstig zu beeinflussen ist, was die Bemühungen um Früherkennung und Frühintervention stärkt.

4. Eingehende Darstellung der erfolgten oder geplanten Veröffentlichungen des Ergebnisses

Da das Ziel des Vorhabens – die Entwicklung und prospektive Validierung eines Früherkennungsinventars – bis zum Abschluss der zweiten Förderphase nicht zu erreichen war, konnten im Förderzeitraum zwar eine begrenzte Zahl an Arbeiten publiziert werden, die sich mit unserer Frage der Früherkennung befassen, doch Studienergebnisse mit dem vollständigen Datensatz und zur Vorhersagevalidität des ERlraos waren aus zeitlichen Gründen noch nicht möglich. Der verzögerte Beginn und Abschluss der Rekrutierung der PV1-Projekte hatten dazu geführt, dass für die Analysen benötigte Datensätze erst sehr spät (Nov. 2005) bzw. noch unvollständig zur Verfügung stehen (Daten zum Verlauf; Kriterienvariablen). Aus diesem Grund war es bisher nicht möglich, ERlraos als Erhebungsinstrument bzw. Ergebnisse der Validierung zu veröffentlichen.

Dennoch wurden im Rahmen der KNS-Förderung mehrere Arbeiten, die sich mit Fragen der Früherkennung von Psychosen befassen, veröffentlicht. Zuerst sei der Band zum Symposium „Risk and Protective Factors in Schizophrenia“ genannt, welches von H. Häfner durchgeführt und mit Beiträgen international anerkannter Forscher und aus dem KNS PV 1 bestritten wurde.

Häfner H (ed.) Risk and Protective Factors in Schizophrenia. Towards a Conceptual Model of the Disease Process. Springer Steinkopff 2002.

Dieser Band enthält Beiträge der Leiter und Mitarbeiter des Mannheimer KNS-Projekts:

Häfner H: Introduction; p 1-5.

Häfner H, Maurer K, Löffler W, an der Heiden W, Könnecke R, Hambrecht M: The early course of schizophrenia. p207-228.

Schultze-Lutter F, Löffler W, Häfner H: Testing models of the early course of schizophrenia; p 229-242.

Häfner H: Discussion: psychopathological predictors of onset and course of schizophrenia; p. 243-253.

Maurer K, Häfner H: Coping and social support as protective factors; p. 303-319.

Zu nennen ist auch das von H. Häfner verfasste, nun in dritter, vollständig überarbeiteter Auflage vorliegende Buch „Das Rätsel Schizophrenie – Eine Krankheit wird entschlüsselt“ (Verlag C.H. Beck, 2005), welches Fragen der Früherkennung und Frühintervention behandelt.

Die erste Veröffentlichung in einer internationalen Zeitschrift mit einer Beschreibung von Zielen und Struktur des KNS-Teilverbunds I „Früherkennung und Frühintervention“ wurde von H. Häfner in Zusammenarbeit mit den Partnern des PV 1 im Jahr 2004 publiziert.

Häfner H, Maurer K, Ruhrmann St, Bechdorf A et al. (2004) Early detection and secondary prevention of psychosis: facts and visions. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 254: 117-128.

An einem Sonderheft einer französischen Zeitschrift (Psychiatrie, Science Humaines, Neurosciences) zur Früherkennung und Behandlung von Psychosen hatte K. Maurer an der Gestaltung, Gewinnung international anerkannter Autoren (z.B. Isohanni, McGorry u.a.) und der Verfassung des Editorials mitgewirkt. Er hat zu diesem Sonderheft einen eigenen Beitrag zur Entwicklung des ERlraos mit ersten Ergebnissen und einer Veröffentlichung der ERlraos-Checkliste geliefert.

Maurer K, Häfner H, Hörrmann F, Schmidt M, Trendler G et al. (2005) Le développement de l'inventaire de dépistage ERlraos: Un outil global d'appréciation du risque d'évolution psychotique. Psychiatrie, Sciences Humaines, Neurosciences (PSN-Sonderheft Vol. III, suppl. 1): 29-41.

Grosso L, Maurer K, Thibaut F (2005) Prise en charge précoce des psychoses : le temps des pratiques. Psychiatrie, Sciences Humaines, Neurosciences (PSN-Sonderheft Vol. III, suppl. 1 Editorial): 2-7.

Zu dem Band „Early Detection and Management of Mental Disorders“, herausgegeben von der World Psychiatric Association (WPA) (Eds.: M Maj et al.), haben wir das erste Kapitel zu Prodromalsymptomen und Früherkennung der Schizophrenie beigetragen:

Häfner H, Maurer K (2005) Prodromal Symptoms and Early Detection of Schizophrenia. In: Maj M et al. (eds.) Early Detection and Management of Mental Disorders. Wiley, Chichester, England; p.1-49.

Zwei weitere Arbeiten sind im Druck bzw. zur Veröffentlichung angenommen:

Maurer K, Hörrmann F, Trendler G, Schmidt M, Häfner H et al. (2006) Früherkennung des Psychoserisikos mit dem Early Recognition Inventory (ERlraos). Beschreibung des Verfahrens und erste Ergebnisse zur Reliabilität und Validität der Checkliste. *Nervenheilkunde* 1/2006, Sonderheft, S. 1-5 (im Druck).

Maurer K, Häfner H (2006) Früherkennung der Schizophrenie und Bedeutung für den Verlauf. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* (angenommen, unter Revision).

Geplante Publikationen:

Geplant ist eine Publikation zur Reliabilität des ERlraos (Checkliste und Symptomliste) und eine weitere Arbeit zu zusätzlichen testtheoretischen Aspekten (Homogenität, faktorielle Struktur, Rasch-Skalierung, ROC-Analyse im Vergleich mit ICC etc.). Von größerer Bedeutung sind Analysen zur Validität, die jedoch die Verfügbarkeit von Validitätskriterien voraussetzen und erst mit Abschluss der Erhebung und Übermittlung der Information zum Übergang in die Psychose (bzw. vom psychosefernem ins psychose-nahe Prodromalstadium) zu realisieren sind. Die Ergebnisse zu den Kennwerten positiver und negativer Prognosewert, Sensitivität und Spezifität, Anteil Falsch Positiver und Falsch Negativer etc. sind zu publizieren. Eine Veröffentlichung der logistischen Regressionsanalyse (Kriterium Übergang) ist geplant sowie der Survivalanalyse (Kriterium: Zeit vom Prodrombeginn bis zum Übergang). Schließlich soll ein Prognosemodell dargestellt und veröffentlicht werden.

Wir sind aktuell dabei, die Revision des Früherkennungsinventars ERlraos fortzuführen. Die revidierte Version sollte veröffentlicht werden, um das Inventar der Fachöffentlichkeit, vor allem in der Praxis tätigen und an Früherkennung interessierten Ärzten und Psychologen, zugänglich zu machen. Dies setzt jedoch voraus, dass wir über Mittel für einen Druckkostenzuschuss verfügen.

Aufgrund des großen Interesses zum o.g. WPA-Volume und unserem mit großem Interesse aufgenommenem Beitrag zur Früherkennung wurden wir gebeten, das Thema Früherkennung auch in der WPA-Zeitschrift „World Psychiatry“ bis Juni 2006 darzustellen.

Wir sind im Augenblick dabei, weitere Auswertungen für aktuelle Kongresspräsentationen vorzubereiten. Dabei ergeben sich weitere Möglichkeiten, aktuelle Ergebnisse (auch in internationalen Zeitschriften) zu veröffentlichen. Z.B. wurde K. Maurer im Anschluss an letzten DGPPN-Kongress in Berlin von den Neuro-Psychiatrischen Nachrichten gebeten, die Ergebnisse seines Vortrags zu veröffentlichen.

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN	-/-	2. Berichtsart	Abschlussbericht der zweiten Förderphase
3a. Titel des Berichts		Kompetenznetz Schizophrenie	
Projektnummer und Titel		1.1.1.1 Biologische Grundlagen des Erkrankungsrisikos	
3b. Titel der Publikation			
-/-			
4a. Autoren des Berichts (Name, Vorname(n))		5. Abschlussdatum des Vorhabens	
Wagner, Michael; Klosterkötter, Joachim; Maier, Wolfgang		28.02.2005	
4b. Autoren der Publikation (Name, Vorname(n))		6. Veröffentlichungsdatum	
-/-		-/-	
		7. Form der Publikation	
		-/-	
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse)		9. Ber. Nr. Durchführende Institution	
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Bonn, Sigmund-Freud-Straße 25, D-53105 Bonn		-/-	
Psychiatrische Klinik der Universität Düsseldorf, Rheinische Kliniken Düsseldorf, Bergische Landstr. 2, D-40629 Düsseldorf		10. Förderkennzeichen *)	
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität zu Köln, Kerpener Str. 62, D-50924 Köln		01 GI 0234	
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität München, Nußbaumstr.7, D-80336 München		11a. Seitenzahl Bericht	
		-/-	
		11b. Seitenzahl Publikation	
		-/-	
13. Fördernde Institution (Name, Adresse)		12. Literaturangaben	
Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)		-/-	
D-53170 Bonn		14. Tabellen	
		-/-	
		15. Abbildungen	
		-/-	
16. Zusätzliche Angaben			
-/-			
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum)			
-/-			
18. Kurzfassung			
<p>Die Mehrzahl aller Personen im Kompetenznetz in möglichen frühen (n=128) und späten (n=91) Prodromalstadien der Schizophrenie wurden mit einer umfassenden neuropsychologischen und neurophysiologischen Testbatterie untersucht. Die verwendeten Tests hatten sich in früheren Studien als besonders sensitiv für Defizite bei schizophrenen Patienten und deren Familienangehörigen erwiesen und könnten entsprechend als Vulnerabilitätsindikatoren brauchbar sein.</p> <p>Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe wiesen die Patienten in fraglichen Prodromalstadien in mehreren kognitiven Bereichen signifikante Beeinträchtigungen auf, bei den "späten" Prodromen waren diese stark, bei den "frühen" Prodromen mittelgradig ausgeprägt. Auch die ereigniskorrelierten Potentiale N100 und P300 sowie die Pre-Pulse-Inhibition des akustisch evozierten Schreckreflexes waren bei den Prodromalpatienten vermindert, ähnlich wie bei schizophrenen Ersterkrankten.</p> <p>Diese Befunde stellen eine wichtige Validierung des psychopathologischen Risiko-Ansatzes dar. Den beschriebenen Auffälligkeiten kommt nach noch vorläufigen Analysen teilweise auch eine prädiktive Bedeutung im Hinblick auf die spätere Entwicklung einer Psychose zu. Dies wird im Verbund mit dem länger laufenden Projekt 1.1.1 (zur Risikovorhersage anhand psychopathologischer Merkmale) abschließend geprüft.</p>			
19. Schlagwörter			
Schizophrenie, Prodrom, Neuropsychologie, ereigniskorrelierte Potentiale, Vulnerabilität			
20. Verlag		21. Preis	
-/-		-/-	

*) Auf das Förderkennzeichen des BMBF soll auch in der Veröffentlichung hingewiesen werden.

Document Control Sheet

1. ISBN or ISSN	-/-	2. Type of Report	Final Report of the Second Funding Period
3a. Report Title		German Research Network on Schizophrenia	
Project Number and Title		1.1.1.1 Biological Basis for Risk of Illness	
3b. Title of Publication			
-/-			
4a. Author(s) of the Report (Family Name, First Name(s))		5. End of Project	
Wagner, Michael; Klosterkötter, Joachim; Maier, Wolfgang		28/02/2005	
4b. Author(s) of the Publication (Family Name, First Name(s))		6. Publication Date	
-/-		-/-	
7. Form of Publication		-/-	
8. Performing Organization(s) (Name, Address)		9. Originator's Report No.	
Department of Psychiatry and Psychotherapy University of Bonn, Sigmund-Freud-Str. 25, D-53105 Bonn		-/-	
Department of Psychiatry and Psychotherapy University of Düsseldorf, Rheinische Kliniken Düsseldorf, Bergische Landstr. 2, D-40629 Düsseldorf		10. Reference No.	
Department of Psychiatry and Psychotherapy University of Cologne, Kerpener Str. 62, D-50924 Cologne		01 GI 0234	
Department of Psychiatry and Psychotherapy University of Munich, Nussbaumstr.7, D-80336 Munich		11a. No. of Pages Report	
		-/-	
		11b. No. of Pages Publication	
		-/-	
13. Sponsoring Agency (Name, Address)		12. No. of References	
Federal Ministry of Education and Research (FMER)		-/-	
D-53170 Bonn		14. No. of Tables	
		-/-	
		15. No. of Figures	
		-/-	
16. Supplementary Notes			
-/-			
17. Presented at (Title, Place, Date)			
-/-			
18. Abstract			
<p>Subjects in presumed early (n=128) and late (n=91) prodromal stages of schizophrenia, identified and treated in other studies of the network, underwent a detailed neuropsychological and neurophysiological examination, which was designed to tap functions frequently found to be impaired in schizophrenic patients and their biological relatives. In comparison to a group of healthy controls matched for age, sex and education, subjects in presumed prodromal stages were impaired in several domains. The impairment was profound for the late prodromal group and moderate for the early prodromal group, which is in agreement with the stage model of schizophrenia underlying the early intervention approach of the current network.</p> <p>These data provide an important cross-sectional validation for the psychopathological high-risk approach. The large number of clinically meaningful impairments in the prodromal groups suggest that simple measures like those employed here may identify sizeable subgroups of prodromal subjects with a particularly increased risk of psychosis. Preliminary analyses indicate that some of cognitive and neurophysiological deviations statistically predict a subsequent schizophrenic illness. This clinically relevant issue will be finally examined together with still ongoing project 1.1.1 (examining psychopathological predictors of transitions to psychosis).</p>			
19. Keywords			
Schizophrenia, prodromal state, neuropsychology, event-related potentials, vulnerability			
20. Publisher		21. Price	
-/-		-/-	

Schlussbericht für den Zeitraum: 01.03.2003 – 28.02.2005

Förderkennzeichen: 01 GI 0234

Vorhaben: Kompetenznetz Schizophrenie

Projekt: 1.1.1.1 Biologische Grundlagen des Erkrankungsrisikos

Leitung: PD Dr. M. Wagner, Prof. Dr. J. Klosterkötter, Prof. Dr. W. Maier

I. Kurzdarstellungen

1. Aufgabenstellung

Das primäre Ziel der Untersuchung bestand einerseits in der "biologischen" Validierung der anhand klinischer Merkmale identifizierten hypothetischen Risikostadien, zum anderen sollte geprüft werden, ob sich längsschnittlich durch die Hinzunahme dieser biologischen Untersuchungsebene eine inkrementell verbesserte Vorhersage der Erkrankung erreichen lässt. Angestrebt wurden im Antrag Datensätze von mindestens 60 Personen in psychosefernen Prodromen, 60 Personen mit psychosenahen Prodromen und von entsprechend vielen gesunden Personen der Kontrollgruppe. Diese Zielmarke wurde deutlich übertroffen. Für fast alle Patienten, die in die Projekte 1.1.2. und 1.1.3. eingeschlossen wurden, liegen neuropsychologische und neurophysiologische Daten vor (von 128 Patienten mit frühen Prodromen, von 91 mit späten Prodromen sowie von 79 gesunden Kontrollprobanden). Aufgrund von Drop-Outs oder fehlender Bereitschaft zu einer erneuten umfangreichen Untersuchung waren weniger neuropsychologische Follow-up-Untersuchungen möglich als ursprünglich geplant: Es konnten 30 Patienten in frühen Prodromalstadien und 32 in späten Prodromalstadien nach Ablauf eines Jahres erneut untersucht werden.

2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde

Die klinischen Projekte 1.1.2 und 1.1.3 des KNS bildeten den Rahmen dieser Studie. In allen Zentren waren einheitliche Untersuchungs- und Messbedingungen vorhanden bzw. wurden zu Beginn des Vorhabens etabliert. Die personelle Situation im Projekt 1.1.1 war über den gesamten Förderzeitraum weitgehend unverändert.

3. Planung und Ablauf des Vorhabens

Der Ablauf erfolgte weitgehend entsprechend der Antragsplanung, Verzögerungen ergaben sich durch die initial schwierige Rekrutierung, da die Früherkennungszentren erst regional bekannt gemacht werden mussten.

4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde

Zu Beginn des Forschungsvorhabens lagen keine vergleichbaren Studien mit "Prodrompatienten" vor. Daher wurden im Rahmen von Patienten- und Familienstudien etablierte Vulnerabilitätsindikatoren bei den Risikostichproben erfasst. Sowohl bei Angehörigen ersten Grades von Schizophrenen wie auch bei Personen mit Schizotypie-Merkmalen finden sich neuropsychologische, neurophysiologische und

neuromorphologische Normabweichungen von der gleichen Art, wenn auch nicht immer vom gleichen Ausmaß, wie bei schizophrenen Patienten. Längsschnitтерgebnisse aus der High-Risk-Forschung mit Kindern schizophrener Patienten weisen darauf hin, dass diesen Vulnerabilitätsindikatoren pathophysiologische und damit auch mögliche prognostische Bedeutung zukommt. Für den querschnittlichen Zusammenhang derartiger Normabweichungen mit psychischen Auffälligkeiten (z.B. prodromalen Symptomen) sprechen Ergebnisse der auf Selbstbeschreibungen basierten psychometrischen High-Risk-Forschung. Es ist daher wahrscheinlich, dass die klinisch-psychopathologische Risikoschätzung auf der Screening-Ebene durch neuropsychobiologische Parameter optimiert und so die Spezifität der Prädiktion schizophrener und anderer Psychosen erhöht werden kann. Als Vulnerabilitätsindikatoren erschienen primär solche Verfahren aussichtsreich, die Angehörige ersten Grades schizophrener Patienten von Angehörigen gesunder Probanden unterscheiden. Diese Verfahren sollten prinzipiell geeignet sein, diskrete funktionelle und morphologische Normabweichungen als Indikatoren einer (noch) nicht bis zur Psychose entwickelten Störung zu erfassen.

Aufgrund der bisherigen Ergebnisse zahlreicher Arbeitsgruppen kamen insbesondere Defizite in folgenden Funktionsbereichen als neuropsychologische Risikoindikatoren in Betracht: Daueraufmerksamkeit (Cornblatt und Keilp 1994; Maier et al. 1992), verbales Gedächtnis (Kremen et al. 1994), visuomotorische Geschwindigkeit (Franke et al. 1993; Kremen et al. 1994), Konzeptbildung und Abstraktionsfähigkeit (Franke et al. 1993; Wienecke et al. 1997). Neuromotorische Auffälligkeiten scheinen ebenfalls als Risikoindikatoren geeignet zu sein. Angehörige Schizophrener weisen erhöhte Prävalenzraten abnormer neurologischer Zeichen auf (Kinney et al. 1986). Prospektive (Fish 1987, Crow et al. 1996) und retrospektive Untersuchungen (Walker and Harvey 1986) haben Belege für die krankheitsprädiktive Bedeutung neuromotorischer Bewegungsauffälligkeiten erbracht. Auch neurophysiologische Parameter sind aufgrund bisheriger Familienuntersuchungen aussichtsreich als Risikoindikatoren: Bei Angehörigen Schizophrener finden sich vermehrt okulomotorische Störungen, dies gilt sowohl für glatte Folgebewegungen (z.B. Keefe et al. 1997) wie auch für Antisakkaden (Hemmung unwillkürlicher Sakkaden, z.B. McDowell and Clementz 1997). Auch späte ereigniskorrelierte Potentiale, wie die akustische P300 und die Mismatch Negativity, sind bei Angehörigen Schizophrener als amplitudenvermindert und/oder latenzverzögert beschrieben (Frangou et al. 1997). Die Suppression der akustisch evozierten P50 ist bei Angehörigen und bei Patienten vermindert (Siegel et al. 1984; Waldo et al. 1995). Auch die Inhibition des Startle-Blinkreflexes durch einen Vorreiz (Prepulse Inhibition - PPI, Braff et al. 1992) ist bei schizophrenen Patienten reduziert; dies gilt auch für Patienten mit schizotypischen Persönlichkeitsstörungen (Cadenhead et al. 1993).

Genutzte Fachinformationsdienste: MEDLINE (PubMed), PsycLit

Verwendete Literatur:

Braff DL, Grillon C, Geyer MA (1992) Gating and habituation of the startle reflex in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 49:206-15.

Buchanan RW, Heinrichs DW (1989) The Neurological Evaluation Scale (NES): a structured instrument for the assessment of neurological signs in schizophrenia. *Psychiatry Res* 27:335-50.

Cadenhead KS, Geyer MA, Braff DL (1993) Impaired startle prepulse inhibition and habituation in patients with schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry* 150:1862-7.

Cornblatt BA, Keilp JG (1994) Impaired attention, genetics, and the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr Bull* 20:31-46.

Crow TJ, Done DJ, Sacker A (1996) Cerebral lateralization is delayed in children who later develop schizophrenia. *Schizophr Res* 22:181-5.

Falkai P, Bogerts B, Schneider T, Greve B, Pfeiffer U, Pilz K, Gonsiorczyk C, Majtenyi C, Ovary I (1995) Disturbed planum temporale asymmetry in schizophrenia. A quantitative post-mortem study. *Schizophr Res* 14:161-76.

Fish B (1987) Infant predictors of the longitudinal course of schizophrenic development. *Schizophr Bull* 13:395-409.

Frangou S, Sharma T, Alarcon G, Sigmudsson T, Takei N, Binnie C, Murray RM (1997) The Maudsley Family Study, II: Endogenous event-related potentials in familial schizophrenia. *Schizophr Res* 23:45-53.

Franke P, Maier W, Hardt J, Hain C (1993) Cognitive functioning and anhedonia in subjects at risk for schizophrenia. *Schizophr Res* 10:77-84.

Jahn T, Cohen R, Hubmann W, Schröder J, Heidenreich T, Karr M, Köhler I, Mohr F, Niethammer R, Schlenker R (in press) A rating scale for the clinical assessment of subtle motor signs (SMS-Scale): Development and psychometric properties. *Psychiatry Res*.

Keefe RS, Silverman JM, Mohs RC, Siever LJ, Harvey PD, Friedman L, Roitman SE, DuPre RL, Smith CJ, Schmeidler J, Davis KL (1997) Eye tracking, attention, and schizotypal symptoms in nonpsychotic relatives of patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 54:169-76.

Kinney DK, Woods BT, Yurgelun-Todd D (1986) Neurologic abnormalities in schizophrenic patients and their families. II. Neurologic and psychiatric findings in relatives. *Arch Gen Psychiatry* 43:665-8.

Kremen WS, Seidman LJ, Pepple JR, Lyons MJ, Tsuang MT, Faraone SV (1994) Neuropsychological risk indicators for schizophrenia: a review of family studies. *Schizophr Bull* 20:103-19.

Maier W, Franke P, Hain C, Kopp B, Rist F (1992) Neuropsychological indicators of the vulnerability to schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 16:703-15.

McDowell J, Clementz B (1997) The effect of fixation condition manipulations on antisaccade performance in schizophrenia: studies of diagnostic specificity. *Exp Brain Res* 115:333-344.

Seidman L, Faraone S, Goldstein J, Goodman J, Kremen W, Matsuda G, Hoge E, Kennedy D, Makris N, Caviness V, Tsuang M (1997) Reduced subcortical brain volumes in nonpsychotic siblings of schizophrenic patients: a pilot Magnetic Resonance Imaging study. *Am J Med Genet* 74:507-514.

Sharma T, du Boulay G, Lewis S, Sigmundsson T, Gurling H, Murray R (1997) The Maudsley Family Study. I: Structural brain changes on magnetic resonance imaging in familial schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 21:1297-315.

Siegel C, Waldo M, Mizner G, Adler LE, Freedman R (1984) Deficits in sensory gating in schizophrenic patients and their relatives. Evidence obtained with auditory evoked responses. *Arch Gen Psychiatry* 41:607-12.

Waldo M, Myles-Worsley M, Madison A, Byerley W, Freedman R (1995) Sensory gating deficits in parents of schizophrenics. *Am J Med Genet* 60:506-11.

Walker E, Harvey P (1986) Positive and negative symptoms in schizophrenia: Attentional performance correlates. *Psychopathology* 19:294-302.

Wienecke A, Schultze-Lutter F, Steinmeyer EM, Klosterkötter J (1997) Abnormal subjective experiences and neuropsychological deficits in first-degree relatives of schizophrenics. *Schizophr Res* 24:49.

5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Es erfolgte eine intensive Kooperation innerhalb des KNS. Im Rahmen von Kongressen erfolgte reger Austausch mit anderen internationalen Arbeitsgruppen. Der Projektleiter ist inzwischen Mitglied des International Prodromal Research Network (T. Cannon, B. Cornblatt, USA), eine gemeinsame Daten-

auswertung mit US-amerikanischen Arbeitsgruppen im Hinblick auf die Prädiktion von Erkrankungen wurde für 2006 vereinbart.

II. Eingehende Darstellungen

1. Eingehende Darstellung des erzielten Ergebnisses

Die neuropsychologischen Variablen wurden anhand der Ergebnisse einer Faktorenanalyse zu vier Bereichen zusammen gefasst: (Verbales) Gedächtnis, (visomotorische) Geschwindigkeit, Arbeitsgedächtnis und Daueraufmerksamkeit (Vigilanz). Im Vergleich mit 48 gesunden Kontrollen, die in Bezug auf Alter, Geschlecht und IQ parallelisiert waren, wies eine Teilstichprobe von 72 Patienten mit frühen Prodromen und 54 mit späten Prodromen mäßige bis deutliche Defizite in den Bereichen Gedächtnis, Arbeitsgedächtnis und visomotorische Geschwindigkeit auf. Diese Defizite waren milder bei den frühen Prodromen, aber in den Bereichen Arbeitsgedächtnis und Geschwindigkeit dennoch signifikant, zahlreiche Patienten wiesen klinisch relevante Einschränkungen auf. Im Bereich Daueraufmerksamkeit zeigten sich die Patienten hingegen unbeeinträchtigt (s. Abbildung 1).

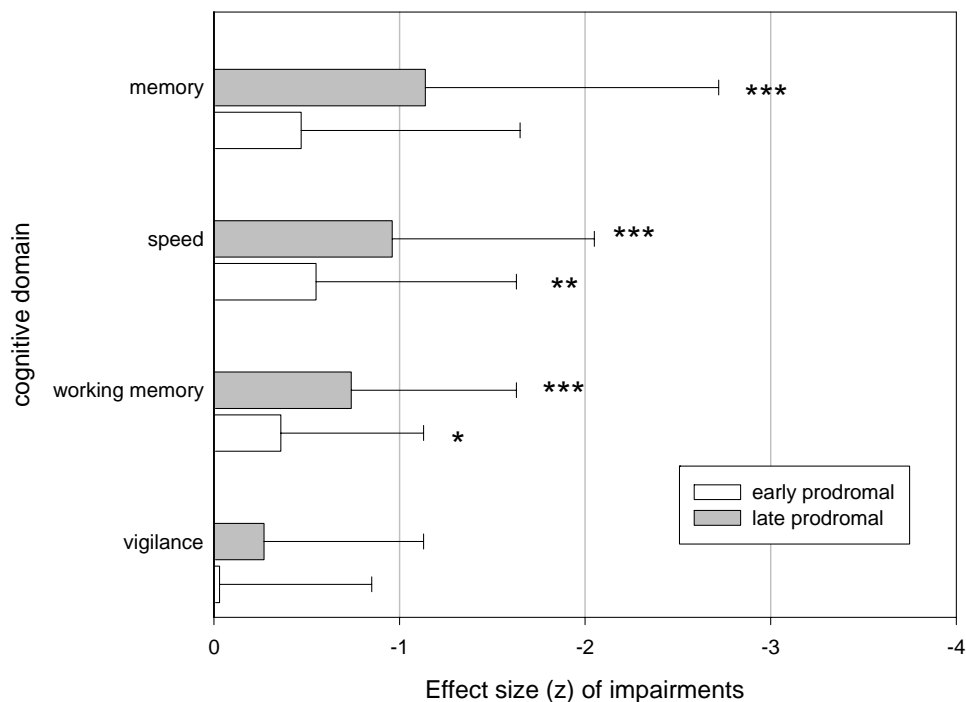


Abbildung 1: Kognitive Leistungsminderungen bei Patienten mit Prodromalsymptomen

Auch im Bereich der Neurophysiologie wurden bei einer ähnlichen Teilstichprobe von Prodromen und Kontrollen erste interessante Befunde gewonnen. Unter Verwendung einer auditorischen Oddball-Aufgabe wurde die P300 abgeleitet. Es zeigte sich, dass im frühen Prodromalstadium nur auf der linken temporalen Seite verminderte P300-Amplituden zu verzeichnen waren. Im späten Prodromalstadium war die P300 großflächiger reduziert mit einer zusätzlichen Akzentuierung der Reduktion bei links anterioren Elektroden. Die Analyse des Einflusses von Risikofaktoren auf die P300 zeigte, dass ein genetisches Risiko mit der Verminderung links temporaler P300-Amplituden einhergeht, während die frontale P300-Amplitude bei Personen, die bereits subsyndromale, kurze begrenzte psychotische Episoden hatten, besonders reduziert war. Die frontalen P300-Amplituden korrelierten negativ mit dem Ausmaß der Positivsymptomatik (PANSS) und den verbalen Gedächtnisdefiziten. Links temporale P300-Amplituden und links-rechts temporale Differenzen waren um so geringer, je größer die Arbeitsgedächtnisdefizite waren. Eine verringerte Mismatch Negativity (MMN) bei Patienten mit Prodromalsymptomatik war zu verzeichnen bei gegenüber Standardtönen verkürzten Tönen, nicht aber bei Tönen, die sich in der Tonhöhe von Standards unterschieden. Dieser Unterschied war bei beiden Prodromalstadien festzustellen.

Die Inhibition des Schreckreflexes aufgrund eines ankündigenden Vortones, die sog. Prepulse Inhibition (PPI) war bei Personen in frühen Prodromalstadien signifikant, bei Personen in späten Prodromalstadien tendenziell gemindert (s. Abbildung 2)

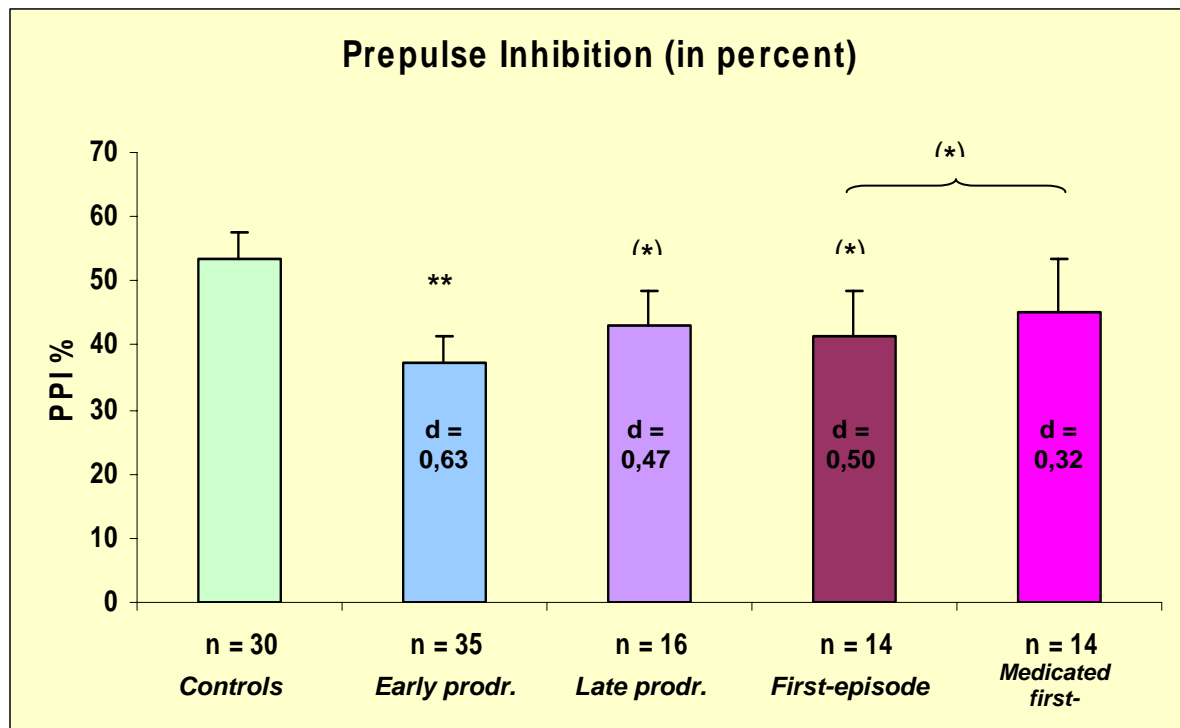


Abbildung 2: Mittlere akustische Prepulse Inhibition (* $p < .10$; ** $p < .01$)

Ein noch vorläufiger Vergleich zwischen Patienten, die während des Beobachtungsintervalls eine Psychose entwickelt hatten, und Patienten, deren psychopathologischer Zustand sich nicht verändert hatte, zeigte, dass in der Gruppe der frühen Prodrome Defizite im Bereich des Arbeitsgedächtnisses einen signifikanten prädiktiven Wert für die Vorhersage eines Übergangs hatten. Dieser Zusammenhang konnte in der Gruppe der späten Prodrome nicht gefunden werden. Eine v.a. frontal verminderte P300 war bei beiden Risikogruppen prädiktiv für spätere psychotische Erkrankungen.

2. Eingehende Darstellung des voraussichtlichen Nutzens, insbesondere der Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans

Grundsätzlich tragen die Ergebnisse zur Validität des Konstrukts prodromaler Stadien bei, die klinisch identifizierbar sind. Die bisherigen Analysen sprechen zudem für eine prädiktive Bedeutung einzelner Auffälligkeiten. Ob diese über das hinausgehen, was evtl. durch psychopathologische Prädiktoren vorhersagbar ist, muss durch bereits geplante logistische Regressionsanalysen gemeinsam mit Projekt 1.1.1 geklärt werden.

3. Eingehende Darstellung des während der Durchführung des Vorhabens dem ZE (Zuwendungsempfänger) bekanntgewordenen Fortschritts auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Die vor 8-10 Jahren begonnenen internationalen Projekte haben seit 2003 erste Ergebnisse mit kleineren Stichproben publiziert. Beschrieben wurde ein nur tendenziell schlechteres visuelles Arbeitsgedächtnis bei "Ultra-High-Risk-Patienten" (Melbourne-Studie, Wood et al. 2003, Psychol. Med.), im Vergleich zu Normwerten tendenziell schlechtere neuropsychologische Leistungen bei diesen Pro-

banden (Yale-Studie, Hawkins et al. 2004, Schizophr. Res.) und mäßiggradig bis deutlich beeinträchtigte Leistungen bei Ultra-High-Risk Patienten, die aber nur teilweise für spätere Psychosen prädiktiv waren (Melbourne-Studie, Brewer et al. 2005, Am. J. Psychiatry). Keine andere Studie untersuchte Patienten mit frühen Prodromen (entsprechend der KNS-Definition).

4. Eingehende Darstellung der erfolgten oder geplanten Veröffentlichungen des Ergebnisses

Die oben genannten Ergebnisse wurden auf mehreren nationalen und internationalen Konferenzen vorgestellt und als Abstracts publiziert, mehrere Manuskripte sind eingereicht und befinden sich in Arbeit:

Wagner, M., Frommann, I., Schröder, C., Matuschek, E., Pukrop, R. (2002) Neurocognitive performance in presumed prodromal stages of schizophrenia. *Schizophrenia Research* 53 (3, Supplement): 35-36.

Wagner, M., Frommann, I., Schröder, C., Matuschek, E., Pukrop, R. (2002) Biological basis for risk of illness. *World Journal of Biological Psychiatry* 3, Supplement 1: 5.

Wagner, M., Frommann, I., Brinkmeyer, J., Wölwer, W., Schröder, A., Matuschek, E., Pukrop, R. (2002) Neuropsychological deficits in presumably prodromal subjects. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 252, Supplement 1, I/2.

Wagner, M., Brinkmeyer, J., Brockhaus, A., Decker, P., Frommann, I., Matuschek, E., Pukrop, R., Ruhrmann, S., Schröder, A., Streit, M., Wölwer, W. (2002) Neuropsychologische und neurophysiologische Normabweichungen bei prodromalen Patienten. *Der Nervenarzt*, 73, Supplement 1, S8.

Wagner, M., Brinkmeyer, J., Brockhaus-Dumke, A., Decker, P., Frommann, I., Matuschek, E., Pukrop, R., Ruhrmann, S., Schröder, A., Streit, M., Wölwer, W. (2003) Neuropsychologische Risikoindikatoren bei Patienten mit schizophrenen Prodromalsymptomen. *Der Nervenarzt*, 74, Supplement 2, S178.

Wagner, M., Bechdolf, A., Brinkmeyer, J., Decker, P., Frommann, I., Klosterkötter, J., Maier, W., Pukrop, R., Ruhrmann, Wölwer, W. (2004) Neurocognitive deficits in early and late prodromal stages of schizophrenia. *Schizophrenia Research* 70, Supplement 1, 50.

Plitzko, E., Frommann, I., Wölwer, W., Brinkmeyer, J., Brockhaus, A., Ruhrmann, S., Wagner, M. (2004) P300 and mismatch negativity in presumed prodromal stages of psychosis. *Journal of Psychophysiology* 18 (4): 239-240.

Wagner, M., Brinkmeyer, J., Brockhaus-Dumke, A., Decker, P., Frommann, I., Matuschek, E., Plitzko, E., Pukrop, R., Ruhrmann, Wölwer, W. (2004) Zum Stellenwert neuropsychologischer und neurophysiologischer Paradigmen in der Frühdiagnostik psychischer Erkrankungen. *Der Nervenarzt*, Supplement 2, 2004, S60.

Wagner, M.; J. Brinkmeyer, W. Gaebel, W. Wölwer, R. Pukrop, J. Klosterkötter, W. Maier, I. Frommann (submitted) Neurocognitive deficits of subjects in presumed early and late prodromal stages of schizophrenia: findings from German Research Network on Schizophrenia

Weitere Manuskripte sind zu folgenden Themen in Bearbeitung:

- P300 bei Prodrompatienten (Frommann et al.)
- Startle Reactivity bei Prodrompatienten und Schizophrenen (Quednow et al.)
- Prädiktive Bedeutung kognitiver Veränderungen (Wagner et al.)
- Okulographische Parameter bei Prodrompatienten
- Mismatch Negativity bei Prodrompatienten

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN	-/-	2. Berichtsart	Abschlussbericht der zweiten Förderphase
3a. Titel des Berichts Projektnummer und Titel	Kompetenznetz Schizophrenie 1.1.2 Entwicklung und Evaluation von psychologischen Frühinterventionsstrategien bei Risikopersonen mit psychosefernen Prodromen		
3b. Titel der Publikation	-/-		
4a. Autoren des Berichts (Name, Vorname(n)) Bechdorf, Andreas; Wagner, Michael; Klosterkötter, Joachim	5. Abschlussdatum des Vorhabens 30.06.2005		
4b. Autoren der Publikation (Name, Vorname(n))	-/-		6. Veröffentlichungsdatum
			-/-
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse) Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität zu Köln, Kerpener Str. 62, D-50924 Köln Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Bonn, Sigmund-Freud-Straße 25, D-53105 Bonn Psychiatrische Klinik der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, Rheinische Kliniken Düsseldorf, Bergische Landstr. 2, D-40629 Düsseldorf Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der München, Nußbaumstr.7, D-80336 München	9. Ber. Nr. Durchführende Institution		-/-
	10. Förderkennzeichen *)		01 GI 0235
	11a. Seitenzahl Bericht		-/-
	11b. Seitenzahl Publikation		-/-
13. Fördernde Institution (Name, Adresse) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) D- 53170 Bonn	12. Literaturangaben		-/-
	14. Tabellen		-/-
	15. Abbildungen		-/-
16. Zusätzliche Angaben	-/-		
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum)	-/-		
18. Kurzfassung	<p>Erste randomisiert-kontrollierte Studien (RKS) konnten zeigen, dass kognitive Verhaltenstherapie (KVT) oder KVT mit dem atypischen Neuroleptikum Risperidon kombiniert bei Personen im psychosenahen Prodrom, welche durch unterschwellige psychotische Symptome charakterisiert sind (für Definition s. KNS Projekt 1.1.3), das Auftreten von psychotischen Erstmanifestationen verzögern oder verhindern können. Obwohl die Ausprägungen der Symptome, der psychosozialen Behinderung und der neuropsychologischen Defizite bei Risikopersonen im psychosefernen Prodrom, welche primär unter selbst wahrgenommenen neuropsychologischen Defiziten (Basissymptome) leiden, noch deutlich geringer sind und eine Intervention in diesem Stadium besonders erfolgsversprechend wäre, liegen bisher noch keine Behandlungskonzepte für diese Population vor. Auf Grund dieser Befundlage entwickelten wir erstmals weltweit eine KVT-Intervention für Risikopersonen mit psychosefernen Prodromen. Die Effektivität dieser Behandlung wurde über 12 Monate mit der von supportiver Therapie (ST) in einer RKS verglichen. 128 Personen im psychosefernen Prodrom wurden randomisiert. Nach 12 Monaten waren die Übergangsraten in das psychosenahe Prodrom ($\chi^2 = 5.062$, $p=0.024$), die Psychose ($\chi^2 = 5.142$, $p=0.023$) und die schizophreniforme/schizophrene Störung ($\chi^2 = 7.735$, $p=0.005$) in der KVT Gruppe statistisch signifikant kleiner als in der ST Gruppe. Hieraus kann man schlussfolgern, dass KVT bei Personen im psychosefernen Prodrom das Auftreten von psychotischen Ersterkrankungen verhindern (oder zumindest verzögern) kann, welches bedeutsame klinische und ökonomische Konsequenzen hat.</p>		
19. Schlagwörter	Schizophrenie – Prodrom – Frühintervention – Kognitive Verhaltenstherapie		
20. Verlag	-/-	21. Preis	-/-

*) Auf das Förderkennzeichen des BMBF soll auch in der Veröffentlichung hingewiesen werden.

Document Control Sheet

1. ISBN or ISSN	-/-	2. Type of Report	Final Report of the Second Funding Period
3a. Report Title		German Research Network on Schizophrenia	
Project Number and Title		1.1.2 Psychological Intervention for Persons in the Early Initial Prodromal State	
3b. Title of Publication			
-/-			
4a. Author(s) of the Report (Family Name, First Name(s))		5. End of Project	
Bechdorf, Andreas; Wagner, Michael; Klosterkötter, Joachim		30/06/2005	
4b. Author(s) of the Publication (Family Name, First Name(s))		6. Publication Date	
-/-		-/-	
7. Form of Publication		-/-	
8. Performing Organization(s) (Name, Address)		9. Originator's Report No.	
Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Cologne, Joseph-Stelzmann-Str. 9, D-0924 Cologne		-/-	
Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Bonn, Sigmund-Freud-Str. 25, D-53105 Bonn		10. Reference No.	
Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Dusseldorf, Bergische Landstr. 2, D-40629 Düsseldorf		01 GI 0235	
Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Munich, Nussbaumstr.7, D-80336 München		11a. No. of Pages Report	
		-/-	
13. Sponsoring Agency (Name, Address)		11b. No. of Pages Publication	
Federal Ministry of Education and Research (FMER)		-/-	
D- 53170 Bonn		12. No. of References	
		-/-	
14. No. of Tables		-/-	
15. No. of Figures		-/-	
16. Supplementary Notes			
-/-			
17. Presented at (Title, Place, Date)			
-/-			
18. Abstract			
<p>First randomized controlled trials (RCTs) indicated that cognitive behavioral therapy (CBT) or CBT and risperidone combined delay the onset of psychosis in people in a late initial prodromal state (LIPS) identified by sub-threshold levels of positive symptoms (see GRNS project 1.1.3 for definition). Although symptom levels, disability and neurobiological changes are less severe in patients identified in an early initial prodromal state of psychosis (EIPS) primarily by self-experienced cognitive thought and perception deficits (basic symptoms) and thus interventions in this state might be especially effective, no interventions in EIPS subjects are available. As a consequence, for the first time worldwide, we developed a CBT for persons at risk for psychosis in the EIPS. The efficacy of 12 months CBT in EIPS was evaluated in a RCT using 12 months supportive therapy (ST) as the control condition. 128 persons in the EIPS were randomized in the RCT. After 12 months transitions to LIPS ($\chi^2 = 5.062, p=0.024$), psychosis ($\chi^2 = 5.142, p=0.023$) and schizophrenia ($\chi^2 = 7.735, p=0.005$) were statistically significantly lower in the CBT group than in the ST group. From these findings we concluded that CBT prevents (or at least delays) progression to psychosis in EIPS subjects, which could be of considerable clinical and economical importance.</p>			
19. Keywords			
Schizophrenia, Prodrome, Early Intervention, Cognitive-behavioural Therapy			
20. Publisher		21. Price	
-/-		-/-	

Schlussbericht für den Zeitraum 01.07.2003 – 30.06.2005

Förderkennzeichen: 01 GI 0235

Vorhaben: Kompetenznetz Schizophrenie

Projekt: 1.1.2 Entwicklung und Evaluation von psychologischen Frühinterventionen bei Risikopersonen mit psychosefernen Prodromen

Leitung: Dr. A. Bechdorf, Köln; PD Dr. M. Wagner, Bonn;
Prof. Dr. J. Klosterkötter, Köln

I. Kurzdarstellungen

1. Aufgabenstellung

Eine Reihe von Erkenntnissen hat, in den letzten Jahren dazu beigetragen, dass eine Frühintervention bei schizophrenen Erkrankungen vor dem Auftreten erster psychotischer Symptome, begründet und aussichtsreich erscheint. Im Einzelnen sind hier folgende Befunde zu nennen:

- Ersten schizophrenen Episoden gehen in der Mehrzahl der Fälle durchschnittlich 5.3 Jahre lange initiale Prodromalphasen voraus.
- Vor dem Auftreten erster produktiv psychotischer Symptome kommt es zu einem massiven Einbruch der sozialen Leistungsfähigkeit insbesondere hinsichtlich fester Partnerschaften, des Beschäftigungsverhältnisses, Führen des eigenen Haushalts.
- Die Dauer der unbehandelten ersten psychotischen Episode korreliert mit einer Reihe ungünstiger Verlaufscharakteristika, wie verzögerter und unvollständiger Remission, längerer stationärer Behandlungsbedürftigkeit, einer geringen Compliance, erhöhtem Substanzmissbrauch und höheren Behandlungs- und Folgekosten.
- Es gibt erste Hinweise auf mögliche zerebrale pathophysiologische Veränderungen in der Frühphase der Schizophrenie.
- Risikokriterien wurden etabliert, die eine Prädiktion einer psychotischen Episode in etwa 35-54 % der Fälle innerhalb von 12 Monaten und von 70 % im Verlaufe von 4.5 Jahren ermöglichen.
- Es wurden kognitiv-verhaltenstherapeutische Interventionen für schizophrene Positivsymptomatik entwickelt mit viel versprechenden Ergebnissen.
- Atypische Antipsychotika stehen zur Verfügung, die ein günstigeres Nebenwirkungsprofil und ein besseres Nutzen-Risiko-Verhältnis zeigen als konventionelle Antipsychotika und sich in bestimmten Fällen auch bei Risikopersonen anwenden lassen.

Mit der Intervention vor psychotischen Erstmanifestationen könnten eine Reihe von Vorteilen einhergehen:

- Psychotische Ersterkrankungen könnten verhindert und die Inzidenz von Psychosen reduziert werden.
- Psychotische Ersterkrankungen könnten abgeschwächt werden. Abgeschwächte psychotische Symptome sind leichter behandelbar, dadurch könnten stationäre Behandlungen oder andere negative Folgen von voll ausgeprägten psychotischen Krankheitsbildern vermieden werden.
- Das Auftreten der psychotischen Ersterkrankung könnte verzögert werden. Die Betroffenen könnten längere Zeit in relativer Gesundheit verbringen, was neben den subjektiven Vorteilen eine erhebliche Kostenreduktion in der Gesundheitsversorgung nach sich ziehen könnte.
- Neurobiologische Veränderungen, die um die psychotische Erstmanifestation einsetzen, könnten verhindert oder reduziert werden.

Auf Grund dieser Befundlage arbeiteten zum Zeitpunkt der Antragstellung verschiedene Arbeitsgruppen an Interventionen, die im Vorfeld psychotischer Erstmanifestationen zum Einsatz kommen könnten. Eine erste kontrollierte, randomisierte Pilotstudie (McGorry et al., 2002) konnte laut ersten Kon-

gresspräsentationen zeigen, dass kognitiv-verhaltenstherapeutische (KVT) Strategien mit niedrigdosierter Risperidongabe kombiniert bei überwiegend *psychosenah* eingeschätzten Hochrisikopersonen das Auftreten psychotischer Episoden gegenüber einer Kontrollpopulation senken können. Unter den Begriff „psychosenaher Prodromalstadium“ wurden hier kurze, innerhalb einer Woche spontan remittierte Positivsymptomatik oder abgeschwächte Positivsymptome wie Argwohn, paranoide Vorstellungen und Beziehungsideen gefasst, die unbehandelt in ca. 35% der Fälle innerhalb eines Jahres in eine psychotische Episode übergehen (vergleiche auch TP 1.1.3).

Erstmals weltweit sollte nun in dem vorliegenden Projekt eine ambulante, manualisierte, psychologische Intervention für *psychoseferne* Prodromalpatienten entwickelt und in einer kontrollierten, randomisierten Studie evaluiert werden. Unter der Annahme, dass eine frühe Intervention die Symptomprogression zur manifesten Schizophrenie verzögern oder verhindern kann, ist von einer frühzeitigen Behandlung einer psychosefernen Symptomatik eine besondere Wirksamkeit zu erwarten. Unter einem „psychosefernen Prodrom“ ist eine Risikokonstellation zu verstehen, welche im Vergleich zum psychosenahen Prodrom eine geringere Übergangswahrscheinlichkeit in die psychotische Episode erwarten lässt. Zur Definition eines psychosefernen Prodromalstadiums wurde auf die Ergebnisse einer prospektiven Verlaufsuntersuchung bei Risikopersonen für eine schizophrene Ersterkrankung und empirisch gut belegte Risikofaktoren zurückgegriffen. Als psychosefern werden Patienten beurteilt, die über selbst wahrgenommene neuropsychologische Defizite berichten, die in über 70% der Fälle nach durchschnittlich 5,6 Jahren in eine psychotische Erstmanifestation einmündeten. Darüber hinaus werden Personen, welche bei vorbestehendem genetischem oder obstetrischem Risiko einen deutlichen Einbruch im Leistungs- und sozialen Funktionsniveau erleben, als psychosefern eingeschätzt.

2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde

Das Projekt wurde im Rahmen des Kompetenznetzes Schizophrenie mit BMBF-Förderung für vier 0,5 BAT IIa – Stellen multizentrisch über einen Zeitraum von insgesamt 5.5 Jahren durchgeführt, wobei 6 Monate durch eine kostenneutrale Verlängerung auf Basis der BMBF-Mittel realisiert werden konnten. Die Durchführung der Studie erforderte darüber hinaus erheblichen Einsatz von zusätzlichen personellen und materiellen Ressourcen der beteiligten Kliniken.

3. Planung und Ablauf des Vorhabens

3.a Entwicklung einer psychologischen Frühinterventionen bei Risikopersonen mit psychosefernen Prodromen

Unter Federführung von M. Hambrecht, A. B., M. W. und J.K. sollte zunächst eine spezifische Intervention für Risikopersonen im psychosefernen Prodrom konzipiert werden. Empirisch gesicherte wirksame psychologische Interventionen bei erst- oder rezidivierend erkrankten Schizophrenen und bei Patienten mit Angst- oder Depressionssymptomatik wurden systematisch gereviewt und es wurde eine spezifisch auf die Bedürfnisse und Ziele der Risikopersonen im psychosefernen Prodrom multimodale KVT Intervention entwickelt. Die Intervention wurde manualisiert und an allen vier RCT - Standorten über Trainingsworkshops implementiert und supervidiert.

3.b Evaluation einer psychologischen Frühinterventionen bei Risikopersonen mit psychosefernen Prodromen

In einem zweiten Schritt sollte die neu entwickelte Intervention in einer zweiarmigen, kontrollierten, randomisierten, offenen, multizentrische Parallelgruppenstudie (RCT) evaluiert werden. Die Rekrutierungsdauer betrug 3 Jahre, die Behandlungsphase 12 Monate, das Gesamt-Follow-up 24 Monate (36 Monate für Subgruppe).

Die **Einschlusskriterien** für den RCT lauteten:

Alter zwischen 15 und 36 Jahren, schriftliches Einverständnis der Patienten (bzw. der Eltern bei Patienten jünger als 18 Jahre).

1. Prädiktive Basissymptome:

(mindestens eines während der letzten drei Monate mehrmals wöchentlich):

- Gedankeninterferenzen, -drängen, -jagen, -blockierung
- Zwangähnliches Perseverieren
- Störung der rezeptiven Sprache
- Störung der Diskrimination von Vorstellung und Wahrnehmungen
- Eigenbeziehungstendenz
- Derealisation
- Optische Wahrnehmungsstörungen
- Akustische Wahrnehmungsstörungen

oder

2. Deutlicher Einbruch im Leistungs- und Funktionsniveau bei vorbestehendem Risiko:

Reduktion des Global Assessment of Functioning Scores (nach DSM IV) um mindestens 30 Punkte über mindestens einen Monat

und

mindestens einen der folgenden Risikofaktoren: Psychose aus dem schizophrenen Formenkreis bei Blutsverwandten 1. Grades oder Geburtskomplikationen beim Betroffenen.

Als **Übergangskriterien (Abbruchkriterien)** wurden definiert:

1. Psychosenahes Prodrom (siehe Einschlusskriterien PV 1 1.1.3) **oder/und** 2. Psychose (Mehr als sechs Tage Wahn, Halluzinationen, Formale Denkstörung PANSS ≥ 4 , Kurze psychotische, wahnhaft-schizophreniforme, schizophrene, schizoaffektive Störung, affektive Störung mit psychotischen Symptomen nach DSM IV) **oder/und** 3. Schizophreniforme/schizophrene Störung (nach DSM IV).

Die neu entwickelte Intervention sollte im Rahmen des RCTs mit einer aktiven Minimalintervention „Clinical Management“ verglichen werden. Rational für eine aktive Kontrollbedingung war, dass es sich bei den Risikopersonen um eine klinisch symptomatische Hilfe suchende Population handelt, welche aus ethischen Gründen eine supportive Betreuung benötigt. Außerdem erschien ein als hilfreich erlebtes Minimalangebot für Kontrollprobanden notwendig um die Studie auch für Kontrollpersonen ausreichend attraktiv zu machen, welche eine ausreichend langes Follow-up ermöglicht. Im Verlauf der Intervention stellt sich heraus, dass das Hilfesuchverhalten der Kontrollprobanden so stark war, dass einfaches klinisches Management nicht ausreichte, so dass die Kontrollintervention im Weiteren als „Supportive Therapie“ (ST bzw. SC) konzeptioniert und angeboten wurde.

Tabelle 1: Erhebungsinstrumente und -zeitpunkte

Instrumente	Monat 0	Monat 12		Monat 24
ERiraos	x	x		x
PANSS	x	x		x
MADRS	x	x		x
SPAI	x	x		x
GAF-M	x	x		x
SKID I	x	x		x
SKID II	x	x		x
Chapman-Scales	x	x		x
IRAOS I-IV	x	x		x
STEP			monatlich	
MEL	x	x		x
FEF	x	x		x
SAS II	x	x		x
SCL-90	x	x		x
SVF 120	x	x		x
FKK	x	x		x
MSLQ	x	x		x

Im RCT wurden bei jedem Patientenkontakt die Abbruch/Übergangskriterien geprüft. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die darüber hinaus verwendeten Erhebungsinstrumente und Erhebungszeitpunkte.

4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde, insbesondere

- **Angabe bekannter Konstruktionen, Verfahren und Schutzrecht, die für die Durchführung des Vorhabens benutzt wurden,**
 - **Angabe der verwendeten Fachliteratur sowie der benutzten Informations- und Dokumentationsdienste**
-

Zum Zeitpunkt der Planung gab es weltweit noch kein publizierten RCT dieser Art. Hinweise zu Interventionsstudie bei Personen mit erhöhtem Psychoseerisiko konnten aus Kongressberichten von und persönlichen Kontakten mit P. McGorry und Mitarbeitern entnommen werden. Zur Konzeption der KVT Intervention wurde auf MEDLINE, die Cochrane-Database und eigene Vorarbeiten (Bechdorf et al., 2004, 2005) zurückgegriffen.

5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Es konnten Synergieeffekte bei der Bearbeitung der wissenschaftlichen Fragestellungen durch Vernetzung mit zusätzlich geförderten internationalen Projekten erreicht werden. Eine Replikation der Projekte 1.1.1, 1.1.2, 1.1.3 in Israel wird vom BMBF seit Januar 2001 mit 0.8 Mio. Euro gefördert (DIP C 1.2). Eine internationale prospektive Studie „European Prediction of Psychosis Study – EPOS“, koordiniert vom Kölner Zentrum, mit ähnlichen Einschlusskriterien wie die Teilprojekte 1.1.2 und 1.1.3, wird von der EU seit Dezember 2001 mit 1.8 Mio. Euro gefördert (QLG4-2001-01081).

Es fand ein enger Austausch mit allen Arbeitsgruppen statt, die weltweit an RCTs zur Psychotherapieevaluation bei Personen mit erhöhtem Psychoseerisiko arbeiten (P. D. McGorry, Melbourne, Australien; A. P. Morrison, Manchester, UK; J. Addington, Toronto, Canada) Hieraus ging eine gemeinsame konzeptionelle Publikation hervor (Bechdorf et al., in press) und der Gruppentherapieansatz des Projektes wurde in einem Behandlungshandbuch für Personen mit erhöhtem Psychoseerisiko eingehend dargestellt (Bechdorf et al., 2006).

Innerhalb des Kompetenznetzes wurde mit allen Projekten des Teilverbundes I eng kooperiert: Die Rekrutierung wurde zusammen mit TP 1.1.3 koordiniert, vom TP 1.1.1 wurde das ERraos als Verlaufsinstrument für prodromale Symptomatik übernommen. Die TP 1.1.1.1 und 1.1.31. sowie das Projekt 3.2 führten ihre Untersuchungen basierend auf den Rekrutierungen von 1.1.2 und 1.1.3 durch. Darüber hinaus wurde in Bezug auf die Öffentlichkeitsarbeit mit dem Teilprojekt 4.2.1 zusammengearbeitet. Aus dem PV 2 wurde mit dem dortigen psychologischen Interventionsprojekt 2.2.2.3 inhaltlich zusammengearbeitet und Synergieeffekte fanden sich mit dem PV 2 insbesondere bezüglich der Rekrutierungsbemühungen mit den Projekten aus 2.1.

II. Eingehende Darstellungen

1. Eingehende Darstellung des erzielten Ergebnisses

1.a Entwicklung einer psychologischen Frühinterventionen bei Risikopersonen mit psychotischen Prodrömen

Es wurde eine multimodale KVT Intervention für Risikopersonen im psychotischen Prodrömen entwickelt (Tab. 2).

Grundprinzipien der Intervention sind eine wohlwollend unterstützende Grundhaltung, eine Orientierung an den Erwartungen, Zielen und aktuellen Symptomen der Patienten, die positive Formulierung von Therapiezielen, ein Ressourcen orientiertes und stadienabhängiges Vorgehen sowie eine besondere Berücksichtigung des in der Regel jungen Erwachsenenalters der Patienten. Den konzeptionellen Rahmen der Behandlung bildet das Vulnerabilitäts-Stress-Bewältigungsmodell schizophrener Episoden. Dementsprechend wird eine Verminderung der Stressoren und der Stressreaktivität, sowie eine Förderung der Bewältigungsressourcen angestrebt.

Die Ziele dieses etwa ein Jahr andauernden, multimodalen Frühinterventionsprogramms liegen in der Besserung der aktuellen Beschwerden und Symptome der Patienten, der Entwicklung eines positiven Selbstkonzepts, der Vermeidung von sozialem Abstieg und Behinderung sowie der Verzögerung, wenn möglich der Verhinderung des Auftretens psychotischer Symptome.

Die Intervention ist auf 132 Seiten (+ 62 Seiten Materialien) manualisiert und wurde an allen vier Standorten über Trainingsworkshops implementiert und supervidiert.

Tabelle 2: Multimodale KVT Intervention

Module	Inhalte
Einzeltherapie ca. 25 Sitzungen	Psychoedukation
	individualisiertes Belastungs- und Symptommanagement
	Krisenmanagement
Gruppentherapie ca. 15 Sitzungen in geschlossener Gruppe mit 4-8 Teilnehmern	Aufbau positiver Aktivitäten Erlernen euthymer Strategien Soziales Wahrnehmungs- und Kompetenztraining Problemlösetraining
Kognitives Training 12 Sitzungen	Computergestütztes Konzentrations-, Aufmerksamkeits- und Gedächtnistraining
Angehörigenberatung (fakultativ) 3 Sitzungen	Psychoedukative Multifamilienberatung

1.b Evaluation einer psychologischen Frühinterventionen bei Risikopersonen mit psychotischen Prodrömen

Vom Beginn der Förderung bis zum Ende der Rekrutierung im Januar 2004 wurden zusammen mit dem Projekt PV1-1.1.3 ca. 1600 Personen auf das Vorliegen von psychotischen Prodrömen untersucht. Hierbei wurden 232 potentielle Studienteilnehmer identifiziert. Mit n=128 wurde der hohe Prozentsatz von 57.4 % der möglichen Teilnehmer in die beiden Behandlungsarme des RCTs (KVT vs. ST) randomisiert.

Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die Charakteristika der randomisierten Patienten. Der überwiegende Teil der Teilnehmer waren junge Männer ohne Partnerschaft, die in Ausbildung befindlich waren und unabhängig von der Primärfamilie lebten. Fast alle Teilnehmer litten unter mindestens einem psychotischen Basissymptom. Der Erfolg der Randomisierung wurde durch die Abwesenheit von statistischen Unterschieden bezüglich der Stichprobencharakteristika zwischen der KVT- und der ST - Gruppe bestätigt.

Table 3: Sample characteristics (n=128)

	Cognitive behavioral therapy (CBT, n=63)	Supportive counseling (SC, n=65)	Test statistics and significance
Age, years [mean(sd)]	25.2 (5.4)	26.8 (6.2)	T=1.541, p=0.126
Male [n (%)]	39 (61.9)	42 (64.6)	$\chi^2=0.101$, p=0.750
Met BS* criteria [n (%)]	63 (98.4)	59 (93.7)	$\chi^2=1.923$, p=0.165
Met R/DF** criteria [n (%)]	14 (22.2)	21(32.8)	$\chi^2=1.784$, p=0.182
Marital status [n (%)]			
Married, Cohabitation	28 (44.4)	23 (35.9)	$\chi^2=0.956$, p=0.328
Living alone, Divorced	35 (55.6)	42 (64.1)	
Employment status [n (%)]			
full/part time	11 (17.5)	16 (25.0)	$\chi^2=5.747$, p=0.125
student/ training	34 (54.0)	27 (42.2)	
unemployed	9 (14.3)	2 (3.1)	
Housing status [n (%)]			
independent	40 (63.5)	49 (76.6)	$\chi^2=1.221$, p=0.311
primary family	18 (28.6)	15 (23.4)	

* BS: Basic symptoms, for definitions see 3b 1; ** R/F: Risk and decreased functioning, for definitions see 3b

Nach der Randomisierung nahmen 2 Patienten der KVT- und ein Patient der ST-Bedingung an keiner Interventionssitzung teil. 41 Patienten (67.1 %) absolvierten mehr als die Hälfte der KVT-Sitzungen und 42 (64.6 %) mehr als die Hälfte der ST-Intervention. Nach 12 Monaten konnten 53 der 63 KVT-Patienten (84.1 %) und 59 der 65 ST-Patienten (90.8 %) nachuntersucht werden. Der Unterschied in den Lost-to-follow-up- Raten zwischen KVT und ST war nicht signifikant ($X^2=1.290$, p=0.259).

Die Übergangsraten nach 12 Monaten in das psychosenahem Prodrom, die Psychose oder die schizophrene Störung waren in der KVT-Gruppe signifikant günstiger als bei den mit ST behandelten Patienten (s. Tab. 4).

Table 4: Rates of transitions for cognitive behavioral therapy (CBT) and supportive counseling (SC) according to the respective transition criteria at 12-month follow-up (n=112)

Übergangskriterien	KVT (n=53) [n, %]	ST (n=59) [n, %]	χ^2 - Test [χ^2 , p-value]
Psychosenahes Podrom ¹	3 (5.7)	11 (18.6)	4.31, 0.038
Psychose ²	1 (1.9)	8 (13.6)	5.15, 0.023
Schizophrenie/ schizophreniforme Störung ³	0 (0.0)	8 (13.6)	7.74, 0.005

¹ Definition s. TP 1.1.3,

² probable DSM-IV psychotic diagnosis (schizophrenia/schizophreniform, major depression with psychotic features, bipolar disorder with psychotic features, delusional disorder, brief psychotic disorder, brief psychotic disorder NOS) at 12 months follow-up

³ probable DSM-IV diagnosis at 12 months follow-up

Die Survivalkurve für Übergänge in psychosenahem Prodrome, Psychosen oder schizophrene Störungen kombiniert war ebenfalls für die KVT- signifikant günstiger als für die ST-Gruppe (log rank test $X^2=4.60$, p=0.032, s. Abb. 1).

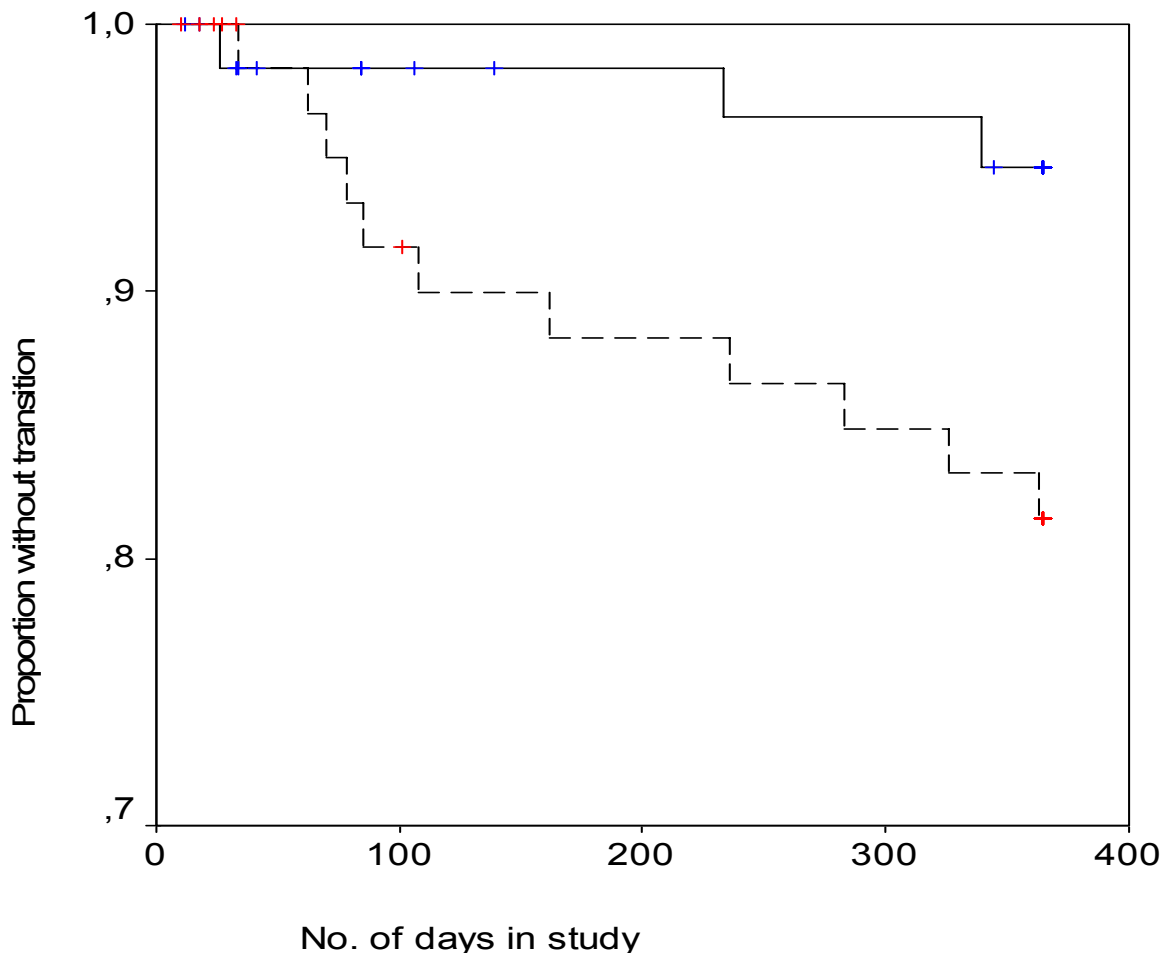


Abbildung 1: Patienten ohne Übergang in psychosenahe Prodrome, Psychosen oder schizophrene Störungen in KVT (n=63) und ST (n=65) bis 12 Monate nach Studieneinschluss

Die ANOVAS für Prodromalsymptome (BS), allgemeine Psychopathologie (PANSS), Depressive Symptomatik (MADRS) und soziales Funktionsniveau (GAF) zeigten in beiden Gruppen ähnliche Verläufe. Nach 12 Monaten waren beide Gruppen signifikant verbessert (BS, PANSS Positiv, PANSS Negativ, PANSS General, MADRS, GAF: je $p < 0.001$) ohne dass sich signifikante Zwischengruppeneffekte einstellten (keine signifikanten Behandlungsguppe x Zeit Interaktionen).

Zusammenfassend lässt sich also feststellen, dass eine multimodale KVT bei einer als psychosefern eingeschätzten Risikopopulation bezogen auf das 12-Monatsintervall nach Einschluss psychosepräventiv wirkt. Dieser Befund könnte große gesundheitsökonomische und volkswirtschaftliche Konsequenzen haben.

2. Eingehende Darstellung des voraussichtlichen Nutzens, insbesondere der Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen erstmals, dass die Reduktion der Psychoseinzidenz schon in einem Stadium der Erkrankung möglich ist, in dem noch nicht psychoseähnliche Symptome (wie im psychosenahen Stadium) auftreten. Dieses Ergebnis hat relevante gesundheitsökonomische und volkswirtschaftliche Konsequenzen, rechtfertigt es doch den systematischen Einsatz dieser Strategie im Gesundheitssystem. Letzteres insbesondere, da die Nutzen/Risiko-Abwägung für KVT besonders günstig ausfällt. Die Gefahr unerwünschter Begleitumstände ist bei einer psychotherapeutischen Frühintervention gering, außerdem wird diese Behandlungsform von den Betroffenen leichter akzeptiert und weniger stigmatisierend erlebt als z. B. eine medikamentöse Prävention. Die Betroffenen

suchen in den Früherkennungszentren Hilfe aufgrund ernstzunehmender Beschwerden sowie möglichen komorbiden Krankheitsbildern wie Depressionen, Angststörungen oder auch Substanzmissbrauch. Diese können so frühzeitig erkannt und wirkungsvoll auch im falschpositiven Fall mittels KVT behandelt werden.

Eine weitere methodische Absicherung der KVT Strategie sollte durch eine Placebo- und Antipsychotika kontrollierte Studie mit blinden Ratern erfolgen. Eine solche wurde bereits im Rahmen der Sonderausschreibung „Klinische Studien“ bei der DFG eingereicht und wird in Revision 2006 erneut zur Begutachtung vorgelegt (KL...).

3. Eingehende Darstellung des während der Durchführung des Vorhabens dem ZE (Zuwendungsempfänger) bekannt gewordenen Fortschritts auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Das vorliegende Projekt ist weiterhin weltweit das erste, welches Personen mit psychosefernen Prodromen, in denen Neuroleptika (noch) nicht indiziert sind, ein psychologisches Interventionsprogramm anbietet, dieses systematisch zur Anwendung bringt und es prospektiv, kontrolliert und randomisiert evaluiert. Deshalb haben sich keine Veränderungen der wissenschaftlichen Anschlussfähigkeit ergeben.

4. Eingehende Darstellung der erfolgten oder geplanten Veröffentlichungen des Ergebnisses

Zur Generalisierung der Erkenntnisse des Projektes in die psychiatrisch-psychotherapeutische Praxis, werden Fortbildungsworkshops zur psychologische Frühintervention bei Personen mit psychosefernen Prodromen auf der jährliche Fachtagung der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie (DGPPN) für interessierte Psychiater und Psychotherapeuten angeboten. Darüber hinaus gab es Workshops und Präsentationen von Zwischenergebnissen auf internationalen Kongressen (Winterworkshop Davos 2002; IEPA 2002, AEP 2003, ISPS 2003, Winterworkshop Davos 2004; IEPA 2004). Eine Publikation von Teilen des Behandlungsmanuals, welches die Generalisierung der spezifischen Erkenntnisse dieses Teilprojektes in die psychiatrisch-psychotherapeutische Versorgung weiter unterstützen soll, befindet sich im Druck (Bechdorf, Juckel, 2006; Schattauer, Stuttgart).

Bücher und Buchbeiträge:

Bechdorf A, Veith V, Klosterkötter J (2006) Group intervention for people at high risk of developing psychosis. In (Addington J, Francey SH, Morrison AP (eds.): Working with people at ultra-high risk of developing psychosis. Wiley, Chichester, UK.

Bechdorf A, Juckel G (2006) Psychoedukation bei Personen mit erhöhtem Psychoserisiko. Schattauer, Stuttgart (im Druck).

Fachzeitschriften:

Bechdorf, A., Maier, S., Knost, B., Wagner, M., Hambrecht, M. (2003) Psychologische Frühintervention bei psychosefernen Prodromen. Ein Fallbericht. Der Nervenarzt. 74: 434-439.

Larsen T. K., Bechdorf A., Birchwood M. (2003) The concept of schizophrenia and phase specific treatment. Psychological treatment in pre-psychosis and non-responders. Journal of the American Academy of Psychoanalysis and Dynamic Psychiatry. 31 (1): 209-228.

Häfner, H., Maurer, K., Ruhrmann, S., Bechdorf, A., Klosterkötter, J., Wagner, M., Maier, W., Bottlinger, R., Möller, H.J., Gaebel, W., Wölwer, W. (2004) Are early detection and secondary prevention feasible? Facts and visions. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience 254, 117-128.

Bechdorf, A., Veith, V., Berning, J., Stamm, E., Janssen, B., Wagner, M., Klosterkötter, J. (2005) Cognitive-behavioural therapy in the pre-psychotic phase. An exploratory study. Psychiatry Research, 136, 2-3, 251-55.

Bechdorf A, Ruhrmann S, Janssen B, Bottlender R, Wagner M, Maurer K, Häfner H, Maier W, Klosterkötter J (2005) Prävention der Schizophrenie: Früherkennung und Frühintervention bei Personen mit erhöhtem Psychoseerisiko. *PsychoNeuro*, 606-614.

Bechdorf, A., Ruhrmann S., Wagner M., Kühn K.U., 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. *The British Journal of Psychiatry*, 48, S45-8.

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 (1): 137-43.

Bechdorf, A., Phillips, L., Francey, S., Leicester, S., Morrison, A. P., Klosterkötter, J., McGorry P.D. (2006) Recent approaches to psychological interventions for people at risk of psychosis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* (im Druck).

Bechdorf A, Ruhrmann S, Wagner M, Maier W, Klosterkötter J (2006) Frühinterventionen vor schizophrenen Ersterkrankungen. *Nervenheilkunde* (im Druck).

Geplante Publikationen:

Eine Publikation zu den 12-Monatsergebnissen ist in Vorbereitung. Weiter geplant sind Publikationen zu den Baseline-Daten, sekundären Outcomes und zum 24-Monats-Follow-up. Außerdem soll ein KVT Manual erstellt werden.

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN	-/-	2. Berichtsart Abschlussbericht der zweiten Förderphase
3a. Titel des Berichts Kompetenznetz Schizophrenie 1.1.3 Pharmakologische und psychologische Frühintervention bei Risikopersonen mit psychosenahen Prodromen		
3b. Titel der Publikation -/-		
4a. Autoren des Berichts (Name, Vorname(n)) Ruhmann, Stephan; Klosterkötter, Joachim; Maier, Wolfgang		5. Abschlussdatum des Vorhabens 31.12.2005
4b. Autoren der Publikation (Name, Vorname(n)) -/-		6. Veröffentlichungsdatum -/-
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse) Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität zu Köln, Kerpener Straße 62, D-50924 Köln Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Bonn, Sigmund-Freud-Straße 25, D-53105 Bonn Psychiatrische Klinik der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, Rheinische Kliniken Düsseldorf, Bergische Landstr. 2, D-40629 Düsseldorf Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians- Universität München, Nußbaumstr.7, D-80336 München		7. Form der Publikation -/-
13. Fördernde Institution (Name, Adresse) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) D-53170 Bonn		9. Ber. Nr. Durchführende Institution -/-
		10. Förderkennzeichen *) 01 GI 0235
		11a. Seitenzahl Bericht -/-
		11b. Seitenzahl Publikation -/-
		12. Literaturangaben -/-
		14. Tabellen -/-
		15. Abbildungen -/-
16. Zusätzliche Angaben -/-		
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum) -/-		
18. Kurzfassung Der Erstdiagnose einer schizophrenen Psychose geht eine mehrjährige Phase der unbehandelten Psychose und des Prodroms voraus. Die Dauer der unbehandelten Psychose korreliert mit einer erheblichen Verschlechterung der Prognose, zudem leiden Personen mit einer Prodromalsymptomatik bereits erheblich unter ihren Symptomen sowie unter sozialen und beruflichen Leistungseinbrüchen. Eine insofern dringend benötigte Frühinterventionsstrategie steht jedoch bisher nicht zur Verfügung. Es handelt sich bei dem daher durchgeführten Projekt um eine zweiarmige, kontrollierte, randomisierte, offene, multizentrische Parallelgruppenstudie der Phase III. Die Rekrutierungsdauer betrug 4 Jahre, die Behandlungsphase 2 Jahre. Insgesamt konnten 124 Fälle rekrutiert werden. Es konnte bereits planmäßig eine Analyse der Akuteffekte der beiden Behandlungskonditionen (Bedarfsfokussierte Intervention [BFI] versus BFI plus Amisulprid [BFI/AMI]) durchgeführt werden. Hierbei ergab sich hypothesenkonform eine signifikante Überlegenheit von BFI/AMI hinsichtlich der Besserung der Prodromalsymptomatik (attenuierte psychotische Symptome, APS-Score), der Positivsymptomatik (PANSS) sowie des die schulische/berufliche ebenso wie die soziale Dimension erfassenden globalen Funktionsniveaus (GAF). Auch die für den Verlauf schizophrener Psychosen bedeutsame, auf die Behandlung meist nur schwer ansprechende Negativsymptomatik besserte sich signifikant in der kombiniert behandelten Gruppe. Die Verträglichkeitsdaten deuten zudem darauf hin, dass der Einsatz des Neuroleptikums von den Probanden sehr gut toleriert wurde. Die Ergebnisse der Langzeit werden nach Abschluss der Studie (31.12.2005) analysiert werden können.		
19. Schlagwörter Psychose, Schizophrenie, Prodrom, psychosenah, Früherkennung		
20. Verlag -/-		21. Preis -/-

*) Auf das Förderkennzeichen des BMBF soll auch in der Veröffentlichung hingewiesen werden.

Document Control Sheet

1. ISBN or ISSN	-/-	2. Type of Report	Final Report of the Second Funding Period		
3a. Report Title		German Research Network on Schizophrenia			
Project Number and Title		1.1.3 Early Pharmacological and Psychological Intervention for Late Prodromal States of Psychosis			
3b. Title of Publication					
-/-					
4a. Author(s) of the Report (Family Name, First Name(s))		5. End of Project			
Ruhmann, Stephan; Klosterkötter, Joachim; Maier, Wolfgang		31/12/2005			
4b. Author(s) of the Publication (Family Name, First Name(s))		6. Publication Date			
		-/-			
8. Performing Organization(s) (Name, Address)		7. Form of Publication			
		-/-			
Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Cologne, Kerpener Str. 62, D-50924 Cologne Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Bonn, Sigmund-Freud-Str. 25, D-53105 Bonn Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Dusseldorf, Bergische Landstr. 2, D-40629 Düsseldorf Department of Psychiatry and Psychotherapy University of Munich, Nußbaumstr.7, D-80336 Munich		9. Originator's Report No.			
		-/-			
		10. Reference No.		01 GI 0235	
		11a. No. of Pages Report		-/-	
		11b. No. of Pages Publication		-/-	
13. Sponsoring Agency (Name, Address)		12. No. of References			
		-/-			
		14. No. of Tables			
Federal Ministry of Education and Research (FMER) D-53170 Bonn		-/-			
		15. No. of Figures			
-/-		-/-			
16. Supplementary Notes					
-/-					
17. Presented at (Title, Place, Date)					
-/-					
18. Abstract					
<p>The first diagnosis of schizophrenia is preceded by a long lasting period comprising an untreated psychotic and a prodromal state. The duration of untreated psychosis correlates with a significant worsening of several outcome variables and persons fulfilling criteria of a prodromal state are already suffering from prodromal symptoms and from a significant deterioration of social and vocational functioning. However, a sufficient strategy for early intervention is still lacking. Therefore, a controlled, randomized, open-label multicentre study (Phase III) was performed, comprising a recruitment period of four years and a treatment period of two years. The two conditions were (1) an unspecific 'needs based intervention (NBI)' and (2) a combination of NBI and amisulpride. 124 persons clinically at ultra high risk for psychosis due to either presence of attenuated psychotic symptoms and/or of brief limited intermittent psychotic symptoms (BLIPS) were included into the study. A first analysis of symptomatic acute effects during the first 12 months of treatment revealed a superior effect of the combination on attenuated and frank psychotic symptoms as well as on the level of global functioning. Also, NBI plus AMI improved significantly the negative symptoms. Tolerability was very well, only two subjects dropped out because of side effects, none of them being severe.</p>					
19. Keywords					
Psychosis, Schizophrenia, Prodrome, Early Detection, Early Intervention					
20. Publisher		21. Price			
-/-		-/-			

Schlussbericht für den Zeitraum 01.07.2003 – 31.12.2005

Förderkennzeichen: 01 GI 0235

Vorhaben: Kompetenznetz Schizophrenie

Projekt: 1.1.3 Pharmakologische und psychologische Frühintervention bei Risikopersonen mit psychosenahen Prodromen

Leitung: Dr. S. Ruhrmann¹, Prof. Dr. J. Klosterkötter¹, Prof. Dr. W. Maier²
¹Köln, ²Bonn

I. Kurzdarstellungen

1. Aufgabenstellung

Da ersten schizophrenen Episoden in der Mehrzahl der Fälle eine initiale Prodromalphase vorangeht und eine Vielzahl von Studien auf eine positive Korrelation der Dauer der unbehandelten Psychose (DUP) mit verschiedenen Indikatoren eines negativen Behandlungsergebnisses bzw. Krankheitsverlaufs hinweisen, sind eine Früherkennung schizophrener Psychosen vor dem Auftreten des ersten psychotischen Symptoms und eine damit einhergehende Frühintervention gut begründete und aussichtsreiche Zielsetzungen. Mit diesen wird die Erwartung verknüpft, die für ungünstige Krankheitsverläufe verantwortlichen psychologischen, sozialen und möglicherweise auch biologischen Fehlentwicklungen zu reduzieren und den Krankheitsverlauf so durchgreifend zu verbessern.

Zur Früherkennung eines erhöhten Psychoserisikos ist gegenwärtig die Identifikation bestimmter klinischer Risikoindikatoren, vor allem im Sinne präpsychotischer Symptombilder, am besten geeignet. Gegenüber einem an der familiären Belastung orientierten Ansatz hat dieses Vorgehen zwar den Nachteil, dass Frühstadien der Erkrankung bereits eingetreten sind, dafür ist die Vorhersagequalität jedoch erheblich besser. Zudem unterstreicht das Vorliegen der klinischen Symptomatik die Notwendigkeit einer Behandlung hier und jetzt. Auch im Hinblick auf die resultierenden therapeutischen Optionen wurden im Rahmen des der Früherkennung gewidmeten Projektverbundes des KNS zwei Stadien der Prodromalphase unterschieden, das psychoseferne und das psychosenahe Prodrom. Für das psychoseferne Prodrom wurde eine psychologische Intervention entwickelt und evaluiert (TP 1.1.2). Das psychosenahe Prodrom wurde in Anlehnung an die von Pat McGorry und Mitarbeitern in Melbourne entwickelten "Ultra High Risk"-Kriterien durch das Vorhandensein von attenuierten psychotischen Symptomen (APS) und/oder kurze, intermittierende und selbstlimitierende psychotische Symptome (BLIPS) definiert.

Aufgaben einer Behandlung bei Erfüllung der Verdachtskriterien für ein psychosenahes Prodrom wären (1) die Besserung der Symptomatik, (2) die Vermeidung oder ggf. Verbesserung funktioneller Beeinträchtigungen im beruflichen und sozialen Bereich und (3) die Verhinderung oder zumindest Verzögerung des Übergangs in eine Psychose. Hierfür gibt es bisher weltweit keine zugelassene oder sonst empirisch etablierte Therapie.

Das Hauptziel des Projektes bestand daher darin zu untersuchen, ob im Hinblick auf diese Aufgaben der Zusatz eines atypischen Neuroleptikums einer alleinigen Bedarfsorientierten Intervention überlegen ist.

2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde

Das Projekt wurde im Rahmen des Kompetenznetzes Schizophrenie mit BMBF-Förderung für vier 0,5 BAT IIa - Stellen multizentrisch über einen Zeitraum von insgesamt 6 Jahren durchgeführt, wobei 6 Monate durch eine kostenneutrale Verlängerung auf Basis der BMBF-Mittel realisiert werden konnten,

weitere 6 Monate mit Hilfe eigener Mittel der Zentren (Psychiatrische Universitätskliniken Köln, Bonn, Düsseldorf und München). Die Durchführung der Studie erforderte darüber hinaus erheblichen Einsatz von zusätzlichen personellen und materiellen Ressourcen der beteiligten Kliniken. Zur Finanzierung der mit der Durchführung einer Phase-III-Studie verbundenen administrativen Kosten (Probandenversicherung etc.) sowie der Studienmedikation konnte ein großzügiger Forschungsgrant der Fa. Sanofi-Synthelabo eingeworben werden.

3. Planung und Ablauf des Vorhabens

Es handelt sich bei dem Projekt um eine zweiarmige, kontrollierte, randomisierte, offene, multizentrische Parallelgruppenstudie der Phase III. Die geplante Rekrutierungsdauer betrug 3 Jahre, die Behandlungsphase 2 Jahre. Die Einschlusskriterien lauteten:

1. Allgemeine Kriterien

- Patienten vom begonnenen 15. bis zum vollendeten 35. Lebensjahr;
- Ambulante und/oder stationäre Patienten;
- Schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme nach detaillierter Aufklärung, bei Patienten unterhalb des 18. Lebensjahres auch der Eltern.

2. Spezielle Kriterien

In den letzten drei Monaten lagen vor:

- **Attenuierte Positiv-Symptome**

- a) Vorliegen von mindestens einem Symptome (Einschätzung gemäß ERraos):
 - I. Beziehungsideen
 - II. eigentümliche Vorstellungen oder magisches Denken
 - III. ungewöhnliche Wahrnehmungserlebnisse
 - IV. eigenartige (z.B. vage, abschweifende) Denk- und Sprechweise
 - V. paranoide Ideen
- b) Mehrfaches Auftreten über einen Zeitraum von mindestens einer Woche

und/oder

- **Vorliegen von BLIPS** (brief limited intermittent psychotic symptoms), gemäß der folgenden Definition:

- a. Dauer der BLIPS weniger als 7 Tage
- b. spontane Remission
- c. Symptome (Einschätzung gemäß ERraos - Psychosesymptome)
 - I. Halluzinationen
 - II. Wahn
 - III. Formale Denkstörungen
 - IV. Grob desorganisiertes oder katatonisches Verhalten

Der Übergang in eine Psychose wurde dementsprechend und analog zur Vorgehensweise der australischen Gruppe von P. McGorry durch das Vorliegen von psychotischen Symptomen (wie unter 'BLIPS' genannt) über mindestens sieben Tage definiert.

Beide Behandlungsgruppen enthielten eine so genannte 'Bedarfsfokussierte Intervention (BFI)'. Zentrales Element waren dabei supportive Kontakte, zu denen in zusätzliche Maßnahmen, wie zum Beispiel Kontaktaufnahme zu Lehrern/Arbeitgebern, fokale psychotherapeutische Interventionen bei psychosozialen Krisen, Angehörigengespräche und ähnliches hinzutreten konnten. Solche Maßnahmen wurden jedoch immer strikt auf den jeweiligen Anlass eingegrenzt, darüber hinausweisende psychotherapeutische Interventionen erfolgten nicht. Die BFI stellte somit eine intensiviertere Form der Betreuung dar, wie sie Personen mit einem Prodromalsyndrom in der gegenwärtigen Praxis regelhaft zuteil wird, da der klinische Status für die gegebenen Therapieangebote in der Regel als noch zu unspezifisch angesehen wird.

In einem der beiden Behandlungsarme wurde eine medikamentöse Therapie mit einem atypischen Neuroleptikum mit der BFI kombiniert. Eine solche Pharmakotherapie wurde gewählt, da die klinische Symptomatik (APS und BLIPS, s.o.) als dimensionale Vorstufe der manifesten psychotischen Symptomatik aufgefasst wurde, so dass hypostasiert wurde, dass diejenigen Medikamente, die bei der manifesten Psychose nachweislich wirksam sind, also die Neuroleptika, auch in den Vorstadien hilfreich sein würden. Hinzu kam, dass durch die Entwicklung der atypischen Neuroleptika - zu Beginn der Studie standen neben Clozapin die Substanzen Amisulprid, Risperidon und Olanzapin zur Verfügung - eine sehr viel bessere Verträglichkeit dieser pharmakologischen Klasse gegeben ist. Dies war bei der Planung von besonderer Bedeutung, da aufgrund des innovativen Ansatzes einer Behandlung

bereits bei Vorliegen von klinischen Risikoindikatoren in Form subschwelliger, psychosenaher Symptome eine besonders eingehend Nutzen-Risiko-Abwägung zu erfolgen hatte. Als atypisches Neuroleptikum wurde Amisulprid ausgewählt, einerseits wegen seiner nachgewiesenen Wirksamkeit bei Positivsymptomatik ebenso wie bei Depressivität und Negativsymptomatik, andererseits wegen der vor allem im angestrebten Niedrigdosisbereich sehr guten Verträglichkeitsdaten.

Die Entscheidung für eine offene Studie beruhte darauf, dass für die Effekte von Psychopharmaka bei der angezielten Patientengruppe bisher noch keine empirisch validierten Erfahrungen vorlagen. Die beteiligten Zentren entschieden sich daher für eine möglichst große Bewertungssicherheit beim Auftreten unklarer, potentiell als unerwünschte Arzneimittelwirkungen interpretierbarer Symptome. Zudem wurde in diesem sehr frühen Stadium der Forschung die Vermittelbarkeit eines Doppelblinddesigns gegenüber den potentiellen Probanden als problematisch angesehen.

Da es sich um eine Langzeitstudie handelt, musste aufgrund der bekannten naturalistischen Daten die Möglichkeit berücksichtigt werden, dass es im Studienverlauf zum Auftreten depressiver Syndrome kommen würde. Es wurde deshalb in Übereinstimmung mit der zu diesem Zeitpunkt weltweit einzigen anderen derartigen Studie (P. McGorry und Mitarbeiter) festgelegt, dass bei Vorliegen einer Major Depression i.S. des DSM-IV die Gabe eines Antidepressivums erlaubt sein sollte (gewählt wurde hierfür aufgrund des vorteilhaften Verträglichkeits- und Interaktionsprofils einheitlich der SSRI Citalopram). Der alternativ erwogene Ausschluss der Betroffenen aus der Studie wurde verworfen, um einen als klinisch bedeutsam bewerteten Selektionsbias zu vermeiden.

Als zentrales Instrument zur Verlaufsmessung wurde der Symptomteil des im Rahmen des Teilprojektes 1.1.1. entwickelten ERIRAOS (Early Recognition Inventory and Interview for the Retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia) verwendet, der eine vierstufige Symptombewertung (0-3) zulässt. Um eine reliable Verwendung dieses neuen Instrumentes sicher zu stellen, wurden von Seiten des Teilprojektes 1.1.1 regelmäßige Ratertrainings durchgeführt.

Flankiert wurde dieses Instrument von der für Psychosestudien international etablierten Verlaufsskala PANSS (Positive and Negative Schizophrenia Symptom Scale), von der Global Assessment of Functioning Scale (GAF), die auch Einschränkungen des sozialen und schulischen/beruflichen Funktionsniveaus erfasst, der MADRS (Montgomery-Asberg-Depressions-Rating-Skala) zum Rating der Depressivität, sowie der Social Adjustment Scale (SAS II), die ebenfalls die soziale und berufliche Dimension abbildet. Das Auftreten von Nebenwirkungen wurde mit der hierfür besten etablierten UKU (UKU Side Effect Rating Scale) sowie für extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen speziell mit der Extrapyramidal Symptoms Rating Scale (ESRS) erfasst. Alle genannten Skalen mit Ausnahme der SAS II wurden bei jeder der zunächst wöchentlich (bis Woche 8), dann 14tägig (bis Woche 12) und schließlich monatlich erfolgenden Studienvisiten erhoben; die SAS II wurde bei Beginn und dann jährlich eingesetzt. Als zusätzliche Skalen wurden darüber hinaus das Drug Attitude Inventory (DAI), der Fragebogen zur Erfassung der emotionalen Familienatmosphäre (FEF), das Modulare System zur Lebensqualität (MLSQ), die Symptom Check List (SCL-90-R) sowie die Schizotypie-Skalen nach Chapman erhoben.

Aufgrund der notwendigen, umfangreichen, mit entsprechendem Abstimmungsbedarf zwischen den Zentren einhergehenden Vorarbeiten war eine längere Vorbereitungszeit als ursprünglich vorgesehen erforderlich. Zu diesen Vorarbeiten gehörten neben der Erarbeitung eines GCP-konformen Prüfplans und der Erstellung einer umfangreichen Case Record Form als zeitlich relevante Faktoren die Umsetzung der formalen Studienvoraussetzungen (einschließlich Einholung der Voten der beteiligten Ethikkommissionen) ebenso wie die Verhandlungen mit dem Industrie-Sponsor. Ein wichtiges Element dieser Studienphase bildete auch die organisatorische und personelle Implementierung neuer Früherkennungszentren an den Universitätskliniken in Bonn, Düsseldorf und München. Die Etablierung in den lokalen Versorgungsnetzen, eine entscheidende Voraussetzung für den Aufbau einer ausreichend großen Rekrutierungsstichprobe, bedurfte ebenfalls einer längeren Anlaufstrecke. Der so gestiegene Zeitbedarf wurde durch eine kostenneutrale Verlängerung der 1. (aus eingesparten Projektmitteln) und 2. Förderperiode (aus Mitteln der beteiligten Zentren) um jeweils sechs Monate kompensiert. Die Aufnahme der Rekrutierung erfolgte am 1. Januar 2001, die Studie wird am 31.12.2005 abgeschlossen sein. In dieser Zeit konnten 124 Patienten in die Studie eingeschlossen werden.

4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde, insbesondere

- **Angabe bekannter Konstruktionen, Verfahren und Schutzrecht, die für die Durchführung des Vorhabens benutzt wurden,**
 - **Angabe der verwendeten Fachliteratur sowie der benutzten Informations- und Dokumentationsdienste**
-

Zum Zeitpunkt der Planung des Projektes gab es weltweit noch kein anderes publiziertes Projekt dieser Art. Hinweise, etwa zum Umgang mit depressiven Syndromen (s. o.), konnten durch persönliche Mitteilungen und durch auf Kongressen vorgetragene Berichte einer zu diesem Zeitpunkt bereits gestarteten Studie in Melbourne, Australien (P. McGorry und Mitarbeiter) entnommen werden. Die für das Amisulprid benötigten Informationen wurden der publizierten Literatur über die Substanz entnommen, die durch Abfragen in Medline sowie Sichtung der Literaturverzeichnisse der jeweiligen Artikel erfasst wurde. Die Ausarbeitung des Prüfplans sowie die Durchführung der Studie erfolgte in Übereinstimmung mit dem deutschen Arzneimittelgesetz (AMG) und nach den Empfehlungen der Europäischen Gemeinschaft (Committee for Proprietary Medicinal Products, CPMP: Note for Guidance "Good Clinical Practice for Trials of Medicinal Products in the European Community", Juli 1990) sowie der Deklaration von Helsinki.

5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Eine enge Zusammenarbeit bestand naturgemäß vor allem mit den Projekten des Projektverbundes I des KNS. Mit dem auf die Intervention im psychosefernen Prodrom zielenden Teilprojekt 1.1.2. ergaben sich ausgeprägte Synergien bei der Rekrutierung geeigneter Probanden, da das primäre Screening eine in einer integrierten Kriterien-Checkliste (Inclusion Criteria Checklist, ICC) zum Ausdruck kommende gemeinsame Anfangsstrecke der Projekte darstellte. Vom TP 1.1.1. wurde die Symptomliste des ERiraos als Verlaufsinstrument übernommen, dieses Projekt trug auch für die regelmäßigen Trainings der Rater Sorge. Für das TP 1.1.1. wurden die Erhebungen für die dort evaluierten Skalen (Checkliste, ERiraos) durchgeführt. Die TP 1.1.1.1 und 1.1.3.1 sowie das Projekt 3.2 führten ihre Untersuchungen basierend auf den Rekrutierungen von 1.1.2 und 1.1.3 durch. Mit dem PV II bestand insofern eine Zusammenarbeit, als bei Vorstellung in den Früherkennungszentren bereits psychotischen Patienten eine Teilnahme an den entsprechenden Projekten des PV II angeboten wurde. Im Rahmen des TP 4.5.2 wird untersucht, inwieweit Prodrome initialer psychotischer Episoden und Prodrome von Psychose-Rezidiven Übereinstimmungen zeigen. Erhebliche Synergismen hinsichtlich der Rekrutierung bestanden in Köln und Bonn auch mit dem dort aktiven Awareness-Projekt (TP 4.2.1).

II. Eingehende Darstellungen

Hiermit wird der ZG darauf hingewiesen, dass die Veröffentlichung der Angaben im Teil II "Eingehende Darstellungen" zum jetzigen Zeitpunkt die Publikationsmöglichkeiten der Ergebnisse in angesehenen Journalen erheblich behindern würde. Um dies zu vermeiden, wird die strikt vertrauliche Behandlung des Teils II des Berichtes dringend erbeten.

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN	-/-	2. Berichtsart	Abschlussbericht der zweiten Förderphase
3a. Titel des Berichts		Kompetenznetz Schizophrenie	
Projektnummer und Titel		1.1.3.1 Biologische Grundlagen pharmakologischer Interventionen in Vor- und Frühstadien	
3b. Titel der Publikation			
-/-			
4a. Autoren des Berichts (Name, Vorname(n))		5. Abschlussdatum des Vorhabens	
Vogeley, Kai; Hurlemann, René		28.02.2005	
4b. Autoren der Publikationen (Name, Vorname(n))		6. Veröffentlichungsdatum	
-/-		-/-	
7. Form der Publikation		-/-	
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse)		9. Ber. Nr. Durchführende Institution	
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Bonn, Sigmund-Freud-Str. 25, D-53105 Bonn Institut für Medizin (IME) und Institut für Nuklearchemie (INC), Forschungszentrum Jülich, D-52428 Jülich Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität des Saarlandes, D-66421 Homburg/Saar C. & O. Vogt-Institut für Hirnforschung der Universität Düsseldorf, Universitätsstr. 1, D-40225 Düsseldorf		-/-	
		10. Förderkennzeichen ^{*)}	
		01 GI 0234	
		11a. Seitenzahl Bericht	
		-/-	
		11b. Seitenzahl Publikationen	
		-/-	
13. Fördernde Institution (Name, Adresse)		12. Literaturangaben	
Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) D-53170 Bonn		-/-	
		14. Tabellen	
		-/-	
		15. Abbildungen	
		-/-	
16. Zusätzliche Angaben			
-/-			
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum)			
Journal Title: <i>Anatomy and Embryology</i> (2005)			
18. Kurzfassung			
Der Serotonin _{2A} -Rezeptor (5-HT _{2A} R) wird sowohl mit der Pathologie der Schizophrenie als auch mit dem Wirkungsmechanismus vieler atypischer Antipsychotika in Verbindung gebracht. Da atypische Antipsychotika wie Clozapin den 5-HT _{2A} R blockieren und die 5-HT _{2A} R-Dichte reduzieren, stellt sich die Frage, ob die in Post-mortem-Untersuchungen schizophrener Patienten festgestellte Abnahme der 5-HT _{2A} R-Dichte ein Indikator der zugrunde liegenden Erkrankung oder ein sekundärer medikamentöser Effekt ist. Zur Klärung dieser Frage sind Studien über den In-vivo-Status des 5-HT _{2A} R bei der Schizophrenie erforderlich, die vor Erstmanifestation der Erkrankung und vor Beginn einer pharmakologischen Therapie durchgeführt werden. Dieser Überlegung trägt unsere Pilotstudie Rechnung, bei der unter Verwendung des Radioliganden [¹⁸ F]Altanserin und der Positronenemissionstomographie (PET) Verminderungen der 5-HT _{2A} R-Verfügbarkeit im orbitofrontalen und dorsolateralen präfrontalen Kortex bei Patienten mit Symptomen psychosenaher und psychoseferner Prodromalzustände der Schizophrenie festgestellt wurden. Diese Ergebnisse sprechen für eine erkrankungsbedingte serotonerge Dysregulation in Hirnarealen, deren frühe Störung an der Entstehung affektiver und kognitiver Symptome der Schizophrenie beteiligt sein könnte. In einer daran anknüpfenden Untersuchung wurde die Anwendbarkeit zytoarchitektonischer Wahrscheinlichkeitskarten zur Quantifizierung von [¹⁸ F]Altanserin-PET-Daten geprüft. Die Ergebnisse dokumentieren die Überlegenheit dieses Ansatzes für zukünftige Analysen und werden im Augenblick nur dadurch limitiert, dass noch nicht für jede interessierende Hirnregion entsprechende Karten erhältlich sind.			
19. Schlagwörter			
Serotonin-2A, [¹⁸ F]Altanserin, PET, Prodrome, Psychose, Schizophrenie			
20. Verlag		21. Preis	
-/-		-/-	

^{*)} Auf das Förderkennzeichen des BMBF soll auch in der Veröffentlichung hingewiesen werden.

Document Control Sheet

1. ISBN or ISSN	-/-	2. Type of Report	Final Report of the Second Funding Period
3a. Report Title		German Research Network on Schizophrenia	
Project Number and Title		1.1.3.1 Biological Basis of Early Pharmacological Intervention	
3b. Title of Publication			
-/-			
4a. Author(s) of the Report (Family Name, First Name(s))		5. End of Project	
Vogeley, Kai; Hurlemann, Rene´		28/02/2005	
4b. Author(s) of the Publication (Family Name, First Name(s))		6. Publication Date	
-/-		-/-	
		7. Form of Publication	
		-/-	
8. Performing Organization(s) (Name, Address)		9. Originator's Report No.	
Department of Psychiatry and Psychotherapy University of Bonn, Sigmund-Freud-Str. 25, D-53105 Bonn		-/-	
Institute of Medicine (IME) and Institute of Nuclear Chemistry (INC), Research Center Jülich, D- 52428 Jülich		10. Reference No.	
		01 GI 0234	
Department of Psychiatry, Saarland University, D-66421 Homburg / Saar		11a. No. of Pages Report	
		-/-	
C. & O. Vogt Institute for Brain Research, University of Dusseldorf Universitätsstr. 1, D-40255 Düsseldorf		11b. No. of Pages Publication	
		-/-	
13. Sponsoring Agency (Name, Address)		12. No. of References	
Federal Ministry of Education and Research (FMER)		-/-	
D-53170 Bonn		14. No. of Tables	
		-/-	
		15. No. of Figures	
		-/-	
16. Supplementary Notes			
-/-			
17. Presented at (Title, Place, Date)			
Journal Title: <i>Anatomy and Embryology</i> (2005)			
18. Abstract			
<p>1. The brain serotonin-2A receptor (5-HT_{2A}R) has been implicated in both the pathology of schizophrenia and the therapeutic action of atypical antipsychotics. However, little is known about the 5-HT_{2A}R status before the onset of schizophrenia and before the exposure to antipsychotics. We used [¹⁸F]altanserin and positron emission tomography (PET) in a pilot study of 6 individuals suspected to be at elevated risk for schizophrenia and 7 age-matched controls to test the hypothesis that regional 5-HT_{2A}R binding is altered in the prodromal stages of schizophrenia. Distribution volume ratios (DVRs) as a proxy for 5-HT_{2A}R availability were significantly reduced in prefrontal cortex regions of at-risk subjects, implicating early abnormalities of serotonergic neurotransmission that antecede the onset of schizophrenia.</p> <p>2. Three-dimensional maximum probability maps of cytoarchitectonically defined cortical regions based on post-mortem histological studies have recently been made available in the stereotaxic reference space of the Montreal Neurological Institute (MNI) single subject template. This permits the use of cytoarchitectonic maps for the analysis of functional in vivo data sets, including receptor positron emission tomography (PET) studies. In this feasibility study, we used PET of 5-hydroxytryptamine 2A (5-HT_{2A}) receptors to test the applicability of maximum cytoarchitectonic probability maps for quantitative analysis. As the outcome parameter, we extracted local distribution volume ratios (DVRs) from 19 cytoarchitectonically defined volumes of interest (VOIs) per hemisphere from five healthy subjects. The experimental design included a forward ('PEZ to atlas' normalization) and a backward ('atlas to PET' normalization) procedure to double-check the stability of transformation and overlay. Resulting DVRs were compared to receptor densities (RDs) obtained from post-mortem [³H]ketanserin autoradiography of multiple areas. Correlations between the bidirectional normalization procedures (r = 0.89; 38 VOIs) as well as between in vivo and vitro data (9 VOIs; r = 0.64 and r = 0.47 for forward and backward procedure, respectively) suggest that the implementation of cytoarchitectonical maximum probability maps is a promising method for an accurate and observer-independent analysis of neuroreceptor PET studies.</p>			
19. Keywords			
Serotonin-2A, [¹⁸ F]Altanserin, PET, At-Risk Mental State, Psychosis, Schizophrenia			
20. Publisher		21. Price	
-/-		-/-	

Schlussbericht für den Zeitraum 01.03.2003 – 28.02.2005

Förderkennzeichen: 01 GI 0234

Vorhaben: Kompetenznetz Schizophrenie

Projekt: Teilprojekt 1.1.3.1 Biologische Grundlagen pharmakologischer Interventionen in Vor- und Frühstadien

Leitung: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Kai Vogeley / Dr. med. René Hurlemann

I. Kurzdarstellungen

1. Aufgabenstellung

Der Serotonin_{2A}-Rezeptor (5-HT_{2A}R) wird sowohl mit der Pathologie der Schizophrenie als auch mit dem Wirkungsmechanismus vieler atypischer Antipsychotika in Verbindung gebracht. Da atypische Antipsychotika wie Clozapin den 5-HT_{2A}R blockieren und die 5-HT_{2A}R-Dichte reduzieren, stellte sich die Frage, ob die in Post-mortem-Untersuchungen schizophrener Patienten festgestellte Abnahme der 5-HT_{2A}R-Dichte ein Indikator der zugrunde liegenden Erkrankung oder ein sekundärer medikamentöser Effekt ist.

Zur Klärung dieser Frage sind Studien über den In-vivo-Status des 5-HT_{2A}R bei der Schizophrenie erforderlich, die vor Erstmanifestation der Erkrankung und vor Beginn einer pharmakologischen Therapie durchgeführt werden. Dieser Überlegung trägt unser Projekt Rechnung, bei dem unter Verwendung des Radioliganden [¹⁸F]Altanserin und der Positronenemissionstomographie (PET) die 5-HT_{2A}R-Verfügbarkeit im Gehirn von Patienten mit Symptomen psychosenaher und psychoseferner Prodromalzustände der Schizophrenie untersucht wurde, und zwar im Vergleich zu alters- und geschlechtsangepassten gesunden Kontrollpersonen.

Die Untersuchungen waren durchzuführen um zu klären, ob, erstens, bei dieser Patientengruppe Veränderungen der 5HT_{2A}R-Verfügbarkeit vorliegen, und, zweitens, ob die möglicherweise vorliegenden Veränderungen mit der Stärke der vorliegenden Symptome korrelieren.

2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde

Die PET-Untersuchungen wurden in enger Kooperation mit dem Institut für Nuklearchemie (INC) und dem Institut für Medizin (IME) des Forschungszentrum Jülich (FZJ) durchgeführt.

3. Planung und Ablauf des Vorhabens

Erwartete Ergebnisse

In diesem Teilprojekt sollte untersucht werden, inwiefern im Rahmen der Prodromalphase psychotischer Störungen das serotonerge System Veränderungen erfährt. Unter Verwendung des Radioliganden [¹⁸F]Altanserin und der Positronenemissionstomographie (PET) wurde deshalb die 5-HT_{2A}R-Verfügbarkeit im Gehirn von Patienten mit Symptomen psychosenaher und psychoseferner Prodromalzustände der Schizophrenie untersucht.

Schritte zur Realisierung der Verwertungsziele

In einer Ligandenbindungsstudie unter Verwendung des Radioliganden [¹⁸F]Altanserin und der Positronenemissionstomographie (PET) wurde die 5-HT_{2A}R-Verfügbarkeit im Gehirn von Patienten mit Symptomen psychosenaher und psychoseferner Prodromalzustände der Schizophrenie untersucht. Diese Untersuchungen wurden im Vergleich zu alters- und geschlechtsangepassten gesunden Kontrollpersonen durchgeführt. Die PET-Untersuchungen erfolgten in enger Kooperation mit dem Institut für Nuklearchemie (INC) und dem Institut für Medizin (IME) des Forschungszentrum Jülich (FZJ).

Perspektivische Nutzung der Vorhabensergebnisse

Aus den Untersuchungen ergeben sich Hinweise für eine veränderte Rezeptordichte im serotonergen System bei Patienten im Prodromalstadium einer Psychose, so daß möglicherweise eine Indikation zur pharmakologischen Frühintervention mit atypischen Antipsychotika abgeleitet werden kann. Um diese Frage zu prüfen, sind jedoch weitergehende und umfangreichere Untersuchungen erforderlich.

Patente, Schutzrechte, Lizenzen

Mögliche Patente, Schutzrechte oder Lizenzen sind aus den Arbeiten bisher nicht ableitbar. Das Ergebnis könnte aber zur Zulassung von atypischen Antipsychotika zur Behandlung von Prodromalstadien einer Psychose führen.

4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde, insbesondere

- **Angabe bekannter Konstruktionen, Verfahren und Schutzrecht, die für die Durchführung des Vorhabens benutzt wurden,**
- **Angabe der verwendeten Fachliteratur sowie der benutzten Informations- und Dokumentationsdienste**

Die Erkenntnis, dass das atypische Antipsychotikum Clozapin jedoch nicht nur an Dopamin D₂-artigen Rezeptoren (D₂R) angreift, sondern darüber hinaus den Serotonin_{2A}-Rezeptor (5-HT_{2A}R) blockiert, mündete in die Dopamin-Serotonin-Hypothese der Schizophrenie. Die Vermutung, dass der kombinierte D₂/5-HT_{2A}R-Antagonismus vieler atypischer Antipsychotika eine im Vergleich zu typischen Antipsychotika wirkungsvollere und nebenwirkungsärmere Behandlung der Schizophrenie ermöglicht, wirft die Frage auf, welchen Anteil Veränderungen des 5-HT_{2A}R an der Pathophysiologie der Schizophrenie tatsächlich haben. Der Versuch, mit MDL-100907 einen unter dem Gesichtspunkt selektiver 5-HT_{2A}R-Blockade entwickelten Wirkstoff zu etablieren, scheiterte, weil es der klinischen Wirkung von Haloperidol unterlag. Dieser Befund legt den Verdacht nahe, dass Veränderungen des 5-HT_{2A}R nicht den Kern der Pathophysiologie der Schizophrenie darstellen, sondern vielmehr an der Ausbildung bestimmter, den schizophrenen Phänotyp kennzeichnender Symptome beteiligt sind. In der Zusammenschau autoradiographischer Post-mortem-Befunde wird deutlich, dass die Schizophrenie durch eine präfrontal betonte Verminderung der 5-HT_{2A}R-Verfügbarkeit gekennzeichnet ist, wobei das Ausmaß sekundärer pharmakologischer Effekte unklar bleibt.

Im Gegensatz zu den autoradiographischen Verfahren erlaubt die Positronenemissionstomographie (PET) die Beurteilung der 5-HT_{2A}R-Verfügbarkeit in vivo. Für klinische PET-Untersuchungen stehen drei Radioliganden zur Markierung des 5-HT_{2A}R zur Verfügung: [¹¹C]MDL-100907, [¹⁸F]Setoperone und [¹⁸F]Altanserin. Die 5-HT_{2A}R-Verteilung ist heterogen und zeigt eine hohe Dichte im präfrontalen Kortex, eine mittlere Dichte in den limbischen Regionen und Basalganglien sowie eine sehr geringe Dichte im Kleinhirn, so daß in allen zum 5-HT_{2A}R publizierten klinischen PET-Studien das Kleinhirn als Referenzregion für die Auswertung der Meßdaten gewählt wurde. Mit einer einzigen Ausnahme haben PET-Studien bislang keinen Hinweis für eine Veränderung der kortikalen 5-HT_{2A}R-Verfügbarkeit bei der Schizophrenie erbracht, was in deutlichem Widerspruch zur Mehrheit der Post-mortem-Studien steht. Bemerkenswert ist, dass in der einzigen PET-Studie, die eine Abnahme der 5-HT_{2A}R-Verfügbarkeit im präfrontalen Kortex nachweisen konnte, ein Kollektiv von sechs medikationsnaiven Patienten mit Erstmanifestation einer Schizophrenie untersucht wurde, während in den übrigen PET-Studien in der Mehrzahl vorbehandelte Patienten eingeschlossen wurden. Diese Diskrepanz unterstreicht die Notwendigkeit zur Durchführung von Neurorezeptor-PET-Studien in der Frühphase der

Schizophrenie, wenn die Symptomlast bereits hoch ist und molekulare Indikatoren wie die 5-HT_{2A}R-Dichte noch nicht durch pharmakologische Effekte konfundiert sind.

Im Rahmen einer ersten Pilotuntersuchung erhielt eine Gruppe von sechs Patienten mit Prodromal-symptomen, die aufgrund der Früherkennungsinstrumente als psychosefern (n = 4) bzw. psychosenah (n = 2) eingeschätzt wurden, sowie eine zum Vergleich herangezogene Kontrollgruppe von sieben Probanden eine PET-Untersuchung mit dem Radioliganden [¹⁸F]Altanserin. Ziel war die Quantifizierung der kortikalen 5-HT_{2A}R-Verfügbarkeit in einem Zustand entstehender Symptome der schizophrenen Psychose, welcher noch unbeeinflusst von pharmakologischen Effekten ist.

Eine weiterführende umfangreichere Untersuchung ist geplant.

Verwendete Dokumentationsdienste: National Center for Biotechnology Information (NCBI)

Verwendete Literatur:

1. Abdolmaleky HM, Faraone SV, Glatt SJ, Tsuang MT. Meta-analysis of association between the T102C polymorphism of the 5HT2a receptor gene and schizophrenia. *Schizophr Res* 2004; 67: 53-62.
2. Adams KH, Pinborg LH, Svarer C, Hasselbalch SG, Holm S, Haugbol S, Madsen K, Frokjaer V, Martiny L, Paulson OB, Knudsen GM. A database of [(18)F]-altanserin binding to 5-HT(2A) receptors in normal volunteers: normative data and relationship to physiological and demographic variables. *Neuroimage* 2004; 21: 1105-1113.
3. Arranz MJ, Collier D, Sodhi M, Ball D, Roberts G, Price J, Sham P, Kerwin R. Association between clozapine response and allelic variation in 5-HT2A receptor gene. *Lancet* 1995; 346: 281-282.
4. Arranz MJ, Lin MW, Powell J, Kerwin R, Collier D. 5HT 2a receptor T102C polymorphism and schizophrenia. *Lancet* 1996; 347: 1831-1832.
5. Arranz MJ, Munro J, Owen MJ, Spurlock G, Sham PC, Zhao J, Kirov G, Collier DA, Kerwin RW. Evidence for association between polymorphisms in the promoter and coding regions of the 5-HT2A receptor gene and response to clozapine. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 61-66.
6. Bennett JP Jr, Enna SJ, Bylund DB, Gillin JC, Wyatt RJ, Snyder SH. Neurotransmitter receptors in frontal cortex of schizophrenics. *Arch Gen Psych* 1979; 36: 927-934.
7. Biver F, Wikler D, Lotstra F, Damhaut P, Goldman S, Mendlewicz J. Serotonin 5-HT2 receptor imaging in major depression: focal changes in orbito-insular cortex. *Br J Psychiatry* 1997; 171: 444-448.
8. Burnet PW, Chen CP, McGowan S, Franklin M, Harrison PJ. The effects of clozapine and haloperidol on serotonin-1A-2A and 2C receptor gene expression and serotonin metabolism in the rat forebrain. *Neuroscience* 1996; 73: 531-540.
9. Cameron AM, Oram J, Geffen GM, Kavanagh DJ, McGrath JJ, Geffen LB. Working memory correlates of three syndrom clusters in schizophrenia. *Psychiatr Res* 2002; 110: 49-61.
10. Dean B. The cortical serotonin 2A receptor and the pathology of schizophrenia: a likely accomplice. *J Neurochem* 2003; 85: 1-13.
11. de Paulis T. M-100907 (Aventis). *Curr Opin Investig Drugs* 2001; 2: 123-13.
12. Erdmann J, Shimron-Abarbanell D, Rietschel M, Albus M, Maier W, Korner J, Bondy B, Chen K, Shih JC, Knapp M, Propping P, Nothen MM. Systematic screening for mutations in the human serotonin-2A (5-HT2A) receptor gene: identification of two naturally occurring receptor variants and association analysis in schizophrenia. *Human Genet* 1996; 97: 614-619
13. Fletcher PC, McKenna PJ, Frith CD, Grasby PM, Friston KJ, Dolan RJ. Brain activations in schizophrenia during a graded memory task studied with functional neuroimaging. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 1001-1008.
14. Häfner H, Maurer K, Ruhrmann S, Bechdorf A, Klosterkötter J, Wagner M, Maier W, Bottlender R, Moller HJ, Gaebel W, Wolwer W. Early detection and secondary prevention of psychosis: facts and visions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 254: 117-128.
15. Hurlmann R, Boy C, Meyer PT, Scherk H, Wagner M, Herzog H, Coenen HH, Vogeley K, Falkai P, Zilles K, Maier W, Bauer A. Decreased Orbitofrontal 5-HT2A Receptor Binding in At-Risk mental states. *Anat Embryol* 2005 (in press)
16. Huttunen M. The evolution of the serotonin-dopamine antagonist concept. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15: 4S-10S.
17. Klosterkötter J, Hellmich M, Steinmeyer EM, Schultze-Lutter F Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 158-164.

18. Lewis R, Kapur S, Jones C, DaSilva J, Brown GM, Wilson AA, Houle S, Zipursky RB. Serotonin 5-HT₂ receptors in schizophrenia: a PET study using [¹⁸F]setoperone in neuroleptic-naïve patients and normal subjects. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 72-78.
19. Leysen JE, Niemegeers CJ, Van Nueten JM, Laduron PM. [³H]Ketanserin (R. 41, 468), a selective 3H-ligand for serotonin₂ receptor binding sites. Binding properties, brain distribution, and functional role. *Mol Pharmacol* 1982; 21: 301-314.
20. Meltzer HY. The role of serotonin in antipsychotic drug action. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21: 106-115.
21. Ngan ET, Yatham LN, Ruth TJ, Liddle PF. Decreased serotonin 2A receptor densities in neuroleptic-naïve patients with schizophrenia: A PET study using [(¹⁸F)]setoperone. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1016-1018.
22. Okubo Y, Suhara T, Suzuki K, Kobayashi K, Inoue O, Terasaki O, Someya Y, Sassa T, Sudo Y, Matsushima E, Iyo M, Tateno Y, Toru M. Serotonin 5-HT₂ receptors in schizophrenic patients studied by positron emission tomography. *Life Sci* 2000; 66: 2455-2464.
23. Pazos A, Probst A, Palacios JM. Serotonin receptors in the human brain--IV. Autoradiographic mapping of serotonin-2 receptors. *Neuroscience* 1987; 21: 123-139.
24. Reynolds GP, Garrett NJ, Rupniak N, Jenner P, Marsden CD. Chronic clozapine treatment of rats down-regulates cortical 5-HT₂ receptors. *Eur J Pharmacol* 1983; 89: 325-326.
25. Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Klosterkötter J. Early detection and intervention in the initial prodromal phase of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36: S162-S167.
26. Saltzman AG, Morse B, Whitman MM, Ivanshchenko Y, Jaye M, Felder S. Cloning of the human serotonin 5-HT₂ and 5-HT_{1C} receptor subtypes. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 181, 1469-1478.
27. Spurlock G, Heils A, Holmans P, Williams J, D'Souza UM, Cardno A, Murphy KC, Jones L, Buckland PR, McGuffin P, Lesch KP, Owen MJ. A family based association study of T102C polymorphism in 5HT_{2A} and schizophrenia plus identification of new polymorphisms in the promoter. *Mol. Psychiatry* 1998; 3: 42-49.
28. Stam NJ, Van Huizen F, Van Alebeek C, Brands J, Dijkema R, Tonnaer JA, Olijve W. Genomic organization, coding sequence and functional expression of human 5-HT₂ and 5-HT_{1A} receptor genes. *Eur J Pharmacol* 1992; 227: 153-162.
29. Trichard C, Paillere-Martinot ML, Attar-Levy D, Blin J, Feline A, Martinot JL. No serotonin 5-HT_{2A} receptor density abnormality in the cortex of schizophrenic patients studied with PET. *Schizophr Res* 1998; 31: 13-17.
30. Vardy MM and Kay SR. LSD psychosis or LSD-induced schizophrenia? A multimethod inquiry. *Arch Gen Psych* 1983; 40: 877-883.
31. Verhoeff NP, Meyer JH, Kecojevic A, Hussey D, Lewis R, Tauscher J, Zipursky RB, Kapur S. A voxel-by-voxel analysis of [¹⁸F]setoperone PET data shows no substantial serotonin 5-HT_{2A} receptor changes in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2000; 99: 123-135.
32. Wagner M, Quednow BB, Westheide J, Schlaepfer TE, Maier W, Kuhn KU. Cognitive improvement in schizophrenic patients does not require a serotonergic mechanism: randomized controlled trial of olanzapine vs amisulpride. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 381-390.
33. Williams GV, Rao SG, Goldman-Rakic PS. The physiological role of 5-HT_{2A} receptors in working memory. *J Neurosci* 2002; 22: 2843-2854.
34. Williams J, Spurlock G, McGuffin P, Mallet J, Nothen MM, Gill M, Aschauer H, Nylander PO, Macciardi F, Owen MJ. Association between schizophrenia and T102C polymorphism of the 5-hydroxytryptamine type 2a-receptor gene. European Multicentre Association Study of Schizophrenia (EMASS) Group. *Lancet* 1996; 347: 1294-1296.

5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Die PET-Untersuchungen wurden in enger Kooperation mit dem Institut für Nuklearchemie (INC) und dem Institut für Medizin (IME) des Forschungszentrum Jülich (FZJ) durchgeführt.

II. Eingehende Darstellungen

1. Eingehende Darstellung des erzielten Ergebnisses

Immer noch erleiden viele Patienten mit Schizophrenie chronische Verläufe mit hohen sozialen Einbußen und progressiven neurobiologischen Veränderungen. Das Risiko chronischer Verläufe nimmt zu, je länger sich eine Behandlung nach Erstmanifestation der Erkrankung verzögert. Aus diesem Grund sind Strategien der Früherkennung von Patienten im Prodromalzustand der Schizophrenie entwickelt worden, um diese Phase therapeutisch zu nutzen. Zur Identifikation psychoseferner Prodromalstadien hat sich das Bonn-Kölner Basissymptomkonzept, darunter vor allem eine Untergruppe perzeptiv-kognitiver Symptome, als spezifisch und prädiktiv für die Übergangswahrscheinlichkeit in das Vollbild einer schizophrenen Psychose erwiesen. Als Kriterien für psychosenahen Prodromalstadien werden attenuierte psychotische Symptome (APS) sowie intermittierend auftretende psychotische Symptome (brief limited intermittent psychotic symptoms, BLIPS) herangezogen. Strukturierte Interviews und Rating-Skalen (z.B. SIPS, SPIA, ERiraos) ermöglichen eine standardisierte Diagnose des schizophrenen Prodroms. Zugleich eröffnet sich die Möglichkeit, mit Hilfe funktionellbildgebender Verfahren wie der Neurorezeptor-PET die molekularen Grundlagen der Schizophrenie zu untersuchen, und zwar vor Erstmanifestation der Erkrankung und vor Beginn einer pharmakologischen Therapie. Dieser Zielsetzung trägt ein am Bonner Früherkennungszentrum koordiniertes PET-Projekt Rechnung, das in enger Kooperation mit dem Institut für Medizin am Forschungszentrum Jülich durchgeführt wird.

Im Rahmen einer ersten Pilotuntersuchung erhielt eine Gruppe von sechs Patienten mit Prodromalsymptomen, die aufgrund der Früherkennungsinstrumente als psychosefern ($n = 4$) bzw. psychosenah ($n = 2$) eingeschätzt wurden, sowie eine zum Vergleich herangezogene Kontrollgruppe von sieben Probanden eine PET-Untersuchung mit dem Radioliganden [^{18}F]Altanserin. Ziel war die Quantifizierung der kortikalen 5-HT_{2A}R-Verfügbarkeit in einem Zustand entstehender Symptome der schizophrenen Psychose, welcher noch unbeeinflusst von pharmakologischen Effekten ist. Diese Pilotstudie zeigt im Ergebnis eine Verminderung der 5-HT_{2A}R-Verfügbarkeit in dorsolateralen und orbitofrontalen Bereichen des präfrontalen Kortex. Dieses vorläufige Resultat spricht für eine in der Frühphase der Erkrankung auftretende Störung der serotonergen Neurotransmission in einer Hirnregion, die in affektives Erleben und kognitive Leistungen involviert ist.

Eine weiterführende umfangreichere Untersuchung ist geplant.

2. Eingehende Darstellung des voraussichtlichen Nutzens, insbesondere der Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans

Bezüglich ihrer Spezifität für die Pathogenese der Schizophrenie sind die Befunde mit Zurückhaltung zu interpretieren, da eine präfrontale Reduktion der 5-HT_{2A}R-Verfügbarkeit sowohl bei der Erstmanifestation schizophrener als auch depressiver Störungen beobachtet worden ist. Konsistent mit einer Überlappung affektiver und kognitiver Symptome in den Frühstadien beider Störungen wäre die Hypothese, dass schizophrenen und affektiven Psychosen möglicherweise ein gemeinsamer serotonerger Pathomechanismus zugrunde liegt.

Aus den Untersuchungen ergeben sich Hinweise für eine veränderte Rezeptordichte im serotonergen System bei Patienten im Prodromalstadium einer Psychose, so daß möglicherweise eine Indikation zur pharmakologischen Frühintervention mit atypischen Antipsychotika abgeleitet werden kann. Um diese Frage zu prüfen, sind jedoch weitergehende und umfangreichere Untersuchungen erforderlich.

3. Eingehende Darstellung des während der Durchführung des Vorhabens dem ZE (Zuwendungsempfänger) bekannt gewordenen Fortschritts auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Beträchtliche Fortschritte haben sich in der Zwischenzeit auf dem Gebiet der PET-Methodik ergeben. Diese Fortschritte finden in die im Anschluss an die Pilotstudien geplanten Folgeuntersuchungen Eingang.

In einer Arbeit von Pinborg et al. (2003) wurde die sogenannte Equilibriums-Bolus/Infusions-Methode zur Quantifizierung zerebraler 5-HT_{2A}-Rezeptoren mittels [¹⁸F]Altanserin-PET validiert. Der Vorteil dieses Verfahrens besteht in einer exakten Korrektur der gemessenen regionalen Verteilungsvolumina für die im Gehirn akkumulierenden Tracermetaboliten mittels nur einer venösen Input-Funktion (intakter Ligand).

Eine solche Korrektur wäre unter Beibehaltung des zum Zeitpunkt der Pilotuntersuchung verwendeten Bolus-Injektions-Akquisitionsmodus ungleich fehleranfälliger und invasiver, da sie die exakte Messung von zwei arteriellen Input-Funktionen (intakter Ligand / lipophiler Metabolit) voraussetzt. Mit dem ursprünglichen Bolus-Injektions-Protokoll ist es zwar möglich, DVR-Werte, d.h. Verteilungsvolumina interessierender Hirnregionen (z.B. präfrontaler Kortex) in Relation zum Kleinhirn (rezeptorarme Referenzregion), zu berechnen und diese zwischen diagnostischen Gruppen (z.B. Prodromalpatienten und Kontrollen) statistisch zu vergleichen, dies jedoch nur auf Kosten einer metabolitenkorrigierten Quantifizierung unter der Annahme einer zwischen den Gruppen vergleichbaren metabolitenbedingten Konfundierung der DVR-Bestimmung. Diese Annahme wird unhaltbar, wenn z.B. aufgrund pathologiebedingter oder pharmakogener (z.B. hepatische Enzyminduktion) Einflüsse die Verstoffwechselung von [¹⁸F]Altanserin alteriert wird. In diesem Fall ließe sich zwischen einem Epiphänomen aufgrund unterschiedlicher Metabolisierung und einem tatsächlichen Gruppenunterschied in der 5-HT_{2A}-Rezeptorausstattung nicht sicher differenzieren. Um diese methodische Unschärfe auszuräumen, erfolgt eine Umstellung auf das Bolus/Infusions-Protokoll, das zunächst bei gesunden Probanden validiert wird, bevor es zur klinischen Anwendung gelangt. Im Rahmen der Validierung erfolgen Verdrängungsversuche mit Ketanserin, um den Grad der spezifischen Bindung im Kleinhirn und damit ihre Eignung als Referenzregion zu testen. Ziel ist es, eine von spezifischer Bindung möglichst unabhängige, weil rezeptorfremde, Region als Referenzregion zu ermitteln.

Pinborg LH, Adams KH, Svarer C, Holm S, Hasselbalch SG, Haugbol S, Madsen J, Knudsen GM. Quantification of 5-HT_{2A} receptors in the human brain using [¹⁸F]altanserin-PET and the bolus/infusion approach. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003; 23:985-996.

4. Eingehende Darstellung der erfolgten oder geplanten Veröffentlichungen des Ergebnisses

Aus dem Projekt gingen drei Veröffentlichungen hervor:

Hurlemann R, Boy C, Meyer PT, Scherk H, Wagner M, Herzog H, Coenen HH, Vogeley K, Falkai P, Zilles K, Maier W, Bauer A (2005) *Decreased prefrontal 5-HT_{2A} receptor binding in subjects at enhanced risk for schizophrenia*. *Anatomy and Embryology* (2005):

Abstract

The brain serotonin-2A receptor (5-HT_{2A}R) has been implicated in both the pathology of schizophrenia and the therapeutic action of atypical antipsychotics. However, little is known about the 5-HT_{2A}R status before the onset of schizophrenia and before the exposure to antipsychotics. We used [¹⁸F]altanserin and positron emission tomography (PET) in a pilot study of 6 individuals suspected to be at elevated risk for schizophrenia and 7 age-matched controls to test the hypothesis that regional 5-HT_{2A}R binding is altered in the prodromal stages of schizophrenia. Distribution volume ratios (DVRs) as a proxy for 5-HT_{2A}R availability were significantly reduced in prefrontal cortex regions of at-risk subjects, implicating early abnormalities of serotonergic neurotransmission that antecede the onset of schizophrenia.

Hurlemann R, Matusch A, Eickhoff SB, Palomero-Gallagher N, Meyer PT, Boy C, Maier W, Zilles K, Amunts A, Bauer A (2005) Analysis of neuroreceptor PET data based on cytoarchitectonic maximum probability maps – a feasibility study. Anatomy and Embryology (2005):

Abstract

Three-dimensional maximum probability maps of cytoarchitectonically defined cortical regions based on post-mortem histological studies have recently been made available in the stereotaxic reference space of the Montreal Neurological Institute (MNI) single subject template. This permits the use of cytoarchitectonic maps for the analysis of functional in vivo data sets, including receptor positron emission tomography (PET) studies. In this feasibility study, we used PET of 5-hydroxytryptamine 2A (5-HT_{2A}) receptors to test the applicability of maximum cytoarchitectonic probability maps for quantitative analysis. As the outcome parameter, we extracted local distribution volume ratios (DVRs) from 19 cytoarchitectonically defined volumes of interest (VOIs) per hemisphere from five healthy subjects. The experimental design included a forward ('PET to atlas' normalization) and a backward ('atlas to PET' normalization) procedure to double-check the stability of transformation and overlay. Resulting DVRs were compared to receptor densities (RDs) obtained from post-mortem [³H]ketanserin autoradiography of multiple areas. Correlations between the bidirectional normalization procedures ($r = 0.89$; 38 VOIs) as well as between in vivo and vitro data (9 VOIs; $r = 0.64$ and $r = 0.47$ for forward and backward procedure, respectively) suggest that the implementation of cytoarchitectonic maximum probability maps is a promising method for an accurate and observer-independent analysis of neuroreceptor PET studies.

Hurlemann R, Bauer A, Vogeley K, Falkai P, Wagner M, Maier W (2006) Molecular principles of schizophrenia: The 5-HT_{2A} receptor. Nervenheilkunde, in press:

Zusammenfassung

Der Serotonin_{2A}-Rezeptor (5-HT_{2A}R) wird sowohl mit der Pathologie der Schizophrenie als auch mit dem Wirkungsmechanismus vieler atypischer Antipsychotika in Verbindung gebracht. Da atypische Antipsychotika wie Clozapin den 5-HT_{2A}R blockieren und die 5-HT_{2A}R-Dichte reduzieren, stellt sich die Frage, ob die in post mortem-Untersuchungen schizophrener Patienten festgestellte Abnahme der 5-HT_{2A}R-Dichte ein Indikator der zugrunde liegenden Erkrankung oder ein sekundärer medikamentöser Effekt ist. Zur Klärung dieser Frage sind Studien über den in vivo-Status des 5-HT_{2A}R bei der Schizophrenie erforderlich, die vor Erstmanifestation der Erkrankung und vor Beginn einer pharmakologischen Therapie durchgeführt werden. Dieser Überlegung trägt unsere Pilotstudie Rechnung, bei der unter Verwendung des Radioliganden [¹⁸F]Altanserin und der Positronenemissionstomographie (PET) Verminderungen der 5-HT_{2A}R-Verfügbarkeit im orbitofrontalen und dorsolateralen präfrontalen Kortex bei Patienten mit Symptomen psychosenaher und psychoseferner Prodromalzustände der Schizophrenie festgestellt wurden. Diese Ergebnisse sprechen für eine erkrankungsbedingte serotonerge Dysregulation in Hirnarealen, deren frühe Störung an der Entstehung affektiver und kognitiver Symptome der Schizophrenie beteiligt sein könnte.

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN	-/-	2. Berichtsart Abschlussbericht der zweiten Förderphase
3a. Titel des Berichts Kompetenznetz Schizophrenie Projektnummer und Titel: 2.1.1 Akutverlauf und 2-Jahres-Verlauf schizophrener Erkrankungen unter derzeitigen Behandlungs- und Versorgungsbedingungen („Basisstudie“)		
3b. Titel der Publikation <div style="text-align: center;">-/-</div>		
4a. Autoren des Berichts (Name, Vorname(n)) Möller, Hans-Jürgen; Riedel, Michael; Jäger, Markus		5. Abschlussdatum des Vorhabens 30.04.2005
4b. Autoren der Publikation (Name, Vorname(n)) <div style="text-align: center;">-/-</div>		6. Veröffentlichungsdatum <div style="text-align: center;">-/-</div>
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse) Psychiatrische Klinik der LMU München, Nußbaumstr. 7, D-80336 München Psychiatrische Universitätsklinik Aachen, Pauwelstr. 30, D-52074 Aachen Psychiatrische Universitätsklinik Berlin, Eschenallee 3, D-14050 Berlin Psychiatrische Universitätsklinik Bonn, Sigmund-Freud-Str. 35, D-53105 Bonn Psychiatrische Universitätsklinik Düsseldorf, Bergische Landstr. 2, D-40629 Düsseldorf Psychiatrische Universitätsklinik Essen, Virchowstr. 174, D-45147 Essen Psychiatrische Universitätsklinik Göttingen, v. Siebold Str. 5, D-37075 Göttingen Psychiatrische Universitätsklinik Hamburg, Martinistr. 52, D-20246 Hamburg Psychiatrische Universitätsklinik Köln, Kerpener Str. 62, D-50924 Köln Psychiatrische Universitätsklinik Mainz, Untere Zahlbachstr. 8, D-55131 Mainz Psychiatrische Universitätsklinik Tübingen, Osianderstr. 22, D-72076 Tübingen Bezirkskrankenhaus Augsburg, Dr. Mack-Str.1, D-86156 Augsburg Bezirkskrankenhaus Gabersee, Gabersee 7, D-83512 Gabersee Bezirkskrankenhaus Haar, Vockestr. 72, D-85529 Haar		9. Ber. Nr. Durchführende Institution <div style="text-align: center;">-/-</div>
13. Fördernde Institution (Name, Adresse) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) D-53170 Bonn		10. Förderkennzeichen 01 GI 0233
		11a. Seitenzahl Bericht <div style="text-align: center;">-/-</div>
		11b. Seitenzahl Publikation <div style="text-align: center;">-/-</div>
		12. Literaturangaben <div style="text-align: center;">-/-</div>
		14. Tabellen <div style="text-align: center;">-/-</div>
		15. Abbildungen <div style="text-align: center;">-/-</div>
16. Zusätzliche Angaben <div style="text-align: center;">-/-</div>		
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum) <div style="text-align: center;">-/-</div>		
18. Kurzfassung Beim Projekt 2.1.1. handelt es sich um eine multizentrische Studie zur Untersuchung des Akutverlaufes und 2-Jahres-Verlaufes schizophrener Erkrankungen unter den derzeitigen Behandlungs- und Versorgungsbedingungen. Es wurde eine repräsentative Stichprobe von stationär aufgenommenen Patienten mit einer schizophrenen Erkrankung (ICD-10: F2) rekrutiert und während der stationären Behandlung in zweiwöchentlichen Abständen untersucht. Follow-up-Untersuchungen wurden jeweils im Zeitraum von einem bzw. zwei Jahren nach der stationären Entlassung durchgeführt. Insgesamt konnten 474 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen werden. Erste Auswertungen gingen der Frage nach, ob sich ersterkrankte von mehrfach erkrankten Patienten hinsichtlich psychopathologischer Symptomatik und Therapieresponse voneinander unterscheiden. Zum Zeitpunkt der Aufnahme wiesen die ersterkrankten Patienten eine ausgeprägtere Positivsymptomatik (PANSS-Positivscore) und eine geringe Negativsymptomatik (PANSS-Negativscore) auf, während die Gesamtsymptomatik vergleichbar war (PANSS-Gesamtscore). Kovarianzanalysen wiesen auf eine bessere Therapieresponse bei ersterkrankten Patienten hin, sowohl in Hinblick auf die Positivsymptomatik als auch auf die Negativsymptomatik. Die Befunde sind gut mit der Hypothese vereinbar, dass die Therapieresponse im Verlauf einer schizophrenen Erkrankung abnimmt, was möglicherweise mit progressiven neurobiologischen Veränderungen verbunden ist.		
19. Schlagwörter Schizophrenie, Follow-up, naturalistische Bedingungen		
20. Verlag	-/-	21. Preis <div style="text-align: center;">-/-</div>

*) Auf das Förderkennzeichen des BMBF soll auch in der Veröffentlichung hingewiesen werden.

Document Control Sheet

1. ISBN or ISSN	-/-	2. Type of Report	Final Report of the Second Funding Period
3a. Report Title		German Research Network on Schizophrenia	
Project Number and Title		2.1.1 Acute Course and 2-year Follow-up in Schizophrenic Illness under Present Treatment and Care Conditions	
3b. Title of Publication			
-/-			
4a. Author(s) of the Report (Family Name, First Name(s))		5. End of Project	
Möller, Hans-Jürgen; Riedel, Michael; Jäger, Markus		30/04/2005	
		6. Publication Date	
		-/-	
4b. Author(s) of the Publication (Family Name, First Name(s))		7. Form of Publication	
-/-		-/-	
8. Performing Organization(s) (Name, Address)		9. Originator's Report No.	
Department of Psychiatry, LMU Munich, Nußbaumstr. 7, D-80336 München Department of Psychiatry University of Aachen, Pauwelstr. 30, D-52074 Aachen Department of Psychiatry FU Berlin, Eschenallee 3, D-14050 Berlin Department of Psychiatry University of Bonn, Sigmund-Freud-Str. 35, D-53105 Bonn Department of Psychiatry University of Düsseldorf, Bergische Landstr. 2, 40629 Düsseldorf Department of Psychiatry University of Essen, Virchowstr. 174, 45147 Essen Department of Psychiatry University of Göttingen, v. Siebold Str. 5, D-37075 Göttingen Department of Psychiatry University of Hamburg Martinistr. 52, D-20246 Hamburg Department of Psychiatry University of Cologne, Kerpener Str. 62, D-50924 Cologne Department of Psychiatry University of Mainz, Untere Zahlbachstr. 8, D-55131 Mainz Department of Psychiatry University of Tübingen, Osianderstr. 24, D-72076 Tübingen District Hospital Augsburg, Dr. Mack-Str.1, D-86156 Augsburg District Hospital Gabersee, Gabersee 7, D-83512 Gabersee District Hospital Haar, Vockestr. 72, D-85529 Haar		-/-	
		10. Reference No.	
		01 GI 0233	
		11a. No. of Pages Report	
		-/-	
		11b. No. of Pages Publication	
		-/-	
		12. No. of References	
		-/-	
13. Sponsoring Agency (Name, Address)		14. No. of Tables	
Federal Ministry of Education and Research (FMER)		-/-	
		15. No. of Figures	
D-53170 Bonn		-/-	
16. Supplementary Notes			
-/-			
17. Presented at (Title, Place, Date)			
-/-			
18. Abstract			
<p>The project 2.1.1. is a prospective multicenter study on the acute and mid-term course of patients with first and multiple episodes of schizophrenic disorders (ICD-10: F2) under naturalistic treatment conditions. The patients were assessed at 2-week intervals during the index hospitalisation and reassessed one and two years after discharge from index-hospitalisation. In total, 474 patients were included in the study. In a first analysis, first episode patients were compared to multiple episode patients with respect to psychopathological characteristics and treatment outcome. At admission, first episode patients showed higher levels of positive symptoms (PANSS positive subscore) and lower ones of negative symptoms (PANSS negative subscore) than multiple episode patients, whereas the global disease severity (PANSS total score) was comparable. Analyses of covariance revealed that treatment outcome was more favourable in first-episode patients, with respect to both positive and negative symptoms. The results are compatible with the hypothesis that treatment outcome becomes less favourable during the course of schizophrenic illness. This finding might be associated with progressive neurobiological alterations.</p>			
19. Keywords			
Schizophrenia, follow-up, naturalistic conditions			
20. Publisher		21. Price	
-/-		-/-	

Schlussbericht für den Zeitraum 01.05.2003 – 30.04.2005

Förderkennzeichen: 01 GI 0233

Vorhaben: Kompetenznetz Schizophrenie

Projekt: 2.1.1 Akutverlauf und 2-Jahres-Verlauf schizophrener Erkrankungen unter derzeitigen Behandlungs- und Versorgungsbedingungen („Basisstudie“)

Leitung: Prof. Dr. H.-J. Möller

I. Kurzdarstellungen

1. Aufgabenstellung

Schizophrene Erkrankungen gehören zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen und weisen gewöhnlich einen rezidivierenden oder chronischen Verlauf auf. Damit stellt die Schizophrenie einen der bedeutendsten Kostenfaktoren in der Psychiatrie dar, wobei bei der gesundheitsökonomischen Betrachtung des Problems nicht nur die direkten medizinischen Versorgungskosten (Krankenhausaufenthalte, Kosten für Therapie und Medikamente, etc.) in die Kalkulation einzubeziehen sind, sondern auch die indirekten Kosten, welche durch Arbeitsausfälle und dauernde Erwerbsunfähigkeit bis hin zur (Früh-)Berentung entstehen.

Bezüglich der Ätiopathogenese der Schizophrenie gilt heute das Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Modell als weithin anerkannt. Aus diesem Konzept lässt sich eine multidimensionale Therapie ableiten, die medikamentöse, psychotherapeutische und sozialpädagogische Maßnahmen einschließt. Den Grundpfeiler der Behandlung stellt nach wie vor die medikamentöse Therapie mit Antipsychotika dar, deren Effizienz in der Behandlung der akuten psychotischen Phase wie auch in der Rezidivprophylaxe schizophrener Patienten anhand empirischer Daten gut belegt ist. Etwa 20-30% der Patienten weisen jedoch eine nur unzureichende Besserung der Positivsymptomatik auf die antipsychotische Behandlung auf. Die Patienten mit solch einer Nonresponse frühzeitig anhand geeigneter klinischer und biologischer Prädiktoren zu identifizieren, um sie möglichst schnell gezielten alternativen therapeutischen Strategien zuzuführen, ist eine der wichtigsten Aufgaben im Bereich der Schizophrenieforschung. Eine weitere wichtige, bisher jedoch nur unzureichend beantwortete Frage in diesem Zusammenhang ist, ob die möglichst frühzeitige Behandlung zu besseren Therapieergebnissen führt.

Eng verknüpft mit ungenügender Therapieresponse bzgl. der Produktivsymptomatik ist der Problembereich der Negativsymptomatik. Sie kommt in allen Stadien schizophrener Erkrankungen vor, und kann entweder sekundär durch andere Faktoren (Produktivsymptomatik, Depressivität, neuroleptische Therapie), aber auch primär morbogen bedingt sein. Dies beinhaltet sowohl konzeptionelle Probleme (z.B. Differenzierbarkeit sekundärer vs. primärer Negativsymptome, Spezifität der Symptomatik, Merkmalsdefinitionen) als auch therapeutische Probleme, da sich insbesondere die primäre Negativsymptomatik als therapeutisch schwer beeinflussbar erwiesen hat. Neuere psychopharmakologische Entwicklungen (atypische Antipsychotika) lassen diesbezüglich jedoch hoffnungsvolle Ansatzmöglichkeiten erkennen. Weiterhin weisen die atypischen Antipsychotika aufgrund ihrer besseren extrapyramidal-motorischen Verträglichkeit sowie auch hinsichtlich einer besseren Wirksamkeit auf kognitive Defizite deutliche Vorteile für die Akut- und Langzeittherapie gegenüber den klassischen Antipsychotika auf.

Neben der psychopharmakologischen Behandlung der Positiv- und Negativsymptomatik rücken als weitere Zielsymptomatik auch depressive Symptome in den Fokus des Interesses, vor allen nach positiven Erfahrungen mit den atypischen Antipsychotika. Depressive Symptome können im Verlauf schizophrener Erkrankungen reaktiv, umweltbedingt, medikationsbedingt und als Ausdruck der schizophrenen Erkrankung selbst jederzeit vorkommen. Das Auftreten von Depressivität kann abhängig vom Krankheitsstadium wie auch von der zugrunde liegenden Ursache prognostisch günstig oder aber

ungünstig bewertet werden. Sehr häufig wird eine depressive Symptomatik von Suizidalität begleitet, die einen hohen Anteil der Mortalität schizophrener Erkrankungen bedingt.

Es existieren bisher nur unzureichende Daten über die stationäre Versorgung schizophrener Patienten in Deutschland hinsichtlich medikamentöser und psychosozialer Therapiemaßnahmen. Die Erhebung solcher Daten im Rahmen eines multizentrischen Vorgehens und die Untersuchung ihrer Beziehung zu den Therapieergebnissen ist deshalb ein wichtiges Ziel versorgungsrelevanter Forschung. Gegebenheiten, Erfolge und Probleme der derzeitigen „Standardversorgung“ sollen daher in einer naturalistischen Verlaufsstudie an erst- und mehrfach hospitalisierten Patienten mit akuten schizophrenen Krankheitsmanifestationen erhoben werden. Untersucht werden soll insbesondere das Entstehen von therapieresistenter Positivsymptomatik und persistierender Negativsymptomatik im Hinblick auf die multifaktoriellen Behandlungsfaktoren sowie Prognosemöglichkeiten auf der Basis eines mehrdimensionalen, neben der klinischen auch die biologische und psychosoziale Ebene einbeziehenden Untersuchungsansatzes.

Das Projekt 2.1.1 („naturalistischen Basisstudie“) war breit angelegt und bezog Zentren mit unterschiedlicher Patientenselektion und unterschiedlichen Versorgungsbedingungen (z.B. Universitätskliniken und Landeskrankenhäuser) ein. Eng verbunden mit dem Projekt 2.1.1 waren die Interventionsstudien einiger Zentren, deren Untersuchungsinstrumentarium dem Kernprogramm der Basisstudie entsprach und deren Patienten teilweise aus der Basisstudie rekrutiert und nach Beendigung der speziellen Studie im Projekt 2.1.1 weiter beobachtet wurden. Darüber hinaus gibt das Projekt 2.1.1 den Gesamtrahmen ab, in dem die Ergebnisse der Interventionsstudien zu interpretieren sind

2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde

Das Projekt wurde im Rahmen des Kompetenznetzes Schizophrenie als multizentrische Studie an insgesamt 14 Zentren durchgeführt. Hierbei handelte es sich um 11 psychiatrische Universitätskliniken (Aachen, Berlin, Bonn, Düsseldorf, Essen, Göttingen Hamburg, Köln, Mainz, München, Tübingen) und drei Bezirkskrankenhäuser (Augsburg, Gabersee, Haar).

Die Studienzentrale in München wurde für die Koordination der Studie mit einer 0,5 BAT Ila- Stelle sowie für die Studiendokumentation mit einer BAT Vc- Stelle gefördert. Die drei Bezirkskrankenhäuser wurden für die Durchführung mit je einer 0,5 BAT Ila- Stelle unterstützt, die Förderung der universitären Zentren erfolgte über Fallpauschalen. Darüber hinaus wurde für die Durchführung von MRT-Untersuchungen für das Zentrum München eine 0,5 BAT Ila- Stelle zur Verfügung gestellt.

Die Durchführung der multizentrischen Studie mit dem breit angelegten Untersuchungsprogramm einschließlich biologische Zusatzuntersuchungen erforderte darüber hinaus zum Teil einen erheblichen Einsatz von technisch-materiellen aber auch personellen Eigenressourcen der einzelnen Zentren.

3. Planung und Ablauf des Vorhabens

In der Vorbereitungsphase des Projektes wurde auf dem Hintergrund der damals verfügbaren Literatur das Studiendesign erarbeitet und das Studienprotokoll erstellt. Es handelt sich um eine multizentrische, naturalistische Verlaufsstudie. In der Abbildung 1 wird eine Übersicht über die Untersuchungsinstrumente gegeben.

Als Untersuchungsinstrumente wurden neben diagnostischen Instrumenten sowohl Fremdbeurteilungsinstrumente als auch Selbstbeurteilungsinstrumente gewählt. Darüber hinaus wurden an ausgewählten Zentren MRT-Untersuchungen, Blutabnahmen für genetische Analysen sowie neuropsychologische Untersuchungen durchgeführt. Untersuchungszeitpunkte waren Aufnahme in die stationäre Behandlung, die Zeitpunkte von 2,4,6,8 usw. Wochen nach der stationären Aufnahme, Entlassung aus der stationären Behandlung sowie die Zeitpunkte von ein und zwei Jahren nach Entlassung aus der stationären Behandlung (Follow-up-Untersuchungen). Es wurde eine enge Verzahnung mit den Projekten 2.1.2.1. („Akuttherapiestudie“) und 2.2.ff. („Langzeittherapiestudie“) angestrebt, so dass alle

Patienten auch nach einem möglichen Drop-out in den Interventionsstudien im Rahmen des Projektes 2.1.1. weiter untersucht werden konnten.

Abbildung 1: Studiendesign und Untersuchungsinstrumente

	Indexepisode: stationäre Aufnahme			Follow-up-Untersuchungen
	Aufnahme	14-tägig bis zur Entlassung	Entlassung	Katamnese 1. und 2. Jahr nach Entlassung
Diagnoseinstrumente ICD-10, DSM-IV, SKID I und II	v		v	v
Fremdbeurteilungsskalen z.B. AMDP, HAM-D, CDSS, PANSS, SANS, DSS, CGI, GAF, DAS-M, BADO, SCPS, PS, UKU, SAS, HAS, AIMS	v	v	v	v
Selbstbeurteilungsskalen z.B. NEO-FFI, MEL, SVF, BF-S	v	v	v	v
Begleitmedikation	Während des gesamten stationären Aufenthaltes			v
Unerwünschte Ereignisse	Während des gesamten stationären Aufenthaltes			v

Abkürzungen: SKID: Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV, AMDP: Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie, HAM-D: Hamilton-Skala für Depression, CDSS: Calgary Depression Scale for Schizophrenia, PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale für Schizophrenia, SANS: Scale for Assessment of Negative Symptoms, DSS: Defizit Syndrom Skala, CGI: Global Clinical Index, GAF: Global Assessment of Functioning, DAS-M: Disability Assessment Schedule, BADO: Basisdokumentation, SCPS: Strauss-Carpenter Prognoseskala, PS: Phillips-Skala, UKU: Nebenwirkungsskala, EPS: Simpson-Angus-Skala, HAS: Hillside Akathisie Skala, AIMS: Abnormal Involuntary Movement, MEL: Münchener Ereignis Liste, SVF: Stressverarbeitungsbogen, BF-S: Selbstbefindlichkeitsskala

Während der Vorbereitungsphase wurde beschlossen, die Datenerhebung in den einzelnen Zentren EDV-basiert durchzuführen. Hierfür wurde in der Studienzentrale eine zentrale Projektdatenbank) entwickelt, in die alle in den Studienzentren erhobenen Daten per RDE (Remote Data Entry-System) eingingen. Die Programmierung dieser Datenbank erfolgte in enger Zusammenarbeit mit den Projekten 2.1.2.1. und 2.2.ff. und basierte auf den Grundlagen und Erfahrungen der Projektdatenbank im Subprojekt 6.1 im Kompetenznetzwerk „Depression“. Dabei erfolgt eine dezentrale Dateneingabe durch die jeweiligen Projektmitarbeiter vor Ort in den Studienzentren. Die hierfür notwendige technische Infrastruktur, d.h. Ausstattung der Studienzentren mit Studiennotebooks sowie Einrichtung eines zentralen Servers, erfolgte in enger Zusammenarbeit mit der Studienzentrale in Düsseldorf.

Nach Einholen der Ethikvoten, Durchführung von Ratertrainings und Klärung administrativer Abläufe wurde im November 2000 mit der Patientenrekrutierung begonnen. Die Rekrutierung wurde im Dezember 2004 abgeschlossen. Insgesamt konnten während der gesamten Rekrutierungszeit 474 Patienten in die Studie eingeschlossen werden.

4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde, insbesondere

- **Angabe bekannter Konstruktionen, Verfahren und Schutzrecht, die für die Durchführung des Vorhabens benutzt wurden,**
 - **Angabe der verwendeten Fachliteratur sowie der benutzten Informations- und Dokumentationsdienste**
-

Bei der Planung des Projektes wurde an die bisherige Literatur über den Verlauf schizophrener Erkrankungen angeknüpft. Hierbei seien insbesondere die umfangreichen Vorarbeiten des Projektleiters auf dem Gebiet der Verlaufsforschung erwähnt (z.B. Möller et al., Br J Psychiatry, 1989, 154:467-472). Weiterhin gingen die Erfahrungen der Münchener-15-Jahres-Katamnese ein, welche im Jahre 1999 abgeschlossen wurde (z.B. Möller et al., Schizophr Res 2002, 56:87-94).

Eine systematische Literatursuche wurde mit „Pubmed“ durchgeführt. Bei den verwendeten Untersuchungsverfahren handelte es sich um etablierte und gut validierte Instrumente, die auch in ähnlichen Untersuchungen eingesetzt wurden.

5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Sowohl inhaltlich als auch strukturell bestand eine enge Zusammenarbeit mit anderen Projekten des Netzwerkes, insbesondere mit dem Projekt 2.1.2.1 („Akuttherapiestudie“), welches ebenfalls federführend von München durchgeführt wurde. Weiterhin wurde eine enge Verzahnung mit dem Projekt 2.2.ff („Langzeittherapiestudie“) erreicht, welches von Düsseldorf koordiniert wurde. Für die genannten Projekte wurde eine gemeinsame Datenbank und eine EDV-gestützte Datensammlung per RDE-Tool etabliert. Zusätzlich werden Kerndaten in die Zentrale Kerndatenbank des Kompetenznetzes gespeist. Ratertrainings und Studientreffen wurden für die genannten Projekte gemeinsam durchgeführt. Auch bei der Rekrutierung gab es eine enge Verzahnung zwischen diesen Projekten.

Weitere Kooperationen bestanden mit den Projekten 3.2 „Molekulargenetik und Pharmakogenetik“ und 4.1. „Gesundheitsökonomie“ im Kompetenznetz Schizophrenie.

Die Zusammenarbeit mit anderen Stellen blieb nicht auf des Kompetenznetzes Schizophrenie beschränkt: Synergistische Effekte in Hinblick auf die Entwicklung der Projektdatenbank konnten insbesondere mit dem Subprojekt 6.1. des Kompetenznetzes Depression erzielt werden.

II. Eingehende Darstellungen

1. Eingehende Darstellung des erzielten Ergebnisses

Insgesamt konnten 474 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Während der Indexepisode brachen 46 Patienten (10%) aus verschiedenen Gründen (z.B. Rückzug der Patienteneinwilligung, Verletzung der Einschlusskriterien) die Studie ab.

Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse beziehen sich die Indexepisode. Die Daten der beiden Follow-up-Untersuchungen werden Gegenstand zukünftiger Auswertungen sein. Für die Auswertung der Daten der Indexepisode wurden weitere 28 Patienten (6%) ausgeschlossen, da sie weniger als sieben Tage stationär behandelt wurden. In Tabelle 1 wird eine Übersicht über soziodemographische, psychopathologische und verlaufsbezogene Daten des Patientenkollektives gegeben.

Tabelle 1: Übersicht über soziodemographische, psychopathologische und verlaufsbezogene Daten zum Indexzeitpunkt (stationäre Aufnahme)

Alter	35,5 (+/-11,1) Jahre
Geschlecht	44% weiblich
Diagnosen (ICD-10) Schizophrenie (F20) AVPS (F23) Schizoaffektive Störung (F25) Andere (21,F22,F24, F28)	81% 6% 12% 2%
Krankheitsverlauf Alter bei Auftreten erster Symptome Alter Ersthospitalisation Alter bei Krankheitsbeginn	24,7 (+/-11.1) 27,1 (+/-11,3) 10,7 (+/-11,1)
Soziales Funktionsniveau Stabile Partnerschaft Festes Beschäftigungsverhältnis	22% 53%
GAF	42,5 (+/-11,9) Jahre
Psychopathologische Symptomatik PANSS-Gesamtscore PANSS-Positivscore PANSS-Negativscore HAM-D-Score	71,3 (+/-19,2) 19,1 (+/-6,4) 17,6 (+/-7,4) 10,1 (+/-7,3)

Die Daten werden als Mittelwerte (+/- Standardabweichung) angegeben.
AVPS: Akute vorübergehende psychotische Störungen

In einer ersten Auswertung wurde der Frage nachgegangen, ob es Unterschiede zwischen den Patienten mit einer Erstmanifestation (n=121) und dem übrigen Patientenkollektiv (n=279) hinsichtlich psychopathologischer Symptomatik und Behandlungserfolg gibt. Diese Frage erscheint insbesondere in Hinblick auf die Ersterkranktenstudien des Kompetenznetzes Schizophrenie (2.1.2.1, 2.2.ff.) von besonderem Interesse.

Der Vergleich zwischen den beiden Gruppen ergab, dass sich beide Gruppen weder im PANSS-Gesamtscore noch im GAF-Score als Maß für den globalen Schweregrad der psychopathologischen Symptomatik voneinander unterscheiden. Patienten mit Erstmanifestationen zeigten jedoch höhere Werte im PANSS-Positivscore (t-test: p=0,007) und niedrigere Werte im PANSS-Negativscore (t-Test: p<0,001). Weitere Unterschiede zwischen den Gruppen fanden sich hinsichtlich des Alters, der Diagnoseverteilung, des Krankheitsverlaufes und des sozialen Funktionsniveaus.

Die Frage, ob sich beide Gruppen hinsichtlich des Behandlungserfolges voneinander unterscheiden, wurde mit Hilfe eines ANCOVA-Modells überprüft. Zielparameter war die Abnahme des PANSS-Gesamtscores während der stationären Behandlung. Post-hoc-Analysen wurden für den PANSS-Positivscore und den PANSS-Negativscore durchgeführt. Das Modell wurde für die jeweiligen Werte zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme korrigiert.

Tabelle 2: Besserung der psychopathologischen Symptomatik von Aufnahme zur Entlassung (ANCOVA-Modell, korrigierte Mittelwerte)

	Ersterkrankte Patienten (n=121)	Mehrfach erkrankte Patienten (n=279)	Signifikanz
PANSS-Gesamtscore	-26.1 (CI:-23,8;-28,5)	-18.5 (CI:-17,0;-20,1)	F=28.542,df=1, p<0.001***
PANSS-Positivscore	-10.0 (CI:-9,3;-10.6)	-7.8 (CI:-7,6;-8,4)	F=26.249, df=1, p<0.00***
PANSS-Negativscore	-4.0 (CI:-3,1;-5,0)	-2.6 (CI:-2,0;-3,2)	F=6.030, df=1, p=0.014**

Die Daten werden als Mittelwerte mit 95%-Konfidenzintervalle angegeben.

Die Ergebnisse zeigen, dass ersterkrankte im Vergleich zu mehrfach erkrankten Patienten ein besseres Ansprechen auf die Therapie aufweisen, sowohl in Hinblick auf die Positivsymptomatik als auch in Hinblick auf die Negativsymptomatik. Diese Ergebnisse sind gut mit der Hypothese vereinbar, dass im Laufe einer schizophrenen Erkrankung das Ansprechen auf eine Therapie deutlich abnimmt, was möglicherweise mit progressiven neurobiologischen Veränderungen verbunden ist. Die dargestellten Ergebnisse dürften sowohl für die Behandlung ersterkrankter Patienten als auch für die Interpretation klinischer Studien von Bedeutung sein.

In einer weiteren Analyse wurde die depressive Symptomatik im Rahmen von schizophrenen Erkrankungen untersucht. In diese Auswertung wurden alle Patienten eingeschlossen, welche die DSM-IV-Kriterien für eine Schizophrenie oder schizophreniforme Störung erfüllten und mindestens 4 Wochen lang stationär behandelt wurden (n=209). Um die Ergebnisse mit anderen Studien vergleichen zu können, gingen in die Analyse die Daten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme sowie zum Zeitpunkt von Woche 6 (+/-2 Wochen) ein. Die depressive Symptomatik wurde mit dem HAM-D erfasst. Die Korrelationen der depressiven Symptomatik (HAM-D-Score) sind in Tabelle 3 dargestellt (Korrelationskoeffizient nach Pearson)

Tabelle 3: Korrelation der depressiven Symptomatik mit Positiv- und Negativsymptomatik

	HAM-D Score
PANSS-Positivscore Aufnahme 6 Wochen	r=0,146, p=0,037 r=0,457, p<0,001
PANSS-Negativscore Aufnahme 6 Wochen	r=0,313, p<0,001 r=0,384, p<0,001
PANSS-Gesamtscore Aufnahme 6 Wochen	r=0,455, p<0,001 r=0,652, p<0,001

Signifikante positive Korrelationen fanden sich sowohl zwischen der depressiven Symptomatik (HAM-D-Score) und dem PANSS-Gesamtscore als auch zwischen HAM-D-Score und PANSS-Positiv- bzw. PANSS-Negativscore.

Weiterhin wurde deutlich, dass es während der stationären Behandlung von Aufnahme zu Woche 6 zu einer signifikanten Abnahme der depressiven Symptomatik kommt (Tabelle 4).

Tabelle 4: Depressive Symptomatik (HAM-D-Score) bei Aufnahme und Woche 6

	Aufnahme	Woche 6	Signifikanz
HAM-D-Score	11.4 (+/-7.5)	6.0 (+/-5.7)	T=11.168, p<0.001

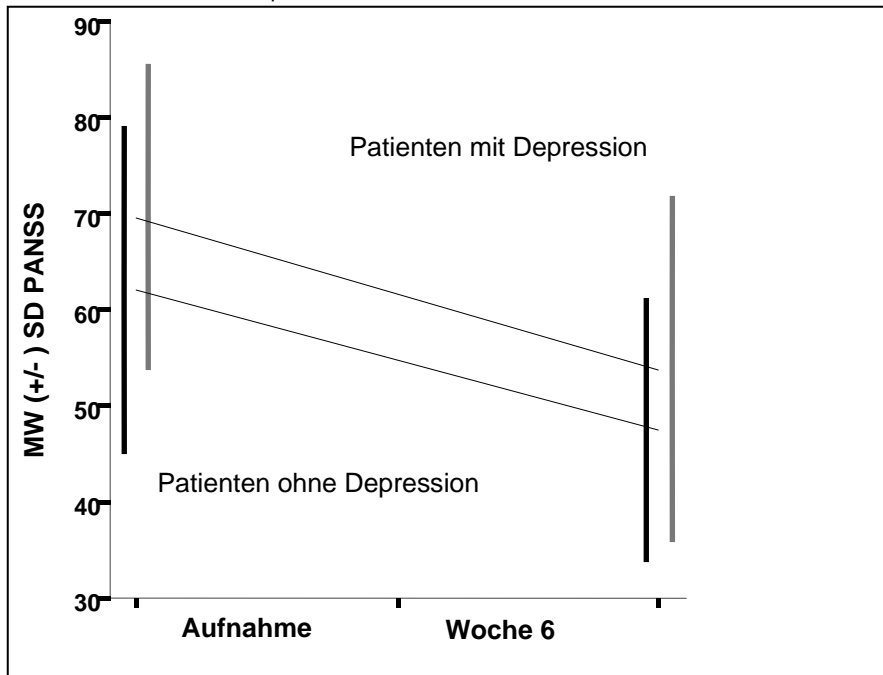
Die Daten werden als Mittelwerte (+/- Standardabweichung) angegeben

Um die Bedeutung der depressiven Symptomatik für den Behandlungserfolg zu untersuchen wurde das Patientenkollektiv in eine Gruppe mit ausgeprägter depressiver Symptomatik bei Aufnahme (HAM-D-Score ≥ 16 , n=59) und eine Gruppe ohne ausgeprägte depressive Symptomatik bei Aufnahme (HAM-D-Score < 16 , n=150) unterteilt. Zielparame-ter für den Behandlungserfolg war zum einen die Abnahme des PANSS-Gesamtscores (ohne Items des PANSS-Depressionscores) von Aufnahme zu Woche 6 und zum anderen der PANSS-Gesamtscores (ohne Items des PANSS-Depressionscores) bei Woche 6. Die Analysen wurden auf der Grundlage eines ANCOVA-Modells durchgeführt, welches für den PANSS-Gesamtscores (ohne Items des PANSS-Depressionscores) zum Zeitpunkt der Aufnahme korrigiert wurde.

Es zeigten sich hierbei keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, sowohl hinsichtlich der Abnahme der Symptomatik im Behandlungsverlauf als auch hinsichtlich der Symptomatik zum

Zeitpunkt der Woche 6, wenn das Modell für den PANSS-Gesamtscores (ohne Items des PANSS-Depressionscores) zum Zeitpunkt der Aufnahme korrigiert wurde. Hingegen wurde deutlich, dass der Behandlungserfolg maßgeblich von der psychopathologischen Symptomatik bei Aufnahme abhängt. In Abbildung 1 sind zur Verdeutlichung die Rohwerte der PANSS-Gesamtscores (ohne Items des PANSS-Depressionscores) bei Aufnahme und Woche 6 für beide Gruppen dargestellt.

Abbildung 1: PANSS-Gesamtscores (ohne Items des PANSS-Depressionsscores) bei Patienten mit und ohne Depression bei Aufnahme



Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass depressive Symptome bei schizophrenen Erkrankungen häufig vorkommen, mit der Positiv- und Negativsymptomatik korreliert sind und eine Abnahme während der stationären Behandlung zeigen. Dieser Befund ist nicht mit dem Konzept vereinbar, dass depressive Symptome bei schizophrenen Erkrankungen vorwiegend durch Antipsychotika hervorgerufen werden. Die Hypothese, dass die depressive Symptomatik mit einem günstigen Behandlungsverlauf verbunden ist, konnte nicht bestätigt werden, da der Behandlungsverlauf maßgeblich von der Schwere der Gesamtsymptomatik bei Aufnahme bestimmt wird.

Während sich die bisher dargestellten Ergebnisse schon auf den endgültigen Datensatz der Studie beziehen, wurden bereits während der laufenden Rekrutierungsphase vorläufige Auswertungen vorgenommen, die sich auf die Prädiktion des Behandlungserfolges während der Indexepisode beziehen.

Therapieresponse wurde als CGI-Score von „1“ („sehr gute Besserung unter Therapie, d.h. Vollremission oder annähernde Vollremission“) auf der CGI-Skala zur Beurteilung des Therapieerfolges definiert. Responder und Nonresponder wurden hinsichtlich folgender Variablen zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme verglichen: Alter, Geschlecht, PANSS, CGI, GAF, SOFAS, Phillips-Skala (Skala zur Erfassung der prämorbid Anpassung), Strauß-Carpenter-Skala, Dauer der Psychose vor stationärem Behandlungsbeginn, Anhedonieskala (Selbstrating), SCL-90 (Selbstrating), Anzahl der früheren stationären Aufenthalte und Art des Krankheitsbeginns (akut vs. chronisch).

Die Auswertungen zeigten signifikante Unterschiede zwischen Respondern und Nonrespondern bezüglich folgender Variablen: PANSS-Negativ-Subskala, CGI, SOFAS, Strauss-Carpenter-Skala, Phillips-Skala, Dauer der Psychose vor stationärem Behandlungsbeginn, Anhedonieskala und Anzahl der früheren stationären Aufenthalte. Die genannten Variablen wurden schrittweise in ein logistisches Regressionsmodell eingegeben. Auf der Grundlage des Regressionskoeffizienten (B) und der Konstante der Regressionsanalyse (C) wurde der Cutt-off-Score (S) errechnet, welcher mit einer Wahrscheinlichkeit (P) von mindestens 70% die Prädiktion der Non-Responder erlaubt.

Diesem Modell folgend, ist die Identifikation von Nonrespondern auf der Grundlage folgender Scores möglich:

- | | | | |
|---|-------------|----|--|
| • | weniger als | 45 | in der Strauß-Carpenter-Skala oder |
| • | höher als | 26 | in der PANSS Negativ-Subskala oder |
| • | höher als | 1 | in der Phillips Skala (sozial-personale Anpassung) oder |
| • | weniger als | 28 | in der SOFAS oder |
| • | höher als | 5 | im CGI oder |
| • | mehr als | 6 | stationäre Aufenthalte oder |
| • | länger als | 12 | Monate Dauer der Psychose vor der stationären Behandlung. |

Die weitere Auswertung zeigte, dass sobald eines der oben genannten Kriterien erfüllt ist, eine korrekte Vorhersage der Nonresponder mit einer Wahrscheinlichkeit von 80% möglich ist. 27% der durch das logistische Regressionsmodell identifizierten Nonresponder stellten sich als falsch-positive heraus.

Um die prognostische Validität der Kriterien für einen Nonresponse weiter abschätzen zu können, wurden 109 Patienten der gesamten Stichprobe zufällig ausgewählt und der prozentuale Anteil der als richtig eingeordneten Patienten erneut berechnet. Hierbei konnten 90% der Nonresponder korrekt identifiziert werden. 31% der auf diese Weise identifizierten Nonresponder stellten sich als falsch-positive heraus. Die Identifikation von Nonrespondern mit dem vorgestellten Prognosemodell wurde auch an einer unabhängigen Stichprobe von Patienten mit einer Diagnose aus dem „schizophrenen Spektrum“ geprüft, welche nicht die ICD10-Kriterien für eine Schizophrenie erfüllten. Hierbei konnten 70% richtig identifiziert werden. Zusammengefasst weisen diese Auswertungen auf eine prädiktive Validität des vorgestellten Modells hin.

2. Eingehende Darstellung des voraussichtlichen Nutzens, insbesondere der Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans

Mit den bisherigen Auswertungen des Projektes konnten weitere Erkenntnisse über Verlauf und Therapie schizophrener Erkrankungen gewonnen werden. Die Ergebnisse hinsichtlich des Vergleiches von ersterkrankten und mehrfach erkrankten Patienten sowie hinsichtlich der depressiven Symptomatik bei schizophrenen Erkrankungen wurden zur Publikation eingereicht.

Der Unterschied zwischen ersterkrankten und mehrfach erkrankten Patienten hinsichtlich psychopathologischer Symptomatik und Behandlungserfolg unter naturalistischen Bedingungen unterstreicht die Notwendigkeit, für die Gruppe der ersterkrankten Patienten spezielle Behandlungsstrategien zu etablieren. Zusammen mit den Erkenntnissen der Ersterkrankenstudie (2.1.2.1., 2.2.ff.) sollen die dargestellten Ergebnisse in das Transfermodul zur Optimierung der Akut- und Langzeittherapie ersterkrankter schizophrener Patienten einfließen.

Die Ergebnisse hinsichtlich des Verlaufes der depressiven Symptomatik sind insofern für die klinische Versorgung von Bedeutung, da immer wieder die Vermutung geäußert wird, dass eine medikamentöse Behandlung mit Antipsychotika eine depressive Symptomatik induzieren kann. Für die Mehrzahl der Patienten scheint diese Hypothese jedoch nicht zuzutreffen, da sich während der Behandlung keine Zunahme, sondern eine Abnahme der depressiven Symptomatik zeigte.

Auf der Grundlage des entwickelten Prognosemodells wird derzeit von der Psychiatrischen Klinik der LMU München mit finanzieller Unterstützung der Fa. Pfizer eine Studie durchgeführt, welche spezielle medikamentöse Therapiestrategien für schizophrene Patienten mit einer prognostizierten Therapie-Non-Response untersucht. Die Hypothese ist hierbei, dass der frühzeitige Einsatz atypischer Antipsychotika den konventionellen Therapiestrategien überlegen ist.

Die Auswertungen des umfangreichen Datensatzes sind bisher keineswegs abgeschlossen. Weitere Analysen unter Einbeziehung der Daten der Follow-up-Untersuchungen sind geplant.

3. Eingehende Darstellung des während der Durchführung des Vorhabens dem ZE (Zuwendungsempfänger) bekannt gewordenen Fortschritts auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Während der Durchführung des hier vorliegenden Projektes ist kein vergleichbares Vorhaben anderer Arbeitsgruppen bekannt geworden.

Zu den zahlreichen, im Projekt untersuchten Fragestellungen, wurden jedoch seit Projektbeginn eine Vielzahl neuer Erkenntnisse publiziert, welche im Rahmen der geplanten eigenen Veröffentlichungen eingehend diskutiert werden.

4. Eingehende Darstellung der erfolgten oder geplanten Veröffentlichungen des Ergebnisses

Artikel:

Möller-Leimkühler AM: Belastung und Bewältigungsstile von Angehörigen schizophrener und depressiver Patienten. Vorläufige Ergebnisse der Münchener Angehörigenverlaufsstudie. In: Möller H-J, Müller N (Hrsg), Schizophrenie – Langzeitverlauf und Langzeittherapie, Springer Verlag Wien-New York, 2004.

Möller-Leimkühler AM: Burden of relatives and predictors of burden. Baseline results from the Munich 5-year-follow-up study with relatives of patients with first episode schizophrenia and depression. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, online publication Nov. 2004.

Möller-Leimkühler AM: Verschiedene Dimensionen der Belastung Angehöriger ersthospitalisierter schizophrener und depressiver Patienten. Psychiatrie und Dialog 2005, 1: 10-11.

Preuss UW, Zetzsche T, Jäger M, Groll C, Frodl T, Bottlender R, Leinsinger G, Hegerl U, Hahn K, Möller HJ, Meisenzahl EM (2005): Thalamic volume in first-episode and chronic schizophrenic subjects: a volumetric MRI study. Schizophr Res. 73:91-101.

Vorträge:

Möller-Leimkühler AM: "Determinanten der Stressbelastung von Angehörigen ersthospitalisierter schizophrener und depressiver Patienten." Angehörigenarbeit, X. Symposium, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der TU München, 19.-20. März 2004, München.

Möller-Leimkühler AM: „Stressbewältigung der Angehörigen bei Ersthospitalisation des Patienten.“ Expertentagung 'Angehörigenarbeit in der Psychiatrie. Angehörige, Betroffene und Professionelle auf einem gemeinsamen Weg'. Bezirkskrankenhaus Haar, 2. Juli 2004, Haar.

Möller-Leimkühler AM „Verschiedene Dimensionen der Stressbelastung von Angehörigen ersthospitalisierter schizophrener und depressiver Patienten“. Vortrag im Symposium zum Thema 'Belastungen der Angehörigen schizophren und depressiv Erkrankter'. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde, 24.-27. November 2004, Berlin.

Möller-Leimkühler AM: „Stressbelastung und –bewältigung bei Angehörigen ersthospitalisierter schizophrener und depressiver Patienten.“ Wissenschaftliche Montagskolloquien der Psychiatrischen Klinik der LMU, 24. Januar 2005.

Möller-Leimkühler AM: „Belastungen von Angehörigen ersthospitalisierter schizophrener und depressiver Patienten: Veränderungen und Bedingungsgefüge im 1-Jahresverlauf“. 3. Sächsisches Forum

für Gemeindepsychiatrie: Empirische Studien zur Situation von Angehörigen psychisch Kranker“, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der TU Dresden, 30. September 2005.

Jäger M: Prädiktoren der Pharmakologische Akut-Response. Symposium: Gaebel W, Möller H.-J.: Biologische Grundlagen schizophrener Ersterkrankungen. Symposium am 6. Dreiländersymposium für Biologische Psychiatrie am 22.10.2004 in Bern.

Jäger M: Outcome in first episode patients under naturalistic conditions Symposium: Möller H.-J., Gaebel W: German schizophrenia research network: Results from clinical follow-up and intervention studies. Symposium 13th AEP Congress am 5.4.2005 in München.

Geplante Veröffentlichungen:

Jäger M, Riedel M, Schmauß M, Pfeiffer H, Laux G, Naber D, Gaebel W, Klosterkötter J, Schmidt LG, Heuser I, Buchkremer G, Maier W, Rüther E, Hoff P, Gastpar M, Bottlender R, Strauß A, Möller HJ: Depression during an acute episode of schizophrenia or schizophreniform disorder and its implication for treatment outcome, submitted.

Jäger M, Riedel M, Schmauß M, Pfeiffer H, Laux G, Naber D, Gaebel W, Klosterkötter J, Schmidt LG, Heuser I, Buchkremer G, Maier W, Rüther E, Hoff P, Gastpar M, Bottlender R, Strauß A, Möller HJ: Psychopathological characteristics and treatment outcome of first episode compared with multiple episode schizophrenic disorders, submitted.

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN	-/-	2. Berichtsart	Abschlussbericht der zweiten Förderphase		
3a. Titel des Berichts		Kompetenznetz Schizophrenie			
Projektnummer und Titel		2.1.2.1. Verbesserung der Akutbehandlung erkrankter Patienten mit einer Schizophrenie durch Anwendung neuer pharmakologischer Prinzipien			
3b. Titel der Publikation					
-/-					
4a. Autoren des Berichts (Name, Vorname(n))		5. Abschlussdatum des Vorhabens			
Möller, Hans-Jürgen; Riedel, Michael; Jäger, Markus		30.04.2005			
4b. Autoren der Publikation (Name, Vorname(n))		6. Veröffentlichungsdatum			
-/-		-/-			
		7. Form der Publikation			
		-/-			
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse)		9. Ber. Nr. Durchführende Institution			
Psychiatrische Klinik der LMU München, Nußbaumstr. 7, D-80336 München Psychiatrische Universitätsklinik Aachen, Pauwelstr. 30, D-52074 Aachen Psychiatrische Universitätsklinik Berlin, Eschenallee 3, D-14050 Berlin Psychiatrische Universitätsklinik Bonn, Sigmund-Freud-Str. 35, D-53105 Bonn Psychiatrische Universitätsklinik Düsseldorf, Bergische Landstr. 2, 40629 Düsseldorf Psychiatrische Universitätsklinik Essen, Virchowstr. 174, 45147 Essen Psychiatrische Universitätsklinik Göttingen, v. Siebold Str. 5, D-37075 Göttingen Psychiatrische Universitätsklinik Halle, Julius Kühn Str. 7, D-06097 Halle Psychiatrische Universitätsklinik Jena, Philosophenweg 3, D-07743 Jena Psychiatrische Universitätsklinik Köln, Kerpener Str. 62, D-50924 Köln Psychiatrische Universitätsklinik Mainz, Untere Zahlbachstr. 8, D-55131 Mainz Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, J5, D-68159 Mannheim Psychiatrische Universitätsklinik Tübingen, Osianderstr. 22, D-72076 Tübingen		-/-			
		10. Förderkennzeichen		01 GI 0232	
		11a. Seitenzahl Bericht		-/-	
		11b. Seitenzahl Publikation		-/-	
		12. Literaturangaben		-/-	
13. Fördernde Institution (Name, Adresse)		14. Tabellen			
Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) D-53170 Bonn		-/-			
		15. Abbildungen			
		-/-			
16. Zusätzliche Angaben					
-/-					
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum)					
-/-					
18. Kurzfassung					
Atypische Antipsychotika werden heute für die Behandlung von Patienten mit schizophrenen Erkrankungen als Therapie der ersten Wahl empfohlen, da sie gegenüber den typischen Antipsychotika deutliche Vorteile hinsichtlich des Wirkungsspektrums und des Nebenwirkungsprofils aufweisen. Dies trifft insbesondere für erkrankte Patienten zu, da für diese Patientengruppe im Vergleich zu Mehrfacherkrankten ein besseres Ansprechen auf die medikamentöse Therapie, aber auch ein höheres Risiko für Nebenwirkungen beschrieben wurde. Ob die Vorteile der atypischen Antipsychotika aber auch nachweisbar sind, wenn typische Antipsychotika in niedrigen Dosierungen eingesetzt werden, ist bisher empirisch unzureichend geprüft. Vor diesem Hintergrund wurden im Rahmen einer multizentrischen, doppelblinden, randomisierten klinischen Studie des Kompetenznetz Schizophrenie die Effekte von Risperidon und Haloperidol im Niedrigdosisbereich (Tagesdosen von 2 mg bis maximal 8 mg für beide Medikamente) in der Akutbehandlung erkrankter Patienten verglichen. Erste Auswertungen der Untersuchung weisen darauf hin, dass sich beide Medikamente hinsichtlich ihrer Wirksamkeit nicht voneinander unterscheiden, unter Haloperidol jedoch auch im Niedrigdosisbereich stärker ausgeprägte extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen auftreten, als dies unter Risperidon der Fall ist.					
19. Schlagwörter					
Schizophrenie, Akutbehandlung, Ersterkrankungen					
20. Verlag		21. Preis			
-/-		-/-			

*) Auf das Förderkennzeichen des BMBF soll auch in der Veröffentlichung hingewiesen werden.

Document Control Sheet

1. ISBN or ISSN	-/-	2. Type of Report	Final Report of the Second Funding Period		
3a. Report Title		German Research Network on Schizophrenia			
Project number and title		2.1.2.1.Optimization of Acute Treatment in First Episode Schizophrenic Patients by New Pharmacological Treatments			
3b. Title of Publication					
-/-					
4a. Author(s) of the Report (Family Name, First Name(s))		5.End of Project			
Möller, Hans-Jürgen; Riedel, Michael; Jäger, Markus		30/04/2005			
4b. Author(s) of the Publication (Family Name, First Name(s))		6. Publication Date			
-/-		- / -			
7. Form of Publication		- / -			
8. Performing Organization(s) (Name, Address)		9. Originator's Report No.			
Department of Psychiatry, LMU Munich, Nußbaumstr. 7, D-80336 München Department of Psychiatry University of Aachen, Pauwelstr. 30, D-52074 Aachen Department of Psychiatry FU Berlin, Eschenallee 3, D-14050 Berlin Department of Psychiatry University of Bonn, Sigmund-Freud-Str. 35, D-53105 Bonn Department of Psychiatry University of Düsseldorf, Bergische Landstr. 2, 40629 Düsseldorf Department of Psychiatry University of Essen, Virchowstr. 174, 45147 Essen Department of Psychiatry University of Göttingen, v. Siebold Str. 5, D-37075 Göttingen Department of Psychiatry University of Halle, Julius Kühn Str. 7, D-06097 Halle Department of Psychiatry University of Jena, Philosophenweg 3, D-07743 Jena Department of Psychiatry University of Cologne, Kerpener Str. 62, D-50924 Cologne Department of Psychiatry University of Mainz, Untere Zahlbachstr. 8, D-55131 Mainz Central Institute of Mental Health, J5, D-68159 Mannheim Department of Psychiatry University of Tübingen, Osianderstr. 22, D-72076 Tübingen		- / -			
		10. Reference No.		01 GI 0232	
		11a. No. of Pages Report		- / -	
		11b. No. of Pages Publication		- / -	
		12. No. of References		- / -	
13. Sponsoring Agency (Name, Address)		14. No. of Tables			
Federal Ministry of Education and Research (FMER) D-53170 Bonn		- / -			
		15. No. of Figures			
- / -		- / -			
16. Supplementary Notes					
-/-					
17. Presented at (Title, Place, Date)					
-/-					
18. Abstract					
<p>The advantages of atypical antipsychotics compared with typical antipsychotics made them to the first choice treatment in schizophrenic disorders. This is especially true for first episode patients because previous studies revealed that these patients show a more favorable treatment outcome, but also an increased probability for adverse events. However, there is a lack of empirical evidence, whether the advantages of atypical antipsychotics are present also when typical antipsychotics are administered in rather low doses. On this background, the German Research Network on Schizophrenia carried out a multicenter, double-blind, randomized parallel-group study in patients with first episode schizophrenia. The effects of risperidone and haloperidole are compared within a low dose range (daily doses of 2 mg to 8 mg for both drugs). Preliminary analyses indicate that both drugs administered in rather low doses are quite comparable with respect to the treatment response. However, patients who were treated with haloperidol showed more extrapyramidal side effects compared to patients who were treated with risperidone.</p>					
19. Keywords					
Schizophrenia, acute treatment, first episode patients					
20. Publisher		21. Price			
-/-		-/-			

Schlussbericht für den Zeitraum 01.03.2003 – 30.04.2005

Förderkennzeichen: 01 GI 0232

Vorhaben: Kompetenznetz Schizophrenie

Projekt: 2.1.2.1 Verbesserung der Akutbehandlung ersterkrankter Patienten mit einer Schizophrenie durch Anwendung neuer pharmakologischer Prinzipien

Leitung: Prof. Dr. H.-J. Möller

I. Kurzdarstellungen

1. Aufgabenstellung

Schizophrene Ersterkrankungen stehen seit einigen Jahren im Mittelpunkt des wissenschaftlichen und klinischen Interesses. Es wird heute davon ausgegangen, dass es in der frühen Phase der Erkrankung eher möglich ist, die wesentlichen pathogenetischen Prozesse zu identifizieren und zu beeinflussen. So ist die gegenwärtige Forschung beispielsweise auch darum bemüht, Ansatzpunkte zu finden, um einen progredienten Krankheitsverlauf aufzuhalten. Aber auch im klinischen Alltag hat die Aufmerksamkeit für ersterkrankte Patienten zugenommen, da sich diese Patientengruppe von mehrfach erkrankten Patienten in vielen Aspekten unterscheidet. Man geht davon aus, dass sich mit den heute zur Verfügung stehenden pharmakologischen und psychologischen Therapieverfahren der weitere Krankheitsverlauf gerade in dieser frühen Phase nachhaltig günstig beeinflussen lässt.

Ein Grossteil der Patienten mit Erstmanifestation reagiert zwar üblicherweise bereits auf eine relativ niedrige Dosierung von klassischen Antipsychotika wie Haloperidol, allerdings haben Patienten mit Erstmanifestationen auch ein größeres Risiko als Patienten mit Mehrfachmanifestationen, bereits auf relativ niedrige Dosierungen klassischer Antipsychotika mit unerwünschten extrapyramidal-motorischen Begleitwirkungen zu reagieren.

Klinische Studien belegen, dass atypische Antipsychotika im Vergleich zu klassischen Antipsychotika therapeutische Vorteile haben, insbesondere im Sinne einer besseren extrapyramidal-motorischen Verträglichkeit sowie besserer Wirksamkeit auf die Negativsymptomatik, aber auch hinsichtlich Depressivität und kognitiver Störungen, was meist zu einer höheren Akzeptanz der Medikation führt. Dies dürfte nicht nur für den Akut-, sondern auch für den Langzeitverlauf von großer Bedeutung sein, da durch eine verbesserte Akzeptanz auch Vorteile hinsichtlich der Positivsymptomatik bzw. Rezidivvermeidung zu erwarten sind. Alle genannten Vorteile der atypischen Antipsychotika scheinen für Patienten mit einer Erstmanifestation von besonderer Bedeutung.

Die bisher vorliegenden positiven Ergebnisse wurden fast ausschließlich im Rahmen von Phase-III-Prüfungen gewonnen. Wegen der hochgradigen Patientenselektion und der insgesamt artifiziellen Rahmenbedingungen in solchen Studie sind diese Befunde jedoch nur sehr begrenzt generalisierbar. Eine Überprüfung an einer nicht speziell selektiven Patientenstichprobe und unter Rahmenbedingungen, die der üblichen Standardversorgung entsprechen, ist deshalb dringend erforderlich. Weiterhin ist der Vergleich zwischen typischen und atypischen Antipsychotika in vielen Studien dadurch eingeschränkt, dass die typischen Antipsychotika hierbei oft in vergleichsweise hohen Dosen verordnet wurden.

Vor diesem Hintergrund wurde mit dem Projekt 2.1.2.1. („Akuttherapiestudie“) eine doppelblinde, randomisierte, klinische Vergleichsstudie der Phase IV zwischen den beiden zugelassenen Medikamenten Risperidon und Haloperidol über 8 Wochen durchgeführt. Ziel der Studie war, die hypothetischen Vorteile atypischer Antipsychotika bei der Behandlung von ersthospitalisierten – und damit in den meisten Fällen zugleich von ersterkrankten – Patienten mit der ICD-10 Diagnose einer Schizophrenie am Beispiel des Risperidon in einer kontrollierten Studie im Vergleich zu Haloperidol zu evaluieren.

Hierbei wurde eine Dosierung beider Medikamente im Niedrigdosisbereich (Tagesdosen von 2mg bis 8mg) angestrebt.

Die im Rahmen der Studie zu prüfende Haupthypothese lautete, dass die mit Risperidon (atypisches Antipsychotikum) behandelten Patienten im Vergleich zur Haloperidolgruppe (typisches Antipsychotikum) einen besseren Behandlungserfolg bezüglich der Negativsymptomatik aufweisen und weniger extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen entwickeln. Zu prüfende Nebenhypothesen waren, dass sich in der Risperidongruppe günstigere Effekte auf kognitive Störungen und die depressive Symptomatik zeigen, und dass mit Risperidon behandelte Patienten eine höhere Compliance und Lebensqualität aufweisen. Darüber hinaus interessierte die Frage, ob Patienten, die frühzeitig nach Auftreten der psychotischen Symptomatik antipsychotisch behandelt werden, einen günstigeren Verlauf als Patienten mit späterem Behandlungsbeginn haben.

2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde

Das Projekt wurde im Rahmen des Kompetenznetzes Schizophrenie als multizentrische Studie an insgesamt 13 universitären Zentren (Aachen, FU Berlin, Bonn, Düsseldorf, Essen, Göttingen, Halle, Jena, Köln, Mainz, Mannheim, LMU München, Tübingen) durchgeführt.

Die Durchführung der Projekte 2.1.2.1. und 2.2.ff (Langzeittherapiestudie) wurde mit einer 0,5 BAT II a Stelle pro Zentrum gefördert. Die Finanzmittel wurden über die Universitätsklinik Düsseldorf als leitendes Zentrum der Projekte 2.2.ff angefordert. Die Studienzentrale in München wurde für die Koordination der Studie mit einer 0,5 BAT IIa- Stelle gefördert.

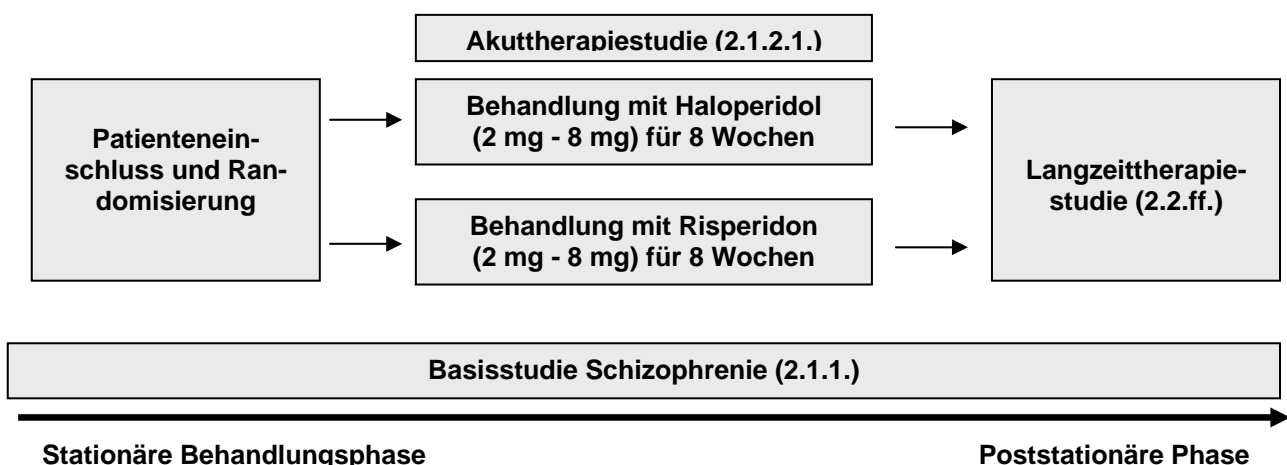
Weiterhin wurde das Projekt von der Fa. Janssen-Cliag durch Bereitstellung der Studienmedikation (Risperidon vs. Haloperidol) unterstützt.

3. Planung und Ablauf des Vorhabens

In der Vorbereitungsphase des Projektes wurde auf dem Hintergrund der damals verfügbaren Literatur das Studiendesign erarbeitet und das Studienprotokoll erstellt. Diese Arbeit erfolgte in enger Absprache mit der Kompetenznetzzentrale in Düsseldorf, da eine enge Verzahnung zwischen der Akuttherapiestudie (2.1.2.1) und anderen Projekten des Kompetenznetzes angestrebt wurde. Diese Vernetzung bezieht sich vor allem auf die Projekte 2.1.1. („Basisstudie“) und 2.2. („Langzeittherapiestudie“) (Abbildung 1).

Nach erfolgreichem Abschluss der achtwöchigen Akuttherapiestudie (Projekt 2.1.2.1.) wurde versucht, die Patienten in die zweijährigen Langzeittherapiestudie (2.2.ff.) einzuschließen und sie dort im doppelblinden Design ambulant weiterzubehandeln. Die Patienten der Akuttherapiestudie wurden weiterhin in die „Basisstudie Schizophrenie“ (2.1.1.) eingeschlossen und somit auch im Falle eines Drop-outs im jährlichen Abstand nachuntersucht.

Abbildung 1: Studiendesign der Akuttherapiestudie und Vernetzung mit anderen Projekten



Der achtwöchige Studienablauf der „Akuttherapiestudie“ ist in Abbildung 2 dargestellt. Untersuchungen fanden in wöchentlichen Abständen statt. Die verblindete Studienmedikation wurde von der Fa. Janssen-Cilag bereitgestellt und über die Universitätsklinik Düsseldorf an die jeweiligen Zentren weitergegeben. Die Dosierung der Studienmedikation (Haloperidol oder Risperidon) durfte abhängig von der klinischen Symptomatik in einem Bereich von 2mg bis 8mg gewählt werden.

Abbildung 2: Studienablauf:

Screening-untersuchung	Woche-0-Untersuchung	W1	W2	W3	W4	W5	W6	W7	Abschlussuntersuchung
------------------------	----------------------	----	----	----	----	----	----	----	-----------------------

Das umfangreiche Untersuchungsinstrumentarium, mit dessen Hilfe eine mehrdimensionale Erfassung von Therapieresponse und Nebenwirkungen erfasst wurde, ist in Abbildung 3 dargestellt. Darüber hinaus wurden einigen Zentren spezielle Zusatzuntersuchungen durchgeführt (MRT, EEG, neuropsychologische Testung).

Abbildung 3: Untersuchungsinstrumente

	Woche 0	Woche 1 bis Woche 7	Abschluss
Diagnoseinstrumente ICD-10, DSM-IV, SKID I und II	v		v
Fremdbeurteilungsskalen: PANSS, SANS, HAM-D, CDSS, GAF, BADO, SCPS, PS, UKU, SAS, HAS, AIMS	v	v	v
Selbstbeurteilungsskalen z.B. NEO-FFI, SVF, BF-S	v	v	v
Begleitmedikation	fortlaufend		
Unerwünschte Ereignisse	fortlaufend		

Abkürzungen: SKID: Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV, HAM-D: Hamilton-Skala für Depression, CDSS: Calgary Depression Scale for Schizophrenia, PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale für Schizophrenia, SANS: Scale for Assessment of Negative Symptoms, CGI: Global Clinical Index, GAF: Global Assessment of Functioning, BADO: Basisdokumentation, SCPS: Strauss-Carpenter Prognoseskala, PS: Phillips-Skala, UKU: Nebenwirkungsskala, EPS: Simpson-Angus-Skala, HAS: Hillside Akathisie Skala, AIMS: Abnormal Involuntary Movement, MELSVF: Stressverarbeitungsbogen, BF-S: Selbstbefindlichkeitsskala

Während der Vorbereitungsphase wurde beschlossen, die Datenerhebung in den einzelnen Zentren EDV-basiert durchzuführen. Hierfür wurde in der Studienzentrale eine zentrale Projektdatenbank (Remote Data Entry, RDE) entwickelt, in die alle in den Studienzentren erhobenen Daten eingingen. Die Programmierung dieser Datenbank erfolgte in enger Zusammenarbeit mit den Projekten 2.1.2.1. und 2.2.ff. und basierte auf den Grundlagen und Erfahrungen der Projektdatenbank im Subprojekt 6.1 im Kompetenznetzwerk „Depression“. Dabei erfolgt eine dezentrale Dateneingabe durch die jeweiligen Projektmitarbeiter vor Ort in den Studienzentren. Die hierfür notwendige technische Infrastruktur, d.h. Ausstattung der Studienzentren mit Studiennotebooks sowie Einrichtung eines zentralen Servers, erfolgte zum in enger Zusammenarbeit mit der Studienzentrale in Düsseldorf.

Nach Einholen der Ethikvoten, Durchführung von Ratertrainings und Klärung administrativer Abläufe wurde im November 2000 mit der Patientenrekrutierung begonnen. Die Rekrutierung wurde im Dezember 2004 abgeschlossen. Insgesamt konnten während der gesamten Rekrutierungszeit 302 Patienten in die Studie eingeschlossen werden.

4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde, insbesondere

- **Angabe bekannter Konstruktionen, Verfahren und Schutzrecht, die für die Durchführung des Vorhabens benutzt wurden,**
 - **Angabe der verwendeten Fachliteratur sowie der benutzten Informations- und Dokumentationsdienste**
-

Bei der Planung des Projektes wurde an die bisherige Literatur zur Behandlung von ersterkrankten Patienten angeknüpft. Eine systematische Literatursuche wurde mit „Pubmed“ durchgeführt. Bei den verwendeten Untersuchungsinstrumenten handelte es sich um etablierte und gut validierte Instrumente, die auch in ähnlichen Untersuchungen eingesetzt wurden.

5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Sowohl inhaltlich als auch strukturell bestand eine enge Zusammenarbeit mit anderen Projekten des Netzwerkes, insbesondere mit dem Projekt 2.1.1. („Basisstudie“), welches ebenfalls federführend von München durchgeführt wurde. Weiterhin wurde eine enge Verzahnung mit dem Projekt 2.2.ff („Langzeittherapiestudie“) erreicht, welches von Düsseldorf koordiniert wurde. Für die genannten Projekte wurde eine gemeinsame Datenbank entwickelt (RDE). Ratertrainings und Studientreffen wurden für die genannten Projekte gemeinsam durchgeführt. Auch bei der Rekrutierung gab es eine enge Verzahnung zwischen diesen Projekten.

Weitere Kooperationen bestanden mit den Projekten 3.2 „Molekulargenetik und Pharmakogenetik“ und 4.1. „Gesundheitsökonomie“ im Kompetenznetz Schizophrenie.

Die Zusammenarbeit mit anderen Stellen blieb nicht auf des Kompetenznetzes Schizophrenie beschränkt: Synergistische Effekte in Hinblick auf die Entwicklung der Datenbank (RDE) konnten insbesondere mit dem Subprojekt 6.1. des Kompetenznetzes Depression erzielt werden.

II. Eingehende Darstellungen

1. Eingehende Darstellung des erzielten Ergebnisses

Insgesamt konnten 302 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. 13 Patienten mussten jedoch wegen Verletzung der Ein- und Ausschlusskriterien nachträglich wieder von der Auswertung ausgeschlossen werden. Somit gingen die Daten von 289 Patienten in die Auswertung ein.

Mit Rücksichtnahme auf die bis Ende 2005 laufenden doppelblinden Langzeittherapiestudie (Projekt 2.2.ff.) konnte auch die Entblindung des Projektes 2.1.2.1 erst Ende 2005 durchgeführt werden, weshalb an dieser Stelle lediglich vorläufige Ergebnisse dargestellt werden können.

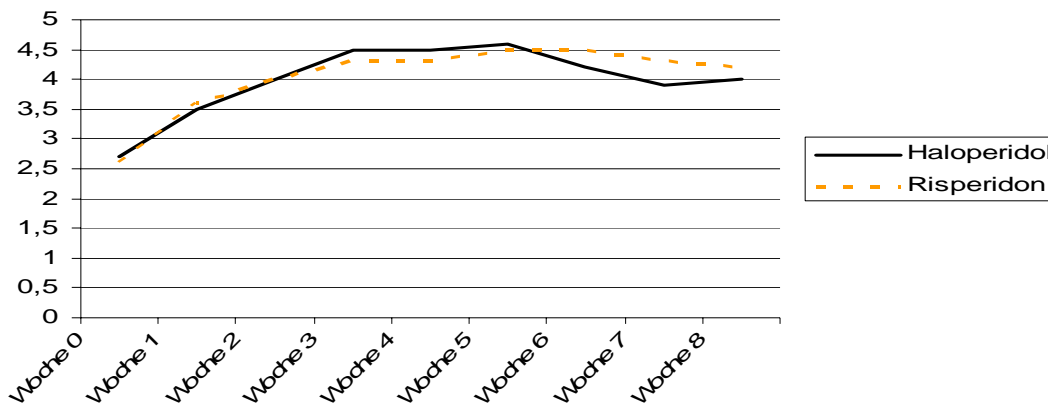
Von den 289 Patienten wurden 146 in die Behandlungsgruppe mit Haloperidol und 143 in die Behandlungsgruppe mit Risperidon randomisiert. Ein Vergleich hinsichtlich der Baseline-Parameter (Alter, Geschlecht, psychopathologische Symptomatik bei Aufnahme) zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Abbildung 4).

Abbildung 4: Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen bzgl. der Baseline-Parameter

	Haloperidol (n=146)	Risperidon (n=143)	p-Wert
Alter (Jahre)	31 (+/- 10,0)	30 (+/-9,5)	p=0,32
Geschlecht (w)	45%	36%	p=0,12
Psychopathologische Symptomatik (Woche 0)			
PANSS-Gesamtscore	80 (+/-25)	77 (+/- 23)	p=0,26
PANSS-Positivscore	21,7 (+/-6,4)	20,6 (+/-6,3)	p=0,24
PANSS-Negativscore	19,6 (+/-8,0)	19,0(+/-8,2)	p=0,5

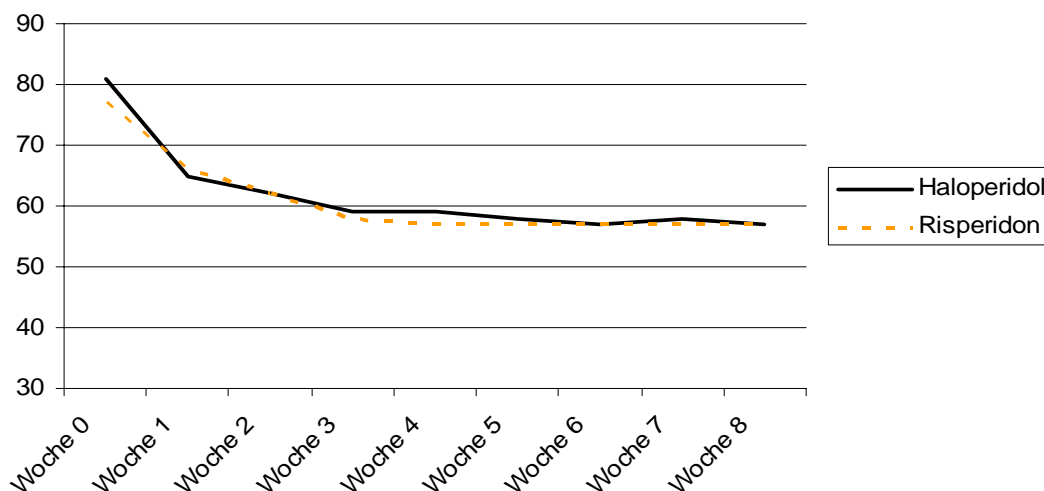
Die Dosierung der Studienmedikation (Haloperidol oder Risperidon) konnte abhängig von der psychopathologischen Symptomatik in einem Bereich von 2mg und 8mg gewählt werden. Die durchschnittliche Dosis der Studienmedikation betrug 3,7 mg. Der Vergleich zwischen beiden Behandlungsgruppen während des gesamten Studienverlaufes ist in Abbildung 5 dargestellt. Signifikante Unterschiede zwischen Haloperidolgruppe und Risperidongruppe fanden sich nicht.

Abbildung 5: Studienmedikation (mg) während des Studienverlaufes (LOCF)



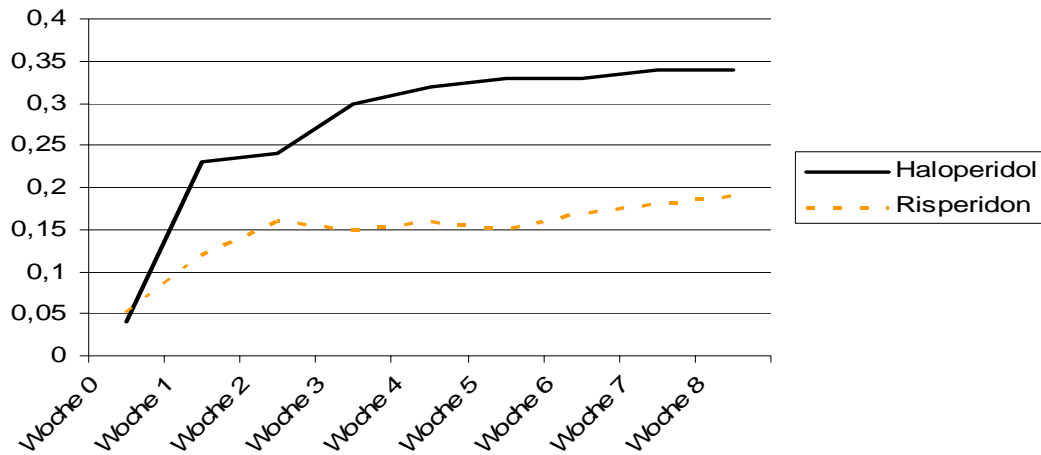
In der Abbildung 6 ist der Verlauf des PANSS-Gesamtscores während des gesamten Studienverlaufes von Woche 0 bis Woche 8 (Abschlussuntersuchung) dargestellt (LOCF-Analyse). Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen. Ähnliches trifft auch zu, wenn man die Haloperidolgruppe mit der Risperidongruppe hinsichtlich des PANSS-Positivscores und des PANSS-Negativscores miteinander vergleicht.

Abbildung 6: PANSS-Gesamtscore im Studienverlauf (LOCF)



Die extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen wurden unter anderem mit der Simpson-Angus-Scale erfasst. Vergleicht man diesbezüglich die Haloperidolgruppe mit der Risperidongruppe so fällt auf, dass die Patienten in der Haloperidolgruppe signifikant höhere Werte aufweisen. In Abbildung 7 sind die Summenscores der Simpson-Angus-Scale im Studienverlauf aufgeführt.

Abbildung 7: Summenscores der Simpson-Angus-Scale im Studienverlauf (LOCF)



Insgesamt musste bei 134 Patienten (46%) die Studie vorzeitig beendet werden. In Abbildung 8 ist der Vergleich zwischen der Haloperidolgruppe und der Risperidongruppe hinsichtlich der Anzahl der Drop-outs und der Studiendauer dargestellt. In der Haloperidolgruppe finden sich eine statistisch signifikant höhere Anzahl von Drop-outs sowie eine signifikant kürzere Studiendauer.

Abbildung 8: Drop-out und Studiendauer

	Haloperidol (n=146)	Risperidon (n=143)	p-Wert
Anzahl der Drop-outs	n=79 (54%)	n=55 (38%)	p=0.013**
Studiendauer (Tage)	36,3 (+/-18,5)	40,3 (+/-19,3)	p=0,03*

Weitere differenziertere Auswertungen sind hinsichtlich der Bereiche kognitive Störungen, depressive Symptomatik und Lebensqualität geplant.

Auf der Grundlage der bisherigen Analysen konnte noch kein Unterschied in der Effektivität der Behandlung (PANSS-Gesamtscore, PANSS-Positivscore, PANSS-Negativscore) zwischen den beiden Therapiearmen festgestellt werden.

Auf der anderen Seite wurde jedoch deutlich, dass unter der Behandlung mit Haloperidol die extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen wesentlich ausgeprägter sind, als dies unter Risperidon der Fall ist. Dieser Befund dürfte vermutlich auch für die signifikant höhere Rate von Drop-outs in der Haloperidolgruppe verantwortlich sein.

2. Eingehende Darstellung des voraussichtlichen Nutzens, insbesondere der Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans

Vorläufige Ergebnisse des Projektes konnten bisher schon auf nationalen und internationalen Kongressen vorgestellt werden. Die Ergebnisse sind insbesondere deshalb von Bedeutung, da die Diskussion um den Einsatz atypischer Antipsychotika bis heute andauert.

Die bisherigen Ergebnisse des Projektes 2.1.2.1. unterstützen die aktuellen Leitlinien verschiedener psychiatrischer Fachgesellschaften, welche insbesondere bei ersterkrankten Patienten atypische Antipsychotika aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils als Medikamente der ersten Wahl empfehlen.

Die dargestellten Ergebnisse werden in das Transfermodul zur Optimierung der Akut- und Langzeittherapie ersterkrankter schizophrener Patienten einfließen, welches derzeit zusammen mit den Universitätskliniken Düsseldorf, Köln und Tübingen erarbeitet wird.

Veröffentlichungen in Fachzeitschriften und weitere Vorträge sind geplant.

3. Eingehende Darstellung des während der Durchführung des Vorhabens dem ZE (Zuwendungsempfänger) bekannt gewordenen Fortschritts auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Während der Durchführung des Vorhabens wurden unter anderem folgende Arbeiten publiziert, welche sich mit dem Vergleich von typischen und atypischen Antipsychotika in der Akuttherapie von ersterkrankten Patienten mit einer Schizophrenie beschäftigen:

Merlo MC, Hofer H, Gekle W, Berger G, Ventura J, Panhuber I, Latour G, Marder SR. Risperidone, 2 mg/day vs. 4 mg/day, in first-episode, acutely psychotic patients: treatment efficacy and effects on fine motor functioning. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 885-891.

Lieberman JA, Tollefson G, Tohen M, Green AI, Gur RE, Kahn R et al. Comparative efficacy and safety of atypical and conventional antipsychotic drugs in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus haloperidol. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1396-1404.

Lieberman JA, Phillips M, Gu H, Stroup S, Zhang P, Kong L et al. Atypical and conventional antipsychotic drugs in treatment-naive first-episode schizophrenia: a 52-week randomized trial of clozapine vs chlorpromazine. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:995-1003.

Rummel C, Hamann J, Kissling W, Leucht S. New generation antipsychotics for first-episode schizophrenia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

In der Studie von Merlo et al. (2002) wurde in einem randomisierten, doppelblinden Design bei 49 ersterkrankten Patienten die Therapie mit 2mg Risperidon mit einer Dosis von 4mg verglichen. Bei gleicher klinischer Wirksamkeit zeigten sich unter 4mg Risperidon jedoch ausgeprägtere Nebenwirkungen.

In der Arbeit von Lieberman, Phillips, Tohen et al. (2003) wurde bei insgesamt 160 bisher unbehandelten Patienten in einem randomisierten, doppelblinden Design über 52 Wochen die Wirksamkeit von Chlorpromazin und Clozapin verglichen. Hierbei zeigten sich Vorteile von Clozapin, da es in der Clozapingruppe zu einer schnelleren und stabileren Remission kam.

In der Arbeit von Lieberman, Tollefson, Tohen et al. (2003) wurde bei 263 ersterkrankten Patienten in einem randomisierten, doppelblinden Design Haloperidol und Olanzapin über einen Zeitraum von 12 Wochen miteinander verglichen. Obwohl beide Medikamente zu einer deutlichen Reduktion der psychopathologischen Symptomatik führten, zeigten sich doch Vorteile in der Olanzapingruppe, insbesondere hinsichtlich der Reduktion des PANSS-Gesamtscores, des PANSS-Negativscores sowie des Summenscores der Montgomery-Asperg Depression Rating Scale. Den ausgeprägteren extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen in der Haloperidolgruppe stand eine deutlichere Gewichtszunahme in der Olanzapingruppe gegenüber. In der Haloperidolgruppe kam es jedoch signifikant häufiger zu Studienabbrüchen.

In einer Metaanalyse von Rummel et al. (2003) wurde die Effektivität der atypischen Antipsychotika bei ersterkrankten Patienten mit einer Schizophrenie untersucht. Hierbei wurden zwei randomisierte klinische Studien eingeschlossen, wobei sich keine aussagekräftigen Ergebnisse fanden und weitere klinische Studien empfohlen wurden.

4. Eingehende Darstellung der erfolgten oder geplanten Veröffentlichungen des Ergebnisses

Bislang wurden lediglich vorläufige Ergebnisse aus dem Projekt 2.1.2.1. vorgestellt.

Artikel:

Jäger M, Riedel M, Bottlender R, von Willmsdorff M, Wölwer W, Gaebel W, Maier W, Möller HJ (2006): Medikamentöse Akutbehandlung schizophrener Ersterkrankungen. *Nervenheilkunde* 25/1 (im Druck).

Vorträge:

Möller HJ, Gaebel W, Bottlender R, Buchkremer G, Klosterkötter J, Maier W. Outcome of acute treatment with haloperidol or risperidon in first episode schizophrenics. Symposium: Möller H.-J., Gaebel W: German schizophrenia research network: Results from clinical follow-up and intervention studies. Symposium 13th AEP Congress am 5.4.2005 in München.

Möller HJ: Akutbehandlung schizophrener Kranker. Symposium: Möller H.-J., Gaebel W: Ergebnisse klinischer Studien des Kompetenznetzes Schizophrenie. DGPPN-Kongress am 26.11.2005 in Berlin.

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN	-/-	2. Berichtsart Abschlussbericht der zweiten Förderphase
3a. Titel des Berichts Kompetenznetz Schizophrenie 2.1.2.4 Leitliniengestütztes Qualitätsmanagement in der stationären Akutbehandlung schizophrener Patienten		
3b. Titel der Publikation		
-/-		
4a. Autoren des Berichts (Name, Vorname(n)) Menke, Ralph; Janssen, Birgit; Gaebel, Wolfgang		5. Abschlussdatum des Vorhabens 31.12.2004
		6. Veröffentlichungsdatum
4b. Autoren der Publikation (Name, Vorname(n))		7. Form der Publikation
-/-		
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse) Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf Bergische Landstr. 2 D-40629 Düsseldorf		9. Ber. Nr. Durchführende Institution
		10. Förderkennzeichen ^{*)} 01 GI 0232
		11a. Seitenzahl Bericht
		11b. Seitenzahl Publikation
13. Fördernde Institution (Name, Adresse) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) D-53170 Bonn		12. Literaturangaben
		14. Tabellen
		15. Abbildungen
16. Zusätzliche Angaben		
-/-		
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum)		
-/-		
18. Kurzfassung Ziel des Projektes ist einerseits die Analyse und der Vergleich der Behandlungsergebnisse und Leitlinienkonformität in der Therapie der Schizophrenie zwischen verschiedenen Kliniken in Deutschland, und andererseits die Evaluation des Einflusses der Implementation von definierten Qualitätsmanagementinstrumenten auf die Ergebnisqualität. Damit soll der Nutzen externer und interner Qualitätssicherungsmaßnahmen für die Therapie der Schizophrenie dargestellt werden. In der 1. Förderperiode wurde nach Dokumentation einer festgelegten Zahl von Patienten in 4 Experimentalkliniken und 4 Kontrollkliniken Qualitätszirkel und datengestütztes Benchmarking in den Experimentalkliniken, nicht jedoch in den Kontrollkliniken etabliert. In den Kliniken wurde dann eine weitere definierte Zahl von Patienten mit einer Aufnahmediagnose aus dem schizophrenen Formenkreis in 2 Runden standardisiert dokumentiert. In der Auswertung der ca. 1.200 Patienten zeigte sich, dass nach der Intervention in den Experimentalkliniken mehr Atypika, vor allem in der Gruppe der Patienten mit Negativsymptomen verschrieben wurden, und in dieser Patientengruppe auch eine größere Verbesserung der Symptomatik auftrat. Außerdem war eine Tendenz zu einer größeren Reduktion neurologischer medikamentöser Nebenwirkungen in der Experimentalgruppe erkennbar. In der 2. Förderphase wurde anhand eines Prä-Post-Vergleichs in den 4 ehemaligen Kontrollgruppen evaluiert, ob die positiven durch Qualitätsmanagementinstrumente erreichten Veränderungen repliziert werden können. Dabei wurde die Qualitätszirkelarbeit durch stärkere Strukturierung und Vereinheitlichung optimiert und fallorientiert Leitlinien und Algorithmen im Sinne problemorientierter Handlungsanweisungen implementiert. Die vorgestellten Ergebnisse der ersten Förderphase konnten im Berichtszeitraum im Wesentlichen bestätigt werden, zudem wurden die entwickelten Instrumente und Verfahren modifiziert bzw. verbessert.		
19. Schlagwörter Schizophrenie, akutstationäre Behandlung, Behandlungsqualität, Leitlinienkonformität, Leitlinienimplementierung, Implementierung von Qualitätsmanagementstrukturen		
20. Verlag	-/-	21. Preis
		-/-

^{*)} Auf das Förderkennzeichen des BMBF soll auch in der Veröffentlichung hingewiesen werden.

Document Control Sheet

1. ISBN or ISSN	-/-	2. Type of Report	Final Report of the Second Funding Period
3a. Report Title			
German Research Network on Schizophrenia 2.1.2.4 Guidelines-based Quality Management in Acute Inpatient Treatment of Schizophrenia Patients			
3b. Title of Publication			
-/-			
4a. Author(s) of the Report (Family Name, First Name(s))		5. End of Project	
Menke, Ralph; Janssen, Birgit; Gaebel, Wolfgang		31/12/2004	
		6. Publication Date	
4b. Author(s) of the Publication (Family Name, First Name(s))		7. Form of Publication	
8. Performing Organization(s) (Name, Address)		9. Originator's Report No.	
University Hospital for Psychiatry and Psychotherapy, Heinrich-Heine-University Düsseldorf Bergische Landstr. 2 D-40629 Düsseldorf		10. Reference No.	
		01 GI 0232	
		11a. No. of Pages Report	
		11b. No. of Pages Publication	
		12. No. of References	
13. Sponsoring Agency (Name, Address)		14. No. of Tables	
Federal Ministry of Education and Research (FMER) D-53170 Bonn		15. No. of Figures	
16. Supplementary Notes			
-/-			
17. Presented at (Title, Place, Date)			
-/-			
18. Abstract			
<p>The project is following two overall goals:</p> <ul style="list-style-type: none"> - to analyze and to compare outcome and guideline-adherence in the treatment of schizophrenia between various hospitals in Germany, - to evaluate the impact of implementation of defined quality management instruments on outcome quality. <p>Through this, the benefit of external and internal measures of quality management shall be described.</p> <p>During the first funding period, after documentation of a fixed number of patients in 4 experimental hospitals and 4 control hospitals, quality circles and data-based benchmarking have been established in the experimental hospitals but not in the control group. At the hospitals then another fixed number of patients with a schizophrenia diagnosis at admission has been documented in a standardized way in two runs. Analysing the about 1,300 patients it showed that after intervention more atypical neuroleptics have been prescribed in the experimental hospitals, especially in the group of patients with negative symptoms, and that in this patient group a greater improvement of the symptoms occurred. In addition, a tendency towards greater reduction of neurological side effects of medication could be observed in the experimental group.</p> <p>During the second funding period it has been evaluated whether the positive changes due to the quality management instruments can be replicated in the former control hospitals. Therefore the quality circle work has been optimized by improved structuring and unification, besides this, case-orientated guidelines and algorithms have been implemented as a problem-orientated decision support.</p> <p>In total, the described results of the first funding period could be verified within the reporting period; in addition, the developed instruments and methods have been modified and improved.</p>			
19. Keywords			
Schizophrenia, acute inpatient treatment, quality of treatment, guidelines-adherence, implementation of guidelines, implementation of quality management structures			
20. Publisher		21. Price	
-/-		-/-	

Schlussbericht für den Zeitraum 01.03.2003 – 31.12.2004

Förderkennzeichen: 01 GI 0232

Vorhaben: Kompetenznetz Schizophrenie

Projekt: 2.1.2.4 „Leitliniengestütztes Qualitätsmanagement in der akutstationären Behandlung schizophrener Patienten“

Leitung: Prof. Dr. Wolfgang Gaebel, Dr. Birgit Janssen

I. Kurzdarstellungen

1. Aufgabenstellung

In der psychiatrischen Versorgung erfährt die Diskussion um Behandlungsvariationen, Behandlungsqualität und Leitlinienkonformität verstärkte Aufmerksamkeit. Die Forderung nach mehr Qualität und Effizienz im Gesundheitswesen betrifft auch die psychiatrische Behandlung, für die bisher keine sektorübergreifenden strukturierten Behandlungsprogramme vorliegen. Da psychische Erkrankungen und Befindlichkeitsstörungen häufig einen chronischen Verlauf haben und einen hohen Anteil an den GKV-Ausgaben ausmachen [Kissling et al. 1998, Clade 2003b], besteht ein zunehmendes Interesse an einer Gegenüberstellung der Kosten- und Nutzenaspekte psychiatrischer Versorgungssysteme und einzelner Institutionen wie den psychiatrischen Kliniken.

Qualitätssicherungsmaßnahmen für die stationäre Versorgung sind im Gesundheitsstrukturgesetz beschlossen worden und nach §135a und 137 SGB V verbindlich geregelt. Die Beteiligung an solchen Maßnahmen ist für jede Klinik obligat. Allerdings gibt es bisher keine einheitlichen konkreten Vorgaben zur Ausgestaltung von Qualitätssicherungsmaßnahmen, zur Erhebung der den Instrumenten zugrundeliegenden Daten und zu den zu verwendenden Indikatoren der Prozess- und Ergebnisqualität. Daher sind weiterhin Studien einerseits zur Evaluation des Einflusses qualitätsverbessernder Prozesse auf das Behandlungsergebnis insgesamt und damit zur konkreten Ausgestaltung des Qualitätsmanagements und andererseits zur prospektiven Validität von Prozess- und Qualitätsindikatoren erforderlich [Hermann et al. 2002]].

Primäres Ziel des Projektes war es daher

- zu untersuchen, welche Behandlungsvariationen und Unterschiede in den Behandlungsergebnissen bei der Schizophrenie-Behandlung in deutschen psychiatrischen Kliniken existieren und wie hoch die Leitlinienkonformität bei ausgewählten Behandlungsprozessen ist.
- Methoden und Instrumente psychiatriespezifischen Qualitätsmanagements zur Verbesserung der stationären Schizophrenie-Behandlung zu entwickeln und zu erproben unter besonderer Berücksichtigung von Verfahren der Leitlinienimplementierung zur Prozess- und Ergebnisoptimierung.

2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde

Laufzeit (zweite Förderphase): 1.3.03 – 31.12.04

Wissenschaftliche Leitung

Prof. Dr. W. Gaebel, Dr. B. Janssen; Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Heinrich-Heine-Universität – Rheinische Kliniken Düsseldorf (Federführung)
Prof. Dr. Dr. M. Härter, Prof. M. Berger, Psychiatrische Universitätsklinik Freiburg

Kooperationspartner

Drei weitere psychiatrische Fachkliniken in Nordrhein-Westfalen bzw. Baden-Württemberg (Langenfeld, Wiesloch und Weissenau)

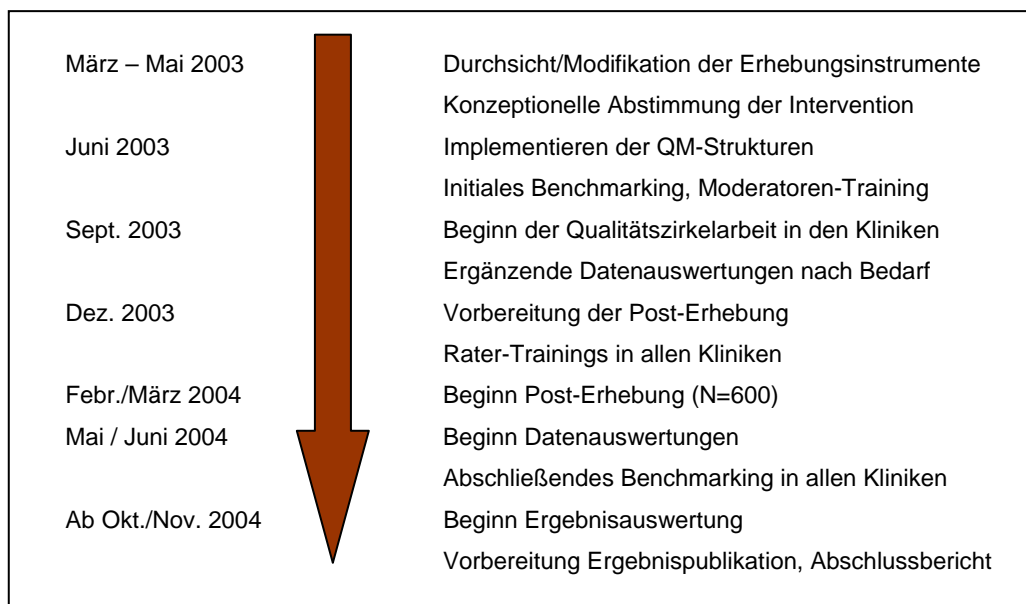
Finanzielle Ausstattung

1x1,0 BAT II Projektkoordination und Wissenschaftliche Mitarbeit (Düsseldorf)
1x0,5, BAT II Wissenschaftliche Mitarbeit (Freiburg)
3x0,5 BAT II Koordination in den kooperierenden Kliniken (Langenfeld, Wiesloch und Weissenau)
Reisekosten und sonstige Sachmittel

3. Planung und Ablauf des Vorhabens

- Zu Beginn der zweiten Förderphase erfolgte zunächst eine Durchsicht der entwickelten Behandlungsdokumentation der ersten Förderphase auf eventuellen Änderungsbedarf hin, weiterhin wurde mit den Kliniken eine stärkere Strukturierung der Intervention in dem Sinne vereinbart, das – bei klinikspezifischer Wahl der Optimierungsbereiche – ein einheitliches Bearbeitungsverfahren abgestimmt wurde (Benchmarking, Präsentationen zur Leitlinienimplementierung, Moderatorenttraining und Qualitätszirkelarbeit).
- Implementieren der QM-Strukturen in allen Kliniken: Initiales Benchmarking in den ehemaligen Kontrollkliniken und Identifizieren von Verbesserungspotentialen, Benennen von Klinikverantwortlichen und Durchführen einer zentralen Moderatorenschulung, Durchführen von Leitlinien-Präsentationen in den Kliniken.
- Beginn der datengestützten Qualitätszirkelarbeit in den Kliniken zur Bearbeitung der Verbesserungsthemen.
- Vorbereitung der Post-Erhebung: Durchführen dezentraler Rater-Trainings in allen Kliniken zu vorrangigen Skalen (Psychopathologie, Globales Funktionsniveau).
- Durchführen der Posterhebung, Datenanalyse und –auswertung, erneute vergleichende Qualitätsrückmeldung an die Kliniken.
- Zusammenfassende Ergebnisauswertung und Abschlussbericht.

Abb. 1: Zeitlicher Ablauf der zweiten Förderphase



4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde, insbesondere

- **Angabe bekannter Konstruktionen, Verfahren und Schutzrecht, die für die Durchführung des Vorhabens benutzt wurden,**
 - **Angabe der verwendeten Fachliteratur sowie der benutzten Informations- und Dokumentationsdienste**
-

a) Angabe bekannter Konstruktionen, Verfahren und Schutzrechte, die für die Durchführung des Vorhabens benutzt wurden

Bekannte Konstruktionen, Verfahren oder Schutzrechte wurden im Rahmen der Durchführung nicht benutzt.

Qualitätssicherung in der Psychiatrie umfasst alle Aspekte therapeutischen Handelns von der Diagnostik bis zur Indikationsstellung und Durchführung therapeutischer, rehabilitativer und präventiver Maßnahmen unter Berücksichtigung ihrer versorgungspolitischen und regionalspezifischen institutionellen Rahmenbedingungen [Gaebel&Falkai 1996, Gaebel&Janssen 1997]. Behandlungsleitlinien, die zunehmend systematisch und unter Berücksichtigung der Kriterien der Evidenz-basierten Medizin entwickelt werden, sind wirksame Instrumente der Qualitätssicherung, wenn sie auf geeignete Weise implementiert und als strukturierte Entscheidungshilfen verwendet werden [Gaebel&Falkai 1996, Gaebel 1996, Frick et al. 2003, Gaebel&Müller-Spahn 2002, Buchanan 2002, Miller et al. 2004]. In Deutschland wurden neben der Leitlinienentwicklung eine Reihe von Forschungsprojekten zur ambulanten und stationären Qualitätssicherung in der Psychiatrie durchgeführt [Gaebel, Janssen & Schneider 2000, Gaebel, Riesbeck et al. 2003, Janssen, Burgmann et al. 2000, Wolfersdorf, Stieglitz & Metzger 1996, Wolfersdorf, Stieglitz & Metzger 1997], welche die Anwendbarkeit dieser Maßnahmen und Instrumente auch in der psychiatrischen Versorgung gezeigt haben.

Eine idealtypische Ausgestaltung qualitätssichernder Maßnahmen in der Psychiatrie muss insbesondere in der Behandlung der Schizophrenie, die nach wie vor die größte Gruppe der stationär-psychiatrischen Patienten darstellt und einer der teuersten psychischen Erkrankungen ist, vor dem Hintergrund zweier Problemfelder betrachtet werden:

- Die Definition der Ergebnisqualität ist aufgrund der starken Abhängigkeit des Behandlungsverlaufs von persönlichen Charakteristika der Betroffenen, der teilweise subjektiven Einschätzung psychopathologischer Befunde und der zunehmenden Forderung nach einer mehrdimensionalen Ergebnis- und Qualitätsbetrachtung unter Einschluss der Lebensqualität, der Bedürfnisse und sozialer Faktoren [Hanson 2001] ungleich schwerer als in der somatischen Medizin.
- Bei einer auch in Deutschland nur teilweisen Integration der am Gesamtbehandlungsprozess beteiligten psychiatrischen und nicht-psychiatrischen Institutionen [Clade 2003a/b] kann der Beitrag der stationären Therapie zum gesamten Behandlungsverlauf nur im Zusammenhang mit den anderen Versorgungsbestandteilen gesehen werden und wird auch wesentlich durch die Behandlungsvorgeschichte und das sonstige Behandlungsumfeld mitbestimmt [Rössler 2002, Knapp et al. 2002, Wittchen 2001].

Die Vielfalt der bekannten und unbekanntenen Einflüsse auf Krankheitsverlauf- und -prognose, die häufig auch außerhalb der Kontrolle der versorgenden Institutionen liegen, machen eine Berücksichtigung dieser Faktoren erforderlich [Frick et al. 2003a/b].

b) Angabe der verwendeten Fachliteratur sowie der benutzten Informations- und Dokumentationsdienste (Auswahl)

American Psychiatric Association (1997) Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 154 (4 suppl):1-63.

- Baldessarini RJ, Tarazi FI (2001) Drugs and the treatment of psychiatric disorders: antipsychotic and antimanic agents. In: Hardman JG, Limbird LE und Gilman AG (Hrsg) Goodman and Gilman's the Pharmacologic Basis of Therapeutics. McGraw-Hill, New York, S 485-520.
- Bartko JJ und Carenter WT (1976) On the methods and theory of reliability. J Nerv Ment Dis. 163:307-17.
- Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Zito JM, Lehman A (2002) The schizophrenia PORT pharmacological treatment recommendations: conformance and implications for symptoms and functional outcome. Schizophr Bull 28:63-73.
- Clade H. Sektorenblockade. Deutsches Ärzteblatt 2003a; Heft 11, 507.
- Clade H. Fallbeispiel Schizophrenie: Hohe soziale Kosten. Deutsches Ärzteblatt 2003b; Heft 8, 353-354.
- Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung (BQS) (2002) Qualität sichtbar machen. BQS-Qualitätsreport 2001. Düsseldorf, S 22.
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (Hrsg) (1998) Behandlungsleitlinie Schizophrenie. Steinkopff, Darmstadt.
- Frick U, Rehm J, Krischker S, Cording C (1999) Length of stay in a German psychiatric hospital as a function of patient and organizational characteristics - a multilevel analysis. International Journal of Methods in Psychiatric Research, 8:146-161.
- Frick U, Binder H, Barta W, Cording C (2003a) Fair ist, Gleiches mit Gleichem zu vergleichen – eine Simulationsstudie zu den Krankenhausvergleichen nach §5 Bundespflegesatzverordnung. Gesundheitswesen, 65:8-18.
- Frick U, Krischker S, Cording C (2003b) Freiwillige Krankenhausvergleiche zur externen Qualitätssicherung in der Psychiatrie. Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung, Bonn.
- Gaebel W, Pietzcker A. Prospective study of course of illness in schizophrenia: Part II. Prediction of outcome (1987). Schizophr Bull 13:299-306.
- Gaebel W (1996) Grundelemente der Qualitätssicherung in der Medizin. In: Berger M, Gaebel W (Hrsg) Qualitätssicherung in der Psychiatrie. Springer, Berlin Heidelberg New York.
- Gaebel W, Falkai P (1996) Praxisleitlinien in der Psychiatrie. Nervenarzt 67:179-181.
- Gaebel W, Janssen B (1997) Qualitätssicherung in der Psychiatrie. In: Scheibe O (Hrsg) Qualitätsmanagement in der Medizin, Handbuch für Klinik und Praxis. Ecomed, Landsberg am Lech, IY-2.2.16.
- Gaebel W, Janssen B, Schneider F (2000) Qualitätsoptimierung klinischer Schizophreniebehandlung - Ergebnisse und Empfehlungen zur externen Qualitätssicherung. Steinkopff, Darmstadt.
- Gaebel W, Müller-Spahn F (2002) Diagnostik und Therapie psychischer Störungen. Kohlhammer Stuttgart, S 1154-1256.
- Gaebel W, Riesbeck M, Janssen B et al. (2003) Atypical and typical neuroleptics in acute schizophrenia and related delusional disorders Drug choice, switching and outcome under naturalistic treatment conditions. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 253:175-184.
- Gromann P (1997) Der Integrierte Behandlungs- und Rehabilitationsplan als Arbeitsmethode und Instrument der Qualitätssicherung. In: Kruckenberg P, Kunze H (Hrsg) Personenbezogene Hilfen in der Psychiatrischen Versorgung. Rheinland Verlag, Köln.

- Hanson L (2001) Outcome assessment in psychiatric service evaluation. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 36:244-248.
- Hendryx MS, Teague GB (2001) Comparing alternative risk-adjustment models. *J Behav Serv Res* 28: 247-257.
- Hermann RC, Finnerty M, Provost S, Palmer RH, Chan J, Lagodmos G, Teller T, Myrhol BJ (2002) Process measures for the assessment and improvement of quality of care for schizophrenia. *Schizophr Bull* 28:95-104.
- Iezzoni LI (1998) Paying more fairly for Medicare capitated care. *New England Journal of medicine* 339:1933-1937.
- Janssen B, Burgmann C, Habel U, Held T, Hoff P, Janner M, Mecklenburg H, Pruter C, Ruth A, Sass H, Schneider F, Gaebel W (2000) Externe Qualitätssicherung der stationären Behandlung schizophrener Patienten. *Nervenarzt* 71:364-372.
- Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO) (1990) Primer on indicator development and application. Measuring quality in health care. Oakbrooke Terrace, Illinois.
- Kay SR (1991) Positive and Negative Syndromes in Schizophrenia. Brunner and Mazel, New York.
- Kissling W, Höffler J, Seemann U, Müller P, Rütger E, Trenckmann U et al. Die direkten und indirekten Kosten der Schizophrenie. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1998; 67, 29-36.
- Knapp M, Chisholm D, Leese M, Amaddeo F, Tansella M, Schene A, Thornicroft G, Vazquez-Barquero JL, Knudsen HC, Becker T (2002) Comparing patterns and costs of schizophrenia care in five European countries: the EPSILON study. *European Psychiatric Services: Inputs Linked to Outcome Domains and Needs. Acta Psychiatr Scand* 105:42-54.
- Lehman AF, Steinwachs DM (1998) Translating research into practice: the Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) treatment recommendations. *Schizophr Bull* 24:1-10.
- Meyer JM, Nasrallah HA (ed.) Medical illness and schizophrenia. Washington: American Psychiatric Press; 2003.
- Miller AL, Crismon ML, Rush AJ et al. The Texas medication algorithm project: clinical results for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2004; 30, 627-647.
- National Institute for Clinical Excellence (2002) Schizophrenia: Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care – Clinical Guideline 1, London, verfügbar unter www.nice.org.uk.
- Rössler W. Versorgungsstrukturen. In: Gaebel W, Müller-Spahn F (Hrsg.). Diagnostik und Therapie psychischer Störungen. Stuttgart: Kohlhammer Verlag; 2002. 869-883.
- Rush AJ, Rago WV, Crismon ML et al. (1999) Medication treatment for the severely and persistently mentally ill: The Texas Medication Algorithm Project. *J Clin Psychiatry* 60:284-291.
- Salize HJ, Rössler W. The cost of comprehensive care of people with schizophrenia living in the community. A cost evaluation from a German catchment area. *Br J Psychiatry* 1996; 169(1), 42-48.
- Startup M, Jackson C, Bendix S (2002) The concurrent validity of the Global Assessment of Functioning (GAF). *Br J Clin. Psychol.* 41:417-422.

- Strauss JS, Carpenter WT, Jr. The prediction of outcome in schizophrenia. II. Relationships between predictor and outcome variables: a report from the WHO international pilot study of schizophrenia (1974). Arch Gen Psychiatry 31:37-42.
- Wittchen HU, Jacobi F. Die Versorgungssituation psychischer Störungen in Deutschland. Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 2001; 44, 993-1000.
- Wolfersdorf M, Stieglitz RD, Metzger R (1996) Modellprojekt zur Qualitätssicherung der klinischen Depressionsbehandlung. In: Berger M, Gaebel W (Hrsg) Qualitätssicherung in der Psychiatrie. Springer Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 67-86.
- Wolfersdorf M, Stieglitz RD, Metzger R (1997) Qualitätssicherung in der stationären Depressionsbehandlung. Psychiatr Praxis 24:120-128.
- Woods SW. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics (2003) J Clin Psychiatry 64:663-667.

Zu Beginn des Projekts wurde eine systematische Literaturrecherche unter Nutzung insbesondere der PubMed-Literaturdatenbank durchgeführt, bei der die folgenden Suchbegriffe verwendet wurden: schizophrenia, acute inpatient treatment, quality of treatment, guidelines-adherence, implementation of guidelines, implementation of quality management structures.

5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Abstimmung und Kooperation mit anderen Arbeitsgruppen innerhalb des Kompetenznetzes

Eine enge inhaltliche Zusammenarbeit und Abstimmung erfolgte mit dem KNS-Projekt 2.2.1.2.2, „Leitliniengestütztes Qualitätsmanagement in der Nervenarztpraxis“, insbesondere hinsichtlich:

- Auswahl bzw. Definition geeigneter Indikatorensätze für eine qualitätsorientierte Behandlungsdokumentation,
- Setting-spezifische Adaption von Behandlungsleitlinien,
- Anwendung statistischer Verfahren zur Case-Mix-Adjustierung im Rahmen des Benchmarking.

Transfer des aktuellen Forschungsstandes in die Routineversorgung (Vertikale Vernetzung)

Im Rahmen des Projekts konnte eine Reihe unterschiedlicher Methoden und Instrumente entwickelt werden, um einen Transfer der aktuellen Evidenz zur Behandlung psychiatrischer Erkrankungen in die stationäre psychiatrische Routineversorgung zu befördern, und somit ein Ausschöpfen vorhandener Optimierungspotentiale in Diagnostik und Therapie zu ermöglichen.

Förderung der institutionenübergreifenden Zusammenarbeit (Horizontale Vernetzung)

Mit Blick auf die gesetzlichen Vorgaben nach §§135, 137 SGB V hat die Implementierung der entwickelten Qualitätsmanagementmassnahmen (qualitätsorientierte Dokumentation, externes Benchmarking) einen einrichtungsübergreifenden Qualitätsvergleich zur Identifikation von Optimierungsspielräumen unterstützt; weiterhin befördert sie einen kollegialen Erfahrungsaustausch im Sinne eines Lernens von Best-practice-Modellen zur Prozessoptimierung.

II. Eingehende Darstellungen

1. Eingehende Darstellung des erzielten Ergebnisses

Die beschriebenen qualitätsbezogenen Maßnahmen wurden in der ersten Projektphase im Rahmen eines Kontrollgruppendesigns implementiert, insgesamt konnten Behandlungsdokumentationen von rund 1.200 schizophrenen Patienten ausgewertet werden, die zwischen Oktober 2000 und Mai 2002 in insgesamt sieben Studienkliniken durchgeführt wurden.

Als primärer Ergebnisparameter wurde der PANSS zugrunde gelegt, als sekundäre Parameter das soziale Funktionsniveau (GAF), die Verweildauer sowie die PANSS-Subscores. Die Leitlinienkonformität wurde anhand folgender Prozessindikatoren operationalisiert: Verschreibung mehrerer Neuroleptika bei Entlassung, Anteil Ersterkrankter, die mit einem atypischem Neuroleptikum entlassen wurden, Anteil Ersterkrankter mit Psychoedukation und Wechsel auf Atypikum bei vorherrschender Negativsymptomatik unter Typikum.

Aufgabe der zweiten Förderphase war es im Wesentlichen, die bislang entwickelten Instrumente und Verfahren auf ggf. erforderliche Ergänzungen oder Modifikationen hin zu überprüfen, sowie die genannten Ergebnisse der ersten Projektphase durch Ausdehnung der Intervention auf die bisherigen Kontrollkliniken in einem Prä- (1. Förderphase) Post-Vergleich zu verifizieren.

Eine Durchsicht und geringfügige Straffung der Erhebungsinstrumente konnte bis Ende Mai 2003 abgeschlossen werden, sodass im Juni 2003 mit der Implementierung der QM-Massnahmen in allen vier Kliniken begonnen werden konnte, indem sie zunächst erstmalig ein Benchmarking - auf Basis der Daten der ersten Förderphase – zur Identifizierung von Schwachstellen und Verbesserungspotentialen erhielten. Weiterhin wurden im Rahmen von Weiterbildungen Behandlungsleitlinien und korrespondierende Algorithmen präsentiert. Zudem erhielten Mitarbeiter in allen Kliniken Moderatoren-Trainings, um auf dieser Grundlage nach den Sommerferien in allen Kliniken individuell mit Verbesserungsprozessen zu beginnen, die einheitlich im Rahmen von Qualitätszirkelarbeit durchgeführt wurden.

Nach nochmaliger Durchführung von Rater-Trainings vor-Ort in allen Häusern begann Anfang 2004 die Prä-Erhebung hinsichtlich Struktur, Prozess- und Ergebnisqualität der Behandlung. Insgesamt konnten bis zum Erhebungsende etwa 600 Behandlungsdokumentationen abgeschlossen werden.

Die Ergebnisse der ersten Projektphase konnten im Prä-Post-Vergleich im Wesentlichen bestätigt werden:

Zusammenfassende Ergebnisdarstellung:

- Bei der Beurteilung von Qualitätsindikatoren in der stationären Schizophreniebehandlung ist eine Berücksichtigung der Vorbehandlung und relevanter Patientencharakteristika erforderlich, um die Behandlungsergebnisse der falladjustierten Ergebniserwartungen gegenüberzustellen.
- Behandlungsvariationen können nicht in jedem Fall als Hinweise auf Qualitätsdefizite interpretiert werden, sondern sollten Anlass zu kritischer Hinterfragung der Behandlungsgewohnheiten sein.
- Hinsichtlich der Leitlinienkonformität der gegenwärtigen stationären Schizophreniebehandlung zeigte sich ein mittleres, zwischen den Kliniken jedoch stark variierendes Ausmaß. Insbesondere psychosoziale Interventionen werden in unterschiedlichem Maße angeboten.

2. Eingehende Darstellung des voraussichtlichen Nutzens, insbesondere der Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans

- *Wissenschaftliche und/oder technische Erfolgsaussichten*

Mit dem Projekt können im Wesentlichen für drei Bereiche Ergebnisse erwartet werden, die unmittelbar in der klinischen Versorgung nutzbar sind:

Im Rahmen des experimentellen Designs der Studie werden in den Interventionskliniken die Auswirkungen einer Qualitätszirkel- und Leitlinienimplementation auf die Behandlungsprozesse und -ergebnisse untersucht. Das spezifisch hierfür geschaffene und in der konkreten Versorgung verankerte und angepasste qualitätsorientierte Dokumentationssystem kann als Basis für Qualitätsmanage-

mentaktivitäten in deutschen Kliniken dienen und zur sinnvollen Generierung und Strukturierung von Daten für klinikinternes Qualitätsmanagement verwendet werden.

Zudem wird durch das Projekt eine Methode zum Klinikvergleich und Benchmarking in der Psychiatrie erarbeitet, die anhand definierter und überschaubarer Qualitätsindikatoren Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität operationalisieren und vergleichbar machen. Auf der gesundheitspolitischen Systemebene können die Ergebnisse der Analyse qualitätsbeeinflussender Faktoren zu strukturellen und prozessualen Vorgaben, Anforderungsprofilen bzw. Akkreditierungsmaßnahmen führen. Eine Konkretisierung des gesetzlich geforderten externen Qualitätsmanagement ist damit anhand der Diagnose Schizophrenie auch in psychiatrischen Kliniken möglich.

Schließlich können die Erfahrungen aus den Experimental- und Kontrollkliniken und den Ergebnissen der statistischen Auswertung dazu führen, daß innerhalb der einzelnen Kliniken ein zeitnahes qualitätsbezogenes Rückmeldungssystem an die Abteilungen und Ärzte etabliert wird, um ein zielgerichtetes datengestütztes Qualitätsmanagement zu erreichen. Insbesondere die Qualitätszirkelarbeit und Leitlinienimplementation kann zu Manualen und Anleitungen für einzelne psychiatrische Kliniken führen. Sinnvoll erscheint der Beginn der Implementation in weiteren Kliniken eines Trägers oder Netzwerkes wie dem Landschaftsverband Rheinland. Ein solcher Ergebnistransfer konnte bereits im Rahmen eines neuen, BMGS-geförderten Benchmarking-Projekts begonnen werden, das unter Federführung des Projektleiters eine Anwendung der vorgelegten Ergebnisse in allen neun psychiatrischen Kliniken des Landschaftsverbandes vorsieht.

Der unmittelbare Nutzen einer leitliniengestützten bzw. evidenzbasierten Versorgung in qualitativer als auch ökonomischer Hinsicht ist für etliche Fachbereiche der Medizin nachgewiesen und für die multi-professionelle interdisziplinäre Arbeit in der Psychiatrie mit hoher Wahrscheinlichkeit gegeben. Auch im Rahmen von schizophreniebezogenen Disease Management-Programmen können die Ergebnisse des Projektes unmittelbar genutzt werden.

- *Wirtschaftliche Erfolgsaussichten*

Eine wirtschaftliche Nutzung der Projektergebnisse und –erfahrungen ist durch die Entwicklung von Qualitätsmanagement-bezogener Standardsoftware bzw. die Integration von Qualitätsmanagement-Tools in Software für Krankenhausinformationssysteme möglich. Für jegliche Formen innovativer Versorgung (Managed Care-Elemente, Disease Management etc.) besteht großer Bedarf an einer validen Methodik der Datenauswertung zu Qualitäts- und Kostenzwecken.

- *Wissenschaftliche und wirtschaftliche Anschlussfähigkeit*

Wesentliche Schritte zur Umsetzung der Projektergebnisse sind Weiterentwicklung und regionale Anpassung deutscher, möglichst evidenzbasierter Leitlinien und der Anstoß zu weiterer Implementationsforschung. Für Verhandlungen mit Kostenträgern können die Projektergebnisse für Akkreditierungs- und Vergütungssysteme einer leitlinienorientierten Behandlung zugrunde gelegt werden.

3. Eingehende Darstellung des während der Durchführung des Vorhabens dem ZE (Zuwendungsempfänger) bekannt gewordenen Fortschritts auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen, die für das Vorhaben von Bedeutung sind, sind nicht bekannt geworden.

4. Eingehende Darstellung der erfolgten oder geplanten Veröffentlichungen des Ergebnisses

Gaebel W, Menke R, Falkai P. Leitlinien: Stand und Perspektiven aus Sicht der DGPPN. INFO Neurologie&Psychiatrie 2005, Suppl. 1: 44-47.

Gaebel W, Weinmann S, Sartorius N, Rutz W, McIntyre JS. Schizophrenia practice guidelines – an international survey and comparison. Brit J Psychiatry (2005); 187:248-255

- Janssen B, Menke R, Gaebel W: Qualitätsmanagement in der Versorgung. psychoneuro 2004; 30 (11): 620-623
- Janssen B, Weinmann S, Held T, Leipert M, Steinert T, Schwarz M, Berger M, Gaebel W. Leitlinienkonformität und Behandlungsergebnisse in der stationären Schizophrenie-Behandlung - Ein Klinikvergleich. Nervenarzt 2005; 76: 315-326
- Janssen B, Weinmann S, Berger M, Gaebel W: Validation of polypharmacy process measures in inpatient schizophrenia. Schizophr Bull 2004;30(4):1023-33
- Menke R, Gaebel W. Leitlinienkonformität in Klinik und Praxis – Konsequenzen für die Implementierung einer neuen Leitlinien-Generation? Psychopharmakotherapie 2005, Suppl Nr. 13:3-7
- Weinmann S, Gaebel W. Versorgungserfordernisse bei schweren psychischen Erkrankungen. Wissenschaftliche Evidenz zur Integration von klinischer Psychiatrie und Gemeindepsychiatrie. Nervenarzt 2004 Dec 4 (Epub ahead of print)
- Weinmann S, Janssen B, Gaebel W. Guideline adherence in medication management of psychotic disorders: an observational multisite hospital study. Acta Psychiatr Scand 2005; 112: 18-25
- Weinmann S, Janssen B, Gaebel W: Switching antipsychotics in inpatient schizophrenia care – predictors and outcome. J Clin Psychiatry 2004 Aug; 65 (8): 1099-1105

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN	-/-	2. Berichtsart	Abschlussbericht der zweiten Förderphase
3a. Titel des Berichts		Kompetenznetz Schizophrenie 2.2.1.2.1 Erarbeitung und Evaluation eines Kurzlehrbuches "Psychiatrie in hausärztlicher Versorgung" bei Weiterzubildenden für das Fach Allgemeinmedizin	
3b. Titel der Publikation		-/-	
4a. Autoren des Berichts (Name, Vorname(n))		5. Abschlussdatum des Vorhabens	
Sielk, Martin; Janssen, Birgit; Abholz, Heinz-Harald		31.12.2004	
4b. Autoren der Publikation (Name, Vorname(n))		6. Veröffentlichungsdatum	
		-/-	
7. Form der Publikation		-/-	
		8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse)	
Abt. für Allgemeinmedizin Universitätsklinikum Düsseldorf Moorenstr. 5 D-40225 Düsseldorf		9. Ber. Nr. Durchführende Institution	
		-/-	
		10. Förderkennzeichen *)	
13. Fördernde Institution (Name, Adresse)		01 GI 0232	
		11b. Seitenzahl Publikation	
		-/-	
Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) D-53170 Bonn		12. Literaturangaben	
		-/-	
		14. Tabellen	
D-53170 Bonn		-/-	
		15. Abbildungen	
16. Zusätzliche Angaben		-/-	
		17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum)	
-/-		18. Kurzfassung	
		<p>Einleitung: Vom Hausarzt wird als "erster Ansprechpartner bei allen Gesundheitsfragen" ein ausreichend breites Wissen in allen Sparten der klinischen Medizin erwartet. Im Rahmen der Weiterbildung können jedoch nicht in jedem Fach praktische Erfahrungen gesammelt werden, sodass zum Kompetenzerwerb in vielen Feldern auf theoretischen Unterricht oder Lehrbuchlektüre zurückgegriffen werden muss. Ohne praktischen Bezug jedoch ist es schwerer, die Inhalte aufzunehmen, sie zu behalten und sie in die Praxis umzusetzen. Anhand der allgemeinmedizinisch wichtigen psychiatrischen Inhalte haben wir in einem randomisierten, kontrollierten Design untersucht, ob sich Weiterbildungskandidaten in der Allgemeinmedizin in Ihrer Leistung in einem an der hausärztlichen Praxis orientierten "Wissenstest" unterscheiden, wenn sie an 1½ Tagen ein intensivierte Einzelpraktikum in einer psychiatrischen Klinik absolvieren, statt in derselben Zeit ein auf Ihre Bedürfnisse zugeschnittenes Lehrbuch durchzuarbeiten.</p> <p>Methoden: 26 Weiterbildungskandidaten wurden in die Gruppen "Praktikum" und "Lehrbuch" randomisiert und ihre Leistungen in einem Prä-Post-Vergleich anhand eines speziell auf praktisches Hausarztwissen zugeschnittenen "Wissenstest" erhoben. Dabei wurde vor allem Fallvignetten zur Bearbeitung vorgegeben und "Modified-Essay-Fragen" gestellt. Die Leistungen wurde von 2 verblindeten Ratern auf einer hierfür entwickelten Skala bewertet. Alle Teilnehmer wurden zudem schriftlich und in einem Gruppeninterview zu Ihren Erfahrungen befragt.</p> <p>Ergebnisse: Die Wissenszuwachs betrug in der Praktikumsgruppe 14% und in der Lehrbuchgruppe 27% (p=0,06, Interraterkorrelation: 0,71). In der Befragung äußerten die Praktikumssteilnehmer vor allem, dass sie das Spektrum der im stationären Rahmen vermittelten Inhalte als zu wenig hausärztlich relevant empfanden.</p> <p>Schlussfolgerung: Das kurze, aber aufwendige "Einzelpraktikum" von 1,5 Tagen vermochte es nicht, hausärztlich wichtige psychiatrische Inhalte besser zu vermitteln als ein praxisorientiertes Kurzlehrbuch.</p>	
19. Schlagwörter		-/-	
20. Verlag		-/-	
		21. Preis	
		-/-	

*) Auf das Förderkennzeichen des BMBF soll auch in der Veröffentlichung hingewiesen werden.

Document Control Sheet

1. ISBN or ISSN	-/-	2. Type of Report Final Report of the Second Funding Period
3a. Report Title German Research Network on Schizophrenia		
Project Number and Title 2.2.1.2.1 Creation and Evaluation of a Concise Textbook "Psychiatric Problems in Primary Care" for Post Graduate Trainees in General Practice		
3b. Title of Publication		
-/-		
4a. Author(s) of the Report (Family Name, First Name(s)) Sielk, Martin; Janssen, Birgit; Abholz, Heinz-Harald		5. End of Project 31/12/2004
4b. Author(s) of the Publication (Family Name, First Name(s))		6. Publication Date
-/-		-/-
8. Performing Organization(s) (Name, Address) Department of General Practice University of Duesseldorf Moorenstr. 5 D-40225 Düsseldorf		7. Form of Publication
		-/-
		9. Originator's Report No.
		-/-
		10. Reference No. 01 GI 0232
		11a. No. of Pages Report
		-/-
		11b. No. of Pages Publication
		-/-
13. Sponsoring Agency (Name, Address) Federal Ministry of Education and Research (FMER) D-53170 Bonn		12. No. of References
		-/-
		14. No. of Tables
		-/-
		15. No. of Figures
		-/-
16. Supplementary Notes		
-/-		
17. Presented at (Title, Place, Date)		
-/-		
18. Abstract		
<p>Background: The general practitioner has the key-role of identification and first treatment of the most of psychiatric disorders. Nevertheless the postgraduate education of general practitioners regarding psychiatry in Germany is deficient and unstructured. Almost all trainees in General Practice learn psychiatry from non practical sources like psychiatric textbooks.</p> <p>In this study we wanted to enlighten if the competence a GP trainees is better when they read a short primary care orientated textbook or when they get an intensive GP orientated attachment to a psychiatric hospital.</p> <p>Methods: In a controlled group design 26 general practitioner trainees randomly either read a textbook, which was tailored with respect to the specific needs of general practitioners, or attended a short 1.5 days practical training under supervision of an experienced psychiatrist in a psychiatric hospital. In a pre-post design the increase in competence was measured in a test. The test used case vignettes and essay questions to focus on practical problems in primary care. Also a third test was done after half a year and the participants were asked about their self perceived learning needs in focus groups before and after the intervention.</p> <p>Results: The increase of knowledge in the group "practical training" was 14%. The group "textbook" showed an increase of 27% (p<0,05). This effect sustained after a 6 month period.</p> <p>Conclusion: The short but intense attachment to real life psychiatry was not able to increase the psychiatric competence of GP-trainees more than a condensed GP orientated textbook.</p>		
19. Keywords		
-/-		
20. Publisher	-/-	21. Price
		-/-

Schlussbericht für den Zeitraum 01.03.2003 – 31.12.2004

Förderkennzeichen: 01 GI 0232

Vorhaben: Kompetenznetz Schizophrenie

Projekt: 2.2.1.2.1 Erarbeitung und Evaluation eines Kurzlehrbuches "Psychiatrie in hausärztlicher Versorgung" bei Weiterzubildenden für das Fach Allgemeinmedizin

Leitung: Prof. Dr. Heinz-Harald Abholz, Dr. Martin Sielk

I. Kurzdarstellungen

1. Aufgabenstellung

Das Feld der hausärztlichen Behandlung ist für die allgemeine psychiatrische Versorgung von besonderer Bedeutung. Vom Hausarzt wird als "erster Ansprechpartner bei allen Gesundheitsfragen" ein ausreichend breites Wissen in allen Sparten der klinischen Medizin erwartet. Im Rahmen der Weiterbildung können jedoch nicht in jedem Fach praktische Erfahrungen gesammelt werden, sodass zum Kompetenzerwerb in vielen Feldern auf theoretischen Unterricht oder Lehrbuchlektüre zurückgegriffen werden muss. Ohne praktischen Bezug jedoch ist es schwerer, die Inhalte aufzunehmen, sie zu behalten und sie in die Praxis umzusetzen. Anhand der allgemeinmedizinisch wichtigen psychiatrischen Inhalte haben wir in einem randomisierten, kontrollierten Design untersucht, ob sich Weiterbildungskandidaten in der Allgemeinmedizin in Ihrer Leistung in einem an der hausärztlichen Praxis orientierten "Wissenstest" unterscheiden, wenn sie an 1¹/₂ Tagen ein intensiviertes Einzelpraktikum in einer psychiatrischen Klinik absolvieren, statt in derselben Zeit ein auf Ihre Bedürfnisse zugeschnittenes Lehrbuch durchzuarbeiten.

Das so entstandene Unterprojekt „Erarbeitung und Evaluation eines Kurzlehrbuches *Psychiatrie in hausärztlicher Versorgung* bei Weiterzubildenden für das Fach Allgemeinmedizin“ hatte die folgenden Ziele:

1. Ermittlung der von Weiterbildungskandidaten selbst empfundenen Lernbedürfnisse anhand von 2 Fokusgruppen mit 11 bzw. 29 angehenden Allgemeinmedizinern, die im letzten Teil ihrer Weiterbildung stehen.
2. Erstellung eines Lehrbuches, welches den praktischen Anforderungen in der Allgemeinmedizin und den Lernbedürfnissen von Weiterzubildenden Rechnung trägt.
3. Ermittlung des durch das Lehrbuch gewonnenen Kompetenzzuwachses im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, welche mit vergleichbarem Aufwand ein Kurzpraktikum in der Psychiatrie absolvieren musste.

2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde

Das vorliegende Projekt ging aus dem Forschungsprojekt "Optimierung der Schizophreniebehandlung in der Hausarztpraxis" hervor, das in der ersten Förderperiode im Rahmen des Kompetenznetzes Schizophrenie (Teilprojekt 2.2.1.2.1., Förderkennzeichen 01 GI 99 32/7) durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert wird.

Die Aufgabe des ursprünglichen Projektes war es, durch verschiedene Interventionen (Vermittlung von Behandlungsleitlinien durch intensive Schulung, Supportsystem) die Kompetenz der Hausärzte in der Schizophreniebehandlung zu verbessern. Nach Projektbeginn wurde in den beteiligten Regionen (Düsseldorf, Göttingen, Freiburg) jedoch absehbar, dass trotz intensiver Rekrutierungsbemühungen keine für die Fragestellung ausreichende Zahl an Fällen zu erreichen sein wird. Nach Modifikation des Designs wurden Befragungen bei Hausärzten durchgeführt, aus denen die Erstellung eines kurz ge-

fassten, anwendungsnahen und über das Krankheitsbild der Schizophrenie hinaus gehenden Lehrbuchs als geeignetste Form der Wissensvermittlung hervorging (siehe ausführlicher Abschlussbericht zur 1. Förderperiode). Die Erstellung eines solchen Lehrbuchs war die Aufgabenstellung in der vorliegenden 2. Förderperiode. Die Arbeiten wurden mit einem Pauschalbetrag von 14.000 Euro vom BMBF gefördert.

3. Planung und Ablauf des Vorhabens

26 Weiterbildungskandidaten wurden in die Gruppen "Praktikum" und "Lehrbuch" randomisiert und ihre Leistungen in einem Prä-Post-Vergleich anhand eines speziell auf praktisches Hausarztwissen zugeschnittenen "Wissenstest" erhoben. Dabei wurde vor allem Fallvignetten zur Bearbeitung vorgegeben und "Modified-Essay-Fragen" gestellt. Die Leistungen wurde von 2 verblindeten Ratern auf einer hierfür entwickelten Skala bewertet. Alle Teilnehmer wurden zudem schriftlich und in einem Gruppeninterview zu Ihren Erfahrungen befragt.

4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde, insbesondere

- **Angabe bekannter Konstruktionen, Verfahren und Schutzrecht, die für die Durchführung des Vorhabens benutzt wurden,**
 - **Angabe der verwendeten Fachliteratur sowie der benutzten Informations- und Dokumentationsdienste**
-

keine Angaben

5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

keine Angaben

II. Eingehende Darstellungen

1. Eingehende Darstellung des erzielten Ergebnisses

Fokusgruppe

Es fanden sich drei charakteristische Positionen unter den teilnehmenden Weiterzubildenden im Fach Allgemeinmedizin. Sie wünschten sich eine Verbesserung ihrer Kompetenzen in den Bereichen

- Integration des psychiatrischen Management in die tägliche allgemeinmedizinische Routine
- Systematischerer Wissenserwerb im Fach Psychiatrie
- Kommunikation mit Patienten mit psychischen und umschriebenen psychiatrischen Problemen.

Unter den Krankheitsbildern, deren Erkennung und Behandlung als besonders wichtig und relevant eingeschätzt wurden, stand die *Depression* an erster Stelle. Danach folgten *Sucht* und *Demenz*. Die Schizophrenie wurde zwar als beeindruckend und schwierig, aber sehr selten und daher weniger relevant angesehen.

Lehrbuch

Es wurde das Manuskript des Lehrbuchs „*Wichtige psychiatrische Symptome in der hausärztlichen Praxis und deren Versorgung. Praktische Hilfen für den Allgemeinarzt*“ (ca. 85 Druckseiten) speziell für Allgemeinärzte in der Weiterbildung hergestellt. Das Lehrbuch soll dem werdenden Allgemeinarzt die für ihn zentralen und handlungsrelevanten Krankheitsbilder der Psychiatrie, didaktisch angemessen aufgearbeitet, vermitteln. Das Buch wurde von Psychiatern und Allgemeinärzten interdisziplinär entwickelt und dabei konnte auf Materialien aus der ersten Förderphase zurückgegriffen werden.

Das Lehrbuch stellt dabei Systematisierungen, Ätiologie und Krankheitstheorie in den Hintergrund, sondern es fokussiert ganz auf den diagnostischen Umgang und orientiert sich an der Symptomatik und der für die Grundversorgung relevanten Therapie. Konsequenterweise wurde also nur auf das für den Hausarzt Relevante in möglichst symptomorientierter Form eingegangen. Das Buch umfasst in ungefähr gleichen Teilen die folgenden Kapitel:

- Der „verrückte“ Patient
- Der niedergeschlagene Patient
- Der ängstliche Patient
- Der alkoholsüchtige Patient
- Der verwirrte Patient

Zusätzlich wurden in kurzen Einheiten auf folgende Themen eingegangen:

- Untersuchungstechniken
- Benzodiazepinabhängigkeit
- Schlaflosigkeit
- Schizoaffektive Psychosen (Manien)
- Bipolare Störungen
- Essstörungen
- Borderlinestörung

Randomisierte kontrollierte Studie

Anhand der zuvor festgelegten allgemeinmedizinisch wichtigen psychiatrischen Inhalte haben wir in einem randomisierten, kontrollierten Design untersucht, ob sich Weiterbildungskandidaten in der Allgemeinmedizin in Ihrer Leistung in einem an der hausärztlichen Praxis orientierten Test unterscheiden, wenn sie an anderthalb Tagen ein intensiviertes Einzelpraktikum in einer psychiatrischen Klinik absolvieren, oder statt dessen in derselben Zeit das o.g., auf ihre Bedürfnisse zugeschnittene Lehrbuch durcharbeiten.

Es wurden 26 Weiterbildungskandidaten, die aus der *Kursweiterbildung Allgemeinmedizin* in Düsseldorf zur Teilnahme gewonnen werden konnten, in die Gruppen "Lehrbuch" oder "Praktikum" randomisiert und ihre Leistungen im Prä-Post-Vergleich in einem extra entwickelten "Kompetenztest" erhoben. Jeder Teilnehmer erhielt für die zusätzlich geforderten Leistungen eine Aufwandsentschädigung in der Höhe von 100 Euro.

Die Kandidaten der Gruppe *Lehrbuch* (N=14) hatten die Aufgabe, das ihnen ausgehändigte Manuskript innerhalb von 6 Wochen durcharbeiten. Die Dauer dieser Lektüre wurde auf 12 Stunden geschätzt und die Dauer des Praktikums in der Vergleichsgruppe mit 1,5 Tagen dieser Schätzung angepasst.

Die Kandidaten der Gruppe „Praktikum“ (N=12) nahmen an einem 1,5-tägigen Intensivpraktikum in einem psychiatrischen Krankenhaus teil, in welchem sie individuell durch einen Oberarzt direkt betreut wurden. Den Betreuern wurde einheitlich ein kurzes Curriculum über die angestrebten Lehrinhalte vorgegeben. Anders als bei einer Famulatur sollten die Kandidaten nur im direkten Patientenbezug arbeiten. Ihnen sollten eigene Patienten zum diagnostischen Gespräch zugewiesen werden, und sie erhielten unmittelbare Rückmeldung durch die psychiatrischen Fachärzte zu Gesprächsführung, Diagnose und Therapievor schlägen. Die Fälle sollten vom Betreuer nach allgemeinmedizinischer Relevanz ausgewählt werden. Außerdem nahmen die Kandidaten an mindestens einer oberärztlichen Lehrvisite teil, die ebenfalls Raum für fallbezogene Erörterungen ließ.

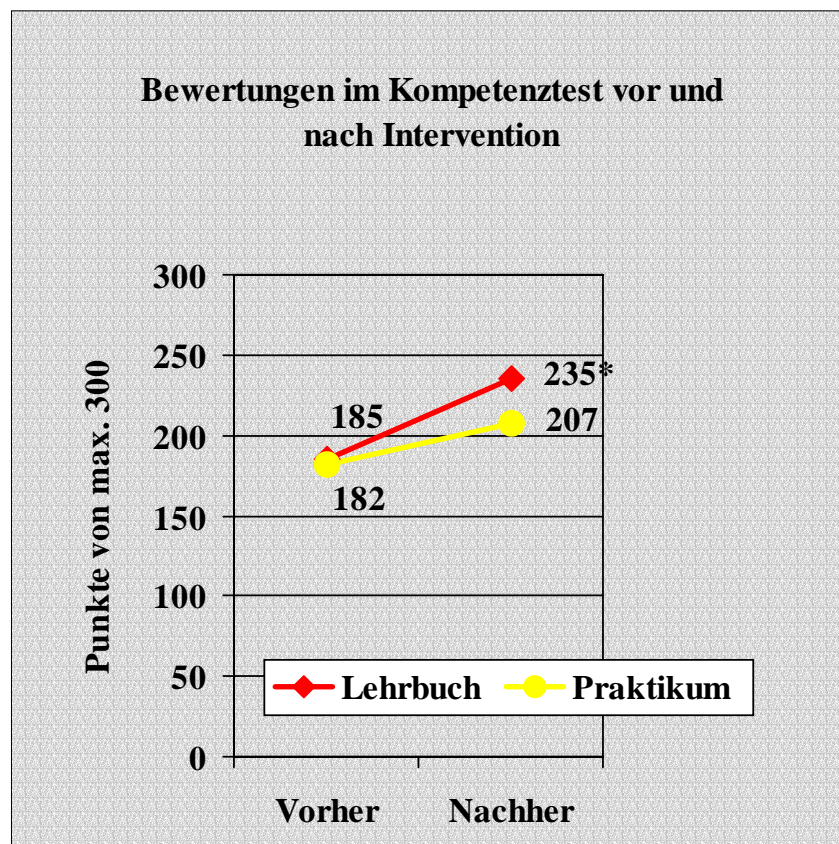
Der hierfür entwickelte Kompetenztest wurde den Studienteilnehmern beider Gruppen zu drei Messzeitpunkten (vor und nach den Interventionen) vorgelegt. Es wurden Fallvignetten zur Bearbeitung vorgegeben und Essay-Fragen gestellt, um hausarztrelevante komplexere Strategien erfassen zu können. Geprüft in dem Kompetenztest wurden die Bereiche

- Erkennung und Differenzierung einer akuten Psychose
- Erkennen von Nebenwirkungen durch Neuroleptika
- Erkennen und Behandeln einer depressiven Episode
- Fragen zur Demenz
- Umgang mit Suchtpatienten

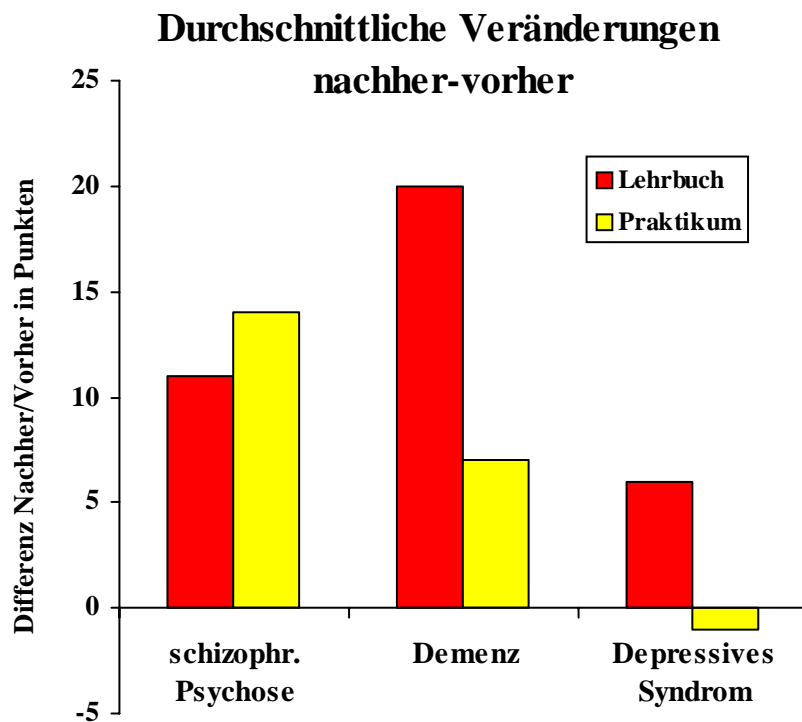
Die Items wurden bereits in der ersten Förderperiode durch ein Panel von Psychiatern und Hausärzten in Bezug auf Relevanz und Richtigkeit erprobt. Die Kompetenz wurde von 2 unabhängigen verblindeten Ratern auf einer hierfür entwickelten Skala bewertet. Der Prä- und Posttest unterscheiden sich nicht in ihrer Struktur. Lediglich die Inhalte einiger Fälle wurden variiert, andere Fragen wurden unverändert, allerdings in anderer Reihenfolge vorgegeben.

Kompetenzzuwachs

In der Baselineerhebung vor Randomisierung und Intervention war der gemittelte Gesamtscore 182 (Praktikumsgruppe) bzw. 185 (Lehrbuchgruppe). Die im Test gemessene Kompetenz (Gesamtscore) war in der Praktikumsgruppe nach Intervention auf 207 gestiegen(+14%), während die Lehrbuchgruppe auf einen Score von 235 stieg (+27%). Dieser Vorteil der Lehrbuchgruppe war mit $p=0,022$ im t-Test signifikant (s. Abb. 1).



Aufgeschlüsselt nach Themenbereichen zeigte sich dieser Unterschied besonders deutlich in den Fragen zur Demenz und der depressiven Störungen, während hingegen leichte Vorteile in den Fragen zur Schizophreniebehandlung auf der Seite der Praktikumsgruppe lagen (s. Abb. 2).



Hieraus kann geschlussfolgert werden, dass - gemessen an unserem Standard – das Kurzlehrbuch dem Praktikum signifikant überlegen war. Allerdings muss bedacht werden, dass die Kompetenzprüfung mittels schriftlichen Tests in der praktischen Anwendung erworbene - und möglicherweise sehr relevanten - Kompetenzen nur unzureichend abbilden kann, selbst wenn der Test sehr praxisorientiert entwickelt wurde und durch Praktiker validierte Items enthält. Trotz intensiver Bemühungen, einheitliche curriculare Vorgaben zu machen und hausärztlich relevante Fälle in das Praktikum einzuschließen, lag der Schwerpunkt der Erfahrungen während des Praktikums auf den Patienten der Akutpsychiatrie. Dies findet offenbar seinen Ausdruck in dem o.g. beschriebenen besonders geringen Kompetenzzuwachs in den Fragen zur Demenz und dem vergleichsweise hohen Zuwachs bei Fragen zur Schizophrenie.

2. Eingehende Darstellung des voraussichtlichen Nutzens, insbesondere der Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans

Das Lehrbuch hat sich in der hier präsentierten Evaluation im Rahmen des Vergleichs mit einem Praktikum bewährt. Die Teilnehmer, die das Lehrbuch lesen mussten, bestätigten zudem - im Rahmen einer Fokusgruppe (s.o.) um Rückmeldung und Verbesserungsvorschläge gebeten - die gute Anwendbarkeit und Alltagstauglichkeit des Lehrbuches.

Das Manuskript liegt bereits einem Lehrbuchverlag (Thieme) vor, der eine Veröffentlichung im zweiten Halbjahr 2006 in Aussicht gestellt hat. Somit steht zukünftigen Weiterbildungskandidaten und interessierten Allgemeinärzten dieses Instrument zur eigenen Fort- und Weiterbildung zur Verfügung.

3. Eingehende Darstellung des während der Durchführung des Vorhabens dem ZE (Zuwendungsempfänger) bekannt gewordenen Fortschritts auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

keine Angaben

4. Eingehende Darstellung der erfolgten oder geplanten Veröffentlichungen des Ergebnisses

Die Arbeit „Kann ein psychiatrisches Kurzpraktikum mit intensiver fachärztlicher Betreuung mehr hausärztlich relevante Kompetenz vermitteln als ein Lehrbuch?“ wurde auf dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin 2005 in Potsdam vorgestellt und erhielt dort den 2. Posterpreis.

Unter der Überschrift „Psychiatry in Postgraduate GP-training. Comparison Between a Textbook and a Short Practical Attachment in a Randomised Controlled Trail“ wurde beim Europäischen Jahreskongress der WONCA 2006 in Florenz zusätzlich ein Abstract eingereicht.

Darüber hinaus liegt das Manuskript dem großen Lehrbuchverlag Thieme vor, der eine Veröffentlichung im zweiten Halbjahr 2006 geplant hat.

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN	-/-	2. Berichtsart Abschlussbericht der zweiten Förderphase
3a. Titel des Berichts Kompetenznetz Schizophrenie 2.2.1.2.2 Leitliniengestütztes Qualitätsmanagement in der Nervenarztpraxis		
3b. Titel der Publikation		
4a. Autoren des Berichts (Name, Vorname(n)) Menke, Ralph; Janssen, Birgit; Gaebel, Wolfgang		5. Abschlussdatum des Vorhabens 31.12.2004
4b. Autoren der Publikation (Name, Vorname(n))		6. Veröffentlichungsdatum
-/-		7. Form der Publikation
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse) Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf Bergische Landstr. 2 D-40629 Düsseldorf		9. Ber. Nr. Durchführende Institution
13. Fördernde Institution (Name, Adresse) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) D-53170 Bonn		10. Förderkennzeichen ^{*)} 01 GI 0232
		11a. Seitenzahl Bericht
		11b. Seitenzahl Publikation
		12. Literaturangaben
		14. Tabellen
		15. Abbildungen
16. Zusätzliche Angaben		
-/-		
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum)		
-/-		
18. Kurzfassung Untersuchungen zufolge werden lediglich 40-50% der Schizophrenie-Patienten in Übereinstimmung mit gegenwärtigem Wissensstand und konsentierten Leitlinien behandelt (Gmür&Tschopp 1988, Lehmann et al. 1998). Vor diesem Hintergrund ist es Ziel der vorliegenden Studie, Prozess- und Ergebnisqualität in der ambulanten nervenärztlichen Schizophreniebehandlung durch eine stärkere Orientierung der ärztlichen Entscheidungsfindung an konsentierten Leitlinien zu verbessern. In einem Kontrollgruppendesign mit vier Projektgruppen werden Elemente des internen und externen Qualitätsmanagements implementiert und vergleichend evaluiert. Zur Verifizierung der positiven Ergebnisse aus der ersten Förderphase wurde im Berichtszeitraum die Intervention der ersten Phase in der Weise ausgedehnt, dass die Experimentalgruppen in Düsseldorf, Freiburg und München (i.e. 55 niedergelassene Nervenärzte) mit Hilfe einer im Projektrahmen entwickelten Decision-Support-Software die ambulante Behandlung schizophrener Patienten dokumentierten. Auf der Basis eines Monitoring der ärztlichen diagnostisch-therapeutischen Prozeduren sowie des Patientenstatus erhält der Arzt durch das Programm beim Vorliegen vordefinierter Konstellationen (Trigger) korrespondierende leitliniengestützte Entscheidungshilfen (Algorithmen). Die Behandlungsdaten aller Ärzte bildeten zudem die Basis einer regelmäßigen vergleichenden Qualitätsrückmeldung (Benchmarking). Eine weitere Gruppe in München dokumentierte paper-pencil-gestützt als Verum. Insgesamt konnte auch in der zweiten Förderphase ein signifikant schnellerer Rückgang in der Psychopathologie (PANSS positiv, negativ und allgemein) bei den Patienten der Experimentalgruppe bestätigt werden. In der Verum-Gruppe zeigten sich hingegen keine nennenswerten Veränderungen. Mit Abschluss des Projekts steht eine Reihe evaluierter Instrumente des internen und externen Qualitätsmanagements (EDV-gestütztes, qualitätsorientiertes Dokumentations- und Monitoringsystem, integrierte fallbezogene Entscheidungsunterstützung und Leitlinienvermittlung, Benchmarkingprozeduren für die ambulante Versorgung) zur Verfügung, die für künftige Maßnahmen zur Qualitätsverbesserung auch im Bereich weiterer psychiatrischer Störungen adaptierbar sind.		
19. Schlagwörter Schizophrenie, ambulante Nervenärzte, Qualitätsmanagement, Leitlinienimplementierung, elektronisches Decision-Support-System, Benchmarking		
20. Verlag	-/-	21. Preis
		-/-

^{*)} Auf das Förderkennzeichen des BMBF soll auch in der Veröffentlichung hingewiesen werden.

Document Control Sheet

1. ISBN or ISSN	-/-	2. Type of Report	Final Report of the Second Funding Period
3a. Report Title		German Research Network on Schizophrenia	
Project number and title		2.2.1.2.2 Guidelines based Quality Management in Outpatient Neurologist's Practices	
3b. Title of Publication			
-/-			
4a. Author(s) of the Report (Family Name, First Name(s))		5. End of Project	
Menke, Ralph; Janssen, Birgit; Gaebel, Wolfgang		31/12/2004	
4b. Author(s) of the Publication (Family Name, First Name(s))		6. Publication Date	
-/-			
		7. Form of Publication	
8. Performing Organization(s) (Name, Address)		9. Originator's Report No.	
University Hospital for Psychiatry and Psychotherapy, Heinrich-Heine-University Düsseldorf Bergische Landstr. 2 D-40629 Duesseldorf		10. Reference No.	
		01 GI 0232	
		11a. No. of Pages Report	
		11b. No. of Pages Publication	
12. No. of References			
13. Sponsoring Agency (Name, Address)		14. No. of Tables	
Federal Ministry of Education and Research (FMER) D-53170 Bonn		15. No. of Figures	
16. Supplementary Notes			
-/-			
17. Presented at (Title, Place, Date)			
-/-			
18. Abstract			
<p>There is evidence that only 40-50% of schizophrenia patients are treated according to present state of the art and consented guidelines (Gmür&Tschopp 1988, Lehmann et al. 1998). Therefore it is the overall task of the project to improve quality of process and outcome in outpatient neurologist's schizophrenia treatment by greater adherence of medical decisions to consented guidelines. In a control group design including four project groups elements of internal and external Quality management are implemented and comparatively evaluated.</p> <p>In order to verify the positive findings of the first funding period the intervention of the first phase was expanded in that way that the experimental groups at Düsseldorf, Freiburg and Munich as well (i.e. 55 outpatient neurologist's practices) documented the outpatient treatment of schizophrenia patients using a decision-support-support-software developed within the project. Based on monitoring of therapeutic-diagnostic medical procedures and patient' status the doctor receives guidelines based decision support (algorithms) by the software when pre-defined conditions (triggers) are met. Treatment data of all specialists also serve as a basis for regular comparative quality feedback (benchmarking). A control group at Munich also documents paper-pencil based serving as verum.</p> <p>In total, the significantly faster decrease in psychopathology (PANSS negative, positive and general) that was shown during the first funding phase, could be verified for the patients of the xperimental groups. However, the verum group and Freiburg did not show considerable changes.</p> <p>At the end of the project a set of evaluated instruments of internal and external Quality management (EDP based, quality orientated documentation and monitoring system, integrated case specific deci-sion-support and guidelines presentation, benchmarking procedures for outpatient treatment) is avail-able, which can also be adopted for quality improvement concerning other psychiatric disorders.</p>			
19. Keywords			
Schizophrenia, outpatient neurologist's practice, quality management, implementation of guidelines, electronic decision-support-system, benchmarking			
20. Publisher		-/-	21. Price
			-/-

Schlussbericht für den Zeitraum 01.03.2003 – 31.12.2004

Förderkennzeichen: 01 GI 0232

Vorhaben: Kompetenznetz Schizophrenie

Projekt: 2.2.1.2.2 „Leitliniengestütztes Qualitätsmanagement in der Nervenarztpraxis“

Leitung: Prof. Dr. W. Gaebel, Dr. B. Janssen, Prof. Dr. Dr. M. Härter
Prof. M. Berger, Dr. W. Kissling, Dr. U. Seemann

I. Kurzdarstellungen

1. Aufgabenstellung

Übergreifendes Ziel dieses Projekts ist eine Optimierung von Prozess- und Ergebnisqualität in der ambulanten nervenärztlichen Schizophreniebehandlung durch stärkere Leitlinienkonformität in der ärztlichen Entscheidungsfindung.

In der ersten Förderphase lag der Fokus der Arbeiten in dem folgenden Unterziel:

- Zu untersuchen, inwieweit Leitlinienkonformität und Behandlungsergebnis durch ein Computer-basiertes, leitliniengestütztes Decision-Support-System sowie durch vergleichendes qualitätsbezogenes Feedback (Benchmarking) verbessert werden kann im Vergleich zu etablierten Qualitätsmanagementverfahren (z.B. Qualitätszirkel).

Im Rahmen des Berichtszeitraums (zweite Förderphase) wurde folgendes Unterziel verfolgt:

- Zu evaluieren, inwieweit sich durch den Einsatz des Computer-basierten Decision-Support-System zusätzliche Effekte zeigen im Vergleich zu einer lediglich Computer-basierten Behandlungsdokumentation (Freiburg).
 - Zu evaluieren, inwieweit das Decision-Support-System zusätzliche Effekte zeigt gegenüber dem Einsatz einer paper-pencil-Dokumentation mit zusätzlicher Qualitätszirkelarbeit (München 1).
-

2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde

Wissenschaftliche Leitung

Prof. Dr. W. Gaebel, Dr. B. Janssen; Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Heinrich-Heine-Universität – Rheinische Kliniken Düsseldorf (Federführung)
Prof. Dr. Dr. M. Härter, Prof. M. Berger, Psychiatrische Universitätsklinik Freiburg
Dr. W. Kissling, Dr. U. Seemann; Psychiatrische Klinik der TU München

Kooperationspartner

Nervenärztliche Praxisnetze Düsseldorf, Freiburg und München

Förderung durch den DLR

- 0,5 wissenschaftlicher Mitarbeiter für statistische Datenauswertungen; Rheinische Kliniken Düsseldorf
- 0,5 wissenschaftlicher Mitarbeiter; Universitätsklinik Freiburg, Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie mit Poliklinik, Hauptstr. 5, 79104 Freiburg

- Dokumentationspauschalen für die niedergelassenen Fachärzte zur Sicherung der Datenqualität
- Reisemittel und sonstige Sachkosten

Eigene Mittel

- Finanzierung zweier zusätzlicher 0,5 BAT II-Stellen, von insgesamt 25 Laptops für die EDV-gestützte Dokumentation sowie extern vergebener Programmierarbeiten über eingeworbene zusätzliche Drittmittel (Pharmaindustrie)

3. Planung und Ablauf des Vorhabens

Die zweite Projektphase begann zunächst mit einer umfassenden Revision des Decision-Support-Moduls auf Basis der Erfahrungen aus der ersten Förderphase. Hierzu gehörte – ausgehend von Rückmeldungen der anwendenden Ärzte – bspw. eine Überarbeitung und Vereinfachung der Menueoberflächen und Benutzerführung; ausserdem wurde die Exportfunktion überarbeitet, da sich ein Datenexport im SPSS-Format (anstelle von Excel) als praktikabler für die weitere Datenzusammenführung und –verarbeitung erwiesen hatte.

Teilweise bereits während der Software-Überarbeitung begann die Durchführung von Videogestützten Rater-Trainings zu den wesentlichen Skalen (PANSS, CGI, GAF) in allen Praxen. Zudem erhielten die teilnehmenden Ärzte – insbesondere die mit der Software-gestützten Leitlinienvermittlung noch nicht vertrauten Niedergelassenen in Freiburg und München - eine umfassende Einweisung in das Decision-Support-Modul.

Aufgrund der umfassenden Revision des Software-Moduls ergab sich eine geringfügige Verzögerung des Beginns der zweiten Erhebungsphase in den drei teilnehmenden Projektzentren Düsseldorf, Freiburg und München auf Anfang 2004.

An die Erhebungsphase schlossen sich Datenauswertung, vergleichende Qualitätsrückmeldung an die Ärzte (Benchmarking) bzw. Qualitätszirkelarbeit an.

Während der zweiten Förderphase konnten die bislang gezeigten positiven Ergebnisse durch Ausdehnung der Intervention auf die Projektzentren in Freiburg und München verifiziert werden (s.u.).

4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde, insbesondere

- **Angabe bekannter Konstruktionen, Verfahren und Schutzrecht, die für die Durchführung des Vorhabens benutzt wurden,**
- **Angabe der verwendeten Fachliteratur sowie der benutzten Informations- und Dokumentationsdienste**

a) Angabe bekannter Konstruktionen, Verfahren und Schutzrechte, die für die Durchführung des Vorhabens benutzt wurden

Bekannte Konstruktionen, Verfahren oder Schutzrechte wurden im Rahmen der Durchführung nicht benutzt.

Die Qualität der Schizophreniebehandlung kann als Gradmesser für die Behandlung schwerer psychischer Erkrankungen angesehen werden [Lehmann&Steinwachs 2003]. Bereits Ende der Neunziger Jahre konnte jedoch festgehalten werden, dass für einen Teil der seelischen Erkrankungen „die vorhandenen therapeutischen Möglichkeiten nicht hinreichend genutzt [werden] mit entsprechend negativen gesundheitsökonomischen Folgewirkungen. Dies gilt z.B. für die medikamentöse Rückfallprophylaxe bei schizophrenen Psychosen (...), die - unzureichend durchgeführt - mit einem erheblichen Rückfallrisiko und stationären Wiederaufnahmen verbunden ist.“ [DGPPN 1997]. Neuere Veröffentli-

chungen unterstreichen die unveränderte Aktualität dieses Befundes. Studien zeigen zudem eine mangelnde Leitlinienorientierung in der Schizophreniebehandlung [Lehmann&Steinwachs 2003, Leslie&Rosenheck 2001, Valenstein et al. 2001, Gmür&Tschopp 1988], so dass mit nicht unerheblichen medizinischen und ökonomischen Optimierungspotentialen im Therapieprozess zu rechnen ist [Höfller et al. 2000].

Nicht zuletzt die gesetzlich festgeschriebene gesundheitspolitische Zielsetzung, das Prinzip der evidence based medicine (EBM) im Bereich ambulanter und stationärer Leistungen zu verankern (§136 - § 137e SGB V), hat der Entwicklung und Nutzung von Leitlinien zu Diagnostik und Therapie neuen Auftrieb gegeben, wobei die aktuelle Leitlinien-Diskussion in der Bundesrepublik insbesondere von der Suche nach angemessener Methodik und praxiswirksamen Implementationsformen bestimmt wird [SVR 2001].

Erfahrungen haben jedoch gezeigt, dass einer nachhaltigen Neuausrichtung der ärztlichen Entscheidungsfindung im Sinne einer stärkeren Orientierung an konsentierten Behandlungsleitlinien eine Reihe intervenierender Faktoren entgegen steht [NHS 1999, Cabana et al. 1999]. Neben persönlichen Einstellungen oder Wissensbeständen des Arztes sind strukturell bedingte Hindernisse zu nennen, wie die Organisation der Arztpraxis, ökonomische Hemmnisse oder mögliche Widerstände innerhalb der Profession, außerdem können Präferenzen des Patienten eine Rolle spielen. Mehrdimensionale Strategien der Leitlinienimplementierung, die individuumsbezogenen und strukturellen Faktoren gleichermaßen Rechnung tragen, haben sich daher als überlegen erwiesen [Kibbe et al. 1994, Grimshaw et al. 1995]. Erfolgversprechend erscheint bspw. die Ergänzung von Leitlinienvermittlung durch Maßnahmen des externen Qualitätsmanagements und qualitätsorientierte Vergütungssysteme.

Vor diesem Hintergrund wurde unter dem Dach des Kompetenznetzes Schizophrenie ein Decision-Support-Modul Schizophrenie entwickelt, ein Softwareprogramm für die ambulante nervenärztliche Schizophreniebehandlung, das eine interaktive, leitlinienorientierte Entscheidungsunterstützung in den diagnostisch-therapeutischen Prozessen mit einer qualitätsorientierten Behandlungsdokumentation als Grundlage für externe Qualitätsvergleiche (Benchmarking) verbindet. Unter dem Stichwort „Decision-Support-Systeme“ werden insbesondere in der angloamerikanischen Diskussion eine Vielzahl unterschiedlicher Verfahren zusammengefasst zur Unterstützung und Optimierung ärztlicher oder pflegerischer Entscheidungen in der Patientenversorgung [Shiffman et al. 1999]. Mit der Ablösung der traditionellen Patientenakte durch elektronische Dokumentationssysteme setzen sich hier zunehmend EDV-unterstützte Verfahren durch. Die Entwicklung und Erprobung solcher Systeme begann zunächst im Bereich somatischer Erkrankungen wie Diabetes [Lobach&Hammond 1997], Asthma [Shiffman et al. 2000] oder Krebserkrankungen [Bonaud 2001], mittlerweile liegen jedoch auch erste Erfahrungen im Bereich psychischer Krankheitsbilder vor. So entwickelten Finnerty und Kollegen eine automatisierte leitlinienorientierte Rückmeldung für die Medikation von Schizophrenie-Patienten auf der Basis von Routinedaten [Finnerty et al. 2002].

Positive Effekte von Decision-Support-Systemen konnten verschiedentlich belegt werden. Shiffman und Mitarbeiter [Shiffman et al. 1999] fanden in einem Review bei 14 von 18 untersuchten Systemen positive Auswirkungen auf die Leitlinienorientierung in der ärztlichen diagnostisch-therapeutischen Entscheidungsfindung. Ähnliche positive Ergebnisse berichten Hunt et al. [Hunt et al. 1998] sowie Payne [Payne 2000].

b) Angabe der verwendeten Fachliteratur sowie der benutzten Informations- und Dokumentationsdienste (Auswahl)

Bochnik HJ, Koch H (1990). Die Nervenarzt-Studie. Praxen, Kompetenzen, Patienten. Köln (Deutscher Ärzte-Verlag).

Bonaud J, Seroussi B, Antoine EC, Zelek L, Spielmann M (2001). A before-after study using OncoDoc, a guideline-based decision support-system on breast cancer management: impact upon physician prescribing behaviour. Medinfo 10 (Pt 1): 420-424.

Cabana MD, Rand CS, Powe NR, et al (1999). Why don't physicians follow practice guidelines? A framework for improvement. JAMA 282: 1458-1465.

- Clade H. Fallbeispiel Schizophrenie: Hohe soziale Kosten. Deutsches Ärzteblatt 2003; Heft 8, 353-354.
- De Clercq PA, Bloom JA, Hasman A, Korsten HH (2000). GASTON: an architecture for the acquisition and execution of clinical guideline-application tasks. *Med Inform Internet Med* 25(4):247-263.
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde [DGPPN] (Hrsg) (1998). *Behandlungsleitlinie Schizophrenie (Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie Bd 1)*. Darmstadt (Steinkopff).
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde [DGPPN] (Hrsg) (1997). *Die Behandlung psychischer Erkrankungen in Deutschland. Positionspapier zur aktuellen Lage und zukünftigen Entwicklung*. Berlin/Heidelberg (Springer).
- Field MJ, Lohr KN (eds.) (1990) *Clinical practice guidelines. Directions for a new program*. Washington D.C. (National Academy Press).
- Finnerty M, Altmannsberger R, Bopp J, et al. (2002) Using state administrative and pharmacy data bases to develop a clinical decision support tool for schizophrenia guidelines. *Schizophr Bull* 28(1): 85-94.
- Gaebel W, Falkai P (2003). DGPPN-Referat Qualitätssicherung und Leitlinien. Aktueller Stand und Perspektiven der Leitlinienentwicklung. *Nervenarzt* 74: 94-99.
- Gaebel W (2002). Schizophrenie, schizotype und wahnhaftige Störungen (F2). In: Gaebel W, Müller-Spahn F (Hrsg.) *Diagnostik und Therapie psychischer Störungen*. Stuttgart (Kohlhammer), S 244-372.
- Gaebel W, Schwarz M, Janssen B (2002). Qualitätssicherung in der Psychiatrie. In: Gaebel W, Müller-Spahn F (Hrsg.) *Diagnostik und Therapie psychischer Störungen*. Stuttgart (Kohlhammer), S 1257-1273.
- Gmür M, Tschopp A (1988). Die Behandlungskontinuität bei schizophrenen Patienten in der Ambulanz. *Nervenarzt* 59: 727-730.
- Grimshaw JM, Freemantle N, Wallace S, Russell I, Hurwitz B, Watt I, Long A, Sheldon T (1995). Developing and implementing clinical practice guidelines. *Quality in Health Care* Vol. 4:55-64.
- Grimshaw JM, Russell IT (1993). Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. *Lancet* 342: 1317-1322.
- Haasen C, Berhändler T, Stark FM (1993). Epidemiologische Aspekte bei der Betreuung Schizophrener durch Allgemeinärzte. *Psycho* 19: 12-21.
- Höffler J, Trenckmann U, Graf v.d. Schulenburg JM (2000). Gesundheitsökonomische Evaluation schizophrener Psychosen in Deutschland. *Fortschr Neurol Psychiat* 68 Sonderheft 1; S7-S12.
- Hunt DL, Haynes RB, Hanna SE, Smith K (1998). Effects of computer-based clinical decision support systems on physician performance and patient outcomes. *JAMA* 280: 1339-1346.
- Kaplan B (2001). Evaluating informatics applications – clinical decision support systems literature review. *Int J Med Inf* 64: 15-37.
- Kibbe DC, Kaluzny AD, McLaughlin CP (1994). Integrating guidelines with continuous quality improvement. Doing the right way to achieve the right goals. *Joint Commission Journal on Quality Improvement* Vol. 20:181-191.

- Kissling W, Höffler J, Seemann U, Müller P, Rüter E, Trenckmann U, Uber A, Graf v.d. Schulenburg JM, Glaser P, Glaser Th, Mast O, Schmidt D (1999). Die direkten und indirekten Kosten der Schizophrenie. *Fortschr Neurol Psychiat* 67: 29-36.
- Lehman AF, Steinwachs DM (2003). Evidence-based psychosocial treatment practices in schizophrenia: lessons from the patient outcomes research team (PORT) project. *J Am Acad Psychoanal Dyn Psychiatry* 31(1): 141-154.
- Leslie DL, Rosenheck RA (2001). Use of pharmacy data to assess quality of pharmacotherapy for schizophrenia in a national health care system: individual and facility predictors. *Med Care* 39(9): 923-933.
- Lobach DF, Kerner N (2000). A systematic process for converting text-based guidelines into a linear algorithm for electronic implementation. *Proc AMIA Symp*: 507-511.
- Lobach DF, Hammond WE (1997). Computerized decision support based on a clinical practice guideline improves compliance with care standards. *Am J Med* 102(1): 89-98.
- Menke R, Janssen B, Gaebel W (2001). „Leitliniengestütztes Qualitätsmanagement in der Neuroarztpraxis“ - ein Beitrag zu Entwicklung und Umsetzung eines Disease-Management-Programms in der Versorgung schizophrener Patienten. *NeuroTransmitter* (11): 36-44.
- Meyer JM, Nasrallah HA (ed.) *Medical illness and schizophrenia*. Washington: American Psychiatric Press; 2003.
- Miller AL, Crismon ML, Rush AJ et al. The Texas medication algorithm project: clinical results for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2004; 30, 627-647.
- NHS Centre for Reviews and Dissemination (1999). *Getting evidence into practice*. Effective Health Care Vol. 5 (1), York/UK.
- Payne TH (2000). Computer decision support systems. *Chest* 118: 47S-52S.
- Roth-Sackenheim C, Carl G (2001). Schizophrenie - Kosten sparen durch ambulante Betreuung. *NeuroTransmitter*; Sonderheft 1: 37-39.
- Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen: Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit. Bd. I Zielbildung, Prävention, Nutzerorientierung und Partizipation; Bd. II Qualitätsentwicklung in Medizin und Pflege. Gutachten 2000/2001 – Kurzfassung. 2001 (<http://www.svr.de>).
- Salize HJ, Rössler W. The cost of comprehensive care of people with schizophrenia living in the community. A cost evaluation from a German catchment area. *Br J Psychiatry* 1996; 169(1), 42-48.
- Schnabel R, Clouth J. Kosten der Frühverrentung am Beispiel der Schizophrenie. *Gesundh ökon Qual manag* 2002; 7, 381-388.
- Schrapppe M, Bollschweiler E, Grüne F, Krug B, Steffen HM, Heitmann K, Wielckens K, Rößmann W (1999). Die Kölner Leitlinien-Konferenz: Computer-gestützte Leitlinien zur klinischen Diagnostik. *Z ärztl Fortbild Qual.sich* 93: 447-453.
- Shiffman RN, Brandt CA, Liaw Y, Corb GJ (1999) A design model for computer-based guideline implementation based on information management services. *JAMIA* (6): 99-103.

- Shiffman RN, Freudigman M, Brandt CA, et al (2000). A guideline implementation system using hand-held computers for office management of asthma: effects on adherence and patient outcomes. *Pediatrics* 105 (4): 767-773.
- Shiffman RN, Liaw Y, Brandt CA, Corb GJ (1999). Computer-based guideline implementation systems: a systematic review of functionality and effectiveness. *JAMIA* (6): 104-114.
- Valenstein M, Copeland L, Owen R, Blow F, Visnic S (2001). Delays in adopting evidence-based dosages of conventional antipsychotics. *Psychiatr Serv* 52(9): 1242-1244.
- Vorstände von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung (1997). Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung. DÄB 94: A-2154-2155.
- Wittchen HU, Jacobi F. Die Versorgungssituation psychischer Störungen in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz* 2001; 44, 993-1000.

Zu Beginn des Projekts wurde eine systematische Literaturrecherche unter Nutzung insbesondere der PubMed-Literaturdatenbank durchgeführt, bei der die folgenden Suchbegriffe verwendet wurden: schizophrenia, outpatient neurologist's practice, quality management, implementation of guidelines, electronic decision-support-system, benchmarking.

5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Abstimmung und Kooperation mit anderen Arbeitsgruppen innerhalb des Kompetenznetzes
Eine enge inhaltliche Zusammenarbeit und Abstimmung erfolgte mit dem KNS-Projekt 2.1.2.4, „Leitniengestütztes Qualitätsmanagement in der stationären Akutbehandlung schizophrener Patienten“, insbesondere hinsichtlich:

- Auswahl bzw. Definition geeigneter Indikatorensätze für eine qualitätsorientierte Behandlungsdokumentation,
- Setting-spezifische Adaption von Behandlungsleitlinien,
- Anwendung statistischer Verfahren zur Case-Mix-Adjustierung im Rahmen des Benchmarking.

Behandlungsoptimierung durch Förderung des Wissenstransfers zwischen Forschung und Versorgung

Wesentliches Ziel des Projekts ist es, eine stärkere Ausrichtung an der vorhandenen wissenschaftlichen Evidenz in der ambulanten fachärztlichen Behandlung psychiatrischer Erkrankungen zu befördern. Dies kann auf dem Wege einer Orientierung der ärztlichen diagnostisch-therapeutischen Entscheidungen an konsentierten Praxisleitlinien erfolgen. Es wurden daher eine Reihe neuer Instrumente zur Leitlinienimplementierung in die Routineversorgung (qualitätsorientierte Basis-Dokumentation, EDV-gestütztes Decision-Support-System, Benchmarking) entwickelt und evaluiert, um einen optimierten Wissenstransfer zu ermöglichen. Umgekehrt wurde die Praxistauglichkeit dieser Verfahren durch eine enge Abstimmung mit Berufsverband (BVDN) und Fachgesellschaft (DGPPN) bereits in der Entwicklungsphase sichergestellt, Rückmeldungen der Anwendender wurden als Grundlage für Modifikationen genutzt.

Förderung der horizontalen Vernetzung im Bereich der Versorgung

Ein Element der horizontalen Vernetzung und Kooperation unter den niedergelassenen Fachärzten stellt die Implementierung einer regelmäßigen (anonymisierten) vergleichenden Qualitätsrückmeldung (externes Benchmarking) dar. Präsentation und gemeinsame Diskussion der Ergebnisse haben sich als wesentliche Ansatzpunkte zur Beförderung von Kommunikation und Vertrauen zwischen den beteiligten Ärzten erwiesen.

Gegenwärtig wird eine Adaption des Decision-Support-Moduls für weitere psychiatrische Krankheitsbilder im Sinne einer krankheitsübergreifenden Dokumentations- und Leitlinienplattform vorbereitet (siehe auch Punkt 4, Verwertungsplan). Im Rahmen eines von der TMF geförderten Projekts ge-

schiebt dies in enger Zusammenarbeit mit Vertretern anderer psychiatrischer Kompetenznetze. Dies ermöglicht einen Ergebnistransfer auch auf andere fachärztliche Professionen.

II. Eingehende Darstellungen

1. Eingehende Darstellung des erzielten Ergebnisses

Anhand der Tracerdiagnose Schizophrenie konnten in der ersten Förderphase verschiedene Instrumente der externen und internen Qualitätsoptimierung entwickelt werden, die auf die Besonderheiten der fachärztlichen Behandlung psychiatrischer Erkrankungen adaptiert sind:

- EDV-basiertes, qualitätsbezogenes Dokumentationsverfahren
- integrierte, fallbezogene Leitlinienvermittlung und Entscheidungsunterstützung
- Indikatoren-Set für externes Benchmarking (prozess- und outcomebezogen)

Im Rahmen eines Kontrollgruppendesigns wurden diese Instrumente modellhaft implementiert und evaluiert. Unter Beteiligung von insgesamt 55 niedergelassenen Nervenarztpraxen in drei Projektzentren (Düsseldorf, Freiburg und München) wurden 583 Behandlungsverläufe schizophrener Patienten über einen Zeitraum von mindestens 16 Monaten dokumentiert.

Im Prä-post-Vergleich konnte gezeigt werden, dass fallbezogene Leitlinienvermittlung und Entscheidungsunterstützung sowie regelmässiges externes Benchmarking in der Interventionsgruppe Düsseldorf zu einer stärkeren Leitlinienorientierung im Behandlungsprozess führte (z.B. schnellere Umstellung auf Atypika bei Patienten mit hoher Negativsymptomatik). Im Ergebnis scheint sich die Prozessoptimierung in einer stärkeren Outcome-Verbesserung bei den Patienten der Experimentalgruppe widerzuspiegeln (bspw. signifikant grössere Verringerung der Negativsymptomatik nach Interventionseende).

Während der zweiten Förderphase konnten die bislang gezeigten positiven Ergebnisse verifiziert werden, indem die Intervention auch auf die Projektzentren in Freiburg und München ausgedehnt wurde. Im Prä-Post-Vergleich mit den Ergebnissen der ersten Förderphase bestätigte sich auch in diesen Zentren eine schnellere Besserung der Positiv- und Negativsymptomatik durch die Nutzung des Decision-Support-Moduls.

Schlussfolgerungen

- Ein deutlicher Einfluss einer leitlinienorientierten Behandlungsstrategie auf eine Veränderung des Behandlungsprozesses – vor allem hinsichtlich der medikamentösen Behandlung – konnte auch für die beiden anderen Projektzentren bestätigt werden.
- Weiterhin bestätigten sich die Hinweise, dass die adäquate Implementierung von Leitlinien die Behandlungsqualität positiv beeinflusst wird.
- Die Evaluation der Auswirkungen einer leitlinienorientierten Therapie ist methodisch weiterzuentwickeln, insbesondere hinsichtlich einer besseren Berücksichtigung intervenierender Faktoren wie unterschiedlicher Morbidität, Patientencharakteristika sowie des regionalen Versorgungssystems.

2. Eingehende Darstellung des voraussichtlichen Nutzens, insbesondere der Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans

Die Verwertungsziele haben sich bezüglich der zweiten Projektphase nicht geändert. Übergeordnetes Ziel des Projektes war es wie in der ersten Förderperiode, einen möglichst breiten und anhaltenden Transfer der evaluierten Qualitätsmanagementinstrumente in die ambulante fachärztliche Behandlung schizophrener Patienten zu gewährleisten.

Zu diesen Instrumenten gehört vorrangig die Entwicklung eines PC-gestützten Decision-Support-Systems, das dem behandelnden Arzt patientenspezifisch leitlinienbasierte Entscheidungshilfen bietet, auf der Basis der von ihm fortlaufend dokumentierten Daten zu Sozialstatus/Anamnese, diagnostischen sowie therapeutischen Massnahmen. Damit sind die Funktionen einer qualitätsorientierten Dokumentation, der fallbezogenen Leitlinienvermittlung sowie der Prozess- und Outcomekontrolle in einem gemeinsamen Modul integriert. Die durch den einzelnen Arzt erfassten Datenbestände können zudem exportiert und als Grundlage externer Praxenvergleiche (Benchmarking) und Qualitätszirkel genutzt werden.

Dieses PC-Modul wurde im Projektrahmen entwickelt und modellhaft erprobt. Grundvoraussetzung eines künftigen umfassenden Transfers in die ambulante Routineversorgung ist die enge Abstimmung und Kooperation mit wesentlichen Akteuren aus der Versorgungspraxis. Das Verwertungskonzept umfasste daher von Projektbeginn an eine Zusammenarbeit mit in Frage kommenden Berufsverbänden - bspw. dem Vorstand des Bundesverbandes Deutscher Nervenärzte (BVDN) - sowie den Leistungsanbietern vor Ort, wie dem etablierten Nervenärztlichen Praxisnetz Düsseldorf.

- *Wirtschaftliche Erfolgsaussichten*

Eine eigene Nutzung des PC-Moduls zur Gewinnerzielung wird von Seiten der Rheinischen Kliniken Düsseldorf als Projektleiterin gegenwärtig oder künftig nicht angestrebt. Im Vordergrund des Projekts steht vielmehr eine möglichst breite und anhaltende Verbesserung der ambulanten fachärztlichen Versorgung schizophrener Patienten. Im Interesse einer breiten Streuung soll das PC-Modul für den Arzt daher gegen eine geringfügige Schutzgebühr erhältlich sein.

Die bisherigen Projektergebnisse lassen jedoch begründet erwarten, dass ein Transfer des Moduls in die Routineversorgung mit einer Verbesserung von Leitlinien-treue und Behandlungsqualität einhergehen wird. Durch die Folgen - optimierter Medikamenteneinsatz, Vermeidung stationärer Wiederaufnahmen etc. - ist aber neben einer gesteigerten medizinischen Qualität auch eine Verbesserung der Kosteneffektivität zu erwarten. Dies ist im Übrigen auch ein Aspekt der abschließenden Evaluation im Rahmen der zweiten Förderperiode. Eine qualitativ hochwertige, kosteneffektive Leistung zu erbringen und - bspw. gegenüber den Kostenträgern - auszuweisen, kann aber auch als unmittelbares Interesse der in Frage kommenden niedergelassenen Ärzte angesehen werden. Von daher kann mit einer hohen künftigen Nutzungsrate des Moduls und gesamtwirtschaftlich positiven Folgeeffekten gerechnet werden.

- *Wissenschaftliche und /oder technische Erfolgsaussichten*

Die ambulante Behandlung schizophrener Patienten ist gegenwärtig vielfach noch durch eine unzureichende Leitlinienkonformität und variierende Prozess- und Ergebnisqualität gekennzeichnet, vorhandenes Potential an Behandlungsmöglichkeiten und Kosteneffektivität wird nicht immer ausgeschöpft. Wesentliche Stichworte in der Fachdiskussion um neue Wege der Behandlungsoptimierung durch internes und externes Qualitätsmanagement bilden Evidence-Orientierung, Qualitätsmonitoring und -vergleich. Daran anknüpfend wird mit dem PC-Modul - wegweisend insbesondere für den Bereich der psychiatrischen Erkrankungen - eine kompakte, evaluierte Basis für Dokumentation und Vergleich der erreichten Behandlungsqualität, für fallbezogenen Transfer des aktuellen, konsentierten Wissens (Leitlinien) in die Versorgungspraxis bereitgestellt.

Zudem werden mit Dokumentation, Decision-Support-System und Benchmarking wesentliche Bausteine für die künftige Entwicklung von Disease-Management-Modellen im Bereich der psychiatrischen Erkrankungen bereitgestellt.

Technisch ist eine Nutzung des PC-Moduls als Einzel- oder Netzwerklösung möglich, sowie auch - über eine bereits definierte Schnittstelle - die Adaption an vor Ort bereits vorhandene Praxissoftware. Damit ist eine flexible Lösung gegeben, die an unterschiedliche Einsatzbedingungen angepasst werden kann.

Im Berichtszeitraum wurde zudem eine vollständige Neuprogrammierung des Moduls in einer besser adaptierbaren Programmiersprache (Delphi) realisiert, um eine langfristige Zukunftsfähigkeit der Software auch in technischer Hinsicht gewährleisten zu können. Ermöglicht wurde dies durch Einwerben zusätzlicher Industriemittel seitens der Projektleitung.

- *Wissenschaftliche und wirtschaftliche Anschlussfähigkeit*

a) Aktivitäten im Rahmen der 2. Förderphase:

- Bereits in der Vorbereitungs- bzw. Konzeptionsphase des Projekts bestand enge Kooperation mit dem BVDN als einem der wesentlichen Berufsverbände, sowie mit der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) als zuständiger wissenschaftlicher Fachgesellschaft.

- Während des Projektablaufs und der abschließenden Evaluation enge Abstimmung mit den genannten Institutionen, um beständige Verbesserung und praxisgerechte Ausgestaltung des PC-Moduls sowie eine Leitlinienadaption auf dem aktuellen Wissensstand zu gewährleisten.

- Wiederholte Berichterstattung über Zwischenergebnisse des Projekts, bspw. im Rahmen von Vorträgen oder Berichten in den Mitgliederzeitschriften.

- Rechtliche Prüfung der Möglichkeiten, die Nutzung des PC-Moduls urheberrechtlich schützen zu lassen, bspw. in Form eines Patent- oder Gebrauchsmusterschutzes.

b) Aktivitäten nach Ende des Berichtszeitraums:

- Abschluss des Verfahrens zum Schutz der endgültigen Fassung des Moduls. Die Nutzungsrechte sollen zunächst ausschließlich bei den Rheinischen Kliniken Düsseldorf liegen.

- Transfer der Projektergebnisse (PC-Modul) in die Routineversorgung. Um die notwendige kritische Masse für eine breite Akzeptanz des Moduls zu erreichen, ist zunächst eine Schirmherrschaft des nervenärztlichen Berufsverbandes abgestimmt, der die Software im Rahmen der laufenden Aktivitäten zur Qualitätssicherung unter seinen Mitgliedern propagiert und gegen eine geringe Schutzgebühr abgibt. Mittelfristig sollen weitere Kooperationspartner (Berufsverbände) einbezogen werden. Insgesamt kann im Bereich der nervenärztlichen und psychiatrisch-psychotherapeutischen ambulanten Schizophreniebehandlung mit einem Potential von bundesweit mehr als 8.000 niedergelassenen Ärzten gerechnet werden.

- An dieser Stelle soll noch einmal betont werden, dass die schizophrenen Störungen im Projektrahmen lediglich als Tracerdiagnose fungierten. Nicht zuletzt dadurch, dass das kooperierende Softwareunternehmen zu Projektbeginn auf Erfahrungen mit qualitätsorientierter Dokumentationssoftware für verschiedene somatische Krankheitsbilder - Diabetes, Multiple Sklerose - zurückgreifen konnte, wurde eine ausreichende Flexibilität des Schizophrenie-Moduls gewährleistet, um eine Adaption für weitere - insbesondere psychiatrische - Erkrankungen grundsätzlich zu ermöglichen. Wie weiter oben bereits angesprochen, wird eine solche krankheitsübergreifende Dokumentations- und Leitlinienplattform - aufbauend auf den Erfahrungen des Schizophreniemoduls - im Rahmen eines gemeinsamen Projekts „Schnittstellen zwischen Forschung und Versorgung“ einer Reihe psychiatrischer Kompetenznetze (KN Schizophrenie, KN Parkinson als Antragsteller, KN Depression sowie KN Demenz als Kooperationspartner) realisiert, eine entsprechende Finanzierungszusage der TMF liegt bereits vor.

3. Eingehende Darstellung des während der Durchführung des Vorhabens dem ZE (Zuwendungsempfänger) bekanntgewordenen Fortschritts auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen, die für das Vorhaben von Bedeutung sind, sind nicht bekannt geworden.

4. Eingehende Darstellung der erfolgten oder geplanten Veröffentlichungen des Ergebnisses

- Gaebel W, Weinmann S, Sartorius N, Rutz W, McIntyre JS. Schizophrenia practice guidelines – an international survey and comparison. *Brit J Psychiatry* (2005); 187:248-255.
- Janssen B, Ludwig S, Eusterman H, Menke R, Härter M, Berger M, Adam G, Seemann U, Kissling W, Gaebel W. Initial improvement of central parameters in outpatient treatment in schizophrenia: effects of computerized guideline implementation in a German multicenter study. Zur Veröffentlichung vorbereitet in *Schizophrenia Research*.
- Janssen B, Menke R, Gaebel W. Qualitätssicherung in der Versorgung schizophrener erkrankter Patienten. *Nervenheilkunde*; zur Veröffentlichung akzeptiert 9/2005.
- Janssen B, Menke R, Pourhassan F, Geßner-Özokyay D, Peters R, Gaebel W. Leitlinienimplementierung auf der Basis eines computergestützten Decision-Support-Systems – ein Beitrag zum Qualitätsmanagement in der ambulanten nervenärztlichen Schizophreniebehandlung. *Nervenarzt*, online publ. 12. März 2005; DOI: 10.1007/s00115-005-1898-5.
- Janssen B, Seemann U, Kissling W: Gewinn für die ambulante Schizophreniebehandlung. *NeuroTransmitter* 2004;10: 26-38.
- Janssen B: Qualitätssicherung. In: Hippus H (Hrsg.) *Universitätskolloquien zur Schizophrenie*, Band 1. Darmstadt, Steinkopff (2003), S169-172.
- Janssen B, Pourhassen F, Menke R, Vauth R, Schneider F, Gaebel W (2001). Quality improvement in outpatient care of schizophrenic patients: a multicenter study. *Schizophrenia Research* 49 (Suppl): 272.
- Menke R, Wolbrock T, Weinmann S, Janssen B, Falkai P, Gaebel W. Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie* 2006; 54 (1): 3-12.
- Menke R, Janssen B, Gaebel W. „Leitliniengestütztes Qualitätsmanagement in der Nervenarztpraxis“ - ein Beitrag zu Entwicklung und Umsetzung eines Disease-Management-Programms in der Versorgung schizophrener Patienten. *NeuroTransmitter* 11 (2001): 36-44.
Zweitpublikation unter dem Titel „Mehr Kompetenz für schizophrene Patienten“ im Rahmen des Internetportals von praxisNETZ.de, 20.6.2002
(http://praxisnetz.multimedica.de/public/090/010/0225kw_02_090_010.html)
- Menke R, Pourhassan F. Leitliniengestütztes Qualitätsmanagement in der Nervenarztpraxis. *Newsletter Schizophrenie* (Hrsg.: Netzwerkzentrale Kompetenznetz Schizophrenie) 2001, H 2: 10-11.
- Weinmann S, Gaebel W. Versorgungserfordernisse bei schweren psychischen Erkrankungen. *Wissenschaftliche Evidenz zur Integration von klinischer Psychiatrie und Gemeindepsychiatrie. Nervenarzt* 2005; 76 (7), 809-10.

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN	-/-	2. Berichtsart	Abschlussbericht der zweiten Förderphase
3a. Titel des Berichts		Kompetenznetz Schizophrenie	
Projektnummer und Titel:		2.2.1.5 Optimierung der Rezidivprophylaxe schizophrener Psychosen in der ambulanten Behandlung: Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)	
3b. Titel der Publikation			
-/-			
4a. Autoren des Berichts (Name, Vorname(n))		5. Abschlussdatum des Vorhabens	
Klimke, Ansgar; Mobascher, Arian; Malevani, Jaroslav		31.08.2003	
		6. Veröffentlichungsdatum	
		-/-	
4b. Autoren der Publikation (Name, Vorname(n))		7. Form der Publikation	
-/-		-/-	
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse)		9. Ber. Nr. Durchführende Institution	
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf Bergische Landstr. 2 D-40629 Düsseldorf		-/-	
		10. Förderkennzeichen *)	
		01 GI 0232	
		11a. Seitenzahl Bericht	
		-/-	
		11b. Seitenzahl Publikation	
		-/-	
13. Fördernde Institution (Name, Adresse)		12. Literaturangaben	
Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) D-53170 Bonn		-/-	
		14. Tabellen	
		-/-	
		15. Abbildungen	
		-/-	
16. Zusätzliche Angaben			
-/-			
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum)			
-/-			
18. Kurzfassung			
Durch das Projekt 2.2.1.5 sollte geklärt werden, ob in der antipsychotischen Rezidivprophylaxe schizophrener Psychosen durch die atypischen Neuroleptika Clozapin, Olanzapin und Risperidon therapeutisch wirksame Medikamentenspiegel etabliert werden können, deren Unterschreiten mit einem erhöhten Rezidivrisiko einher geht. In einem solchen Fall könnte sich die antipsychotische Rezidivprophylaxe in Zukunft am Medikamentenspiegel orientieren. Während ein so genanntes therapeutisches Drug Monitoring (TDM) sich in der Phasenprophylaxe bipolarer affektiver Störungen mit Lithiumsalzen und Antikonvulsiva bereits durchgesetzt hat, ist der Stellenwert von TDM in der Rezidivprophylaxe schizophrener Psychosen durch atypische Neuroleptika nicht gesichert. Das Projekt 2.2.1.5 war eine prospektive Multicenterstudie, in der neben der Bedeutung von Medikamenten-Plasmaspiegeln auch der Stellenwert anderer biochemischer Parameter wie der antidopaminergen Aktivität in der Abschätzung des individuellen Rückfallrisikos bewertet werden sollte. Die der Studie zugrunde liegende Hypothese lautete, dass Patienten mit niedrigen Plasmaspiegeln ein höheres Rezidivrisiko haben. Überraschenderweise hat sich dies bisher nicht bestätigt. Im Gegenteil, in einer ersten Zwischenauswertung der Clozapin-Patienten, hatten Patienten, die ein Rezidiv erlitten haben, signifikant höhere Medikamenten-Plasmaspiegel als die Kontrollgruppe der rezidivfreien Patienten. Allerdings war für eine abschließende Beurteilung die Beobachtungszeit noch zu kurz und die Anzahl der Rezidive zu gering. Die endgültige Auswertung findet zur Zeit noch statt.			
19. Schlagwörter			
Schizophrenie, Therapeutisches Drug Monitoring, Rezidivrisiko, atypische Neuroleptika, Plasmaspiegel, antidopaminerge Aktivität			
20. Verlag		21. Preis	
- / -		- / -	

*) Auf das Förderkennzeichen des BMBF soll auch in der Veröffentlichung hingewiesen werden.

Document Control Sheet

1. ISBN or ISSN	-/-	2. Type of Report	Final Report of the Second Funding Period
3a. Report Title		German Research Network on Schizophrenia	
Project number and title:		2.2.1.5 Optimization of relapse prevention in schizophrenic outpatients: Therapeutic Drug Monitoring	
3b. Title of Publication			
-/-			
4a. Author(s) of the Report (Family Name, First Name(s))		5. End of Project	
Klimke, Ansgar; Mobascher, Arian; Malevani, Jaroslav		31/08/2003	
		6. Publication Date	
		-/-	
4b. Author(s) of the Publication (Family Name, First Name(s))		7. Form of Publication	
-/-		-/-	
8. Performing Organization(s) (Name, Address)		9. Originator's Report No.	
Department of Psychiatry University of Duesseldorf Bergische Landstr. 2 D-40629 Düsseldorf		-/-	
		10. Reference No.	
		01 GI 0232	
		11a. No. of Pages Report	
		-/-	
		11b. No. of Pages Publication	
		-/-	
13. Sponsoring Agency (Name, Address)		12. No. of References	
Federal Ministry of Education and Research (FMER) D-53170 Bonn		-/-	
		14. No. of Tables	
		-/-	
		15. No. of Figures	
		- / -	
16. Supplementary Notes			
-/-			
17. Presented at (Title, Place, Date)			
-/-			
18. Abstract			
<p>The goal of project 2.2.1.5 was to evaluate the importance of plasma levels of the atypical neuroleptic drugs clozapine, olanzapine and risperidone with respect to relapse risk in schizophrenic patients. Therapeutic levels of the new atypical antipsychotic drugs have not been determined yet. The determination of therapeutic drug levels with a minimized relapse risk could lead to a more drug-level guided pharmacotherapy. While this strategy called therapeutic drug monitoring (TDM) is well established in the relapse prevention of bipolar mood disorders with lithium or mood stabilizers, it is not in the relapse prevention of schizophrenia. Project 2.2.1.5 was a prospective multi-center study performed in selected psychiatric outpatient departments. It was postulated that patients who relapse during the observation period have significantly lower plasma levels than patients that do not relapse. Furthermore other biochemical parameters like antidopaminergic activity are evaluated in terms of their usefulness to assess the risk of relapse in these patients.</p> <p>The preliminary analysis of our data revealed that the over all relapse rate was lower than expected from the literature about schizophrenic outpatients (10% per year). Surprisingly, in a preliminary data analysis lower plasma levels were not associated with a higher relapse rate. In fact in the clozapine group patients who suffered from relapse had significantly higher plasma levels than the control group of relapse-free patients. However, the final data set with a longer follow-up period and a higher number of relapses is currently being evaluated.</p>			
19. Keywords			
schizophrenia; therapeutic drug monitoring; relapse risk; atypical neuroleptics; plasma levels; antidopaminergic activity			
20. Publisher		21. Price	
-/-		-/-	

Schlussbericht für den Zeitraum 01.03.2003 – 31.08.2003

Förderkennzeichen: 01 GI 0232

Vorhaben: Kompetenznetz Schizophrenie

Projekt: 2.2.1.5 Optimierung der Rezidivprophylaxe schizophrener Psychosen in der ambulanten Behandlung; Therapeutisches Drug-Monitoring (TDM)

Leitung: Prof. Dr. med. A. Klimke

I. Kurzdarstellungen

1. Aufgabenstellung

Durch das Projekt 2.2.1.5 soll geklärt werden, ob in der antipsychotischen Rezidivprophylaxe schizophrener Psychosen durch die atypischen Neuroleptika Clozapin, Olanzapin und Risperidon therapeutisch wirksame Medikamentenspiegel etabliert werden können, deren Unterschreiten mit einem erhöhten Rezidivrisiko einher geht. In einem solchen Fall könnte sich die antipsychotische Rezidivprophylaxe in Zukunft am Medikamentenspiegel orientieren. Während ein so genanntes therapeutisches **Drug Monitoring** (TDM) sich in der Phasenprophylaxe bipolarer affektiver Störungen mit Lithiumsalzen und Antikonvulsiva bereits durchgesetzt hat, ist der Stellenwert von TDM in der Rezidivprophylaxe schizophrener Psychosen durch atypische Neuroleptika nicht gesichert.

2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde

Das Projekt 2.2.1.5 war eine prospektive Multicenterstudie, in der neben der Bedeutung von Medikamenten-Plasmaspiegeln auch der Stellenwert anderer biochemischer Parameter wie der antidopaminergen Aktivität in der Abschätzung des individuellen Rückfallrisikos bewertet werden sollte. 5 psychiatrische Universitätskliniken waren an der Patientenrekrutierung bzw. der Datengenerierung beteiligt. Die abschließende Auswertung erfolgt zur Zeit in der Studienzentrale in Düsseldorf.

Die der Studie zugrunde liegende Hypothese lautet, dass Patienten mit niedrigen Plasmaspiegeln ein höheres Rezidivrisiko haben. Überraschenderweise hat sich dies bisher nicht bestätigt. Im Gegenteil, in einer ersten Zwischenauswertung der Clozapin-Patienten, hatten Patienten, die ein Rezidiv erlitten haben, signifikant höhere Medikamenten-Plasmaspiegel als die Kontrollgruppe der rezidivfreien Patienten. Allerdings war zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung die Beobachtungszeit noch zu kurz und die Anzahl der Rezidive zu gering um endgültige Schlussfolgerungen zu ziehen. Die endgültige Auswertung findet zur Zeit statt.

3. Planung und Ablauf des Vorhabens

Ziel des Projektes 2.2.1.5 war es, im Rahmen einer prospektiven, multizentrischen Untersuchung in ausgewählten Institutsambulanzen und psychiatrischen Polikliniken eine Evaluation der Bedeutung von Plasmaspiegeln der atypischen Neuroleptika Clozapin, Olanzapin und Risperidon für das Rezidivrisiko schizophrener Patienten durchzuführen. Es wurde postuliert, dass Patienten, die während des Beobachtungszeitraums ein Rezidiv erleiden signifikant niedrigere Plasmaspiegel bzw. eine niedrigere antidopaminerge Aktivität als diejenigen ohne Rezidiv haben. Außerdem sollte der Einfluss des TDM auf die Inzidenz unerwünschter Arzneiwirkungen sowie die Lebensqualität und die Behandlungskos-

ten beurteilt werden. Ein weiteres Ziel des Vorhabens war die Untersuchung des prädiktiven Wertes einer pharmakologischen Subtypisierung (im Rahmen des speziellen Projektverbundes TP3.2).

Im Rahmen der Studie sollte die Zusammenarbeit von 5 universitären Zentren, die sich wissenschaftlich mit dem Thema TDM befassen, intensiviert und das Zusammenspiel von Grundlagenforschung und Patientenversorgung bzw. Versorgungsforschung verbessert werden.

Die Plasmaspiegelbestimmung fand im wesentlichen in Mainz statt. Hier wurden insgesamt 960 Proben gesammelt und analysiert.

Die Bestimmung der Katecholaminmetabolite wird in Düsseldorf stattfinden. Zu diesem Zweck wurden hier 1051 Proben zur Auswertung gesammelt. Die Proben von 4 Patienten sind bereits analysiert.

Das Zentrum zur Bestimmung der antidopaminergen Aktivität ist Bonn. Es wurden insgesamt 823 Proben gesammelt, wovon 575 Proben bereits analysiert worden sind.

Die Auswertung der klinischen Daten erfolgt ebenfalls in Düsseldorf. Bislang wurden die Daten von ca. 40% der 89 Patienten in Düsseldorf in die für diese Studie entwickelte Datenbank eingegeben.

4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde, insbesondere

- **Angabe bekannter Konstruktionen, Verfahren und Schutzrecht, die für die Durchführung des Vorhabens benutzt wurden,**
- **Angabe der verwendeten Fachliteratur sowie der benutzten Informations- und Dokumentationsdienste**

Überwachung der neuroleptischen Therapie im Rahmen langjähriger schizophrener Psychosen stellt einen bedeutsamen klinischen, wissenschaftlichen und finanziellen Faktor dar. Eine praktikable Methode, Arzneimittelkonzentrationen am Wirkort besser als nur durch die verabreichte Dosis zu erfassen, ist die Messung von Serum- und Plasmaspiegeln (s. g. **t**herapeutisches **D**rug **M**onitoring – TDM). Aufgrund älterer Studien zur rezidivprophylaktischen Wirkung von Depotneuroleptika kann als gesichert gelten, dass nur die regelmäßige Verabreichung von Neuroleptika zu einer substanziellen Reduktion schizophrener Rezidive führt. Es wird angenommen, dass hierzu ein bestimmter rezidivprophylaktischer Spiegel in allerdings hoher individueller Variabilität erreicht werden muss. Es liegt nahe, ähnlich wie bei der Rezidivprophylaxe affektiver Psychosen mit Lithiumsalzen oder Antikonvulsiva, die Patienten unter engmaschiger Plasmaspiegelkontrolle auf einen bestimmten Dosisbereich einzustellen. Dieses Vorgehen hat sich aber bei der Rezidivprophylaxe schizophrener Psychosen bisher nicht durchgesetzt. So gibt es keine einheitliche Empfehlung zu rezidivprophylaktisch wirksamen Plasmaspiegeln bei den neuen, nebenwirkungsarmen atypischen Neuroleptika. Für das Clozapin werden schon die zur Akutbehandlung notwendigen Spiegel kontrovers diskutiert. Mit Blick auf den Metabolismus ist zusätzlich die Rolle bestimmter pharmakogenetischer Subtypen interessant. Fehlende Exprimierung von CYP2D6 dürfte bei gleicher Risperidon-Dosierung zu deutlich höheren Plasmaspiegeln führen. Im Bezug auf Clozapin und Olanzapin wird neben dem Einfluss der Enzyminduktion bei Rauchern erwartet, dass etwa 30% der Konzentrations-Variabilität von Olanzapin mittels CYP1A2 und 2D6-Genotypisierung erklärbar sind.

5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Im Teilprojekt 2.2.1.5 haben sich 5 psychiatrische Universitätskliniken zusammengeschlossen, die bereits seit Jahren einen Forschungsschwerpunkt im Bereich TDM haben. Diese Zentren haben vor Aufbau des Netzwerks weitgehend unabhängig voneinander gearbeitet. Durch das Subprojekt 2.2.1.5 konnte eine engere Vernetzung der Zentren erreicht werden. Die projektorientierte Zusammenarbeit der Zentren im Netz während der ersten Förderphase ist positiv zu bewerten. Darüber hinaus bestehen gute Aussichten, dass die durch die Zusammenarbeit im Subprojekt 2.2.1.5 entstandenen Kontak-

te fortbestehen. Somit sind auch in Zukunft Kooperationen und ein engerer Erfahrungsaustausch zwischen den Zentren, die sich mit TDM beschäftigen, möglich.

Die im Rahmen der vertikalen Vernetzung angestrebte Intensivierung der Zusammenarbeit zwischen universitärer Grundlagenforschung und Patientenversorgung durch niedergelassene Psychiater bzw. Nervenärzte ist bislang nicht in ausreichendem Maße gelungen. Die Patientenrekrutierung für das Subprojekt 2.2.1.5 erfolgt nach wie vor ausschließlich aus dem Patientenstamm der 5 beteiligten universitären Polikliniken bzw. Institutsambulanzen.

Eine Zusammenarbeit mit Einrichtungen außerhalb des Netzwerkes fand im Rahmen dieses Projektes nicht statt.

II. Eingehende Darstellungen

1. Eingehende Darstellung des erzielten Ergebnisses

Zum Zeitpunkt einer ersten Zwischenauswertung im August 2003 hatten 9 von 89 Patienten ein schizophrenes Rezidiv erlitten. Sieben der rezidierten Patienten waren auf Clozapin eingestellt, 2 auf Olanzapin. Die mittlere Beobachtungsdauer betrug 10 Monate für die Olanzapin-Patienten und 11 Monate für die Clozapin-Patienten. Überraschenderweise hatten die rezidierten Clozapin-Patienten signifikant höhere mittlere Clozapin-Plasmaspiegel (569 ng/ml) als die Kontrollgruppe derjenigen, die bislang kein Rezidiv erlitten haben (325 mg/dl, $p < 0,05$). Die mittlere Clozapin-Dosis lag bei 259 mg/Tag in der Gruppe der Rezidive und bei 282 mg/Tag in der Kontrollgruppe. Die geringe Anzahl der Rezidive in der Olanzapin-Gruppe erlaubte damals keine statistische Auswertung. Es fiel allerdings auf, dass die Plasmaspiegel der rezidierten Patienten beträchtlichen Schwankungen unterlagen und den schizophrenen Rezidiven ein Abfall des Medikamentenspiegels vorausging. Die Hypothese, dass Patienten, die ein schizophrenes Rezidiv erleiden, signifikant niedrigere Plasmaspiegel haben, hat sich in unserer Zwischenauswertung somit bisher nicht bestätigt. Die Auswertung des endgültigen Datensatzes findet derzeit statt.

Die Arbeit von Gaertner et al. (*J Clin Psychopharmacol* 2001;21:305-310) deutet daraufhin, dass möglicherweise nicht Plasmaspiegel, die unterhalb eines allgemeingültigen optimalen therapeutischen Bereichs liegen, mit einem erhöhten Rezidivrisiko einhergehen, sondern dass signifikante Plasmaspiegelabfälle im Verlauf einer Behandlung auf ein erhöhtes Rezidivrisiko hindeuten können. Unsere vorläufigen Daten deuten in die gleiche Richtung. Ob die erhöhten Plasmaspiegel der rezidierten Clozapin-Patienten mit stärkeren Nebenwirkungen im Vergleich zur Kontrollgruppe einhergegangen sind und dies im Vorfeld des Rezidivs zu einem Absetzen bzw. zu einer unregelmäßigen Medikamenteneinnahme geführt hat, wird Gegenstand der weiteren Datenanalyse sein. Auch die deutlichen Schwankungen des Medikamenten-Plasmaspiegels in der kleinen Gruppe der rezidierten Olanzapin-Patienten könnte Ausdruck einer partiellen Incompliance sein, die mit einem erhöhten Rezidivrisiko einhergeht.

Schließlich war in der Zwischenauswertung die niedrige Rezidivrate von 10% auffällig. Ob ein konsequentes therapeutisches Drug-Monitoring per se dazu geeignet ist, die Patienten-Compliance zu erhöhen und somit das Rezidiv-Risiko zu senken oder ob die Patienten, die bisher an der Studie teilgenommen haben, eine Subpopulation mit hoher Compliance und daher niedrigerem Rezidivrisiko darstellen, bleibt zum gegenwärtigen Zeitpunkt offen.

2. Eingehende Darstellung des voraussichtlichen Nutzens, insbesondere der Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans

Anhand der gesammelten Daten und der Subgruppenanalyse sollte die Bedeutung des therapeutischen Drug Monitorings für die Pharmakotherapie schizophrener Psychosen mit neueren atypischen Neuroleptika evaluiert werden. Das Ergebnis des für jedes einzelne Medikament und ggf. Patientengruppe ableitbaren Plasmaspiegelprofils soll dann die Grundlage der Empfehlungen für die optimale ambulante Dosiseinstellung unter Berücksichtigung des Rückfallrisikos, aber auch der Lebensqualität sowie der Behandlungskosten darstellen. Anhand der identifizierten pharmakogenetischen Prädiktoren wird ein Prognosemodell für therapieungünstige Ereignisse erstellt. Die Studienergebnisse und die

daraus abzuleitenden differentiellen Therapiestrategien werden dann in Form von Behandlungsempfehlungen über Publikationen und entsprechende Fachgesellschaften (z.B. DGPPN, DGBP) dem Fachpublikum zugänglich gemacht.

Aufgrund des großen Spektrums der zu erhebenden Datensätze wurde im Rahmen des Projektes ein EDV-technisches Mittel i.S. eines Remote Data Entry (RDE)-Tools erstellt, dessen Plattform eine weitere Verwertung für die Durchführung von anderen, ähnlich angelegten Untersuchungen finden könnte.

3. Eingehende Darstellung des während der Durchführung des Vorhabens dem ZE (Zuwendungsempfänger) bekannt gewordenen Fortschritts auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Die Arbeit von Gaertner et al. (*J Clin Psychopharmacol 2001;21:305-310*) deutet daraufhin, dass möglicherweise nicht Plasmaspiegel, die unterhalb eines allgemeingültigen optimalen therapeutischen Bereichs liegen, mit einem erhöhten Rezidivrisiko einhergehen, sondern dass signifikante Plasmaspiegelabfälle im Verlauf einer Behandlung auf ein erhöhtes Rezidivrisiko hindeuten können. Unsere vorläufigen Daten deuten in die gleiche Richtung. Ob die erhöhten Plasmaspiegel der rezidierten Clozapin-Patienten mit stärkeren Nebenwirkungen im Vergleich zur Kontrollgruppe einhergegangen sind und dies im Vorfeld des Rezidivs zu einem Absetzen bzw. zu einer unregelmäßigen Medikamenteneinnahme geführt hat, wird Gegenstand der weiteren Datenanalyse sein. Auch die deutlichen Schwankungen des Medikamenten-Plasmaspiegels in der kleinen Gruppe der rezidierten Olanzapin-Patienten könnte Ausdruck einer partiellen Incompliance sein, die mit einem erhöhten Rezidivrisiko einhergeht.

4. Eingehende Darstellung der erfolgten oder geplanten Veröffentlichungen des Ergebnisses

Die endgültige Auswertung des Datensatzes findet derzeit statt und sollte in der 2. Hälfte des Jahres 2006 abgeschlossen sein. Im Anschluss ist die Erstellung von Manuskripten zur Veröffentlichung in wissenschaftlichen Fachzeitschriften geplant.

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN	-/-	2. Berichtsart Abschlussbericht der zweiten Förderphase
3a. Titel des Berichts Kompetenznetz Schizophrenie 2.2.2.1 Pharmakotherapeutische Langzeitbehandlungsstrategien zur Rückfallprophylaxe bei ersterkrankten schizophrenen Patienten		
3b. Titel der Publikation -/-		
4a. Autoren des Berichts (Name, Vorname(n)) Gaebel, Wolfgang; Riesbeck, Mathias		5. Abschlussdatum des Vorhabens 31.12.2005
4b. Autoren der Publikation (Name, Vorname(n)) -/-		6. Veröffentlichungsdatum -/-
		7. Form der Publikation -/-
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse) Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf - Rheinische Kliniken Düsseldorf Bergische Landstraße 2 D-40629 Düsseldorf		9. Ber. Nr. Durchführende Institution -/-
		10. Förderkennzeichen ^{*)} 01 GI 0232
		11a. Seitenzahl Bericht -/-
		11b. Seitenzahl Publikation -/-
13. Fördernde Institution (Name, Adresse) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) D-3170 Bonn		12. Literaturangaben -/-
		14. Tabellen -/-
		15. Abbildungen -/-
16. Zusätzliche Angaben -/-		
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum) -/-		
18. Kurzfassung Zur rezidivprophylaktischen Überlegenheit von atypischen im Vergleich zu typischen Antipsychotika gibt es für ersterkrankte schizophrene Patienten im Gegensatz zu multipel Erkrankten nur wenige Studien, ebenso wie zur indizierten Dauer der Erhaltungstherapie, die in gängigen Leitlinien für mindestens 1 Jahr empfohlen wird. Dementsprechend wurde in der 2-phasigen Langzeitstudie im 1. Behandlungsjahr nach der Akuttherapie, die Behandlung mit atypischem vs. niedrigdosiertem typischem Antipsychotikum aufrechterhalten (randomisiertes, doppelblindes Design), im 2. Jahr die antipsychotische Behandlung fortgeführt vs. schrittweise abgesetzt (randomisiertes Design; jeweils ergänzt durch promogestützte Frühintervention, s. Projekt 2.2.2.2). Da die Entblindung für das 1. Jahr gerade durchgeführt wurde und die letzten Patienten noch das 2. Jahr durchlaufen, können hier noch keine endgültigen Ergebnisse präsentiert werden. Bei den 159 eingeschlossenen Patienten trat im 1. Jahr kein Rezidiv nach den vorab definierten Kriterien auf, womit von einer rezidivprophylaktischen Effektivität beider Präparate auszugehen ist. Nebenwirkungen erhoben mit verschiedenen Skalen waren im Mittel gering, wobei sich unter typischer Behandlung eine erhöhte extrapyramidalmotorische Symptomatik auch im Niedrigdosisbereich abzuzeichnen scheint. Hauptproblem stellt jedoch die unter beiden Präparaten sehr hohe Abbruchquote dar (annähernd 70%). Auch im 2. Behandlungsjahr lehnen ca. 40 % die vorgeschlagene Therapie ab oder eine entsprechende Behandlung ist nicht indiziert. Die Ergebnisse verweisen insgesamt auf die Notwendigkeit spezieller Behandlungsprogramme mit vielfältigen Optionen, um ersterkrankte schizophrene Patienten in einer an sich effektiven Behandlung zu halten.		
19. Schlagwörter Schizophrenie, Erstmanifestation, pharmakotherapeutische Langzeitbehandlung, Erhaltungstherapie, typisches vs. atypisches Antipsychotikum, Intervalltherapie		
20. Verlag		-/-
		21. Preis
		-/-

^{*)} Auf das Förderkennzeichen des BMBF soll auch in der Veröffentlichung hingewiesen werden.

Document Control Sheet

1. ISBN or ISSN	-/-	2. Type of Report	Final Report of the Second Funding Period
3a. Report Title		German Research Network on Schizophrenia	
Project, Number and Title		2.2.2.1 Pharmacological long-term treatment strategies for relapse prevention in first episode schizophrenia	
3b. Title of Publication			
-/-			
4a. Author(s) of the Report (Family Name, First Name(s))		5. End of Project	
Gaebel, Wolfgang; Riesbeck, Mathias		31/12/2005	
4b. Author(s) of the Publication (Family Name, First Name(s))		6. Publication Date	
-/-		-/-	
		7. Form of Publication	
		-/-	
8. Performing Organization(s) (Name, Address)		9. Originator's Report No.	
Department of Psychiatry, Heinrich-Heine-University Rhineland State Clinics Düsseldorf Bergische Landstraße 2 D-40629 Duesseldorf - Germany		-/-	
		10. Reference No.	
		01 GI 0232	
		11a. No. of Pages Report	
		-/-	
		11b. No. of Pages Publication	
		-/-	
13. Sponsoring Agency (Name, Address)		12. No. of References	
Federal Ministry of Education and Research (FMER) D-53170 Bonn		-/-	
		14. No. of Tables	
		-/-	
		15. No. of Figures	
		-/-	
16. Supplementary Notes			
-/-			
17. Presented at (Title, Place, Date)			
-/-			
18. Abstract			
<p>Several studies in patients with multiple episode schizophrenia have proven advantages in relapse prevention of the newer atypical antipsychotics compared to the typical ones, however empirical evidence is sparse in first-episode schizophrenia as well as regarding the indicated duration of maintenance treatment, which is recommended for at least 1 year in current practice guidelines. Accordingly, in the two-phase long-term study, treatment with atypical vs. low dose typical antipsychotics was continued in the first treatment year after acute treatment (randomized, double-blind design), in the second year, further maintenance treatment was compared with stepwise drug discontinuation (randomized design, both supplemented by prodrome-based early intervention, see project 2.2.2.2). Due to just finished unblinding and ongoing treatment of the last patients in the second year, results presented here are preliminary. Nevertheless, of the 159 patients included in the first treatment year, none fulfilled predefined criteria for relapse, supporting the relapse preventive efficacy of both antipsychotics. Side effects were low on average, whereas extrapyramidal symptoms seem more pronounced under (low-dose) typical treatment. However main challenge is treatment non-adherence, which is high under both antipsychotics (almost 70%). Additionally, in the second treatment year, about 40% refuse the suggested treatment or were not eligible for drug discontinuation. Altogether, results support the need for particular treatment programs including several treatment options to keep patients with first episode schizophrenia in an efficacious treatment.</p>			
19. Keywords			
Schizophrenia, first episode, maintenance treatment, atypical vs. typical antipsychotics, intermittent treatment			
20. Publisher		21. Price	
-/-		-/-	

Schlussbericht für den Zeitraum 01.03.2003 – 31.12.2005

Förderkennzeichen: 01 GI 0232

Vorhaben: Kompetenznetz Schizophrenie

Projekt: 2.2.2.1 Pharmakotherapeutische Langzeitbehandlungsstrategien zur Rückfallprophylaxe bei ersterkrankten schizophrenen Patienten

Leitung: Prof. Dr. W. Gaebel

I. Kurzdarstellungen

1. Aufgabenstellung

Nach erfolgter Akutbehandlung einer schizophrenen Erkrankung ist bei allen Patienten eine anschließende Langzeitbehandlung zur weiteren Symptomsuppression und zur Rückfallprophylaxe indiziert (APA 2004, Gaebel et al. 2005). Ähnlich wie in der Akutbehandlung haben sich auch in der Langzeitbehandlung die Antipsychotika der 2. Generation, die sog. atypischen Medikamente, als überlegen erwiesen, sowohl in der Rückfallprophylaxe (Csernansky et al. 2002, Leucht et al. 2003a), als auch beim Auftreten von (extrapyramidalen) Nebenwirkungen, insbesondere tardiver Dyskinesien (Correll et al. 2004). Allerdings wird auch in Bezug auf die Langzeitbehandlung diskutiert, inwieweit diese Überlegenheit durch eine relativ hohe Dosierung der typischen Vergleichs-Präparate in einigen Studien bedingt ist (Geddes et al. 2000, Leucht et al. 2003b, Davis et al. 2003). Weiterhin werden die auch mit den neueren Medikamenten verbundenen Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme und metabolische Effekte (Induktion von Typ II Diabetes, erhöhte Lipidwerte) mit ihrem Risikopotenzial für kardiovaskuläre Erkrankungen kritisch diskutiert (Gardner et al. 2005). Eine erst kürzlich veröffentlichte Studie konnte zudem keine Unterschiede im Therapieabbruch zwischen den beiden Medikamentengruppen feststellen (Lieberman et al. 2005a). Insgesamt jedoch haben die Befunde diverse Fachgesellschaften und Expertenrunden dazu veranlasst, in ihren Leitlinien die Antipsychotika der 2. Generation als erste Behandlungsoption zu empfehlen (Lehmann et al. 1998, McEvoy et al. 1999, Marder et al. 2002, NICE 2002, Kane et al. 2003, APA 2004, Gaebel et al. 2005, RANZCP 2005), insbesondere bei ersterkrankten schizophrenen Patienten. Die empirische Basis ist jedoch für diese Gruppe nur sehr eingeschränkt vorhanden (Rummel et al. 2003). Zur Akutbehandlung sind bis dato 3 randomisierte kontrollierte Studien veröffentlicht (Emsley 1999, Sanger et al. 1999, Lieberman et al. 2003), zur Langzeitbehandlung war bei Beantragung und Beginn der hier dargestellten Studie keine entsprechende Veröffentlichung bekannt. Mittlerweile wurde neben einer Studie, die Clozapin mit einem typischen Antipsychotikum verglich (Lieberman et al. 2003), eine Studie zum Vergleich von einem niedrigdosierten typischen mit einem atypischen Antipsychotikum in der Langzeittherapie bei (psychotischen) Patienten nach (kurz zurückliegender) Erstmanifestation publiziert (Schooler et al. 2005). Zeigten sich hinsichtlich Symptomreduktion, Remissionsrate und Behandlungsabbruch keine Unterschiede zwischen den beiden Medikamenten, ergab sich in der Rückfallprophylaxe eine Überlegenheit des atypischen Präparats bei der Sub-Gruppe der remittierten Patienten.

Neben der Wahl des Antipsychotikums ist die indizierte Dauer der Langzeittherapie weiterhin empirisch wenig untersucht. Die gängigen Behandlungsleitlinien empfehlen bei ersterkrankten Patienten nach erfolgreicher Akutbehandlung eine mindestens einjährige Erhaltungstherapie. Wie eigene Befunde einer post-hoc Analyse früherer Daten zeigten, scheint danach eine intermittierende Behandlung mit prodromgestützter Frühintervention der Dauerbehandlung hinsichtlich der Rückfallprophylaxe bei Ersterkrankten (nicht jedoch bei Mehrfacherkrankten) gleichwertig (Gaebel et al. 2002).

Ausgehend von diesen Überlegungen wurde die Ersterkrankten-Langzeitstudie im Rahmen des Kompetenznetzes Schizophrenie geplant und durchgeführt, um zu zwei wichtigen weiterhin nicht aus-

reichend untersuchten Entscheidungsdimensionen der Langzeittherapie empirische Befunde beizusteuern. Im **1. Behandlungsjahr** werden ersterkrankte schizophrene Patienten nach der 8-wöchigen Akutbehandlung (vgl. Projekt 2.1.2.1) mit niedrigdosiertem Haloperidol oder Risperidon weiterbehandelt (randomisiertes, doppelblinded Design; vgl. Abb. 1). Im **2. Behandlungsjahr** wird dann diese Erhaltungstherapie fortgeführt, oder die Antipsychotika (schrittweise) abgesetzt (randomisiertes Design), jeweils ergänzt durch eine prodromgestützte Frühintervention mit dem jeweiligen Neuroleptikum oder einem Benzodiazepin (randomisiert, doppelblind; vgl. Projekt 2.2.2.2). Haupt-Outcome Kriterium ist jeweils die Rezidivrate, ergänzt durch Analysen hinsichtlich Unterschieden im Symptombelauf, Nebenwirkungen, Therapieabbruch, Lebensqualität, Compliance und sozialem sowie neurokognitivem Funktionsniveau (zu letzterem s. Projekt 2.2.2.2.1).

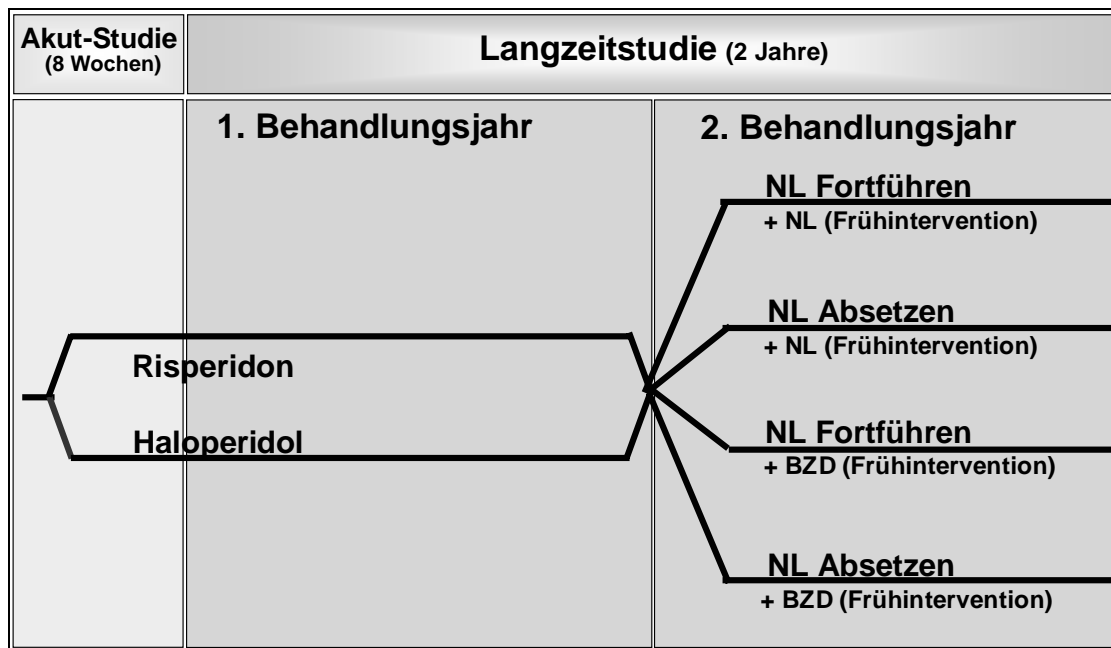


Abb. 1: Design der Langzeitstudie (NL=Neuroleptikum, BZD=Benzodiazepin)

2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde

Die Langzeitstudie an erstmals schizophren Erkrankten wurde im Verbund mit der Akutstudie (s. Projekt 2.1.2.1) als multizentrische klinische Studie an (anfänglich) insgesamt 13 universitären psychiatrischen Kliniken (Aachen, Berlin, Bonn, Düsseldorf, Essen, Göttingen, Halle, Jena, Köln, Mainz, Mannheim, München, Tübingen) im Rahmen des Kompetenznetzes Schizophrenie durchgeführt. Die vorbereitenden Arbeiten (Studienprotokoll, Kooperationsvereinbarungen, Logistik etc.) und die organisatorische Studiendurchführung wurden vom federführenden Zentrum in Düsseldorf in enger Kooperation mit dem federführenden Zentrum der Akutstudie (München) geleistet, wofür jeweils eine 0,5 BAT IIa-Stelle zur Verfügung stand. Den beteiligten Zentren wurde während der Rekrutierungs- und Behandlungszeit ebenfalls eine 0,5 BAT IIa-Stelle vergütet (für Tätigkeiten im Rahmen der Akut- und Langzeitstudie zusammen). Da 3 Zentren (Aachen, Mainz, Halle) früh ausschieden und andere Zentren (Essen, Göttingen) nach Unterschreitung des Rekrutierungs-Solls auf Fallpauschalen umgestellt wurden, wurden die dadurch frei gewordenen finanziellen Mittel für eine kostenneutrale Verlängerung bis zum Jahresende 2005 verwendet, um die Erreichung der vorab kalkulierte Fallzahl von 140 Patienten sicherzustellen. Die Verwaltung und Zuteilung der finanziellen Mittel erfolgte zentral durch die Netzwerkzentrale des Kompetenznetzes Schizophrenie. Die Firma Janssen-Cilag übernahm dankenswerter Weise die für das Projekt kostenfreie Bereitstellung, Verblindung und Randomisierung der Studienmedikation.

Die Studie wurde in Anlehnung an GCP-ICH durchgeführt und durch das KKS Düsseldorf monitoriert (unterstützt durch eine 0,5 BAT Vc Stelle). Die erhobenen Daten wurden vor Ort in durch Studienmittel finanzierte Notebooks eingegeben, zeitnah an die für die Datenverwaltung zuständige Stelle in München transferiert, dort in eine zentrale Studiendatenbank eingepflegt und an das Zentrum Düsseldorf zum Monitoring übermittelte.

3. Planung und Ablauf des Vorhabens

Nach Bewilligung des Förderantrages wurde 1999 mit den vorbereitenden Arbeiten entsprechend dem Projektantrag begonnen. Da es hinsichtlich der Organisation und Infrastruktur sowie Datenerhebung und -verwaltung eine große Überlappung mit der Akutstudie und teilweise auch der Basisstudie gab (federführendes Zentrum jeweils München), geschah dies in enger Kooperation zwischen den zuständigen Stellen in Düsseldorf (federführendes Zentrum der Langzeitstudie) und München. Dies betraf im Einzelnen:

- die Ausarbeitung eines Studienprotokolls entsprechend GCP
- die Erstellung der Case Report Forms (CRFs)
- die Organisation der Dateneingabe und -verwaltung anhand des in München entwickelten Remote Data Entry (RDE; Dateneingabe vor Ort in projektfinanzierte Laptops; Transfer und zentrale Speicherung in München)
- Treffen der Kooperationsvereinbarung mit Janssen-Cilag hinsichtlich Bereitstellung, Verblindung und Randomisierung der Studienmedikation
- Abschluss der Kooperationsverträge mit den Studienzentren
- Einweisung und Schulung der Studienärzte
- Abschluss von Patientenversicherungen
- Einholung von Ethikvoten bei den zuständigen Ethikkommissionen

Nach Abschluss dieser Vorarbeiten konnte zum Ende 2000 mit der Patientenrekrutierung begonnen werden und im Dezember 2000 konnte der erste Patient in die Langzeitstudie eingeschlossen werden.

Auf Empfehlung der Gutachterkommission des KNS wurde das Studienprotokoll um die Möglichkeit eines Quereinstieges in das 1. Behandlungsjahr (ersterkrankte schizophrene Patienten nach Abschluss der Akutbehandlung mit einem typischen Neuroleptikum ohne Teilnahme an der Akuttherapie) sowie das 2. Behandlungsjahr (ersterkrankte schizophrene Patienten nach einjähriger anti-psychotischer Erhaltungstherapie nicht im Rahmen oder nach Abbruch der Langzeittherapie) erweitert. Zudem wurde auf Grund einer Zwischenbestandsaufnahme im Rahmen des Midterm-Reports eine Neukalkulation der Fallzahlen vorgenommen (deutliche niedrigere Rückfallraten und höhere Studienabbruchrate als zu Studienbeginn erwartet), die eine Gesamtzahl von 140 einzuschließenden Patienten ergab. Weiterhin wurden im Studienverlauf die Kooperationsvereinbarungen mit 3 Zentren im beiderseitigen Einverständnis aufgehoben und andere Zentren nach deutlicher Unterschreitung des Rekrutierungs-Solls auf Fallpauschalen umgestellt. Um die Erreichung der Fallzahlen dennoch zu gewährleisten bzw. zu übertreffen, wurde die Rekrutierungszeit über den zunächst vorgesehen Zeitraum hinaus kostenneutral verlängert (1. Behandlungsjahr: bis 4/2004; 2. Behandlungsjahr: bis 4/2005).

Die Studienärzte und -assistenten wurden in die protokollgemäße Studiendurchführung eingewiesen sowie in den Erhebungsinstrumenten geschult. Eine Überprüfung der Beobachterübereinstimmung ergab gute bis befriedigende Werte (Intra-Class-Korrelations-Koeffizient der PANSS-Positiv-Skala: $r=0.74$). Zudem fanden während des Erhebungszeitraumes Treffen der Projektleiter der Akut- und Langzeitstudie mit den Studienärzten und -assistenten statt, in dem inhaltliche und organisatorische Verfahrensfragen geklärt wurden.

Insgesamt wurden zwischen 11/2000 und 4/2004 1372 Patienten gescreent, von denen schließlich 302 in die Akutstudie und 159 Patienten mit einer schizophrenen Ersterkrankung **in die Langzeitstudie eingeschlossen** werden konnten (vgl. Abb. 2). Dabei waren bei 70% der nichteingeschlossenen Patienten die Einschlusskriterien nicht erfüllt, 30% lehnten eine Teilnahme an der (Akut-) Studie ab.

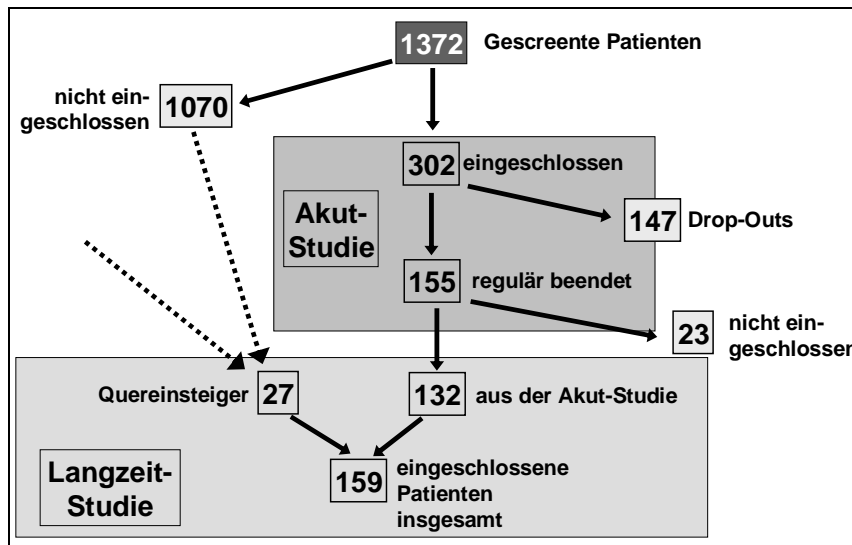


Abb. 2: Rekrutierung und Einschluss der Akut- und Langzeitstudie

Nach Einschluss in die Langzeitstudie sollten die Patienten möglichst **alle 2 Wochen zu den Verlaufsuntersuchungen** gesehen werden (ambulantes Setting), in deren Rahmen verschiedene Daten zur Psychopathologie (PANSS, CGI, SANS, HAMD, CDSS; Skalenabkürzungen und Autoren s. Tabelle 1), Nebenwirkungen (EPS, UKU, HAS, AIMS), sozialem Funktionsniveau (GAF), Compliance (CRS), Einstellung gegenüber der (Studien-) Medikation (DAI), Prodromalsymptome, Auftreten belastender Lebensereignissen (MEL), Lebensqualität (LQLP) und subjektivem Wohlbefinden (SWN), in Fremd- bzw. Selbstbeurteilung erhoben wurden. Bei diesen Visiten wurde in Abhängigkeit des Symptomverlaufs sowie von Nebenwirkungen die Dosis der Studienmedikation angepasst (Zielbereich möglichst zwischen 2-4 mg/d). Zusätzlich wurden alle 4 Wochen verschiedene biochemische Parameter bestimmt (Medikamentenspiegel, Katecholamine) sowie bei Studieneinschluss, nach einem Jahr und zu Studienabschluss diverse neuromorphologische (CT) und -funktionale (EEG, fMRT) Messungen durchgeführt.

Tab. 1: Liste der verwendeten Erhebungsinstrumente

Instrument (Abkürzung)	Instrument (Volltext)	Autoren
AIMS	Abnormal Involuntary Movement Scale (Abnorme unwillkürliche Bewegungen)	Guy (1976a)
CDSS	Calgary Depression Rating Scale for Schizophrenia	Addington et al. (1990) Müller et al. (1999)
CGI	Clinical Global Impression (Klinischer Gesamteindruck)	Guy (1976b)
CRS	Compliance Rating Scale	Kemp & David (1996)
DAI	Drug Attitude Inventory (Einstellung gegenüber Medikamenten)	Hogan et al. (1983)
EPS	Rating Scale for Extrapyramidal Side Effects (Extrapyramidale Nebenwirkungen)	Simpson & Angus (1970)
GAF	The Global Assessment of Functioning Scale (Soziales Funktionsniveau)	Frances et al. (1994)
HAS	Hillside Akathisia Scale (Akathisie)	Fleischhacker et al. (1989)
ICD-10	International statistical classification of diseases and related health problems (10 th Revision) (Internationale Klassifikation der Krankheiten (10. Revision))	WHO (1992)
LQLP	Lancashire Quality of Life Profile (Lebensqualität)	Oliver (1991)
MEL	Münchener Ereignisliste	Maier-Diewald et al. (1983):
PANSS	Positive and Negative Symptom Scale (Positiv- und Negativ-Symptomatik)	Kay et al. (1986)
SCPS	Strauss-Carpenter Prognosis Scale (Prognose-Skala)	Strauss & Carpenter (1978)
SWN	Subjective Well-Being under Neuroleptics	Naber (1995)
UKU	Udvalg for Kliniske Undersogelser Side Effect Rating Scale (Nebenwirkungen)	Scandinavian Society of Psychopharmacology Committee of Clinical Investigations (1987)

Nach Ende des ersten Behandlungsjahres werden die Patienten, sofern sie ein ausreichendes Stabilisierungsniveau erreicht haben, erneut randomisiert auf Fortsetzen der neuroleptischen Behandlung oder deren schrittweises Absetzen. In beiden Fällen findet bei frühen Anzeichen eines Rückfalles eine 'prodromgestützte Frühintervention' statt (mit dem jeweiligen Neuroleptikum oder einem Benzodiazepin; s. Projekt 2.2.2.2). Wie bereits erwähnt, wurde auch für diese Fragestellung die Möglichkeit eines Quereinstiges geschaffen, für soweit stabile ersterkrankte Patienten nach einem Jahr Erhaltungstherapie (in der Regel handelte es sich dabei um Patienten, die bereits am 1. Behandlungsjahr teilgenommen haben, deren Behandlung mit der Studienmedikation dann jedoch abgebrochen werden musste, die aber unter einer anderen, offenen antipsychotischen Behandlung die 2-wöchigen Visiten bis zum Ende des 1. Behandlungsjahres wahrnahmen). Auch im **2. Behandlungsjahr** finden 2-wöchentlich Visitermine statt, bei denen die jeweiligen Erhebungen durchgeführt werden, sowie an Hand der Kriterien der Frühinterventionsalgorithmus (s. Projekt 2.2.2.2) über die Notwendigkeit einer medikamentösen Frühintervention oder eines Zwischenkontaktes (nach 1 Woche) entschieden wird.

4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde, insbesondere

- **Angabe bekannter Konstruktionen, Verfahren und Schutzrecht, die für die Durchführung des Vorhabens benutzt wurden,**
 - **Angabe der verwendeten Fachliteratur sowie der benutzten Informations- und Dokumentationsdienste**
-

Die Befundlage zur Langzeitbehandlung von ersterkrankten schizophrenen Patienten wurde bereits eingangs dargestellt. Ergänzend sei darauf verwiesen, dass zwischenzeitlich diverse andere Studiengruppen zur Behandlung dieser Patienten ähnliche Studien durchführen (Lewis et al, Wiersma et al., Fleischhacker et al. 2005, Liebermann et al. 2005b). Weiterhin hat das Erscheinen einer durch das NIMH in Auftrag gegebenen Studie (CATIE; Liebermann et al. 2005a) zur Effektivität der Langzeitbehandlung mit typischen oder atypischen Antipsychotika bei mehrfacherkrankten Patienten die Diskussion um beide Gruppen neu belebt, da sich die Therapieabbruchraten zwischen beiden nicht signifikant unterscheiden.

Die verwendeten Erhebungsinstrumente (s. Tab. 1) sind soweit etabliert und werden in internationalen Studien regelmäßig eingesetzt. Lediglich das Instrument zur Erfassung der Prodromalsymptome sowie der Frühinterventionsalgorithmus wurden im Vorfeld bzw. zu Beginn der Studie im Rahmen des KNS entwickelt (vgl. Projekt 2.2.2.2).

5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Im Rahmen der Vorbereitung und Durchführung der Ersterkrankten-Langzeitstudie kam es zu vielfältigen Kooperationen, was zur Bildung horizontaler und vertikaler Vernetzungsstrukturen z.T. über das Studienende hinaus beigetragen hat:

- mit den für die Akut-Studie zuständigen Stellen der Psychiatrischen Kliniken der LMU München
- mit den für die Psychotherapie-Studie zuständigen Stellen der Psychiatrischen Kliniken der Universität Tübingen (s. Projekt 2.2.2.3)
- mit den anderen beteiligten Studienzentren der psychiatrischen Universitätskliniken in Aachen, Berlin, Bonn (hier auch den Rheinischen Kliniken), Essen, Göttingen, Halle, Jena, Köln, Mainz, Mannheim
- mit dem Koordinierungszentrum für Klinische Studien (KKS) der Universität Düsseldorf
- mit dem Institut für Medizinische Informatik und Biomathematik der Universität Münster (vgl. Projekt 4.5.4)
- mit den für die genetischen Parameter zuständigen Stellen in Bonn und München (vgl. Projekt 3.2)
- mit den für die (funktionelle) Bildgebung zuständigen Stellen in Homburg / Saar und Aachen (vgl. Projekt 2.2.2.2.1/2)
- mit der für Gesundheitsökonomie zuständigen Stelle in Mannheim (vgl. Projekt 4.1)

- mit dem Anti-Stigma-Projekt in Düsseldorf (vgl. Projekt 4.2.2)
- mit den Früherkennungsprojekten des PV1 im Rahmen des Vergleichs initialer und Rückfallprodrome (vgl. Projekt 4.5.2)

Im Rahmen der 3. Förderperiode, in der strukturelle und inhaltliche Module zur Verbesserung der Früherkennung und Versorgung ersterkrankter schizophrener Patienten entwickelt, disseminiert und implementiert werden, werden verschiedene dieser Kooperationen weiter geführt.

II. Eingehende Darstellungen

1. Eingehende Darstellung des erzielten Ergebnisses

Wie oben bereits erwähnt, wurden 159 ersterkrankte schizophrene Patienten nach Abschluss der Akuttherapie in die Langzeitstudie eingeschlossen. Davon konnten **151 Patienten für die Überprüfung der Hypothese des 1. Behandlungsjahres** berücksichtigt werden (Ausschluss von 4 Patienten wg. Diagnosewechsel, 3 Patienten dropten vor Erhalt der Studienmedikation aus, 1 Patient erhielt im Behandlungsverlauf das falsche Präparat). Tabelle 2 gibt die **Charakteristika der Patienten**, getrennt nach den beiden Behandlungsarmen wieder.

Die Patienten waren im Mittel zwischen 31 und 32 Jahren alt, knapp 60 % waren männlich. Bei den meisten (57%) lag der Krankheitsbeginn weniger als 6 Monate zurück. Der Zugang zur Langzeitstudie kam zum Großteil über die Akutstudie (84%). Nach Abschluss der Akutbehandlung war im Mittel noch eine leichte Positiv-Symptomatik vorhanden mit noch deutlichen Einschränkungen der sozialen Funktionen. Bei einer mittleren Anfangsdosis von etwas über 4 mg/d waren im Mittel nur sehr geringe Nebenwirkungen zu verzeichnen. Dementsprechend wurde die Compliance als sehr hoch eingeschätzt und die Einstellung gegenüber der Studienmedikation war (im Mittel) ausgesprochen positiv.

Die beiden Medikamentengruppen unterscheiden sich zu Studienbeginn im Großen und Ganzen nicht in den verschiedenen Skalen, lediglich im PANSS-Allgemein-Score sowie in der Compliance haben die Patienten in der Haloperidol-Gruppe leicht höhere Werte von grenzwertiger statistischer Signifikanz. Einen statistisch und inhaltlich bedeutsamer Unterschied besteht jedoch in der Geschlechterverteilung, da in der Risperidon-Gruppe der Männer-Anteil deutlich höher war (69%) als in der Haloperidol-Gruppe (47%) und Männer insgesamt eine ungünstigere Verlaufsprognose haben. Die nachfolgend dargestellten Analysen zu Gruppenunterschieden wurden deshalb zusätzlich durchgeführt unter Berücksichtigung und Adjustierung nach Geschlecht im Sinne einer Kovariaten.

Vertraulich

2. Eingehende Darstellung des während der Durchführung des Vorhabens dem ZE (Zuwendungsempfänger) bekannt gewordenen Fortschritts auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Vertraulich

3. Eingehende Darstellung der erfolgten oder geplanten Veröffentlichungen des Ergebnisses

Das Studiendesign sowie erste allgemeine Verlaufsergebnisse wurde in internationalen Fachzeitschriften im Rahmen einer allgemeinen Darstellung von pharmakologischen Langzeitbehandlungsstrategien (Gaebel et al. 2003) sowie speziell in Bezug auf die Ersterkranktenstudie (Gaebel et al. 2004) veröffentlicht. Daneben erfolgten entsprechende Publikationen in deutschsprachigen Zeitschriften (Riesbeck et al. 2004, Riesbeck et al. 2006) sowie als Buchbeiträge (Gaebel & Riesbeck 2006).

Die Ergebnisse zum ersten Behandlungsjahr (differenzielle Effektivität von Erhaltungstherapie mit Risperidon vs. niedrigdosiertem Haloperidol) sind soeben als Publikation bei den Archives of General Psychiatry eingereicht worden (Gaebel et al. subm.). Nach dem die letzten Patienten das 2. Behandlungsjahr abgeschlossen haben, wird zeitnah mit der Datenaufbereitung und -auswertung begonnen, so dass noch 2006 mit der Manuskripterstellung und -einreichung in einer internationalen Fachzeitschrift gerechnet werden kann. Daneben sind entsprechende Veröffentlichungen zu Verlaufsprädiktoren (in Kooperation mit der Akutstudie/Projekt 2.1.2.1) sowie zur differentiellen Indikation zu den jeweiligen Langzeitbehandlungsstrategien geplant.

Weitere Publikationen werden im Rahmen der kooperierenden Projekte erfolgen (Kosten-Analyse: Salize et al. in Vorbereitung; Genetische Analysen: Maier et. al. in Vorb.; Stigmatisierung: Gaebel et al. in Vorb.; Neuropsychologische und -physiologische Analysen: Wölwer et al. in Vorb. etc.).

Projektbezogenen Publikationen:

Gaebel W, Janssen B, Riesbeck M (2003): Modern Treatment Concepts in Schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 36 [Suppl 3]: 168–175.

Gaebel W, Möller HJ, Buchkremer G, Ohmann Chr, Riesbeck M, Wölwer W, von Wilmsdorff M, Bottlender R, Klingberg St (2004): Pharmacological long-term treatment strategies in first episode schizophrenia. Study design and preliminary results of an ongoing RCT within the German Research Network on Schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*: 254: 129–140.

Gaebel W, Riesbeck M (2006): Aktuelle Aspekte der Langzeittherapie bei Schizophrenie. In: Möller H-J, Müller N (Hrsg.): *Aktuelle Aspekte der Pathogenese und Therapie der Schizophrenie*. Springer-Verlag, Wien.

Gaebel W, Riesbeck M, Wölwer W, Klimke A, Eickhoff M, von Wilmsdorff M, Jockers-Scherübl M C, Kühn K U, Lemke M, Bechdorf A, Bender S, Degner D, Schlösser R, Schmidt L G, Schmitt A, Jäger M, Buchkremer G, Falkai P, Klingberg S, Köpcke W, Maier W, Häfner H, Ohmann C, Salize H J, Schneider F, Möller H J (2006): Maintenance treatment with Risperidone or low-dose Haloperidol in first-episode schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* (eingereicht).

Riesbeck M, von Wilmsdorff M, Krohmer R, Wölwer W, Bottlender R, Möller H-J, Gaebel W (2004): Optimierung der pharmakologischen Langzeitbehandlung ersterkrankter schizophrener Patienten. *psychoneuro* 30 (10): 615–619.

Riesbeck M, von Wilmsdorff M, Krohmer R, Wölwer W, Jäger M, Bottlender R, Möller H.-J., Gaebel W (2006): Medikamentöse Langzeitbehandlung schizophrener Ersterkrankungen. *Nervenheilkunde* 2006; 25: 37–43.

Literatur:

Addington D, Addington J, Schissel B: A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophrenia Research*. 1990; 3: 247-251

American-Psychiatric-Association (APA) Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry*. 2004; 161 (Suppl): 1-56.

Andreasen NC, Carpenter WT, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR: Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry*. 2005; 162: 441-449.

Andreasen NC: Negative Symptoms in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 784-88

- Birchwood M, Todd P, Jackson C. Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis. *Br J Psychiatry*. 1998 ;172(Suppl): 53-9.
- Chakos M, Lieberman JJ, Hoffman E, Bradford B, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomised trials. *American Journal of Psychiatry*. 2001; 158:518-526.
- Coldham EL, Addington J, Addington D. Medication adherence of individuals with a first episode of psychosis. *Acta Psychiatr Scand*. 2002; 106:286-90.
- Correll CU, Leucht S, Kane JM. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. *Am J Psychiatry*. 2004; 161: 414-425.
- Crow TJ, MacMillan JF, Johnson AL, Johnstone, EC. A randomised controlled trial of prophylactic neuroleptic treatment. *Brit J Psychiatry*. 1986; 148: 120-127.
- Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner R. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *N Engl J Med*. 2002; 346: 16-22.
- Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psych*. 2003; 60: 553-564.
- Dolder CR, Lacro JP, Dunn LB, Jeste DV. Antipsychotic medication adherence: is there a difference between typical and atypical agents? *Am J Psychiatry*. 2002; 159: 103-108.
- Emsley R. Risperidone in the treatment of first-episode psychotic patients: a double-blind multicenter study. *Schizophr Bull*. 1999; 25: 721-729.
- Fleischhacker W, Bergmann K, Perovich R (1989) The Hillside Akathisia Scale (HAS): a new rating instrument for neuroleptic-induced akathisia. *Psychopharmacology Bulletin* 25:222-226.
- Fleischhacker WW, Keet IP, Kahn RS; EUFEST Steering Committee. The European First Episode Schizophrenia Trial (EUFEST): rationale and design of the trial. *Schizophr Res*. 2005; 78:147-56.
- Frances A, Pincus HA, First MB. The Global Assessment of Functioning Scale (GAF). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder - IV*. American Psychiatric Association, Washington DC, 1994.
- Gaebel W, Falkai P, Weinmann S., Wobrock T: *Behandlungsleitlinie Schizophrenie*. In: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN; eds.) S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. Darmstadt: Steinkopf Verlag 2005.
- Gaebel W, Jänner M, Frommann N, Pietzcker A, Köpcke W, Linden M, Müller P, Müller-Spahn F, Tegeler J. First vs. multiple episode schizophrenia: Two-year outcome of intermittent and maintenance medication strategies. *Schizophr Res*. 2002; 53:145-159.
- Gaebel W, Möller HJ, Buchkremer G, Ohmann C, Riesbeck M, Wölwer W, von Wilmsdorff M, Bottlender R, Klingberg S. Pharmacological long-term treatment strategies in first episode schizophrenia. Study design and preliminary results of an ongoing RCT within the German Research Network on Schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2004; 254:129-140.
- Gardner DM, Baldessarini RJ, Waraich P. Modern antipsychotic drugs: a critical overview. *Can. Medical Assoc. J*. 2005;172:1703-11.
- Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ*. 2000; 32: 1371-1376.
- Guy W (ed.). *Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)* in: ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rev. ed. Washington DC: US Department of Health, Education and Welfare 1976.
- Guy W, (ed.). *Clinical global impression (CGI)*. In: ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rev. ed. Washington DC: US Department of Health, Education and Welfare 1976.
- Hamilton M: A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurgery Psychiatry* 1960; 23: 56-62.
- Hogan TP, Awad AG, Eastwood RA. Self-report Predictive of Drug Compliance in Schizophrenia: Reliability and Discriminative Ability. *Psychological Medicine*. 1983 13:177-183.
- Hogarty GE, Ulrich RF. The limitations of antipsychotic medications on schizophrenia relapse and adjustment, and the contributions of social treatment. *J Psych Res*. 1998; 32: 243-250.
- Hunter RH, Joy CB, Kennedy E, Gilbody SM, Song F. Risperidone versus typical antipsychotic medication for schizophrenia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. 2003.

- Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty, JP. The expert consensus guideline series: optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64 (Suppl 12): 95-97.
- Kane JM, Rifkin A, Quitkin F, Nayak D, Ramos-Lorenzi J. Fluphenazine vs placebo in patients with remitted, acute first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1982; 21:82-86.
- Kay SR, Opler LA, Fiszbein A. The positive and negative symptom scale (PANSS). Rating manual. *Soc Behav Sci Doc*. 1986; 17: 28-29.
- Kemp R, David A. Psychological predictors of insight and compliance in psychotic patients. *Br J Psychiatry*. 1996; 169: 444-50.
- Kopala LC, Good KP, Fredrikson D, Whitehorn D, Lazier L, Honer WG. Risperidone in first-episode schizophrenia: improvement in symptoms and pre-existing extrapyramidal signs. *Int J Psych in Clin Pract*. 1998; 2:19-25.
- Koponen H, Saari K, Savolainen M, Isohanni M. Weight gain and glucose and lipid metabolism disturbances during antipsychotic medication. A review. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2002; 252:294-298.
- Lehman AF, Steinwachs DM and the Co-Investigators of the PORT-Project. At issue: translating research into practice: the Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) treatment recommendations. *Schizophr Bull*. 1998; 24: 1-10.
- Leucht S, Barnes TR, Kissling W, Engel RR, Correll C, Kane JM. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry*. 2003a; 160: 1209-1222.
- Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res*. 1999; 35: 51-68.
- Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2003b; 361: 1581-1589.
- Lieberman J, McEvoy JP, Perkins D, Hamer RH. Comparison of atypicals in first-episode psychosis: a randomized, 52-week comparison of olanzapine, quetiapine, and risperidone. *European Neuropsychopharmacology*. 2005b; 5 (suppl. 3): S525.
- Lieberman JA, Koreen AR, Chakos M, Sheitman B, Woerner M, Alvir JM, Bilder R: Factors influencing treatment response and outcome of first-episode schizophrenia: implications for understanding the pathophysiology of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1996; 57(suppl 9):5-9.
- Lieberman JA, Perkins D, Belger A, Chakos M, Jarskog F, Boteva K, Gilmore J. The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biol Psychiatry*. 2001;50:884-897.
- Lieberman JA, Phillips M, Gu H, Stroup S, Zhang P, Kong L, Ji Z, Koch G, Hamer RM. Atypical and conventional antipsychotic drugs in treatment-naive first-episode schizophrenia: a 52-week randomized trial of clozapine vs chlorpromazine. *Neuropsychopharmacology*. 2003; 28:995-1003.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005a; 353: 1209-23.
- Lieberman JA, Tollefson G, Tohen M, Green AI, Gur RE, Kahn R, McEvoy J, Perkins D, Sharma T, Zipursky R, Wei H, Hamer RM: Comparative efficacy and safety of atypical and conventional antipsychotic drugs in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus haloperidol. *Am-J-Psychiatry*. 2003; 160: 1396-404.
- Lieberman JA. Metabolic changes associated with antipsychotic use. *J Clin Psychiatry*. 2004; (Suppl 2): 8-13.
- Marder RS, Essock SM, Miller AL, Buchanan RW, Davis JM, Kane JM, Lieberman J, Schooler NR. The Mount Sinai Conference on the Pharmacotherapy of Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2002; 28: 5-16.
- Marder SR, Davis JM, Chouinard G. The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials. *J Clin Psychiatry*. 1997; 58: 538-546.

- Marder SR, Glynn SM, Wirshing WC, Wirshing DA, Ross D, Widmark C, Mintz J, Liberman RP, Blair KE. Maintenance treatment of schizophrenia with risperidone or haloperidol: 2 year outcomes. *Am J Psychiatry*. 2003; 160: 1405-1412.
- McEvoy J, Scheffler P, Frances A. The expert consensus guideline series: Treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60 (suppl 11): 3-80.
- Morgenstern H, Glazer WM: Identifying risk factors for tardive dyskinesia among long-term outpatients maintained with neuroleptic medications: results of the Yale Tardive Dyskinesia Study. *Arch Gen Psychiatry*. 1993; 50:723-733.
- Müller MJ, Marx-Dannigkeit P, Schlösser R, Wetzell H, Addington D, Benkert O: The Calgary depression rating scale for schizophrenia: development and interrater reliability of a german version (CDSS-G). *J Psychiatr Res*. 1999; 33: 433-443.
- Mutsatsa SH, Joyce EM, Hutton SB, Webb E, Gibbins H, Paul S, Barnes TR. Clinical correlates of early medication adherence: West London first episode schizophrenia study. *Acta Psychiatr Scand*. 2003;108:439-46.
- Naber D: A self-rating to measure subjective effects of neuroleptic drugs, relationships to objective psychopathology, quality of life, compliance and other clinical variables. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10(suppl 3):133-138.
- National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidance on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. *Technology Appraisal Guidance 2002*; 43 (www.nice.org.uk).
- Oliver J. The social care directive: development of a quality of life profile for use in community services for the mentally ill. *Social Work and Social Sciences Review*. 1991; 3: 5-45.
- Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S, Koreen A, Sheitman B, Chakos M, Mayerhoff D, Lieberman JA. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56:241-247.
- Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, Bilder RM, Hinrichsen GA, Lieberman JA. Predictors of medication discontinuation by patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res*. 2002;57:209-219.
- Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (RANZCP). Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders. *Aust NZ J Psychiatry* 2005; 39: 1-30.
- Rummel C, Hamann J, Kissling W, Leucht S. New generation antipsychotics for first episode schizophrenia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4. 2003; Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Sanger TM, Lieberman JA, Tohen M, Grundy S, Beasley C, Tollefson G. Olanzapine versus haloperidol treatment in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry* .1999; 156: 79-87.
- Scandinavian Society of Psychopharmacology Committee of Clinical Investigations. The UKU side effect rating scale: Scale for the registration of unwanted effects of psychotropics. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1987; 334 (Suppl.): 81-94.
- Schooler N, Rabinowitz J, Davidson M, Emsley R, Harvey PD, Kopala L, McGorry PD, Van Hove I, Eerdeken M, Swyzen W, De Smedt G. Risperidone and Haloperidol in First-Episode Psychosis: A Long-Term Randomized Trial. *Am J Psychiatry*. 2005; 162:947-953.
- Schooler NR, Kane JM: Research diagnoses for tardive dyskinesia (letter). *Arch Gen Psychiatry*. 1982; 39:486-487.
- Scottish Schizophrenia Research Group. The Scottish first episode schizophrenia study. VII. Two-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand*. 1989; 80:597-602.
- Scottish Schizophrenia Research Group: The Scottish first episode schizophrenia study. VIII. Five-year follow-up: clinical and psychosocial findings. *Brit J Psychiatry*. 1992; 161: 496-500.
- Sharif ZA. Overview of safety and tolerability of atypical antipsychotics used in primary care. *J Clin Psychiatry* 2003;5[suppl 3]:14-21.
- Shrout PE, Fleiss JL (1979) Intraclass Correlations: Uses in assessing rater reliability. *Psychological Bulletin* 86: 420-428.
- Simpson GN, Angus JWS. A rating scale for extrapyramidal side effects (EPS). *Acta Psychiatr Scand* 1970; 212 (suppl 44):11-19.
- Strauss JS, Carpenter W. The prognosis of schizophrenia: rationale for a multidimensional concept. *Schizophr Bull* 1978; 4:56-67.

- Watt DC, Katz K, Sheperd M. The natural history of schizophrenia. *Psycholog. Medicine.* 1983; 13:663-670.
- Wölwer W, Buchkremer G, Häfner H, Klosterkötter J, Maier W, Möller HJ, Gaebel W. German research network on schizophrenia - bridging the gap between research and care. *European Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2003; 253:321-329.
- World Health Organization (WHO). International statistical classification of diseases and related health problem, Tenth Revision (ICD-10), Geneva 1992.
- Zipursky RB, Gu H, Green AI, Perkins DO, Tohen MF, McEvoy JP, Strakowski SM, Sharma T, Kahn RS, Gur RE, Tollefson GD, Lieberman JA: Course and predictors of weight gain in people with first-episode psychosis treated with olanzapine or haloperidol. *Br. J. Psychiatry.* 2005; 187: 537-43.

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN	-/-	2. Berichtsart Abschlussbericht der zweiten Förderphase
3a. Titel des Berichts Kompetenznetz Schizophrenie 2.2.2.2 Prodromgestützte Rezidivprädiktion und Frühintervention bei ersterkrankten schizophrenen Patienten		
3b. Titel der Publikation		
		-/-
4a. Autoren des Berichts (Name, Vorname(n)) Gaebel, Wolfgang; Riesbeck, Mathias		5. Abschlussdatum des Vorhabens 31.12.2005
4b. Autoren der Publikation (Name, Vorname(n))		6. Veröffentlichungsdatum
		-/-
		7. Form der Publikation
		-/-
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse) Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf Rheinische Kliniken Düsseldorf Bergische Landstraße 2 D-40629 Duesseldorf		9. Ber. Nr. Durchführende Institution
		-/-
		10. Förderkennzeichen *)
		01 GI 0232
		11a. Seitenzahl Bericht
		-/-
		11b. Seitenzahl Publikation
		-/-
13. Fördernde Institution (Name, Adresse) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) D-53170 Bonn		12. Literaturangaben
		-/-
		14. Tabellen
		-/-
		15. Abbildungen
		-/-
16. Zusätzliche Angaben		
-/-		
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum)		
-/-		
18. Kurzfassung		
<p>Nach dem Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Modell entwickelt sich eine schizophrene Episode über eher krankheitsunspezifische Vorläufersymptome, die Prodrome. Ihnen kommt somit eine rückfallprädiktive und potenziell (früh-) interventionssteuernde Funktion zu. Im Rahmen der 2-phasigen pharmakologischen Langzeitstudie (s. Projekt 2.2.2.1) wurden Prodrome sowohl im 1. (unter Erhaltungstherapie) als auch im 2. Behandlungsjahr (randomisiertes Fortführen oder Absetzen der Neuroleptie) engmaschig erfasst und ihre rezidivprädiktive Validität überprüft. Im 2. Behandlungsjahr findet in beiden Therapiearmen eine prodromgestützte Frühintervention mit Neuroleptikum bzw. Benzodiazepin statt (randomisiertes Design). Ergebnisse: Die rezidivprädiktive Validität der 45 Einzelprodrome ist unzureichend (Sensitivitäten < 60%), mit Ausnahme des Items 'Konzentrationsstörungen' (Sensitivität = 72,1%; Spezifität = 70,9%). Durch Zusammenfassen der Einzelitems zu Prodrom-Summen-Scores konnte die Vorhersagekraft deutlich gesteigert werden, wobei i.e.L. die unspezifischen Symptome prädiktiven Wert haben (84,8% / 59,4%). Die spezifischen Prodrome sowie andere potenzielle Rückfallprädiktoren (PANSS-Items, GAF, Belastungsscores, Risiko-Einschätzung des behandelnden Arztes) fallen dagegen deutlich ab. Der zu Studienbeginn auf der Basis empirischer Analysen entwickelte Frühinterventionsalgorithmus, der verschiedene Parameter integriert, erreicht gute bis befriedigende Werte (74,7% / 63,5%). Durch Hinzunahme weiterer (z.B. biologischer) Parameter lässt sich die prädiktive Validität der Prodrome weiter verbessern (s. P2.2.2.2). Zur Berichterlegung war die Frühinterventionsmedikation noch nicht entblindet, sodass Ergebnisse hierzu noch nicht berichtet werden können.</p>		
19. Schlagwörter Schizophrenie, Erstmanifestation, Prodrome, Rückfallprävention, Frühwarnzeichen, Rezidivprädiktion, Frühintervention		
20. Verlag		21. Preis
-/-		-/-

*) Auf das Förderkennzeichen des BMBF soll auch in der Veröffentlichung hingewiesen werden.

Document Control Sheet

1. ISBN or ISSN	-/-	2. Type of Report	Final Report of the Second Funding Period
3a. Report Title Project, Number and Title		German Research Network on Schizophrenia 2.2.2.2 Prodrome based Relapse Prevention and Early Intervention in First Episode Schizophrenia	
3b. Title of Publication			
-/-			
4a. Author(s) of the Report (Family Name, First Name(s))		5. End of Project	
Gaebel, Wolfgang; Riesbeck, Mathias		31/12/2005	
4b. Author(s) of the Publication (Family Name, First Name(s))		6. Publication Date	
-/-		-/-	
		7. Form of Publication	
		-/-	
8. Performing Organization(s) (Name, Address)		9. Originator's Report No.	
Department of Psychiatry, Heinrich-Heine-University Rhineland State Clinics Düsseldorf Bergische Landstraße 2 D-40629 Duesseldorf		-/-	
		10. Reference No.	
		-/-	
		11a. No. of Pages Report	
		-/-	
		11b. No. of Pages Publication	
		-/-	
13. Sponsoring Agency (Name, Address)		12. No. of References	
Federal Ministry of Education and Research (FMER) D-53170 Bonn		-/-	
		14. No. of Tables	
		-/-	
		15. No. of Figures	
		-/-	
16. Supplementary Notes			
-/-			
17. Presented at (Title, Place, Date)			
-/-			
18. Abstract			
<p>According to the vulnerability-stress-coping model, schizophrenia develops through intermediate states of unspecific or specific precursory symptoms. Therefore, prodromes or early warning signs have a (potential) relapse-predictive or (early) intervention guiding function. In the scope of the 2-phase pharmacologic long-term study (see project 2.2.2.1) prodromal symptoms are closely monitored in the first (maintained neuroleptic treatment) and the second treatment year (continued maintenance treatment vs. drug discontinuation; randomized design), added in the second year with prodrome based early intervention (neuroleptics vs. benzodiazepines; randomized design). In the first funding period, the initial milestone was to develop an instrument for the assessment of prodromal symptoms, based on published findings as well as own empirical analysis and in close cooperation with the (prodrome based) early recognition research group (previous to first episode in schizophrenia; see PV1) to closely monitor prodromal symptoms every two weeks. Further on, a decision algorithm based on intense empirical analysis of former data was developed and implemented, guiding early intervention in the second treatment year. In case of low-level prodromes or early warning signs, an in-between contact is provided and pronounced precursory symptoms lead to early (drug) intervention. Results regarding the relapse predictive validity of the prodromal symptoms and the early intervention algorithm as well as in concern to differences in the relapse rates between early intervention with neuroleptics vs. benzodiazepines will be presentable on the basis of sufficient data.</p>			
19. Keywords			
Schizophrenia, first episode, relapse prevention, prodromes, early warning signs, relapse predictive validity, early intervention			
20. Publisher		21. Price	
-/-		-/-	

Schlussbericht für den Zeitraum 01.03.2003 – 31.12.2005

Förderkennzeichen: 01 GI 0232

Vorhaben: Kompetenznetz Schizophrenie

Projekt 2.2.2.2: Prodromgestützte Rezidivprädiktion und Frühintervention bei ersterkrankten schizophrenen Patienten

Leitung: Prof. Dr. W. Gaebel

I. Kurzdarstellungen

1. Aufgabenstellung

Entsprechend dem Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Modell (z.B. Nuechterlein & Dawson 1984, Zubin & Spring 1977) entstehen schizophrene Episoden bei Personen mit erhöhter bio-physiologischer Vulnerabilität, die psycho-sozialem Stress ausgesetzt sind, den sie nur unzureichend bewältigen können. Dabei entwickeln sich zunächst unspezifische Symptome, wie depressive Verstimmungen, Konzentrationsbeeinträchtigungen oder Schlafstörungen, die so genannten Prodrome. Erst bei weiter anhaltendem Stress und weiterhin ungenügender Bewältigung (u.a. auch fehlende oder unzureichende medikamentöse Behandlung) kommt es zur Vollmanifestation der schizophrenen Symptomatik. Demnach gehen Prodromalsymptome einer schizophrenen (Re-) Exazerbation regelhaft voraus, womit ihnen eine (potenziell) prädiktive und interventionssteuernde Funktion zukommt. Somit können diese Symptome zur Früherkennung und Rezidivprophylaxe, einem der Hauptziele der Langzeitbehandlung, herangezogen werden, wie dies regelhaft im Rahmen der Psychoedukation praktiziert wird (z.B. Behrendt 2001, Klingberg et al. 2003).

In der Ersterkrankten-Langzeitstudie (s. Projekt 2.2.2.1) werden Patienten nach der Akutbehandlung ihrer ersten schizophrenen Episode (s. Projekt 2.1.2.1) über ein Jahr mit Antipsychotika weiterbehandelt, wie es gängige Behandlungsleitlinien empfehlen (z.B. APA 2004, Gaebel et al. 2005). Im 2. Behandlungsjahr wird bei einem Teil der bis dato stabil gebliebenen Patienten die Erhaltungstherapie fortgeführt, bei dem anderen Teil schrittweise abgesetzt (randomisiertes Design), jeweils ergänzt durch eine prodromgestützte Frühintervention, da nach den Ergebnissen von Gaebel et al. (2002) bei diesem Klientel beide Strategien rückfallprophylaktisch gleich wirksam sind.

Diese prodromgestützte Frühintervention im Rahmen der Ersterkrankten-Langzeitstudie ist **Gegenstand von Projekt 2.2.2.2**. Zunächst galt es für die Prodromerfassung im Rahmen der 2-wöchentlich stattfindenden Visiten im 1. und 2. Behandlungsjahr ein **Prodromerfassungsinstrument zu entwickeln**. Für die damit erfassten Prodromalsymptome sowie für weitere klinisch-psychopathologische Parameter sollte die **rezidivprädiktive Validität** bestimmt werden. Für die **Entscheidung zur Frühintervention** im 2. Behandlungsjahr galt es empirisch basierte **Entscheidungskriterien** und deren Integration in einem **Entscheidungsalgorithmus** zu entwickeln. Da der Charakter der Prodrome noch nicht hinreichend geklärt ist (Gaebel et al. 2000) und diese auch als Stressäquivalente angesehen werden, wird der Einsatz von Benzodiazepinen zur medikamentösen Frühintervention ebenfalls als eine therapeutische Option angesehen. In einer explorativen Studie konnte deren rezidivprophylaktische Äquivalenz zu Antipsychotika ebenfalls nachgewiesen werden (Carpenter et al. 1999). Dementsprechend wird die **medikamentöse Frühintervention** (sowohl in der Fortführungs- als auch in der Absetzbedingung) bei einem Teil der Patienten mit ihrem (zuvor) eingenommenen **Antipsychotikum** durchgeführt, bei dem anderen Teil mit einem **Benzodiazepin** (randomisiertes Design). Im Rahmen von Projekt 2.2.2.2 wird untersucht, ob sich dabei **Unterschiede in den jeweiligen Rezidivraten** ergeben.

2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde

Projekt 2.2.2.2 war hinsichtlich Logistik, Organisation, Patientenrekrutierung und -betreuung vollständig eingebunden in die Ersterkrankten-Langzeitstudie (Projekt 2.2.2.1). Die projektspezifischen Arbeitsaufgaben wurden von einem Mitarbeiter der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf - Rheinische Kliniken Düsseldorf (federführendes Zentrum der Langzeitstudie) übernommen. Zur Verfügung standen lediglich Sachmittel im Umfang von insgesamt 12.000 €.

3. Planung und Ablauf des Vorhabens

Projekt 2.2.2.2 wurde als Teilprojekt der Ersterkrankten-Langzeitstudie des zuständigen Studienzentrums (Düsseldorf) konzipiert und geplant. In der Vorbereitungsphase stand die Entwicklung eines Prodromerfassungsinstrumentes sowie des Entscheidungsalgorithmus für die Frühintervention im Mittelpunkt. Beide sollten empirisch basieren, weshalb auf die in Düsseldorf vorliegenden Daten eines früheren Forschungsprojektes zur Evaluierung verschiedener medikamentöser Langzeitbehandlungsstrategien, die so genannte ANI-Studie (vgl. Pietzcker et al. 1993), zurückgegriffen wurde. Da die Prodromalsymptome vor schizophrenen Rückfällen mit denen vor einer Erstmanifestation (vgl. Projekte 1.1.1, 1.1.2, 1.1.3 des PV1) im Rahmen des Projektes 4.5.2 ('Service-Zentrum Früherkennung') verglichen werden sollten, fand die Entwicklung des Prodromerfassungsinstrumentes in enger Abstimmung mit den jeweiligen Projekten des PV1 statt. Die Grundlage hierfür wurde im Rahmen verschiedener gemeinsamer Arbeitstreffen gelegt. Sowohl das Erhebungsinstrument als auch der Entscheidungsalgorithmus konnten fristgerecht fertiggestellt und implementiert werden.

Da auch für das 2. Behandlungsjahr auf Anregung der Gutachter die Möglichkeit eines Quereinstiegs eingerichtet wurde (nicht nur Patienten nach erfolgreicher Teilnahme am 1. Behandlungsjahr, sondern auch ersterkrankte Patienten nach 1-jähriger Erhaltungstherapie allgemein, vgl. Projekt 2.2.2.1) musste hierfür das Studienprotokoll ergänzt werden. Die Fragestellung der medikamentösen Frühintervention (Antipsychotikum vs. Benzodiazepin) wurde laut (ursprünglichem) Studienprotokoll als randomisiertes doppelblindes Design durchgeführt. Die Randomisierung sowie Verblindung der Frühinterventionsmedikation (jeweiliges Antipsychotikum des 1. Behandlungsjahres (Risperidon / Haloperidol) oder Benzodiazepin) wurde seitens des KKS Mainz und der dortigen Klinikapotheke unter Rückgriff auf die Randomisierungsinformationen des 1. Behandlungsjahres der Firma Janssen-Cilag (ebenfalls doppelblind) vorgenommen. Da im Rahmen des Quereinstiegs nun auch Patienten mit beliebiger antipsychotischer Erhaltungstherapie eingeschlossen werden konnten, wäre die jeweilige Verblindung zu aufwändig geworden, weshalb die Patienten des Quereinstiegs zwar randomisiert, jedoch nicht verblindet mit Antipsychotikum vs. Benzodiazepin als Frühintervention behandelt wurden.

Im Rahmen der Ersterkrankten-Langzeitstudie konnten insgesamt 57 Patienten in das 2. Behandlungsjahr eingeschlossen werden (davon 19 im Quereinstieg) und auf Fortführen vs. Absetzen der antipsychotischen Medikation sowie auf Frühintervention mit Antipsychotikum vs. Benzodiazepin randomisiert werden. Für die letztgenannte Fragestellung wurden darüber hinaus noch 12 Patienten randomisiert, die ihre Medikamente auf alle Fälle weiter nehmen wollten und bereit waren an der Frühintervention (inkl. Randomisierung Antipsychotikum vs. Benzodiazepin) teilzunehmen. Dabei haben bei Berichterlegung 5 Patienten das 2. Behandlungsjahr noch nicht vollständig abgeschlossen und die Entblindung wurde somit noch nicht durchgeführt.

4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde, insbesondere

- **Angabe bekannter Konstruktionen, Verfahren und Schutzrecht, die für die Durchführung des Vorhabens benutzt wurden,**
 - **Angabe der verwendeten Fachliteratur sowie der benutzten Informations- und Dokumentationsdienste**
-

Nachdem das Prodromkonzept im Sinne krankheitsunspezifischer Vorläufersymptome auch bei schizophrenen Erkrankungen schon sehr früh thematisiert wurde (z. B. Kraepelin 1912, zit. n. Herz & Lamberti 1995), erlebte es in den 1980'ern und 90'ern Jahren eine Renaissance v.a. ausgelöst durch die Arbeiten von Herz und Kollegen (Herz & Melville 1980; Herz & Lamberti 1995). Es erschienen mehrere Arbeiten, die neben der retrospektiven Befragung an Schizophrenie erkrankten Patienten auch in prospektiven Studien die **rezidivprädiktive Validität der Prodrome** untersuchten. Jorgensen fasste 1998 im Zusammenhang mit der Darstellung seiner Ergebnisse die prospektiven Befunde zusammen. Demnach variiert die 'prädiktive Validität' der Prodrome hinsichtlich der Sensitivität zwischen 37% und 81% (7 prospektive Studien; gewichtetes Mittel=54%) und hinsichtlich der Spezifität zwischen 79% und 90% (die in dieser Arbeit zitierten Ergebnisse der ANI-Studie wurden nicht mit einbezogen; s.u.). Daneben fanden Chemerinski et al. (2002) eine rückfallprädiktive Validität von Schlafstörungen bei schizophrenen Patienten, bei denen zur Durchführung bildgebender Verfahren die neuroleptische Medikation für 3 Wochen abgesetzt wurde. Fitzgerald (2001) stellt in seiner Übersichtsarbeit nochmals fest, dass 'the prediction of episodes of psychotic relapse is a realistic goal' und dass Frühinterventionsprogramme 'can reduce relapse rates'. Ähnlich zu unseren bisherigen Ergebnissen favorisiert er zur Rückfallvorhersage und -prävention 'a multifactorial way that involves specific and non-specific symptoms, structured ratings and clinical judgement'.

Da Prodromalsymptome auch vor der schizophrenen Erstmanifestation auftreten (sogenannte initiale Prodrome) und diese ebenfalls zur Früherkennung und -intervention herangezogen werden (vgl. die Projekte 1.1ff des PV1), einem Forschungsgebiet was seit den 1990'ern reges Interesse gefunden hat, existieren mittlerweile eine Reihe von **Instrumentarien zur Prodromerfassung** (vgl. die PV1-Projekte). Für die Erfassung von Rückfall-Prodromen werden international am häufigsten der 'Early Signs Questionnaire' (ESQ) von Herz & Melville (1980) verwandt sowie die 'Early Signs Scale' (ESS) von Birchwood et al. (1989). Da die (initialen) Prodrome vor der Ersterkrankung mit den (Rückfall-)Prodromen vor einem Rezidiv verglichen werden sollten, wurde in Kooperation mit den PV1-Projekten ein eigenes Prodromerfassungsinstrument basierend auf der ESQ erstellt, ergänzt um die psychosefernen und -nahen Prodrome des PV1 (s.u.).

Bei unselegierten Patientengruppen (in der Mehrzahl mehrfacherkrankte Patienten) ist die **Erhaltungstherapie der prodromgestützten Frühintervention hinsichtlich der Rückfallprophylaxe überlegen** (s. zusammenfassend Kane 1999), die wiederum der Krisenintervention überlegen ist (Pietzcker et al. 1993: nach 2 Jahren: Erhaltungstherapie: 23%, Frühintervention: 49%; Krisenintervention: 63%). Eine post-hoc Analyse der Pietzcker et al. Daten ergab für die Gruppe der ersterkrankten schizophrenen Patienten jedoch keine Unterschiede zwischen Erhaltungstherapie (38%) und Frühintervention (42%; jeweils nach 2 Jahren; im Gegensatz zu den mehrfacherkrankten Patienten: 20% vs. 71%; Gaebel et al. 2002). Dies ist die einzige uns bekannte Veröffentlichung zum Vergleich der beiden (randomisierten) Langzeitbehandlungsstrategien bei ersterkrankten schizophrenen Patienten. Momentan wird diese Fragestellung jedoch auch im Rahmen anderer Forschungsprojekte untersucht (Lewis et al. in England; MESIFOS-Studie in Holland; Nienhuis et al. 2005). In einer nicht-randomisierten Absetzstudie (wobei vermutlich keine prodromgestützte Frühintervention stattgefunden hatte) bei ersterkrankten Patienten (nach mindestens einem Jahr Erhaltungstherapie mit Depot-Antipsychotika) hatten 22% eine(n) Symptomverschlechterung / Rückfall innerhalb des ersten Jahres, 96% innerhalb von 2 Jahren, 13% mussten deshalb stationär behandelt werden (Gitlin et al. 2001). In einer post-hoc Prädiktorstudie bei ersterkrankten Patienten erwies sich das Absetzen der antipsychotischen Medikation (ebenfalls ohne prodromgestützte Frühintervention) als stärkster Prädiktor für die Entwicklung eines Rückfalles. Im fünf-Jahres-Verlauf war das Rückfallrisiko um das 4,9-fache erhöht im Vergleich zur Erhaltungsmedikation (Robinson et al 1999).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass für eine (evidenz-basierte) Behandlungsempfehlung für die Therapiewahl und -indikation von Erhaltungstherapie oder Intervalltherapie bei ersterkrankten Patienten dringend weitere (randomisierte) Studien erforderlich sind.

5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Im Rahmen von Projekt 2.2.2.2 kam es zu folgenden Kooperationen:

- Insbesondere mit Projekt 2.2.2.1 (Ersterkrankten-Langzeitstudie), da wie bereits oben beschrieben, die Rückfallprädiktion und prodromgestützte Frühintervention bei den im Rahmen von Projekt 2.2.2.1 rekrutierten und betreuten Patienten stattfand. Somit konnte auf die gesamten dort implementierten organisatorischen und logistischen Strukturen zurückgegriffen werden.
- Mit Projekt 2.2.2.2.1 (Biologische Grundlage von Rezidiven): Ein gemeinsames Ziel von beiden Projekten stellt eine (optimierte) Rezidivprädiktion dar. Diesbezüglich wurden separate sowie aufeinander bezogene Datenanalysen durchgeführt. Demnach scheint nach ersten Analysen eine Kombination der Rezidiv-Vorhersage auf der Basis von Prodromen und neuropsychologischen Vulnerabilitätsindikatoren die höchste Vorhersagekraft zu besitzen.
- Mit dem KKS Mainz sowie der dortigen Universitäts-Apotheke, die dankenswerter Weise die Randomisierung und Verblindung der Studienmedikation (Haloperidol / Risperidon vs. Lorazepam) übernahm.
- Mit der Firma Wyeth, die dankenswerter Weise das Frühinterventionsmedikament Lorazepam zur Verfügung stellte.
- Mit den PV1-Projekten 1.1.1 / 1.1.2 / 1.1.3 sowie Projekt 4.5.2, zur koordinierten Erstellung der Prodromerfassungsinstrumente, um einen Vergleich initialer und Rückfallprodrome auf der Basis eines möglichst grossen gemeinsamen Itempools zu ermöglichen. Diese vergleichenden Auswertungen sind in dem Bericht von Projekt 4.5.2 dargestellt
- Mit Projekt 2.2.1.2.2 (Qualitätssicherung in der ambulanten Versorgung): Projekt 2.2.2.2 hat die Erstellung des Prodromerfassungsinstrumentes unterstützt und die dort erhobenen Daten zur rückfallprädiktiven Validität der Prodrome analysiert
- Mit Projekt 4.5.4 (Servicezentrum Biometrie): Da hinsichtlich der Bestimmung der rezidivprädiktiven Validität der Prodrome und anderer Verlaufsdaten das statistische Probleme der Vermischung von abhängigen und unabhängigen Daten auftritt (mehrere Daten zum Prodromverlauf und zur Verschlechterung von einem Patienten) wurde sehr früh und intensiv zusammen mit dem 'Service-Zentrum Biometrie' nach Lösungsmöglichkeiten dieses Problems gesucht. Die hierbei entwickelten Lösungsstrategien (neuronale Netzwerke, Generalized Linear Models, Bootstrap-Verfahren, erweiterte Cox-Regression) wurden in einem Fachzeitschriftenartikel veröffentlicht (s. Seuchter et al. 2004)

II. Eingehende Darstellungen

1. Eingehende Darstellung des erzielten Ergebnisses

Vertraulich

2. Eingehende Darstellung des voraussichtlichen Nutzens, insbesondere der Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans

Der Nutzen der Forschungsergebnisse ist in erster Linie in ihrem Beitrag zur Evidenzbasierung (von Teilaspekten) der entsprechenden Langzeitbehandlungsstrategien zu sehen. Prodrombasierte Frühintervention wird sowohl bei erst- als auch bei mehrfacherkrankten schizophrenen Patienten sowohl unter Erhaltungsmedikation als auch intermittierender Behandlung in gängigen Behandlungsleitlinien als eine Langzeitbehandlungsstrategie zur Rückfallprävention empfohlen (APA 2004, Gaebel et al. 2005). Wie die Übersichtsarbeit von Jorgensen (1998) gezeigt hat, ist die Grundlage hierfür, nämlich die rezidivprädiktive Validität der Prodrome, zu optimieren, möglichst auf der Basis empirischer Befunde. Ein Beitrag dazu können sowohl die hier angestellten und zukünftigen Analysen als auch das Prodromerfassungsinstrument leisten. Ähnliches gilt für die Berücksichtigung und Verwendung weiterer Verlaufparameter sowie deren Integration in einem Gesamtalgorithmus. Der hier verwendete Entscheidungsalgorithmus ist was die Sensitivität betrifft sicher noch optimierbar. allerdings lassen die bisherigen Ergebnisse auch eine gleichzeitige Optimierung der Spezifität erwarten.

3. Eingehende Darstellung des während der Durchführung des Vorhabens dem ZE (Zuwendungsempfänger) bekanntgewordenen Fortschritts auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Wie bereits oben dargestellt, gibt es momentan vielfältige Forschungsbemühungen in Bezug auf die präpsychotische (initiale) prodromale Phase, zur Prodromalsymptomatik vor einem schizophrenen Rezidiv sind dagegen in den letzten Jahren nur wenige Veröffentlichungen erschienen. So konnten Gumley et al. (2003) auch den Nutzen psychologischer Frühintervention bei frühen Anzeichen eines Rückfalles in der Rezidivprophylaxe nachweisen. Van Meijel et al. (2003, 2004, 2006) führen momentan in den Niederlande ein Forschungsprojekt durch, in dem Pflegekräfte in der Erkennung früher Anzeichen eines Rezidivs geschult werden und durch Initiierung einer Frühintervention einen Rückfall abzuwenden. Schließlich konnten Gleeson et al. (2005) bei ersterkrankten schizophrenen Patienten zunächst nur eine unzureichende rezidivprädiktive Validität von Prodromalsymptomen (ESS) auf Grund eines a priori definierten Cut-Offs finden, die sich jedoch in post hoc Analysen deutlich steigern lies.

4. Eingehende Darstellung der erfolgten oder geplanten Veröffentlichungen des Ergebnisses

Das Rational der Ersterkranktenstudie sowie der prodromgestützten Frühinterventionsstrategien wurde in zwei internationalen Fachzeitschriften veröffentlicht (Gaebel et al. 2003; Gaebel et al. 2004), wobei in dem Pharmacopsychiatry-Beitrag von 2003 auch der entwickelte Frühinterventionsalgorithmus der interessierten Fachöffentlichkeit zugänglich gemacht wurde. Zusammen mit der Münsteraner Arbeitsgruppe des Servicezentrums Biometrie (Projekt 4.5.4) wurden die erarbeiteten statistischen Analysestrategien für den sowohl anhängige als auch unabhängige Beobachtungen umfassenden Datensatz veröffentlicht (Seuchter et al. 2004). Erste Ergebnisse zur rezidivprädiktiven Validität der Prodrome und anderer Parameter wurden erst kürzlich zusammen mit der Arbeitsgruppe zu den 'Biologischen Rezidivgrundlagen' (Projekt 2.2.2.2.1) in einer deutschsprachigen Zeitschrift veröffentlicht (Wölwer et al. 2006). Darüber hinaus wurde in einem Buchbeitrag die prodromgestützte Frühinterventionsstrategie beschrieben (Gaebel & Riesbeck 2006). In den nächsten Schritten werden die Ergebnisse zur rezidivprädiktiven Validität der Prodrome der ANI-Studie, die bereits in Manuskriptform zusammengefasst wurden bei einer internationalen Fachzeitschrift eingereicht werden. Ebenfalls in internationalen Fachzeitschriften werden dann die diesbezüglichen Analysen auf der Basis der Ersterkranktendatensatzes eingereicht, die (mögliche) Optimierung durch die Kombination mit den Vulnerabilitätsindikatoren, diverse Analysen zu den postulierten Zusammenhängen des Vulnerabilitäts- (Genetik, NPU, EEG), Stress- (MEL, Expressed Emotions,

Katecholamin-Spiegel) Coping (Fragebogendaten, Schutz durch Medikamente) Modells sowie die Analysen zu Unterschieden der beiden Frühinterventionsmedikamenten,

Projektbezogenen Publikationen:

- Gaebel W, Janssen B, Riesbeck M (2003): Modern Treatment Concepts in Schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 36 [Suppl 3]: 168–175.
- Gaebel W, Möller HJ, Buchkremer G, Ohmann Chr, Riesbeck M, Wölwer W, von Wilmsdorff M, Bottlender R, Klingberg St (2004): Pharmacological long-term treatment strategies in first episode schizophrenia. Study design and preliminary results of an ongoing RCT within the German Research Network on Schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*: 254: 129–140.
- Gaebel W, Riesbeck M (2006): Aktuelle Aspekte der Langzeittherapie bei Schizophrenie. In: Möller H-J, Müller N (Hrsg.): Aktuelle Aspekte der Pathogenese und Therapie der Schizophrenie. Springer-Verlag, Wien.
- Seuchter SA, Eisenacher M, Riesbeck M, Gaebel W, Kopcke W. Methods for predictor analysis of repeated measurements: application to psychiatric data. *Methods Inf Med*. 2004;43(2):184-91.
- Wölwer W, Riesbeck M, Brinkmeyer J, Gaebel W (2006): Prädiktion des Verlaufs schizophrener Ersterkrankungen. *Nervenheilkunde* 2006; 25: 51-57.

Literatur

- American-Psychiatric-Association (APA) Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry*. 2004; 161 (Suppl): 1-56.
- Behrendt B. Meine persönlichen Warnsignale. Tübingen: DGVT-Verlag 2001.
- Gleeson JF, Rawlings D, Jackson HJ, McGorry PD. Early warning signs of relapse following a first episode of psychosis. *Schizophr Res*. 2005; 80:107-111.
- van Meijel B, Kruitwagen C, van der Gaag M, Kahn RS, Grypdonck MH. An intervention study to prevent relapse in patients with schizophrenia. *J Nurs Scholarsh*. 2006;38:42-49.
- van Meijel B, van der Gaag M, Kahn RS, Grypdonck MH. Relapse prevention in patients with schizophrenia: the application of an intervention protocol in nursing practice. *Arch Psychiatr Nurs*. 2003;17:165-172.
- van Meijel B, van der Gaag M, Kahn RS, Grypdonck MH. Recognition of early warning signs in patients with schizophrenia: a review of the literature. *Int J Ment Health Nurs*. 2004, 13:107-16.
- Gumley A, O'Grady M, McNay L, Reilly J, Power K, Norrie J. Early intervention for relapse in schizophrenia: results of a 12-month randomized controlled trial of cognitive behavioural therapy. *Psychol Med*. 2003;33:419-31.
- Birchwood M, Smith J, Macmillan F, Hogg B, Prasad R, Harvey C, Bering S. Predicting relapse in schizophrenia: the development and implementation of an early signs monitoring system using patients and families as observers, a preliminary investigation. *Psychol Med*. 1989; 19:649-56.
- Carpenter, W.T., Buchanan, R.W., Kirkpatrick, B, Breier, A.F. (1999): Diazepam Treatment of Early Signs of Exacerbation in Schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 156, 299-303.
- Chemerinski, E., Ho, B.C., Flaum, M., Arndt, S., Fleming, F., Andreasen, N.C. (2002): Insomnia as a predictor for symptom worsening following antipsychotic withdrawal in schizophrenia. *Compr. Psychiatry*; 43(5): 393-396.
- Fitzgerald, P.B. (2001): The role of early warning symptoms in the detection and prevention of relapse in schizophrenia. *Aust. N-Z J. Psychiatry*; 35(6): 758-764.
- Gaebel W, Falkai P, Weinmann S., Wobrock T: Behandlungsleitlinie Schizophrenie. In: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN; eds.) S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. Darmstadt: Steinkopf Verlag 2005.
- Gaebel W, Frick U, Köpcke W, Linden M, Müller P, Müller-Spahn F, Pietzcker A, Tegeler J. Early Neuroleptic Intervention in Schizophrenia: Are Prodromal Symptoms Valid Predictors of Relapse. *Brit J Psychiatry* 1993; 163 (suppl. 21): 8-12
- Gaebel W, Jänner M, Frommann N, Pietzcker A, Köpcke W, Linden M, Müller P, Müller-Spahn F, Tegeler J. Prodromal States in Schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry* 2000; 41 (Suppl. 1): 76-85.

- Gaebel W, Jänner M, Frommann N, Pietzcker A, Köpcke W, Linden M, Müller P, Müller-Spahn F, Tegeler J. First vs. multiple episode schizophrenia: Two-year outcome of intermittent and maintenance medication strategies. *Schizophr Res.* 2002; 53:145-159.
- Herz M, Melville C. Relapse in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1980; 137: 801-812.
- Herz MI, Lamberti SJ. Prodromal symptoms and relapse prevention in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1995; 21: 541-551.
- Hsiao JK, Bartko JJ, Potter WZ. Diagnosing Diagnosis. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 664-667.
- Jørgensen P. Early signs of psychotic relapse in schizophrenia. *Brit J Psychiatry* 1998; 172: 327-330.
- Klingberg S, Schaub A, Conradt B. *Rezidivprophylaxe bei schizophrenen Störungen.* Weinheim: Beltz Verlag 2003.
- Kane JM. Management strategies for the treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 1999; 60 (Suppl 12):13-17.
- Marder SR, Mintz J, Van Putten T, Lebell M, Wirshing WC, Johnston-Cronk K. Early prediction of relapse in schizophrenia: an application of receiver operating characteristic (ROC) methods. *Psychopharmacol Bull.* 1991; 27:79-82.
- Nuechterlein KH, Dawson ME. A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. *Schizophr Bull* 1984; 10: 300-312.
- Pietzcker A, Gaebel W, Köpcke W, Linden M, Müller P, Müller-Spahn F, Tegeler J. (1993): Intermittent versus maintenance neuroleptic long-term treatment in schizophrenia: 2-year results of a German multicenter study. *J Psychiatr Res.*; 27:321-339.
- Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S, Koreen A, Sheitman B, Chakos M, Mayerhoff D, Lieberman JA. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1999;56:241-247.
- Wunderink L, Nienhuis FJ, Wiersma D, Boonstra TC. Treatment delay, short-term response and outcome of two medication treatment strategies in a first onset schizophrenia study: the MESIFOS RCT. *Schizophr. Bulletin.* 2005; 31: 507.
- Nienhuis FJ, Wunderink L, Wiersma. Feasibility of carrying out maintenance treatment or targeted two medication treatment in first onset schizophrenia: the MESIFOS RCT. *Schizophr. Bulletin.* 2005; 31: 498.
- Zubin, J, Spring, B. Vulnerability: A new view of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology* 1977; 86: 103-126.

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN	-/-	2. Berichtsart Abschlussbericht der zweiten Förderphase
3a. Titel des Berichts Kompetenznetz Schizophrenie Projektnummer und Titel: 2.2.2.2.1 Biologische Grundlagen von Krankheitsrezidiven		
3b. Titel der Publikation <div style="text-align: center;">-/-</div>		
4a. Autoren des Berichts (Name, Vorname(n)) Gaebel, Wolfgang; Wölwer, Wolfgang		5. Abschlussdatum des Vorhabens 31.12.2005
4b. Autoren der Publikation (Name, Vorname(n)) <div style="text-align: center;">-/-</div>		6. Veröffentlichungsdatum <div style="text-align: center;">-/-</div>
		7. Form der Publikation <div style="text-align: center;">-/-</div>
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse) Projektleitung: Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Rheinische Kliniken Düsseldorf Bergische Landstr. 2, D- 40629 Düsseldorf Studienzentren: Klinik für Psychiatrie der Universitäten München, Köln, Bonn, Tübingen, Berlin, Essen, Göttingen, Aachen (bis 06/2002), Mainz (bis 02/2002), Halle (bis 10/2002), Jena, Homburg sowie das Zentralinstitut für Seelische Gesundheit in Mannheim		9. Ber. Nr. Durchführende Institution <div style="text-align: center;">-/-</div>
		10. Förderkennzeichen 01 GI 0232
		11a. Seitenzahl Bericht <div style="text-align: center;">-/-</div>
		11b. Seitenzahl Publikation <div style="text-align: center;">-/-</div>
13. Fördernde Institution (Name, Adresse) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) D-53170 Bonn		12. Literaturangaben <div style="text-align: center;">-/-</div>
		14. Tabellen <div style="text-align: center;">-/-</div>
		15. Abbildungen <div style="text-align: center;">-/-</div>
16. Zusätzliche Angaben <div style="text-align: center;">-/-</div>		
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum) <div style="text-align: center;">-/-</div>		
18. Kurzfassung Zielsetzung: Die Studie ist ein Teil der umfassenden Untersuchung zur Akut- und Langzeitbehandlung erstmals schizophran Erkrankter (Projekte 2.1.2.1 + 2.2.2ff). Auf der Basis des Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Krankheitsmodells der Schizophrenie (VSC-Modell) wurden die VSC-Komponenten im longitudinalen Verlauf der Behandlung erfasst und auf ihren Zusammenhang mit dem Auftreten von Prodromalsymptomatik und Rezidiven überprüft. Methodik: Hauptmesszeitpunkte für eine mehrdimensionale Erfassung des klinischen Status und von Komponenten des VSC-Modells waren eine Baseline-Messung bei stationärer Entlassung (L0) sowie Wiederholungsmessungen nach 1 Jahr einer kombinierten pharmakologischen und psychologischen Langzeitbehandlung (L1). Als Indikatoren der Vulnerabilität, des Stressniveaus und der Bewältigungskompetenz werden neurokognitive, -physiologische und -motorische Funktionen, hirnmorphologische und biochemische Parameter sowie Fragebogenmaße zur Erfassung von Stressbelastung und Coping-Kompetenz erhoben. Ergebnisse: Zu L0 ließen sich die erwarteten neuropsychologischen und neurophysiologischen Beeinträchtigungen bei den n=135 in diese Untersuchungen einbezogenen erstmals schizophran Erkrankten gegenüber einer geschlechts- und altersgematchten Stichprobe von n=50 gesunden Kontrollpersonen nachweisen. Diese Störungen waren im Vergleich zu den Risikopersonen aus Projekt 1.1.1.1 qualitativ ähnlich, jedoch stärker ausgeprägt. Im Verlauf des ersten Jahres der Langzeitbehandlung ergaben sich bei den n=61 Patienten, die zu L1 nachuntersucht werden konnten, zwar leichte Verbesserungen in der kognitiven Leistung, jedoch verblieb in nahezu allen getesteten Bereichen eine bedeutsame Beeinträchtigung gegenüber gesunden Kontrollpersonen. Ein differentieller Therapieeffekt zwischen den verschiedenen Behandlungsbedingungen ließ sich auf die Einzelkomponenten des VSC-Modells nicht entdecken. Bezüglich der prädiktiven Validität für klinische Verschlechterungen erwiesen sich insbesondere Kombinationen aus Stressbewältigungskompetenz und entweder Vulnerabilität oder Stressbelastung aussagekräftig und einer Prädiktion auf Basis von Prodromen oder anderer psychopathologischen Maße zumindest ebenbürtig, meist sogar überlegen. Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse bestätigen die bekannten neurobiologischen Beeinträchtigungen schizophran Kranker sowie die aus dem VSC-Modell abgeleiteten Annahmen einer hohen prädiktiven Validität von VSC-Komponenten. Dies kann als Hinweis auf die Validität des als Krankheitsmodell der Schizophrenie weitgehend anerkannten VSC-Modell interpretiert werden.		
19. Schlagwörter Schizophrenie, Neuropsychologie, Neurophysiologie, Hirnmorphologie, Rezidiv, Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Konzept		
20. Verlag	-/-	21. Preis <div style="text-align: center;">-/-</div>

*) Auf das Förderkennzeichen des BMBF soll auch in der Veröffentlichung hingewiesen werden.

Document Control Sheet

1. ISBN or ISSN	-/-	2. Type of Report	Final Report of the Second Funding Period
3a. Report Title		German Research Network on Schizophrenia	
Project number and title		2.2.2.2.1 Biological Basis of Relapses	
3b. Title of Publication			
-/-			
4a. Author(s) of the Report (Family Name, First Name(s))		5. End of Project	
Gaebel, Wolfgang; Wölwer, Wolfgang		31/12/2005	
4b. Author(s) of the Publication (Family Name, First Name(s))		6. Publication Date	
-/-		-/-	
7. Form of Publication		-/-	
8. Performing Organization(s) (Name, Address)		9. Originator's Report No.	
<p>Leading Center: Department of Psychiatry of the Heinrich-Heine-University Düsseldorf Rheinland State Clinics Düsseldorf Bergische Landstrasse 2 D-40629 Duesseldorf</p> <p>Study Centers: Department of Psychiatry of the Universities Munich, Cologne, Bonn, Tübingen, Berlin, Essen, Göttingen, Aachen (till 06/2002), Mainz (till 02/2002), Halle (till 10/2002), Jena and the Central Institute of Mental Health in Mannheim</p>		-/-	
		10. Reference No.	
		01 GI 0232	
		11a. No. of Pages Report	
11b. No. of Pages Publication		-/-	
12. No. of References		-/-	
13. Sponsoring Agency (Name, Address)		14. No. of Tables	
Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) D-53170 Bonn		-/-	
		15. No. of Figures	
-/-			
16. Supplementary Notes			
-/-			
17. Presented at (Title, Place, Date)			
-/-			
18. Abstract			
<p>Aims: This study is part of the comprehensive study on acute and long-term treatment strategies in first episode patients (projects 2.1.2.1 + 2.2.2ff). Based on the vulnerability-stress-coping model (VSC) of schizophrenia the study aims at a longitudinal assessment of the VSC-components in the course of the treatment and an investigation of the relationship of these components with prodromal symptoms and relapses.</p> <p>Methods: The vulnerability status was assessed by means of neuropsychological and neurophysiological methods at inclusion into the long-term treatment study (L0) and after 1 year of medication and psychological treatment (L1) together with questionnaires to assess stress level and coping competence and biochemical indicators of stress.</p> <p>Results: Current analyses of the data at L0 revealed the expected neuropsychological and neurophysiological impairments in n=135 first episode schizophrenia patients compared to n=50 healthy controls matched for age and gender. These impairments were more pronounced than – but qualitatively comparable to – the impairments found in prodromal subjects (see 1.1.1.1). Although the n=61 patients reassessed at L1 showed some cognitive improvement in the course of the first year of long-term treatment, significant impairments remained in almost all cognitive domains. No differential treatment effect occurred between treatment conditions. Predictive validity concerning poor clinical course (relapse or clinical deterioration) was highest when using a combination of stress reducing coping abilities and either vulnerability or stress indicators. These combinations proved to be at least as predictive as prodromes or other psychopathological variables.</p> <p>Conclusions: The results both confirm the known neurobiological impairments in schizophrenia patients as well as the assumption of a high predictive validity of VSC-components as derived from the VSC-models.</p>			
19. Keywords			
Schizophrenia, Neuropsychology, Neurophysiology, Brain Morphology, Relapse, Vulnerability-Stress-Coping-Model			
20. Publisher		21. Price	
-/-		-/-	

Schlussbericht für den Zeitraum 01.03.2003 – 31.12.2005

Förderkennzeichen: 01 GI 0232

Vorhaben: Kompetenznetz Schizophrenie

Projekt 2.2.2.2.1 Biologische Grundlagen von Krankheitsrezidiven

Leitung: Prof. Dr. W. Gaebel (federführend)
PD Dr. W. Wölwer (stellvertretend)

I. Kurzdarstellungen

1. Aufgabenstellung

Im Rahmen des als Krankheitsmodell schizophrener Erkrankungen weitgehend akzeptierten Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Konzept (VSC-Modell) wird angenommen, daß Rückfälle entweder

- auf eine spezielle Rückfallvulnerabilität einer Subgruppe Schizophrener zurückgehen,
- das Resultat einer belastenden Lebenssituation sind,
- aufgrund des Nachlassens individueller Bewältigungsressourcen für Stresssituationen auftreten oder
- auf einer Kombination dieser Faktoren im Sinne einer variablen Imbalance des VSC-Systems beruhen.

Kontrollierte Längsschnittstudien zur Überprüfung dieser Hypothesen stehen noch weitgehend aus.

Vor diesem Hintergrund sollten im Projekt 2.2.2.2.1 die drei Komponenten des VSC-Modells für eine Charakterisierung des Rückfallrisikos im Langzeitverlauf erfasst und u.a. auf ihren Zusammenhang mit dem Auftreten von Prodromalsymptomatik und Rezidiven überprüft werden.

Die dabei zu untersuchenden Fragestellungen lauteten:

- Wie ist die prädiktive Vorhersagekraft der VSC-Komponenten für das Rezidivrisiko und das klinische Ergebnis nach Beendigung der Langzeitbehandlung
- Welche Veränderbarkeit in den Komponenten des VSC-Modells ergeben sich durch die pharmakologischen und psychologischen Behandlungsstrategien der Hauptstudie 2.2.2ff
- Inwieweit ist das Risikomuster für einen Rückfall (Wiedererkrankung) dem Risikomuster für eine Ersterkrankung vergleichbar. Hierzu sollte in Kooperation mit Projekt 1.1.1.1 ein Vergleich der Ausprägungen von VSC-Indikatoren bei ersterkrankten Patienten mit der bei Risikopersonen vorgenommen werden, die vor ihrer Ersterkrankung im Projekt 1.1.1.1 mit dem gleichen Methodeninventar charakterisiert wurden.

2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde

Das Projekt wurde im Rahmen des Kompetenznetzes Schizophrenie als multizentrische Studie an insgesamt 13 universitären Zentren (Aachen, FU Berlin, Bonn, Düsseldorf, Essen, Göttingen, Halle, Jena, Köln, Mainz, Mannheim, LMU München, Tübingen) durchgeführt.

Die Durchführung des Teilprojekts 2.2.2.2.1 wurde mit einer 0,5 BAT Vc-Stelle für die Sammlung und Analyse von strukturellen MRT-Daten (sMRT) sowie mit je einer studentischen Hilfskraftstelle in den sechs am stärksten rekrutierenden Zentren gefördert. In den letzten 6 Monaten der Projektförderung stand darüber hinaus eine 0,5 BAT IIa-Stelle für die Analyse der EEG-Daten zur Verfügung.

3. Planung und Ablauf des Vorhabens

Die Hauptmesszeitpunkte für eine mehrdimensionale Erfassung des klinischen Status und von Komponenten des VSC-Modells waren eine Baseline-Messung bei stationärer Entlassung/Rekrutierung (L0.00) sowie eine Wiederholungsmessung nach 1 Jahr einer kombinierten pharmakologischen und psychologischen Langzeitbehandlung (L1.00, vor kontrollierter Beendigung der Langzeitbehandlung) und nach 2 Jahren zu Studienende (L2.00). Zusätzlich wurde 8-10 Wochen (L0.08) nach Einschluss in die Langzeitstudie 2.2.2.1, zum Zeitpunkt der Beendigung des Ende des kognitiven Trainingsprogramms im Rahmen von Projekt 2.3.3.3 eine weniger umfangreiche Zwischenmessung vorgenommen. Als Indikatoren der Vulnerabilität, des potentiellen Streßniveaus des Lebensumfeldes bzw. der Streßtoleranz und der Bewältigungskompetenz werden verschiedene neurokognitive, neurophysiologie und neuromotorische Funktionen, hirmorphologische und biochemische Parameter sowie Fragebogenmaße zur Erfassung von Stressbelastung und Coping-Kompetenz erhoben (s.Tab. 1).

Tabelle 1: Messzeitpunkte und abhängige Variablenbereiche

	Akutbehdg. (P 2.1.2.1)		Langzeitbehandlung (P 2.2.2.1)		
	Beginn	Ende	Beginn	1.Jahr	2.Jahr
	A0	L0.00	L0.08	L1.00	L2.00
Neuropsychologie	X	X	X	X	X
EEG*	X	X	---	X	X
Biochemie (HVA, MHPG)		X	X	X	X
Fragebogen zu Stress und Coping-Kompetenz		X	---	X	X
sMRT	einmalig zu A0 oder L0 bei klinischer Indikation				
Genetik	einmalig zu beliebigem Zeitpunkt				

--- = nicht vorgesehen

* = nur Zentren Düsseldorf, München, Köln, Bonn, Tübingen

Erwartet wurde, dass Prodromalsymptomatik mit erhöhter Vulnerabilität und/oder höherer Stressbelastung bzw. geringerer Bewältigungskompetenz einhergeht und diese Kombination (ggf. nur Einzelkomponenten) mit einem höheren Rückfallrisiko (rascheren Rückfall) verbunden sei. Letztlich dienen die erhobenen Indikatoren auch als abhängige Variablen für die Effekte der verschiedenen (insbesondere psychosozialen) Therapiebausteine.

Zur Bestimmung des Vulnerabilitätsstatus wurden weitestgehend die gleichen Methoden verwendet, wie für Projekt 1.1.1.1 im Projektverbund I vorgesehen. Speziell die Erhebung der neuropsychologischen, neuromotorischen und (bei einer Teilgruppe nach Finanzierbarkeit) neuromorphologischen Indikatoren war in beiden Teilprojekten identisch:

- Vulnerabilitätsstatus:
 - Neurokognitive Dysfunktionen: Test Batterie (Zahlen-Symbol-Test, CPT-IP, Zahlenspanne, Buchstaben-/Zahlenspanne, TMT-A/-B, Self Ordered Pointing Task, Wortflüssigkeit, Verb. Lern- /Merkfähigkeits-Test, MWT-B)
 - Neuromotorische Funktionen: Subtle Motor Signs Scale
 - Neuromorphologie: CT, MR-Volumetrie (falls klinisch indiziert)
 - Neurophysiologie: Mismatch-Negativity, Oddball (Single-Trial-Analysen) (nur Zentren Düsseldorf, München, Köln, Bonn)
- Stressbelastung und Coping-Kompetenz
 - Fragebögen (FEF, SBS, SVF, FSKN, MEL)
- Stressreaktivität
- Biochemie: Plasma-HVA, MHPG, 5-HIAA

Auf thematisch eng assoziierte hirnfunktionale Untersuchungen wird unter 2.2.2.2.2 näher eingegangen. Die psychophysiologischen Untersuchungen beinhalteten generell eine Ableitung akustisch evozierter Potentiale wie in Projekt 1.1.1.1 beschrieben, jedoch wurden in einigen speziell ausgerüsteten und interessierten Zentren (z.B. in Düsseldorf) an Teilstichproben zusätzliche Parameter erhoben

(z.B. EKP auf emotionale Gesichter) bzw. zusätzliche topographische Auswertungen der EKP vorgenommen. Zur Erfassung von Stressbelastung und Bewältigungskompetenz wurden schwerpunktmäßig die in Projekt 2.2.2.3 aufgeführten fragebogengestützten Instrumente verwendet. Im Hinblick auf die bereits hervorgehobene Bedeutung der HPA-Achse sollte zudem in monatlichen Abständen eine Bestimmung von Katecholaminen und Serotonin einschließlich der Metabolite HVA, MHPG und 5-HIAA sowie die Berechnung des sog. zentralen dopaminergen Index erfolgen (Beuger et al. 1996, Amin et al. 1995).

Für die Prädiktorfragestellungen wurden korrelative Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Prädiktor-Variablengruppen und Outcome-Maßen (Psychopathologischer Status, Rezidiv) mittels (je nach Skalenniveau auch log-linearer) Regressionsanalysen berechnet. Zur Variablenreduktion wurden funktionsbereichsweises Variablenzusammenfassungen (Indexierungen) vorgenommen.

4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde, insbesondere

- **Angabe bekannter Konstruktionen, Verfahren und Schutzrecht, die für die Durchführung des Vorhabens benutzt wurden,**
- **Angabe der verwendeten Fachliteratur sowie der benutzten Informations- und Dokumentationsdienste**

Bei der Planung des Projektes wurde an die bisherige Literatur zur Behandlung von ersterkrankten Patienten angeknüpft. Eine systematische Literatursuche wurde mit „Pubmed“ durchgeführt. Bei den verwendeten Untersuchungsinstrumenten handelte es sich um etablierte und gut validierte Instrumente, die auch in ähnlichen Untersuchungen eingesetzt wurden.

5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Das Projekt ist ein nicht eigenständiges Teilprojekt der umfassenden Multi-Center-Studie zur Akut- und Langzeitbehandlung ersterkrankter Schizophreniepatienten (Projekte 2.1.2.1 + 2.2.2ff). Daher bestand eine enge Kooperation zwischen den sechs Teilprojekten dieser Studie, die auf die gleichen Patienten rekurrierten. Daneben bestand eine enge Kooperation mit den Projekten 1.1.1.1 und 2.3.3, in denen auf der Basis einer Konsensusentscheidung die gleichen Methoden an Prodromalpersonen bzw. Multiepisoden-Patienten eingesetzt wurden. Das Teilprojekt mit seinen bis zu 13 partizipierenden Zentren unterstreicht die erfolgreiche Kooperation und Vernetzung vieler Zentren mit den Vorteilen einer Ressourcenoptimierung, Stichprobenerhöhung und damit Steigerung der Validität von Aussagen.

II. Eingehende Darstellungen

1. Eingehende Darstellung des erzielten Ergebnisses

In der multizentrischen klinischen Langzeitstudie (Projekt 2.2.2 ff) im Kompetenznetz Schizophrenie wird an ersterkrankten schizophrener Patienten im ersten Jahr die hypothetisierte rezidivprophylaktische Überlegenheit der Dauermedikation mit einem Atypikum (Risperidon) gegenüber einem niedrig-dosierten Typikum (Haloperidol) randomisiert und doppelblind geprüft. An den 13 beteiligten Zentren wurden ca. 1400 Patienten gescreent, von denen nach erfolgter Akutbehandlung 174 in die Langzeitstudie eingeschlossen werden konnten. Zu Beginn der Langzeitbehandlung war (im Mittel) noch leichte bis moderate (Positiv-) Symptomatik zu beobachten, die gegen Ende des ersten Behandlungsjahres nahezu vollständig remittierte. Unter Studienmedikation war im 1. Behandlungsjahr kein Rezidiv (nach den vorab definierten Kriterien) zu beobachten; klinisch bedeutsame Verschlechterungen waren ebenfalls eher selten. Trotz guter Compliance- und niedrigen Nebenwirkungs-Ratings lag die Drop-

Out-Rate bei über 60%. Bei Einschluss in die Studie konnte bei fast allen Patienten die angesetzten Untersuchungen durchgeführt werden. Aufgrund der hohen Drop-Out-Rate liegt für die Folgeuntersuchungen, insbesondere L1.00 und L2.00 nur eine begrenzte Anzahl von Messungen vor (vgl. Tab. 2).

Tabelle 2: MESSZEITPUNKTE

	A0	A1 / L0	L0.08	L1	L2
Klinisch untersuchte Pat.	255	174	149	86	46
Neuropsychologie	143	150	94	73	32
EEG*	73	102	---	46	22
Biochemie (HVA, MHPG)		172	142	70	25
Fragebogen zu Stress und Coping-Kompetenz		123	---	38	22
sMRT			75		
Genetik			165		

--- = nicht vorgesehen

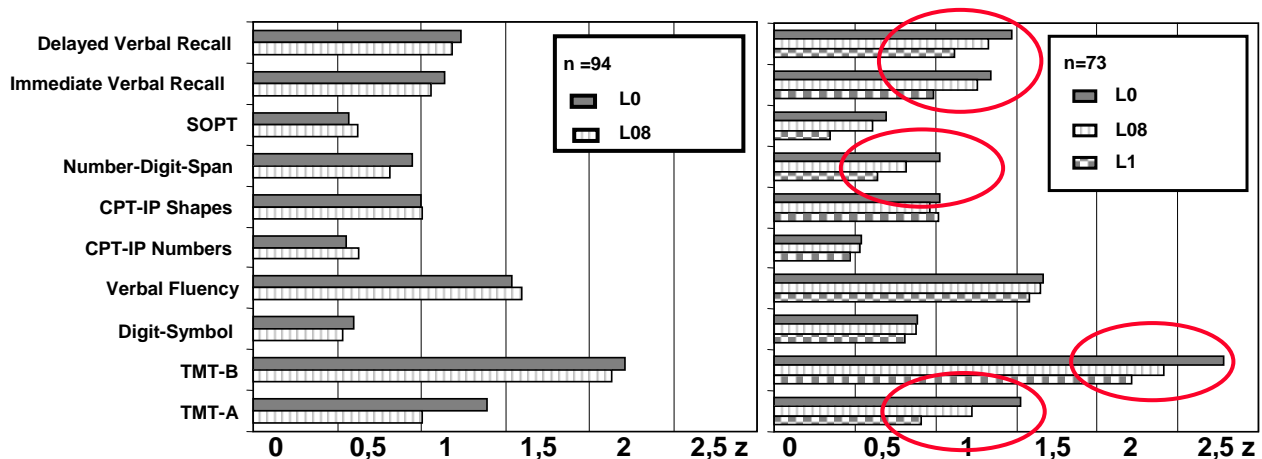
* = nur Zentren Düsseldorf, München, Köln, Bonn, Tübingen

Von den 174 Patienten wurden 75 in die Behandlungsgruppe mit Haloperidol und 82 in die Behandlungsgruppe mit Risperidon randomisiert, 18 Patienten konnten nur in die Psychotherapiestudie eingeschlossen werden. Ein Vergleich hinsichtlich der Baseline-Parameter (Alter, Geschlecht, psychopathologische Symptomatik bei Aufnahme) zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Projekte 2.2.2ff + 2.2.2.3).

Die neuropsychologischen Variablen wurden bei 150 erkrankten Patienten zum Zeitpunkt L0.00 erhoben. Im Vergleich mit 50 gesunden Kontrollen, die in Bezug auf Alter, Geschlecht und IQ parallelisiert waren, wiesen Patienten deutliche Defizite bei allen Testverfahren auf. Das Profil kognitiver Beeinträchtigungen bei erkrankten Schizophreniepatienten war qualitativ vergleichbar, quantitativ jedoch deutlich geringer ausgeprägt als bei Multi-episoden-Patienten (Daten aus KNS-Projekt 2.3.3, Projektleiter: W. Wölwer, Düsseldorf), insbesondere in Bereichen, die kognitive Flexibilität und/oder selektive Aufmerksamkeit erfordern. Die Störungen der erkrankten Patienten waren im Vergleich zu den Risikopersonen aus Projekt 1.1.1.1 qualitativ ähnlich, jedoch stärker ausgeprägt (Daten aus KNS-Projekt 1.1.1.1, Projektleiter: M. Wagner, Bonn).

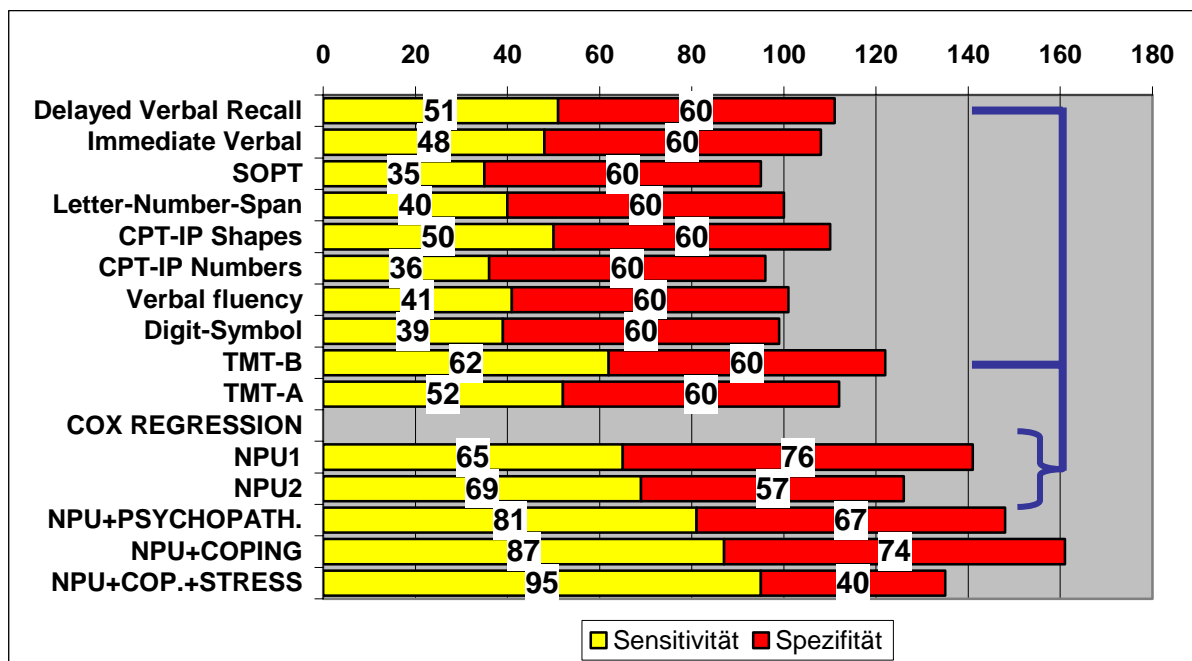
Im Verlauf des ersten Jahres der Langzeitbehandlung ergaben sich bei den n=73 Patienten, die zu L1 nachuntersucht werden konnten, zwar leichte Verbesserungen in der kognitiven Leistung, jedoch verblieb in nahezu allen getesteten Bereichen eine bedeutsame Beeinträchtigung gegenüber gesunden Kontrollpersonen (Abb. 1). Die deutlichsten Verbesserungen konnten beim Zahlen-Symbol-Test, beim Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, beim TMT-A und TMT-B beobachtet werden. Die zu L0 erhobene neuropsychologische Testleistung erwies sich als korrelativ relativ unabhängig von den Psycho-pathologischen Parametern. Nur beim Buchstaben-Zahlen-Test und beim TMT-B konnte eine signifikante Korrelationen in Beziehung zur PANSS Negativ-Skala (BZT $r=-0,31$; TMT-B $r=0,30$) und zur Schweregrad der Erkrankung (TMT-B $r=0,31$) beobachtet werden. Erste Vergleichen zwischen den verschiedenen Behandlungsbedingungen ließen keinen differentiellen Therapieeffekt in den Einzelkomponenten des VSC-Modells entdecken.

Abbildung 1: Neurokognitive Leistungen im Verlauf (z-transformiert) bei erstmals schizophran erkrankten Patienten im Vergleich zu parallelisierten gesunden Kontrollpersonen (z=0).



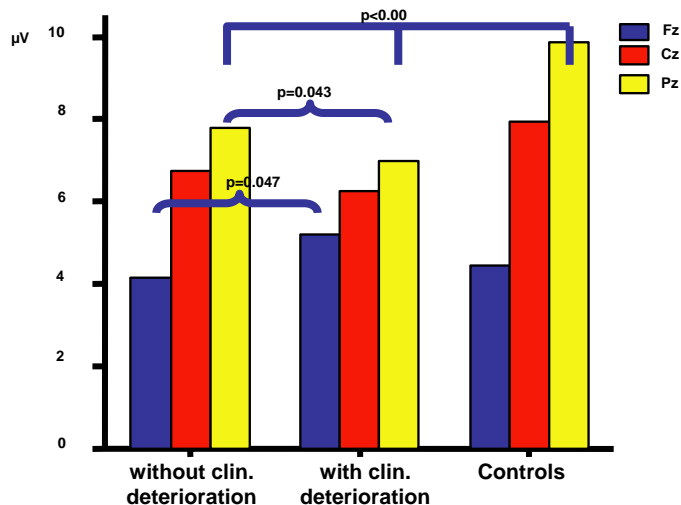
Die zu L0 erhobene neuropsychologische Testleistung erwies sich als korrelativ unabhängig von Prodromalsymptomen und bezüglich der prädiktiven Validität für den klinischen Verlauf als vergleichbar mit den 14-tägig erhobenen Prodromen. Letztere konnten jedoch neben dem Risiko einer klinischen Verschlechterung auch dessen Zeitpunkt valide vorhersagen. Bei den neuropsychologischen Maßen zeigten sich insbesondere frontallirnassoziierte Leistungen als prädiktiv. Die zu L0 erhobene neuropsychologische Testleistung konnte das Risiko einer klinischen Verschlechterung valide vorhersagen (Sensitivität =0.69; Spezifität 0.57 bzw. 0.65/0.76). Durch die gemeinsame Nutzung neuropsychologischer und psychopathologischer Indikatoren (PANSS) konnte die Sensitivität (0,81) und die Spezifität (0.67) der Vorhersage gesteigert werden. Die Annahme, dass ein höheres Rückfallrisiko (rascherer Rückfall) mit erhöhter Vulnerabilität und/oder höherer Stressbelastung bzw. geringerer Bewältigungskompetenz einhergeht und diese Kombination (ggf. nur Einzelkomponenten) mit einem erhöhten Rückfallrisiko verbunden sei, konnte bestätigt werden. Patienten mit erhöhter Stressbelastung (MEL) und geringer Stressbewältigungskompetenz (SVF Herunterspielen) wiesen ein deutlich erhöhtes Rückfallrisiko und verstärkter Neurokognitive Dysfunktionen beim Zahlen-Symbol-Test, beim Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest und beim TMT-B zum Zeitpunkt L0.00 auf. In Verbindung mit der Stressbewältigungskompetenz wurde eine Sensitivität vor 0.87 bei einer Spezifität von 0,74 erreicht, unter Einbeziehung der maximalen Stressbelastung (MEL) eine Sensitivität vor 0.95 bei einer Spezifität von 0,40 (vergl.: Abb. 2). Medikationseffekte wurden nicht beobachtet.

Abbildung 2.: Sensitivitäten und Spezifitäten der neuropsychologische Testleistung ohne und mit Einbeziehung von Psychopathologischen Parametern (PANSS), Coping und Stress



Auch im Bereich der Neurophysiologie zeigten erkrankte Patienten gegenüber gesunden Kontrollen auffällige Befunde. Die P300-Amplituden unter Verwendung einer auditorischen Oddball-Aufgabe waren bei den schizophrenen Patienten verglichen mit den Kontrollpersonen signifikant verringert mit einer zusätzlichen Akzentuierung der Reduktion der posterioren Elektroden. N100 und P300-Latenzen unterschieden sich nicht zwischen den beiden Gruppen. Signifikante Differenzen zwischen den Wiederholungsmessungen bei den Patienten (L0.00 vs. L1.00) wurden nicht beobachtet. Nur bei Einschluss in die Akutstudie war eine signifikant erhöhte P300 Amplitude in den frontalen Arealen zu beobachten (A0 vs. L1.00). Die frontalen P300-Amplituden korrelierten negativ mit dem Ausmaß der Positivsymptomatik (PANSS) und den verbalen Gedächtnisdefiziten. Patienten mit einer späteren klinischen Verschlechterung wiesen eine verlängerte P300 Latenz zum Zeitpunkt L0.00 auf, die primär in den frontalen, temporalen sowie occipito-parietalen Arealen zu beobachten war. Die zu L0 erhobene P300-Amplitude konnte das Risiko einer klinischen Verschlechterung valide vorhersagen (Sensitivität =0.77; Spezifität 0.71). Patienten mit einer klinischen Verschlechterung wiesen eine verringerte Amplitude in den parietalen und eine erhöht in den frontalen Arealen auf. Aufgrund der relativ geringen Fallzahl, bleibt jedoch abzuwarten, ob sich dieses Ergebnis in anderen Studien replizieren lässt (verl. Abb. 3).

Abbildung 3.: P300 Amplituden bei Patienten mit und ohne klinische Verschlechterung und gesunden Kontrollpersonen (n=40)



Unter Verwendung einer Anti- und Prosakkaden-Aufgabe wurde die elektro-physiologischen Parameter abgeleitet. Die Vorbereitung von Prosakkaden war charakterisiert durch occipito-parietale und temporale Aktivität kontralateral zum präsentierten Stimulus und durch präfrontale Aktivität die anatomisch mit dem rechten supplementären Augenfeldern korrespondierte. Bei der Vorbereitung von Antisakkaden fanden wir occipito-parietale und frontotemporale Aktivität kontralateral zum präsentierten Stimulus. Signifikante Gruppenunterschiede traten schon bei den frühen Komponenten auf (70 msec. 120 msec.). Die occipito-parietale und frontotemporale Aktivität primär bei den Anti-

sakkaden merklich kleiner bei den schizophrenen Patienten im Vergleich sich mit den Kontrollpersonen. Die vorliegenden Ergebnisse weisen darauf hin, dass frühe Störungen visuellen Informationsverarbeitungsprozesse und deren EEG-Korrelate bereits bei dem ersten Auftreten akuter schizophrener Symptomatik vorhanden sind. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob diese Befundkonstellation zur Entwicklung einer verbesserten Prädiktion schizophrener Ersterkrankungen dienen kann.

Eine verringerte Mismatch Negativity (MMN) bei den erkrankten Patienten war zu beobachten bei den gegenüber den Standardtönen verkürzten Tönen und bei Tönen, die sich in der Tonhöhe von Standards unterschieden. Dieser Unterschied war bei stabil über die Messzeitpunkte.

In einer Zusatzuntersuchung wurde geprüft, ob Störungen der mimische Affektdekodierung bereits bei Patienten mit schizophrenen Ersterkrankungen nachgewiesen werden können. Die mimische Affekterkennung ist bei vielen schizophrenen Patienten gestört, was in zahlreichen Untersuchungen gezeigt werden konnte. Hierbei handelt es sich vermutlich um ein Trait-Merkmal der Erkrankung. Die Patienten zeigten eine signifikant schlechtere mimische Affekterkennung als die Kontrollgruppe. Die Patienten erzielten bei 70,00% ($\pm 8,63$) der präsentierten Stimuli eine korrekte Affekterkennung. Bei den gesunden Probanden fand sich eine korrekte Affekterkennung bei 83,33% ($\pm 7,14$) der gezeigten Gesichter. Die Schwere der Affekterkennungsstörung in der Patientengruppe korrelierte positiv mit dem Ausmaß der Prodromalsymptomatik. Des Weiteren war die ERP-Amplitude um 170 und um 240 msec nach Stimulusonset bei den Prodromalpatienten deutlich reduziert, wobei die Amplitude jeweils mit der Affekterkennungsleistung assoziiert war.

2. Eingehende Darstellung des voraussichtlichen Nutzens, insbesondere der Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans

Vorläufige Ergebnisse des Projektes konnten bisher schon auf nationalen und internationalen Kongressen vorgestellt werden.

Die dargestellten Ergebnisse werden in das Transfermodul zur Optimierung der Akut- und Langzeittherapie erkrankter schizophrener Patienten einfließen, welches derzeit zusammen mit den Universitätskliniken Düsseldorf, Köln und Tübingen erarbeitet wird.

Veröffentlichungen in Fachzeitschriften und weitere Vorträge sind geplant.

3. Eingehende Darstellung des während der Durchführung des Vorhabens dem ZE (Zuwendungsempfänger) bekannt gewordenen Fortschritts auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Forschungsergebnisse anderer Arbeitsgruppen, die für eine Neukonzeption des Teilprojekts erforderlich machen würden, haben sich nicht ergeben.

Neue Ergebnisse neurobiologischer Untersuchungen an ersterkrankten Schizophrenen finden sich natürlich auch weiterhin regelmäßig in der Literatur, ohne dass jedoch bislang Antworten auf die durch das vorliegende Teilprojekt zu untersuchenden Fragen vorgelegt worden wären.

4. Eingehende Darstellung der erfolgten oder geplanten Veröffentlichungen des Ergebnisses

Da die Auswertung der Untersuchung noch nicht abgeschlossen ist, wurden bislang keine Originalarbeiten mit Vorhabensergebnissen in internationalen Fachzeitschriften publiziert. Eine erste deutschsprachige Überblickspublikation wurde jedoch kürzlich publiziert:

Wölwer, W., Riesbeck, M., Brinkmeyer, J., Gaebel, W. (2006) Prädiktion des Verlaufs schizophrener Ersterkrankungen. *Nervenheilkunde* 25, 51-56.

Darüber hinaus sind Zwischenergebnisse vielfach auf nationalen und internationalen Kongressen vorgetragen worden:

Wölwer W. & Gaebel W. Biological basis of reexacerbation in first episode schizophrenics. European Congress of Biological Psychiatry, Kopenhagen (DK), 13.6.2002.
Abstract in: World J Biol Psychiatry 3 (S1), 5-6 .

Wölwer W., Brinkmeyer J., Falkai P., Frommann I., Klimke A., Pukrop R., Streit M., Wagner M. & Gaebel W. Biologische Grundlagen des Rückfallrisikos ersterkrankter schizophrener Patienten. 8. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Biologische Psychiatrie (DGBP), Düsseldorf, 11.10.2002.
Abstract in: Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 252, 12.

Wölwer W., Burtscheidt W., & Gaebel W. Verlaufsprädiktoren in der ambulanten Rückfallprophylaxe bei Alkoholabhängigen. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Berlin, 20.11.2003.
Abstract in: Nervenarzt 74[S2], S253.

Wölwer, W., Neurokognitive Rückfallprädiktoren nach Erstmanifestation. 6. Drei-Länder-Symposium für Biologische Psychiatrie, Bern (CH), 22.10.2004.

Wölwer W. & Gaebel W. Biological correlates of prodromal symptoms. International Congress of Biological Psychiatry, Sydney (AUS), 10.2.2004.
Abstract in: World J Biol Psychiatry 5[Suppl. 1], 12.

Gaebel W, Wölwer W, Riesbeck M. Vorboten des ersten Rezidivs. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Berlin, 25.11.2004.
Abstract in: Nervenarzt 75 S2, S42.

Gaebel W, Wölwer W, Riesbeck M. v. Wilmsdorff M. Medikation und Rückfallprädiktion in der Langzeitbehandlung. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Berlin, 25.11.2004.
Abstract in: Nervenarzt 75 S2, S62.

Brinkmeyer J, Wölwer W, Frommann I, Plitzko E, Brockhaus-Dumke A, Wagner M, Ruhmann S, Bottlender R, Möller, HJ, Gaebel W. Zeitverlauf und Quellen kortikaler Aktivität vor Pro- und Antisakkaden bei akuten ersterkrankten Schizophreniepatienten und gesunden Kontrollen. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Berlin, 25.11.2004.
Abstract in: Nervenarzt 75 S2, S61.

Brinkmeyer J, Frommann I, Pitzko E, Brockhaus-Dumke A, Wagner M, Ruhrmann S, Bottlender R, Wölwer W, Möller, HJ, Gaebel W. Neurophysiologische Korrelate der Störung auditorischer Informationsverarbeitungsprozesse bei ersterkrankten manifesten Schizophreniepatienten – Erste Ergebnisse einer Verlaufsuntersuchung. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Berlin , 26.11.2004.

Abstract in: Nervenarzt 75 S2, S76.

Brinkmeyer J, Wölwer W, Wagner M, Ruhrmann S, Streit M, Gaebel W. Affekterkennung und EEG Brain Mapping bei Patienten mit schizophrener Ersterkrankung. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Berlin , 27.11.2004.

Abstract in: Nervenarzt 75 S2, S99.

Wölwer, W. & Gaebel, W., Neuropsychological correlates of prodromal symptoms in first episode schizophrenia. 13th Congress of the Association of European Psychiatrist (AEP), München. 5.4.2005

Abstract in: World J Biol Psychiatry 5[Suppl. 1], 12.

Wölwer, W. & Gaebel, W., Do neurocognitive deficits predict course of illness in schizophrenia? 8th World Congress of Biological Psychiatry, Wien (AU). 30.06.2005.

Abstract in: World J Biol Psychiatry 6 [Suppl. 1] 149.

Brinkmeyer, J., Wölwer, W., Wagner, M., Ruhrmann, S., Gaebel, W. Affekterkennung und EEG Brain Mapping bei Patienten mit schizophrener Ersterkrankung und Patienten in Prodromalstadien schizophrener Ersterkrankungen. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) , Berlin. 23.11.2005.

Abstract in: Nervenarzt 76 (S1), S8.

Brinkmeyer, J., Frommann, I., Pitzko, E., Brockhaus-Dumke, A., Wagner, M., Ruhrmann, S., Bottlender, R., Möller, H. J., Wölwer, W., Gaebel, W. Neurophysiologische Korrelate der Störung auditorischer Informationsverarbeitungsprozesse bei akut ersterkrankten Schizophreniepatienten - erste Ergebnisse einer Verlaufsuntersuchung. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Berlin, 24.11.2005.

Abstract in: Nervenarzt 76 (S1), S14-15.

Wölwer, W., Gaebel, W. (2006). Prediction of relapse in first episode schizophrenia. 14th Congress of the Association of European Psychiatrist (AEP), Nizza (F). 06.03.2006.

Abstract in: European Psychiatry 21:S25.

Für folgende Themen sind Originalarbeiten geplant oder bereits in Vorbereitung:

- Prädiktion des Verlaufs schizophrener Ersterkrankungen. (Gaebel/Riesbeck/Wölwer et al.)
- Verlauf und medikamentöse Beeinflussung kognitiver Beeinträchtigungen bei erstmals schizophrenerkrankten Patienten (Wölwer/Gaebel/Brinkmeyer et al.)
- P300 bei erstmals schizophrenerkrankten Patienten (Brinkmeyer et al.)
- Mismatch Negativity bei erstmals schizophrenerkrankten Patienten (Brinkmeyer et al.)
- Mimische Affekterkennung bei erstmals schizophrenerkrankten (Wölwer/Brinkmeyer et al.)

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN	-/-	2. Berichtsart Abschlussbericht der zweiten Förderphase
3a. Titel des Berichts Projektnummer und Titel	Kompetenznetz Schizophrenie 2.2.2.2.2 Hirnfunktionale Indikatoren des Rezidivrisikos	
3b. Titel der Publikation	-/-	
4a. Autoren des Berichts (Name, Vorname(n)) Schneider, Frank; Kircher, Tilo; Klein, Martina; Thienel, Renate	5. Abschlussdatum des Vorhabens 31.12.2005	
4b. Autoren der Publikation (Name, Vorname(n))	6. Veröffentlichungsdatum -/-	
	7. Form der Publikation -/-	
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse) Klinik für Psychiatrie der Universität Aachen, Pauwelstr. 30, D-52074 Aachen Klinik für Psychiatrie der Universität Düsseldorf, Rheinische Kliniken Düsseldorf, Bergische Landstr. 2, D-40629 Düsseldorf Klinik für Psychiatrie der Universität Köln, Kerpener Str. 62, D-50924 Köln Klinik für Psychiatrie der Universität Bonn, Sigmund-Freud-Str. 35, D-53105 Bonn Klinik für Psychiatrie der Universität Jena, Philosophenweg 3, D-07743 Jena Klinik für Psychiatrie der LMU München, Nußbaumstr. 7, D-80336 München Klinik für Psychiatrie der Universität Essen, Virchowstr. 174, 45147 Essen Klinik für Psychiatrie der Universität Mainz, Untere Zahlbachstr. 8, D-55131 Mainz Klinik für Psychiatrie der Universität Tübingen, Osianderstr. 22, D-72076 Tübingen Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, J5, D-68159 Mannheim Forschungszentrum Jülich D-52428 Jülich	9. Ber. Nr. Durchführende Institution -/-	
	10. Förderkennzeichen *) 01 GI 0232	
	11a. Seitenzahl Bericht -/-	
	11b. Seitenzahl Publikation -/-	
	12. Literaturangaben -/-	
13. Fördernde Institution (Name, Adresse) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) D-53170 Bonn	14. Tabellen -/-	
	15. Abbildungen -/-	
	16. Zusätzliche Angaben -/-	
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum) Schizophrenia Research (in Revision)		
18. Kurzfassung Kognitive Beeinträchtigungen schizophrener Patienten sind kennzeichnend für das Krankheitsbild und wurden vielfach untersucht. Kaum erforscht ist dagegen bislang der Einfluss therapeutischer Interventionen auf die bei schizophrenen Patienten nachgewiesenen dysfunktionalen Aktivierungsmuster bei Arbeitsgedächtnisanforderungen. Aus diesem Grund besteht das Ziel dieser Multi-Center fMRI Studie darin, zerebrale Auffälligkeiten ersterkrankter schizophrener Patienten bei kognitiven Anforderungen aufzuzeigen und anschließend im Längsschnitt unter Einfluss einer standardisierten Pharmakotherapie zu beobachten. An neun deutschen Zentren wird daher ein für die Pathophysiologie schizophrener Erkrankungen relevantes fMRT-Paradigma (modifizierter Continuous Performance Test, CPT) nach einheitlichen Standards durchgeführt. Darüber hinaus kommt jeweils ein zentrenspezifisches Paradigma zum Einsatz. In dem Teilprojekt sind 80 Patienten und 80 gematchte gesunde Kontrollprobanden untersucht worden. Im hirnfunktionellen Aktivierungsmuster zeichnen sich Unterschiede zwischen Patienten und Gesunden ab: Bei reinen Arbeitsgedächtnisanforderungen weisen ersterkrankte schizophrene Patienten Hypoaktivitäten im präfrontalen Kortex, im okzipitalen und temporalen Kortex sowie im cingulären Kortex auf. Gleichzeitig ist ihr Aktivitätsmuster aber auch durch Hyperaktivitäten gegenüber gesunden Probanden im parietalen Kortex, im Gyrus postcentralis, im Präkuneus und in mehr posterioren frontalen Arealen gekennzeichnet. Wiederholten Messungen nach einem halben bzw. einem Jahr standardisierter Therapie zeigen bei den ersten mehrfach untersuchten Probanden, dass es sich dabei um State-Merkmale handelt, die sich infolge einer effektiven Therapie beeinflussen lassen. In der letzten Förderperiode wurden die individuellen funktionellen Daten der verschiedenen Messzeitpunkte mit Daten über psychopathologische Zustand und neuropsychologische Leistungsfähigkeit korreliert, so dass Aussagen über die prädiktive Valenz zerebraler Auffälligkeiten zu Beginn der Erkrankung möglich werden können.		
19. Schlagwörter Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, Multi-Center-fMRT, ersterkrankte schizophrene Patienten, Langzeitverlauf		
20. Verlag	-/-	21. Preis -/-

*) Auf das Förderkennzeichen des BMBF soll auch in der Veröffentlichung hingewiesen werden.

Document Control Sheet

1. ISBN or ISSN	-/-	2. Type of Report	Final Report of the Second Funding Period
3a. Report Title		German Research Network on Schizophrenia	
Project number and title		2.2.2.2.2 Functional Cerebral Indicators of Relapse	
3b. Title of Publication			
-/-			
4a. Author(s) of the Report (Family Name, First Name(s))		5. End of Project	
Schneider, Frank; Kircher, Tilo; Klein, Martina; Thienel, Renate		31/12/2005	
4b. Author(s) of the Publication (Family Name, First Name(s))		6. Publication Date	
		7. Form of Publication	
8. Performing Organization(s) (Name, Address)		9. Originator's Report No.	
Department of Psychiatry University of Aachen, Pauwelstr. 30, D-52074 Aachen Department of Psychiatry University of Düsseldorf, Bergische Landstr. 2, D-40629 Düsseldorf Department of Psychiatry University of Cologne, Kerpener Str. 62, D-50924 Cologne Department of Psychiatry University of Bonn, Sigmund-Freud-Str. 35, D-53105 Bonn Department of Psychiatry University of Jena, Philosophenweg 3, D-07743 Jena Department of Psychiatry, LMU Munich, Nussbaumstr. 7, D-80336 Munich Department of Psychiatry University of Essen, Virchowstr. 174, D-45147 Essen Department of Psychiatry University of Mainz, Untere Zahlbachstr. 8, D-55131 Mainz Department of Psychiatry University of Tübingen, Osianderstr. 22, D-72076 Tübingen Central Institute of Mental Health, J5, D-68159 Mannheim Research Center Jülich, D-52428 Jülich		10. Reference No.	
		01 GI 0232	
		11a. No. of Pages Report	
		11b. No. of Pages Publication	
		12. No. of References	
13. Sponsoring Agency (Name, Address)		14. No. of Tables	
Federal Ministry of Education and Research (FMER) D-53170 Bonn		15. No. of Figures	
16. Supplementary Notes			
-/-			
17. Presented at (Title, Place, Date)			
Schizophrenia Research (in revision)			
18. Abstract			
<p>Schizophrenia patients are characterised by diverse cognitive impairments of which working memory dysfunctions are of special relevance with respect to their detrimental influence on effective coordination and adaptation to environmental requirements. The German competence network of schizophrenia offers the unique possibility of examining working memory dysfunctions in a large sample of first-episode schizophrenia patients by means of functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI). The aim of this multi-centre project is to determine cerebral dysfunctions in patients at the onset of schizophrenia. Spanning 9 network centres all subjects performed an n-back task of the Continuous Performance Test (CPT), including demands on attention and working memory. Quality-control was carried out using phantom measurements and movement quantification. Patients were recruited at the departments of Psychiatry at the Universities of Bonn, Cologne, Aachen/Düsseldorf/Jülich, Essen, Jena, Mainz, Munich, Tübingen as well as the Central Institute of Mental Health in Mannheim starting in January 2001. 80 first-episode schizophrenia patients and 80 matched healthy controls have been investigated. BOLD effect was measured with fMRI and behavioural responses during scanning were assessed and correlated with the BOLD response. Results point to hypo- and hyperactivations during attentional as well as working memory demands. Attentional demands are mainly characterised by hypoactivations in parietal areas and hyperactivations in prefrontal, temporal, cingulate and occipital regions, despite a matched performance between patients and controls. During higher working memory demands this prefrontal-temporal-cingulate network was hypoactivated paralleled by poorer behavioural performance while parietal and more posterior frontal regions reveal hyperactivations in schizophrenia patients. The brain activation pattern of first-episode schizophrenia patients indicates an imbalanced system already during low level task demands which is observable at very early stages of the disease hence pointing to trait characteristics. Factors indicating neuronal plasticity and reorganization emerged during long-term observations. Brain dysfunctions can be successfully reduced with the use of standardized pharmacological interventions in different regions during cognitive processing. However, some long-lasting dysfunction appearing early in the illness course may represent trait markers. In view of observed improvements in behavioral performance but also in the corresponding associated brain networks following different interventions, the brain demonstrates impressive plasticity.</p>			
19. Keywords			
attention, working memory, multi-center-fmri, first-episode schizophrenia patients, repeated measurements			
20. Publisher		21. Price	
-/-		-/-	

Schlussbericht für den Zeitraum 01.03.2003 – 31.12.2005

Förderkennzeichen: 01 GI 0232

Vorhaben: Kompetenznetz Schizophrenie

Projekt: 2.2.2.2.2 Hirnfunktionale Indikatoren des Rezidivrisikos

Leitung: Prof. Dr. Dr. F. Schneider, Prof. Dr. H. Sauer, Prof. Dr. Dr. A. Henn

I. Kurzdarstellungen

1. Aufgabenstellung

Mit Hilfe des Teilprojektes 2.2.2.2.2 „Hirnfunktionale Indikatoren des Rezidivrisikos“ sollten neurophysiologische Auffälligkeiten der initialen Episode identifiziert und mit dem Krankheitsverlauf und biologischen Markern wie genetischem Risiko in Beziehung gesetzt werden. Dies wird für die klinische Praxis zunehmend eine individuelle Verlaufs- und Rückfallprävention ermöglichen.

2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde

Die Schizophrenie ist eine Erkrankung von hoher medizinischer und sozioökonomischer Relevanz. Sie zählt weltweit zu den zehn Krankheiten mit dem höchsten Verlust verlorener Lebensjahre. Die Krankheitsursache ist pluridimensional: genetische, intratuterine, perinatale und soziale Faktoren wirken ineinander.

Kaum erforscht ist bislang der Einfluss therapeutischer Interventionen auf die bei schizophrenen Patienten nachgewiesenen dysfunktionalen Aktivierungsmuster bei Arbeitsgedächtnisanforderungen. Das Ziel dieser Multi-Center fMRI Studie besteht daher darin, diese zerebralen Auffälligkeiten aufzuzeigen und anschließend im Längsschnitt unter Einfluss einer standardisierten Pharmakotherapie zu beobachten.

3. Planung und Ablauf des Vorhabens

Die Untersuchungen wurden an neun Zentren mit Patienten aus den Teilprojekten 2.1.2.1 und 2.2.2ff nach einheitlichen Standards durchgeführt. Der CPT (Continuous Performance Test) wurde als gemeinsames Paradigma zur funktionell kernspintomographischen Untersuchung kognitiver Parameter gewählt, da schizophrene Patienten bei diesen Anforderungen wiederholt Schwierigkeiten aufwiesen. Die funktionellen Hirndaten wurden zunächst in den akquirierenden Zentren statistisch ausgewertet. Diese Auswertung wurde zugunsten einer skriptbasierten, in Aachen/Düsseldorf/Jülich lokalisierten Auswertung ersetzt. Hier wird die Qualität der erhobenen Daten anhand der Auswertung überprüft und an die einzelnen Zentren rückgemeldet. Zudem wurden zentrenspezifische Paradigmen mit Relevanz für die Pathophysiologie der Schizophrenie durchgeführt.

Eine Qualitätssicherung erfolgte ebenfalls im Rahmen des Projektes: Zu diesem Zweck wurde von Dr. Stöcker, Diplom-Physiker, ein Modell zur Qualitätssicherung entwickelt, mit dessen Hilfe die in jedem Zentrum zu jedem Meßtag erhobenen Phantomdatensätze (Siemens Standardphantom) sowie die funktionellen in vivo Datensätze der Patienten und gesunden Kontrollprobanden analysiert wurden. Scanner-spezifische Abweichungen von den Normwerten hatten einen Ausschluss der Datensätze zur Folge.

4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde, insbesondere

- Angabe bekannter Konstruktionen, Verfahren und Schutzrecht, die für die Durchführung des Vorhabens benutzt wurden,
 - Angabe der verwendeten Fachliteratur sowie der benutzten Informations- und Dokumentationsdienste
-

Als methodische Grundlage für das Teilprojekt 2.2.2.2.2 diente die funktionelle Kernspintomographie, die es mittels nicht-invasiver Methoden ermöglicht, bei gesunden Probanden und psychiatrischen Patienten hirnfunktionelle Auffälligkeiten zu erfassen. Als neuropsychologisches Testverfahren diente der CPT, mit welchem zu Projektbeginn bereits Dysfunktionen bei schizophrenen Patienten nachgewiesen worden waren. Dies erfolgte in Anlehnung an international hochrangig publizierte Fachliteratur.

5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Die Koordination mit anderen Arbeitsgruppen des KNS erfolgt schwerpunktmäßig mit den Teilprojekten zur Neuropsychologie / Psychopathologie (2.2.2.2.1 / 2.1.2.1 / 2.2.2ff) sowie zu weiteren biologischen Parametern.

Es waren keine Kooperationen mit Arbeitsgruppen außerhalb des KNS geplant.

II. Eingehende Darstellungen

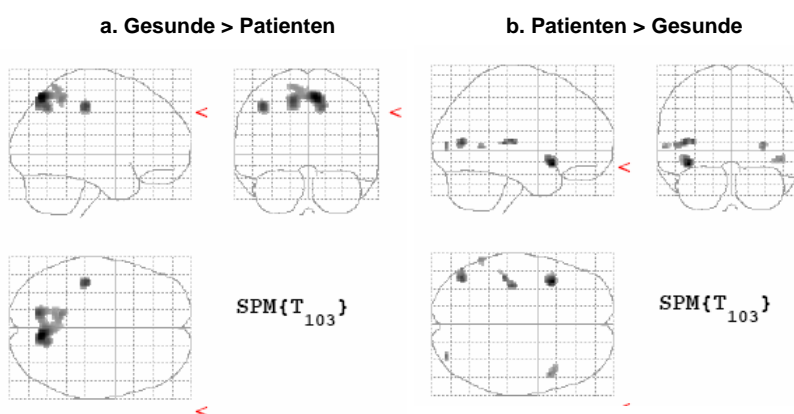
1. Eingehende Darstellung des erzielten Ergebnisses

Die Analyse der Verhaltensdaten aus dem Scanner belegte bei niedrigeren Anforderungen (0-back) vergleichbare Leistungen bei Gesunden und Patienten. Höhere Anforderungen an die Gedächtniskapazitäten hingegen führten zu Leistungseinbußen der Patienten im Vergleich zu Gesunden ($p=0,016$).

Hirnfunktionelle Daten

Direkte statistische Gruppenanalysen zum Zeitpunkt T0 konnten bei Patienten im Vergleich zu Gesunden Hypoaktivierungen im posterioren parietalen Kortex hauptsächlich im bilateralen Präkuneus und im rechten postzentralen Gyrus zeigen (Schneider et al., in Revision). Zeitgleich kam es zu Hyperaktivierungen, welche insbesondere im linken inferioren frontalen Gyrus, rechten superioren und linken mittleren temporalen Gyrus, rechten mittleren okzipitalen Gyrus und der rechten Insula lokalisiert waren.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die häufig berichteten frontalen Dysfunktionen bei Schizophrenie demnach nicht so hervorstechend und allgegenwärtig sind, wie angenommen. Die Bedeutung weiterer Dysfunktionen im beteiligten Netzwerk wird jedoch sichtbar, unterstützt durch eine fehlende Korrelation zwischen Verhaltensdaten und Präkuneusaktivierung bei Patienten, die bei Gesunden vorhanden ist.



Hirnaktivierungen der einzelnen Gruppen bei Arbeitsgedächtnisanforderungen (2-back vs. 0-back, oben) im direkten Gruppenvergleich zu T0

Im Rahmen der letzten Förderperiode zur finalen Datenanalyse und Vorbereitung von Publikationen wurden zudem neue Analysen durchgeführt die bis zu diesem Zeitpunkt zu den nachfolgend beschriebenen Erkenntnissen führten:

Neuregulin 1 Polimorphismus und frontale Minderaktivierung

Die zerebralen Aktivierungsmuster während Arbeitsgedächtnisanforderungen (2-back vs. 0-back) von 10 Patienten mit dem NRG1 Risikohaplotypen, wurden mit 10 nach Geschlecht, Alter und Bildung gematchten Patienten ohne diesen Haplotypen verglichen.

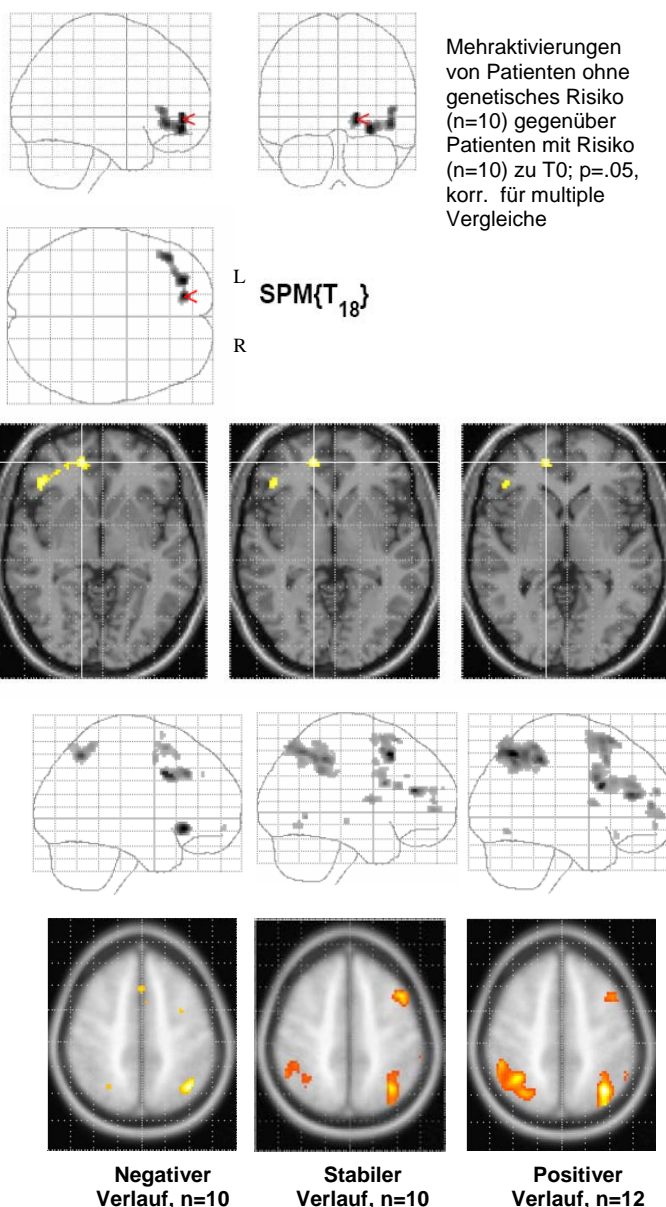
Die Patienten ohne genetisches Risiko zeigten zum ersten Messzeitpunkt im Vergleich zu Patienten mit Risiko eine signifikant stärkere Aktivierung in linksfrontalen Hirnarealen während der Bearbeitung der Arbeitsgedächtnisaufgabe (Abb. rechts).

Prognoseansätze

Messwiederholungen ermöglichen neben Verlaufsuntersuchungen über die Korrelation mit psychopathologischen Daten eine Verlaufsprädiktion.

Bereits zum ersten Messzeitpunkt zeigten Patienten mit unterschiedlichen Krankheitsverläufen (negativ, stabil oder positiv; definiert anhand der PANSS, GAF und GAS-Werte) unterschiedliche Aktivierungen des frontoparietalen Netzwerkes bei der Bearbeitung der Arbeitsgedächtnisaufgabe (2-back vs. 0-back).

So wiesen Patienten mit einer folgenden psychopathologischen Verschlechterung eine Minderaktivierung in den für die Aufgabe relevanten Arealen auf, während Patienten mit anschließendem positiven Verlauf bereits zu T0 Gesunden ähnelnde Aktivierungsmuster zeigen (Abbildungen rechts), wobei alle drei Gruppen zu T0 einen vergleichbaren psychopathologischen Status aufwiesen.



Aktivierungsmuster (2-back vs. 0-back) zum ersten Messzeitpunkt bei Patienten, die sich im Verlauf des folgenden Jahres psychopathologisch verbessern, verschlechtern oder stabil bleiben (definiert anhand der PANSS, GAF und GAS).

2. Eingehende Darstellung des voraussichtlichen Nutzens, insbesondere der Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans

Im Vordergrund des Teilprojektes stehen die Vorhersage von Therapieerfolgen und Rückfällen. So soll die Aufstellung eines Vorhersagemodells anhand der zerebralen Korrelate während kognitiver Aufgabenstellungen erfolgen, welches in der individuellen Therapie und Prävention verwendet werden kann. Dies kann eine bessere Adaptation der Therapie auf den individuellen Fall ermöglichen.

Die noch ausstehende Aufdeckung der Verblindung soll ferner den Nachweis der differentiellen Wirksamkeit der verschiedenen medikamentösen Therapien auf die Hirnaktivierung ermöglichen. So sollen

die Ergebnisse des Teilprojektes als zusätzliches Hilfsmittel zur Entscheidung beitragen, ob eine medikamentöse Therapie mittels typischer oder atypischer Neuroleptika für den individuellen Patienten jeweils vorteilhafter ist.

3. Eingehende Darstellung des während der Durchführung des Vorhabens dem ZE (Zuwendungsempfänger) bekannt gewordenen Fortschritts auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Es wurden keine Ergebnisse nicht-KNS-angehöriger Arbeitsgruppen veröffentlicht, die im Widerspruch zu dem Vorhaben des Projektes 2.2.2.2.2 stehen.

Die Koordination mit anderen Arbeitsgruppen des KNS erfolgte bereits im Vorfeld. Während der Durchführung des Projektes werden aktuelle Fragen zeitnah geklärt. So erfolgte die Rekrutierung der Patienten aus dem KNS-Projekt aus den Projekten 2.1.2.1 und 2.2.2.

4. Eingehende Darstellung der erfolgten oder geplanten Veröffentlichungen des Ergebnisses

Stöcker T, Schneider F, Klein M, Habel U, Kellermann T, Zilles K, Shah NJ. Automated quality assurance routines for fMRI data applied to a multi-center study. *Human Brain Mapping*, 2005; 25: 237-246.

In Revision:

Schneider F, Habel U, Klein M, Kellermann T, Stöcker T, Shah NJ, Zilles K, Braus DF, Schmitt A, Schlösser R, Friederich M, Wagner M, Frommann I, Kircher T, Rapp A, Meisenzahl E, Ufer S, Ruhrmann S, Thienel R, Sauer H, Henn FA, Gaebel W. Neural correlates of working memory dysfunction in first-episode schizophrenia patients: An fMRI multicenter study

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN	-/-	2. Berichtsart	Abschlussbericht der zweiten Förderphase
3a. Titel des Berichts Projektnummer und Titel	Kompetenznetz Schizophrenie 2.2.2.3 Psychologische Interventionsstrategien in der Rezidivprophylaxe schizophrener Ersterkrankungen		
3b. Titel der Publikation	-/-		
4a. Autoren des Berichts (Name, Vorname(n)) Klingberg, Stefan; Buchkremer, Gerd; Gaebel, Wolfgang	5. Abschlussdatum des Vorhabens		30.06.2004
4b. Autoren der Publikation (Name, Vorname(n))	6. Veröffentlichungsdatum		-/-
	7. Form der Publikation		-/-
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse) Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen Osianderstr. 24, D-72076 Tübingen Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität zu Köln Kerpenerstr. 62, D-50924 Köln Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Bonn Sigmund-Freud-Straße 25, D-53105 Bonn Psychiatrische Klinik der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, Rheinische Kliniken Bergische Landstr. 2, D-40629 Düsseldorf Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der München Nußbaumstr.7, D-80336 München	9. Ber. Nr. Durchführende Institution		-/-
	10. Förderkennzeichen *)		01 GI 0232
	11a. Seitenzahl Bericht		-/-
	11b. Seitenzahl Publikation		-/-
	12. Literaturangaben		-/-
13. Fördernde Institution (Name, Adresse) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) D-53170 Bonn	14. Tabellen		-/-
	15. Abbildungen		-/-
	16. Zusätzliche Angaben		
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum)			-/-
18. Kurzfassung Fragestellung: In dieser Studie wurde die Wirksamkeit psychologischer Interventionsstrategien für die Rezidivprophylaxe bei schizophrenen Ersterkrankungen untersucht. Aufgrund der spezifischen Herausforderungen bei der Behandlung von Ersterkrankungen wurde geprüft, ob eine umfassende kognitive Verhaltenstherapie einer vergleichsweise kurzen Psychoedukation hinsichtlich der rückfallverhütenden Wirkung überlegen ist. Methodik: n=111 Patienten wurden nach ihrem ersten stationären Aufenthalt in die Studie eingeschlossen und wurden randomisiert entweder einer 8-stündigen Einzelpsychoedukation oder einer 36-stündigen kognitiven Verhaltenstherapie zugeteilt. Das a priori festgelegte Hauptzielkriterium war ein psychopathologisch definierter Rückfall (Anstieg der PANSS-Positiv-Symptomatik um > 10 Punkte, GAF-Reduktion um 25 Punkte und CGI ≥ 6). Ergebnisse: Die beiden Gruppen waren hinsichtlich des Hauptzielkriteriums nicht signifikant unterschieden. Dies gilt auch für alle anderen analysierten psychopathologische Rückfallkriterien. Auch in Bezug auf die untersuchten Nebenzieldkriterien (soziale Situation, Nebenwirkungen, Medikamentencompliance) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Diskussion: Meta-Analysen sprechen bei hinsichtlich der Krankheitsphase nicht eingegrenzten Stichproben für die Überlegenheit länger andauernder Interventionen. Hier könnte sich somit eine phasenspezifischer Besonderheit finden. Möglicherweise sind Patienten bei der Ersterkrankung noch wenig bereit für die aktivere Auseinandersetzung mit ihrer Erkrankung und können vor diesem Hintergrund von der angebotenen Unterstützung nicht ausreichend profitieren.			
19. Schlagwörter Schizophrenie, Ersterkrankung, Kognitive Verhaltenstherapie, Psychoedukation, RCT (randomisierte klinische Studie)			
20. Verlag	-/-	21. Preis	-/-

*) Auf das Förderkennzeichen des BMBF soll auch in der Veröffentlichung hingewiesen werden.

Document Control Sheet

1. ISBN or ISSN	-/-	2. Type of Report	Final Report of the Second Funding Period
3a. Report Title		German Research Network on Schizophrenia	
Project Number and Title		2.2.2.3 Psychological Intervention for Relapse Prevention in First Episode Schizophrenia	
3b. Title of Publication			
-/-			
4a. Author(s) of the Report (Family Name, First Name(s))		5. End of Project	
Klingberg, Stefan; Buchkremer, Gerd; Gaebel, Wolfgang		30/06/2004	
4b. Author(s) of the Publication (Family Name, First Name(s))		6. Publication Date	
-/-		-/-	
		7. Form of Publication	
		-/-	
8. Performing Organization(s) (Name, Address)		9. Originator's Report No.	
Department of Psychiatry, University of Tuebingen Osianderstr. 24, D-72076 Tuebingen		-/-	
Department of Psychiatry, LMU Munich Nußbaumstr. 7, D-80336 Munich		-/-	
Department of Psychiatry, University of Bonn Sigmund-Freud-Str. 35, D-53105 Bonn		11a. No. of Pages Report	
		-/-	
Department of Psychiatry University of Cologne Kerpener Str. 62, D-50924 Cologne		11b. No. of Pages Publication	
		-/-	
Department of Psychiatry, University of Duesseldorf Bergische Landstr. 2, D-40629 Duesseldorf		12. No. of References	
		-/-	
13. Sponsoring Agency (Name, Address)		14. No. of Tables	
Federal Ministry of Education and Research (FMER)		-/-	
D-53170 Bonn		15. No. of Figures	
		-/-	
16. Supplementary Notes			
-/-			
17. Presented at (Title, Place, Date)			
-/-			
18. Abstract			
<p>Objective: this study addresses the efficacy of psychological intervention for relapse prevention in first episode schizophrenia. The first episode represents specific challenges for the treatment. Thus, the study investigates whether a comprehensive cognitive-behavioural intervention is more efficacious in reducing relapses than a short psychoeducation.</p> <p>Method: n=111 patients have been included after their first inpatient treatment and were randomly allocated to either 8 individual sessions of psychoeducation or to 36 sessions cognitive behavioural treatment. The primary endpoint is relapse which has been a priori defined as an increase of PANSS-positive scores of 10 together with decrease of GAF scores of 25 and a GCI score of at least 6.</p> <p>Results: There was no significant difference between the study conditions regarding the primary endpoint. In additions, the secondary endpoints (social situation, medication side effects, medication adherence) did not show significant differences between the groups.</p> <p>Discussion: According to meta-analyses more comprehensive treatments seem to be superior compared to interventions of only 8 sessions. On this background the lack of relapse reduction could represent a phase specific effect. After their first episode a substantial subgroup could be characterized by little interest in actively coping with their disorder and a tendency of "sealing over" leading to withdrawal from treatment and reducing the effect size.</p>			
19. Keywords			
schizophrenia, first episode, cognitive behavioural therapy, psychoeducation, randomised clinical trial			
20. Publisher		21. Price	
-/-		-/-	

Schlussbericht für den Zeitraum 01.03.2003 - 30.06.2004

Förderkennzeichen: 01 GI 0232

Vorhaben: Kompetenznetz Schizophrenie

Projekt: 2.2.2.3 Psychologische Interventionsstrategien in der Rezidivprophylaxe schizophrener Ersterkrankungen / ClinicalTrials.gov Identifier: NCT001661408

Leitung: PD Dr. S. Klingberg, Prof. Dr. G. Buchkremer, Prof. Dr. W. Gaebel

I. Kurzdarstellungen

1. Aufgabenstellung

Das Projekt dient der Untersuchung der Fragestellung, ob durch den Einsatz psychologischer Interventionsstrategien die Rückfallrate bei erkrankten Patienten mit schizophrenen Störungen gesenkt werden kann.

Die bislang zu dieser Thematik vorliegenden Studien beschäftigten sich mit schizophrenen Erkrankungen ohne nähere Berücksichtigung der Erkrankungsphase. Da die Situation der Ersterkrankung jedoch für die Betroffenen selbst, sowie auch für Angehörige und Therapeuten besondere Herausforderungen stellt, war hier eine eigens auf die Ersterkrankung ausgerichtete Studie sinnvoll.

Zu diesem Zweck wurde eine randomisierte klinische Studie durchgeführt, mit der die Fragestellung der Wirksamkeit der zu prüfenden Interventionsstrategien zu beantworten ist.

Die Studientherapie sollte am aktuellen Stand der Wirksamkeitsforschung anknüpfen und die Wirksamkeit phasenspezifisch, d.h. in Bezug auf die Gruppe der erkrankten Patienten untersuchen.

2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde

Die Studie ist Teil der Ersterkrankungsstudie des Kompetenznetzes. Sie ist insbesondere eng vernetzt mit der Studie zu pharmakologischen Interventionsstrategien, innerhalb derer die follow-up Untersuchung durchgeführt wurde. Die Förderung umfasste insofern ausschließlich Mittel für die Durchführung der Psychotherapie in den fünf beteiligten Zentren, den Universitätskliniken für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitäten Bonn, Düsseldorf, Köln, München und Tübingen. Dafür stand pro Zentrum eine 50%-BAT IIa Stelle zur Verfügung.

3. Planung und Ablauf des Vorhabens

Wie im Studienantrag dargelegt wurde die Studie als randomisierte klinische Studie geplant und entsprechend durchgeführt. Die in der Studie tätigen Rater sind bzgl. der Durchführung der Psychopathologie-Ratings geschult worden und haben die Verlaufsuntersuchungen für die gesamte Ersterkrankungsstudie durchgeführt. Das Therapiemanual wurde vor Therapiebeginn als internes Manual fertig gestellt und wurde während der Studienlaufzeit publiziert. Die Therapeuten sind in regelmäßigen Workshops für die Therapiedurchführung trainiert worden und hatten an ihrem jeweiligen Studienort regelmäßige Supervision. Die praktische Durchführung der Randomisierung (Erstellung und Aufbewahrung der Zuordnungsliste, Mitteilung der Zuordnung per Fax nach Mitteilung eines Einschlusses) erfolgte unabhängig von der Studienleitung durch die Netzwerkzentrale.

Eine besondere Herausforderung der Durchführung dieser Studie war, dass die Patienten, die in diese Studie eingeschlossen werden sollten, gleichzeitig der Teilnahme an der psychopharmakologischen Studie zustimmen mussten. Dadurch stellten sich besondere Anforderungen an die Kooperationsbereitschaft der Patienten, was jedoch zugunsten der Vernetzung und der Möglichkeit, Wechselwirkungen zwischen psychotherapeutischen und pharmakologischen Interventionsstrategien zu untersuchen, in Kauf genommen wurde.

Nach Abschluss der Therapiephase (Juni 2004) hatte dieses Projekt keine eigene Förderung mehr. Jedoch wurde die 2-Jahres follow-up Untersuchung bis Juni 2005 im Rahmen des Projekts 222f fortgeführt, so dass die relevante Datenerhebung erst ab diesem Zeitpunkt abgeschlossen war.

4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde, insbesondere

- **Angabe bekannter Konstruktionen, Verfahren und Schutzrecht, die für die Durchführung des Vorhabens benutzt wurden,**
- **Angabe der verwendeten Fachliteratur sowie der benutzten Informations- und Dokumentationsdienste**

Die Planungen für diese Studie gehen in das Jahr 1998 zurück. Sie waren wesentlich beeinflusst von der Studie von Buchkremer et al. (1997) und Hornung et al. (1998) in der gezeigt wurde, dass für das Ziel der Rückfallverhütung eine umfassende Behandlungsstrategie, die über Psychoedukation hinausgeht und die Angehörigen einbezieht, erfolgreicher ist. In gleichem Sinne zeigten Meta-Analysen zur psychoedukativen Familienintervention, dass längerfristige Therapien (> 8 Wochen) erfolgversprechender sind als Kurzinterventionen. Weitere wesentliche Überlegungen betreffen Besonderheiten in der Gruppe der ersterkrankten Patienten. Diese sind herausgefordert, sich an eine veränderte Lebenssituation mit einer potentiell chronischen Erkrankung anzupassen. Gleiches gilt für ihre Familien. So war z.B. der Befund, dass die so genannte „High-Expressed Emotion“-Familienatmosphäre erst im späteren Krankheitsverlauf, nicht jedoch bei der Ersterkrankung prädikativ für weitere Rückfälle ist, ein wichtiger Ausgangspunkt für die Frage, ob eine intensive Intervention einer weniger intensiven überlegen sein könnte.

5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Die Studie wurde in Kooperation mit den Universitätskliniken für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitäten Bonn (Direktor: Prof. Maier), Düsseldorf (Direktor: Prof. Gaebel), Köln (Direktor: Prof. Klosterkötter) und München (LMU, Direktor: Prof. Möller) durchgeführt.

Die Studie ist eng vernetzt mit den weiteren Projekten der Ersterkrankungsstudie des Kompetenznetzes Schizophrenie (Projekte 2.2.2f).

II. Eingehende Darstellungen

1. Eingehende Darstellung des erzielten Ergebnisses

Zielsetzung und Fragestellung

Die Studie soll die Frage beantworten, ob durch eine umfassende kognitiv-verhaltenstherapeutische Behandlung die Rückfallrate bei ersterkrankten Patienten mit schizophrenen Störungen im Vergleich zu einer kurzen psychoedukativen Intervention stärker gesenkt werden kann. Zu diesem Zweck ist die Studie als randomisierte klinische Studie durchgeführt worden.

Methodik

In Abb. 1 ist entsprechend den Vorgaben des CONSORT-Statements (Altman et al., 2001) eine Übersicht über den Verlauf der Patientenselektion, die Therapieteilnahme und die Daten der 1-Jahres-Katamnese dargestellt.

Insgesamt wurde bei 917 Patienten geprüft, ob sie die Einschlusskriterien dieser Studie erfüllen. Das wesentliche Einschlusskriterium war das Vorliegen einer ersten Episode einer schizophrenen Störung. Da die vorliegende Psychotherapiestudie in Kombination mit einer doppelblinden pharmakologischen Studie durchgeführt wurde, wurden weitergehende Ausschlusskriterien angelegt als sie für Psychotherapiestudien üblich sind, so z.B. Kontraindikationen für neuroleptische Behandlung. Im CONSORT-Chart sind die Häufigkeiten der jeweiligen Ausschlussgründe dargelegt. Von den 917 gescreenten Patienten erfüllten 227 die Einschlusskriterien nicht, d.h. hatten keine schizophrene Störung, 273 Patienten lehnten die Teilnahme an der Studie ab und 306 mussten wegen der in Abbildung 1 genannten Gründe ausgeschlossen werden. Von den 384 für die Studie geeigneten Patienten stimmten 111 (29%) Patienten schriftlich der Studienteilnahme zu und wurden auf die beiden Studienbedingungen PE und BKS randomisiert.

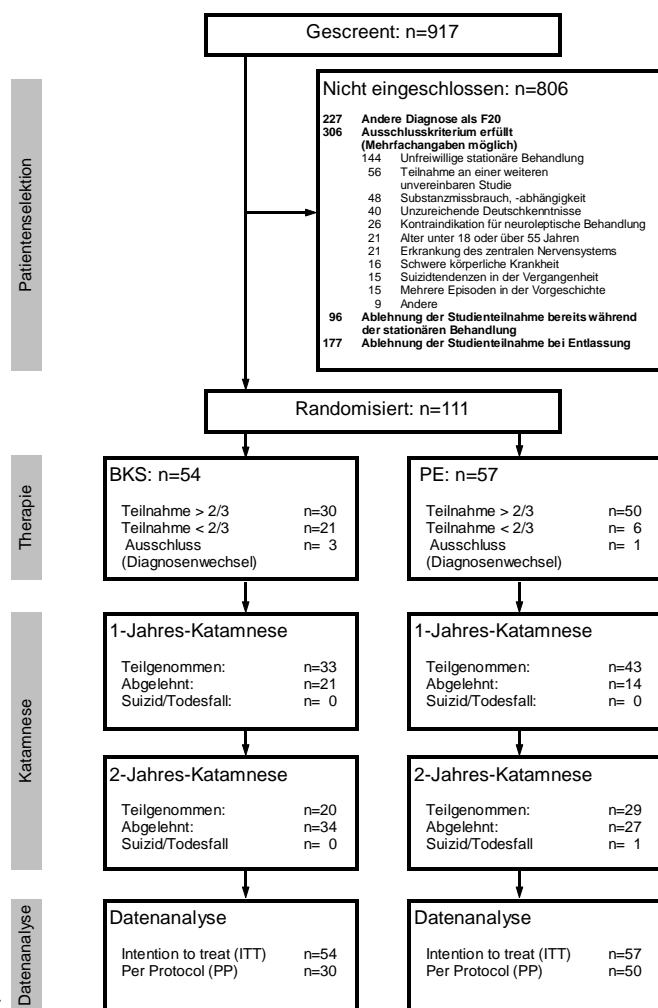


Abb. 1: Consort-Chart

Stichprobenbeschreibung und Randomisationskontrolle

Wesentliche Merkmale der randomisierten 111 Patienten sind in Tabelle 1 dargestellt. Bei Studieneinschluss waren die Patienten durchschnittlich 32 Jahre alt und verfügten über eine gute Schul- und Berufsausbildung. Der Anteil männlicher Studienteilnehmer von etwa 60% ist geringfügig erhöht. Hinsichtlich der Positiv-Symptomatik ist eine sehr gute Remission festzustellen, die Negativ-Symptomatik ist leicht und die Allgemeine Psychopathologie mäßig ausgeprägt. Die selbstberichtete Psychopathologie und die Beeinträchtigung durch Medikamentennebenwirkungen sind ebenfalls sehr gering. Weiterhin ist die Patientenstichprobe durch eine sehr gute Medikamentencompliance und Akzeptanz der Therapie gekennzeichnet. Hinsichtlich der anamnestischen und psychopathologischen Merkmale gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden randomisierten Gruppen. Lediglich die Zufriedenheit mit der seelischen Gesundheit ist in der BKS-Gruppe signifikant höher als in der PE-

Gruppe, während sich für die restlichen Zufriedenheitsskalen des LQLP keine signifikanten Unterschiede ergaben.

Tab.1: Stichprobenbeschreibung der randomisierten Patientengruppe und Randomisationskontrolle

		Gesamt	PE	BKS	Test (2-seitig)	p
Stichprobengröße	N	111	57	54		
Alter bei Studieneinschluss	MW (SD)	32.3 (9.8)	31.5 (8.9)	33.2 (10.7)	t-Test	0.386
DUP (< 6 Monate)	n (%)	65 (63.7)	35 (68.6)	30 (58.8)	Fischer	0.410
Geschlecht (männlich)	n (%)	65 (58.6)	34 (59.6)	31 (57.4)	Fischer	0.849
Schulbildung (Abitur)	n (%)	51 (48.6)	27 (50.9)	24 (46.2)	Fischer	0.698
Berufsausbildung (abgeschlossen)	n (%)	65 (61.9)	33 (62.3)	32 (61.5)	Fischer	1.000
Berufstätigkeit (Vollzeit)	n (%)	34 (32.7)	17 (32.7)	17 (32.7)	Fischer	1.000
DSM-IV-Diagnose (Anteil paranoide Schiz.)	n (%)	76 (68.5)	40 (70.2)	36 (66.7)	Fischer	0.838
PANSS Positiv-Symptomatik	MW (SD)	9.8 (4.1)	9.5 (2.8)	10.2 (5.1)	t-Test	0.734
PANSS Negativ-Symptomatik	MW (SD)	14.5 (5.8)	14.8 (5.5)	14.2 (6.2)	t-Test	0.390
PANSS Allgemeine Psychopathologie	MW (SD)	25.2 (8.1)	25.1 (6.8)	25.2 (9.3)	t-Test	0.704
SANS – Summenscore	MW (SD)	6.7 (5.2)	7.2 (4.9)	6.3 (5.5)	t-Test	0.377
CDSS -Gesamtwert	MW (SD)	2.5 (3.4)	2.9 (3.5)	2.2 (3.4)	t-Test	0.302
GAF	MW (SD)	64.3 (12.3)	62.8 (11.0)	65.8 (13.4)	t-Test	0.215
CGI - Schweregrad	MW (SD)	3.5 (1.0)	3.6 (0.9)	3.3 (1.2)	t-Test ¹⁾	0.202
SCL-90-R - GSI	MW (SD)	0.5 (0.51)	0.5 (0.62)	0.5 (0.31)	t-Test ¹⁾	0.563
Medikamenten-Compliance	MW (SD)	6.2 (1.0)	6.2 (0.9)	6.2 (1.1)	t-Test	0.832
UKU - Anzahl der NW	MW (SD)	2.6 (3.0)	2.8 (3.0)	2.4 (3.0)	t-Test	0.393
LQLP – Zufriedenheit mit seelischer Gesundheit	MW (SD)	4.1 (1.6)	3.5 (1.6)	4.8 (1.2)	t-Test ¹⁾	< 0.001

¹⁾ t-Test für ungleiche Varianzen

Behandlung

Die Behandlung wurde als Einzeltherapie durchgeführt und folgte einem schriftlichen Behandlungsmニュアル (Klingberg et al. 2003).

Abb. 2 Therapieprogramm für die beiden Studienbedingungen

Ambulante Einzeltherapie	Sitzungszahl	Monat ab Entlassung												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Kontrollbedingung														
Psychoedukation	8													
Experimentalbedingung														
Psychoedukation	8													
Angehörigenbetreuung	8													
Kognitives Training	8													
Kognitive Verhaltenstherapie	20													

In der Kontrollbedingung werden den Patienten im Rahmen einer Psychoedukation (PE) umfassende Informationen über ihre Krankheit und deren Behandlung vermittelt. In ausführlichen Gesprächen wird anhand des Vulnerabilitäts-Stress-Modells ein angemessenes Krankheitskonzept entwickelt, die Kooperation und Übernahme von Verantwortung für den Umgang mit der Erkrankung verbessert und Krisenbewältigungsstrategien erarbeitet.

Die Kognitive Verhaltenstherapie, die als optimale Vorgehensweise entwickelt wurde, besteht aus einer Psychoedukation, wie sie auch in der Kontrollgruppe durchgeführt wird, zusätzlichen 20 Sitzungen psychotherapeutischer Interventionen, 8 Sitzungen kognitiver Remediation und 8 Sitzungen mit Angehörigen der Patienten. Das Ziel der Studienbedingung ist die Optimierung der Rezidivprophylaxe, die Minimierung der psychopathologischen Symptomatik und die Verbesserung der sozialen Anpassung.

Therapiepartizipation

Die Vollständigkeit der Therapiepartizipation ist in den beiden Interventionsgruppen signifikant unterschiedlich hoch ($p < 0,001$). Während in der Psychoedukationsgruppe 89% der Patienten eine ausreichende Partizipation von mehr als 2/3 der vorgesehenen Sitzungen aufweisen, trifft dies nur auf 59% der BKS-Patienten zu. Hier kommt möglicherweise zum Ausdruck, dass es dieser Patientengruppe

schwer fällt, Therapieangebote längerfristig zu nutzen. Ebenfalls spielt eventuell die Berufstätigkeit einer Subgruppe der Patienten eine Rolle, die eine längerfristige Therapieteilnahme erschwert. Gegen die Annahme, dass die Therapie an sich abgelehnt wurde, spricht eine vergleichbar hoch ausgeprägte Zufriedenheit mit der Therapie, wie sie in den Stundenbeurteilungen zum Ausdruck kommt.

Die exakten Teilnehmerzahlen wie auch die sich daraus ergebenden Fallzahlen für die per-protocol-Analysen sind in Abb. 1 dargestellt.

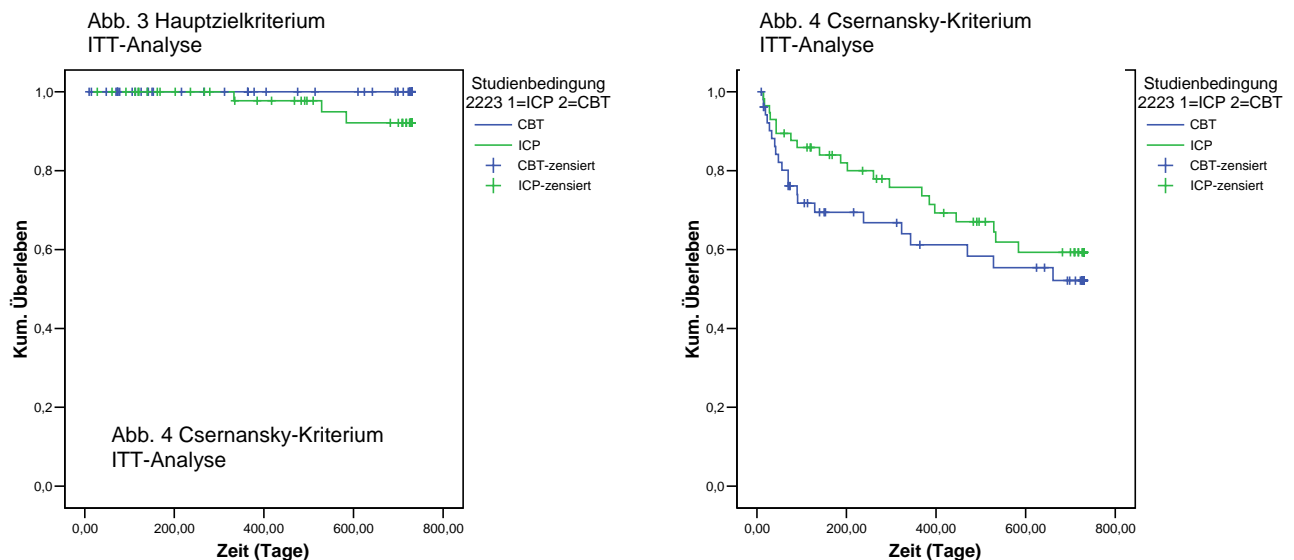
Vollständigkeit des Follow-up

35 der 111 Patienten waren zum Zeitpunkt ein Jahr nach Entlassung nicht zu erreichen oder lehnten die Teilnahme ab, 62 der 111 Patienten standen für die 2-Jahres-Untersuchung nicht mehr zur Verfügung. Der Anteil nachbeobachteter Patienten unterschied sich zwischen den Studienbedingungen nicht ($p=0,152$). Für den Zeitpunkt des 1-Jahres-follow-up wurden die Patienten mit und ohne follow-up-Untersuchung verglichen. Hinsichtlich der meisten anamnestischen Daten und in der Symptomatik bei Studieneinschluss unterschieden sie sich nicht. Die Katamnese konnte jedoch von einem höheren Anteil der Männer als der Frauen nicht erhoben werden ($p=0,008$) und seltener bei Patienten, die eine unzureichende Therapieteilnahme aufwiesen ($p<0,001$). Von den 76 Patienten mit 1-Jahres-Daten weisen 71 eine ausreichende Therapieteilnahme auf. Weitere Unterschiede bestehen darin, dass Patienten ohne 1-Jahres-Daten eine höhere maximale Belastung durch Lebensereignisse berichten ($p=0,008$) und über weniger positive Bewältigungsstrategien verfügen ($p=0,041$) als Patienten mit 1-Jahres-Daten. Zudem haben Patienten ohne 1-Jahres-Daten signifikant höhere Werte in den Krankheitskonzept-Skalen Negativerwartung ($p=0,042$), Schuld ($p=0,022$) und Anfälligkeit ($p<0,001$).

Primäres Zielkriterium: Rezidiv

Als Hauptzielkriterium wird in dieser Studie ein kombiniertes psychopathologisches Rezidiv überprüft, das als eingetreten gilt, wenn zwischen zwei Untersuchungszeitpunkten die PANSS-Positiv-Symptomatik um mehr als 10 Punkte ansteigt, der GAF-Wert um mehr als 25 Punkte abfällt und der CGI-Wert auf mindestens 6 Punkte ansteigt. Abb. 3 bezieht sich auf dieses Kriterium.

Eines der weiteren hier untersuchten Zielkriterien wurde in Anlehnung an Csernansky et al. (2000)



festgelegt. Eine Verschlechterung gilt hierbei als eingetreten, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist: (a) Die Summe der PANSS-Positiv- und der PANSS-Negativsymptomatik ist um mindestens 25% höher als bei Studieneinschluss. (b) Wenn die Summe der PANSS-Positiv- und der PANSS-Negativsymptomatik bei Studieneinschluss jedoch nicht höher als 40 Punkte war, muss die Summe um mindestens 10 Punkte höher als bei Studieneinschluss sein. (c) Der CGI-Wert ist um mindestens 6 Punkte höher als bei Studieneinschluss. Abb. 4 bezieht sich auf dieses Kriterium.

Für die Intention-to-treat-Analyse sind Daten von 109 Patienten vorhanden. Innerhalb von zwei Jahren trat lediglich bei drei PE-Patienten ein Rezidiv auf. Die Log-Rank-Statistik beträgt 2,40, $p=0,122$. Somit findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Diese Analyse wurde auch für weitere Zielkriterien (Verschlechterung des Positiv- bzw. des Negativsyndroms um mindestens 6 Punkte im Vergleich zum Entlasszeitpunkt) und sowohl für die ITT als auch die PP-Analysestichprobe durchgeführt. In keinem der Vergleiche wurde ein signifikanter Gruppenunterschied beobachtet.

Ergebnisse zu Nebenzielkriterien

Im Folgenden werden die wesentlichen Ergebnisse in Bezug auf eine Reihe von Nebenzielkriterien vorgestellt. Es handelt sich hierbei um explorative Analysen, die nicht mit dem Anspruch konfirmatorischer Hypothesenprüfung durchgeführt wurden.

In Tabelle 2 sind Veränderungen zwischen Studienbeginn und 1-Jahres-follow-up hinsichtlich *Symptomatik, soziale Situation, Nebenwirkungen, Zufriedenheit* aufgelistet.

Tab. 2 Veränderungen zwischen Studienbeginn und 1-Jahres-Follow-up; ITT-Analyse

	n _{BKS}	n _{PE}	BKS Mittlere Differenz (SD _{diff})	PE Mittlere Differenz (SD _{diff})	BKS vs. PE: p (2-seitig)	Effektstärke (d)
PANSS						
Positiv-Symptomatik	31	42	1.26 (2.52) **	1.60 (3.65) **	0.660	-0.104
Negativ-Symptomatik	32	42	2.22 (5.29) *	2.76 (6.82) *	0.710	-0.087
Allgemeine Psychopathologie	31	42	3.65 (5.95) **	3.41 (9.03) *	0.898	0.031
SANS-Summenscore	31	42	1.84 (5.25)	2.38 (5.07) **	0.658	-0.107
CDSS	31	42	0.45 (4.47)	1.69 (3.90)**	0.212	-0.298
HAMD	31	42	1.52 (4.90)	3.19 (6.97) **	0.256	-0.272
CGI – Schweregrad der Erkrankung	31	41	0.55 (1.39) *	0.90 (1.22) ***	0.254	-0.274
GAF	30	38	5.93 (12.62) *	11.08 (14.02) ***	0.121	-0.383
SOFAS	30	38	7.17 (14.34) **	13.42 (17.46) ***	0.118	-0.386
Compliance	28	39	-0.14 (1.01)	0.05 (0.79)	0.381	-0.218
UKU – Anzahl an NW	30	40	1.47 (3.37) *	1.35 (3.24) *	0.884	0.036
UKU – Intensität der NW	30	40	2.40 (5.07) *	2.00 (6.77)	0.787	0.065

Die Angaben zu den mittleren Differenzen zwischen Einschlussuntersuchung und 1-Jahres follow-up Untersuchung sind so gepolt, dass positive Differenzen eine Verbesserung in der jeweiligen Variablen ausdrücken, negative Differenzen eine Verschlechterung darstellen. Positive Effektstärken zeigen günstigere Entwicklung in der BKS-Bedingung an, negative Effektstärken sprechen für eine Überlegenheit der PE-Bedingung. *** p ≤ 0,001; ** p ≤ 0,01, * p ≤ 0,05

Demnach finden sich in Bezug auf keines der hier genannten Merkmale signifikante Unterschiede zwischen den beiden Studienbedingungen.

Die nachfolgend beschriebenen Veränderungen beziehen sich jeweils auf die Veränderungswerte innerhalb der beiden Gruppen. Hinsichtlich der PANSS kam es innerhalb der beiden Behandlungsgruppen zu einer Verbesserung. SANS, CDSS und HAMD waren in der PE-Bedingung, nicht jedoch in der BKS-Bedingung signifikant verändert. GAF und SOFAS bringen zum Ausdruck, dass hier in beiden Gruppen Verbesserungen des sozialen und beruflichen Funktionsniveaus zu verzeichnen waren. Die Compliance war in beiden Gruppen unverändert. Die Belastung durch Nebenwirkungen (UKU) verringerte sich während des 1-Jahres-Zeitraums in beiden Gruppen und der Schweregrad der Erkrankung (CGI) wurde bei der Katamnese als geringer eingeschätzt.

Tabelle 3 stellt die gleichen Parameter für die 2-Jahres-follow-up-Untersuchung dar.

Tab. 3 Veränderungen zwischen Studienbeginn und 2-Jahres-Katamnese; ITT-Analyse

	n _{BKS}	n _{PE}	BKS Mittlere Differenz (SD _{diff})	PE Mittlere Differenz (SD _{diff})	BKS vs. PE: p (2-seitig)	Effektstärke (d)
PANSS						
Positiv-Symptomatik	22	33	1.32 (1.62) ***	2.00 (2.40) ***	0.248	-0.322
Negativ-Symptomatik	22	33	4.23 (4.04) ***	5.00 (4.76) ***	0.534	-0.173
Allgemeine Psychopathologie	22	33	6.23 (7.00) ***	6.82 (6.94) ***	0.759	-0.085
SANS-Summenscore	22	32	3.59 (4.39) ***	4.75 (4.57) ***	0.357	-0.258
CDSS	22	33	1.50 (2.74) *	2.42 (3.75)***	0.326	-0.272
HAMD	22	33	2.45 (4.07) **	4.30 (5.25) ***	0.169	-0.385
CGI – Schweregrad der Erkrankung	21	32	0.76 (1.04) **	1.25 (1.14) ***	0.121	-0.444
GAF	20	30	9.00 (11.69) **	14.20 (11.15) ***	0.120	-0.459
SOFAS	20	30	11.90 (12.94) ***	18.43 (15.41) ***	0.125	-0.450
Compliance	19	30	0.21 (0.79)	0.17 (0.65)	0.833	0.062
UKU – Anzahl an NW	20	30	2.15 (2.62) **	2.07 (2.61) ***	0.913	0.032
UKU – Intensität der NW	20	30	2.95 (3.93) **	2.80 (3.55) ***	0.889	0.040

Wiederum findet sich zu keinem dieser Parameter ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienbedingungen hinsichtlich der Veränderungen der hier genannten Merkmale. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Fallzahl aufgrund der nachlassenden Bereitschaft der Patienten zur Mitarbeit in den Katamneseuntersuchungen im Vergleich zur 1-Jahres-follow-up-Untersuchung reduziert ist.

Nebenzielkriterien auf der Basis von Selbstbeurteilungsbögen

Folgende Selbstbeurteilungsbögen waren zur Bearbeitung durch die Patienten vorgesehen: KK-Skala, DAI-30, Wissensfragebogen, MEL, FSKN, SVF, FEF. Leider ist in diesem Bereich von Nebenzielkriterien eine hohe Rate an fehlenden Werten zu verzeichnen. Dies schränkt die Aussagekraft in erheblichem Ausmaß ein. Daher wird hier auf eine Darstellung der Veränderungen innerhalb der Gruppen verzichtet. Zwischen den beiden Studienbedingungen wurden bei keinem der genannten Instrumente signifikante Unterschiede beobachtet.

Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse

Das Hauptergebnis der Studie ist, dass die beiden Studienbedingungen sich hinsichtlich der Rückfallrate über einen Zeitraum von insgesamt 2 Jahren nach dem ersten stationären Aufenthalt nicht unterscheiden. Bei diesem Befund ist jedoch das sehr hohe Ausmaß der Compliance bereits zu Studienbeginn zu berücksichtigen.

Möglicherweise bietet das Konzept des „Sealing over“ (McGlashan 1977) einen interpretativen Rahmen für diese Befunde. Demnach liegt bei einer großen Gruppe von Patienten ein Motiv vor, die Erkrankung als „abgehakt“ anzusehen und sich damit nicht mehr weiter zu beschäftigen. Dies wird als eine Form der Selbstwertschonung angesehen. Die längerfristige Auseinandersetzung mit der Erkrankung, wie sie in der BKS-Bedingung verlangt wird, könnte dieser Tendenz zuwiderlaufen und deshalb von den Patienten abgelehnt werden. In diese Richtung weisen einerseits die Befunde zur Vollständigkeit der Therapieteilnahme, andererseits auch die andeutungsweise günstigeren Verläufe in Bezug auf Depression und Zufriedenheit in der PE-Bedingung. Die aktivere Auseinandersetzung mit der Erkrankung scheint in Bezug auf die Rückfallrate in dem untersuchten Zeitraum bei complianten Patienten nach ihrer ersten Episode einer Schizophrenie nicht überlegen zu sein.

2. Eingehende Darstellung des voraussichtlichen Nutzens, insbesondere der Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans

Das Studienergebnis wird im Rahmen der dritten Förderperiode des Kompetenznetzes Schizophrenie einen wesentlichen Beitrag für die Planung geeigneter psychologischer Interventionsstrategien für ersterkrankte Patienten leisten.

Die Studie war von vornherein zur Beantwortung einer klinisch relevanten Frage der Behandlungsplanung angelegt, nämlich der Frage, ob eine eher kurze psychologische Intervention in dieser Phase ausreicht oder ob ein überlegener Nutzen von einer umfassenderen psychotherapeutischen Behandlung in dieser Krankheitsphase zu erzielen ist. Bei der Bewertung des Studienergebnisses ist zu berücksichtigen, dass dieses ausschließlich auf Patienten mit hoher Kooperationsbereitschaft zu generalisieren ist, da hier – nicht zuletzt aufgrund der doppelblind durchgeführten Pharmakotherapiestudie – eine starke Selektion erfolgte.

Die Studie legt nahe, dass eine zeitlich begrenzte psychoedukative Intervention bei dieser Patientengruppe von gleicher Wirksamkeit ist. Dieser Befund wird bei den Maßnahmen zur Implementierung eine große Bedeutung erlangen, da hiermit eine mit begrenztem Aufwand erlernbare und vergleichsweise ressourcenschonende Interventionsstrategie zur Verfügung steht.

Aus der Studie ist darüber hinaus ein Praxismanual für psychotherapeutisch tätige Ärzte und Psychologen hervorgegangen, das die Implementierung der hier untersuchten Interventionsstrategien in der Routineversorgung, auch jenseits der Aktivitäten des Kompetenznetzes hinaus, befördern kann.

3. Eingehende Darstellung des während der Durchführung des Vorhabens dem ZE (Zuwendungsempfänger) bekannt gewordenen Fortschritts auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Während der Durchführung der vorliegenden Studie ist eine große britische Studie publiziert worden, die Kognitive Verhaltenstherapie (CBT) mit Supportiver Therapie und mit der Standardbehandlung vergleicht. (Tarrrier et al. (2004). Cognitive-behavioural therapy in first-episode and early schizophrenia. 18-month follow-up of a randomised controlled trial. Br-J-Psychiatry; 184: 231-9). Wie in der vorliegenden Studie fand sich kein Unterschied zwischen den Studienbedingungen hinsichtlich des Rückfalls. Hinsichtlich der Symptomatik waren CBT und Supportive Therapie der Standardbehandlung überlegen. Zusammen mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie erwächst daraus weiterer Untersuchungsbedarf hinsichtlich der frühen Phase der schizophrenen Erkrankung, da die rückfallverhütende Wirkung in späteren Krankheitsphasen mit Ergebnissen randomisierter Studien belegt werden kann (Herz et al. 2000, Gumley et al. 2003, Buchkremer et al. 1997).

Kognitive Verhaltenstherapie und weitere psychologische Interventionsstrategien haben seit der Beantwortung dieser Studie viel internationale Unterstützung erfahren. Dies kommt u.a. auch in der „International clinical practice guideline for early psychosis“ der International Early Psychosis Association Writing Group (2005) zum Ausdruck.

4. Eingehende Darstellung der erfolgten oder geplanten Veröffentlichungen des Ergebnisses

Publikationen

- Mayenberger M, Klingberg, S, Buchkremer, G (in press) Psychotherapeutische Aspekte der Behandlung schizophrener Ersterkrankungen, Nervenheilkunde
- Klingberg S, Schaub A, Conrads B (2003) Rezidivprophylaxe bei schizophrenen Störungen. Ein kognitiv-verhaltenstherapeutisches Behandlungsmanual. Weinheim: Beltz-PVU.
- Klingberg S, Mayenberg M, Blaumann G (2005) schizophren?, Weinheim: Beltz-PVU

Vorträge

2005

- Conrads B, S. Klingberg (2005) Psychological intervention for relapse prevention in first episode schizophrenia, Paper presented at the Conference of the EABCT, Thessaloniki, 20.- 24.9.05
- Klingberg S, Blaumann G, Conrads B, Schaub A, Buchkremer G, Gaebel W (2005) Kognitive Verhaltenstherapie bei ersterkrankten Patienten mit schizophrenen Psychosen – Ergebnisse des 1-Jahres follow-up ,23. Symposium der Fachgruppe Klinische Psychologie der Deutschen Gesellschaft für Psychologie, Dresden, 5.-7. Mai 2005.
- Klingberg, Buchkremer, Gaebel, (2005) Psychotherapie bei erstmals schizophren erkrankten Patienten, Vortrag auf dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde, Berlin, 23.-26.11.2005.
- Klingberg S, Buchkremer G, Gaebel W (2005) Differentielle Wirksamkeit kognitiver Verhaltenstherapie bei ersterkrankten Patienten mit schizophrenen Störungen. Vortrag auf dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde, Berlin, 23.-26.11.2005.
- Klingberg S, Buchkremer G, Gaebel W (2005) Ambulante kognitive Verhaltenstherapie bei ersterkrankten Patienten mit schizophrenen Störungen, 20. Jahrestagung der Gesellschaft zur Förderung empirisch begründeter Therapieansätze bei schizophrenen Menschen (gfts) 22. und 23. September 2005.

2004

Klingberg S, Buchkremer G, Gaebel W (2004) Psychotherapeutische Behandlungsstrategien in der Langzeitbehandlung von ersterkrankten Patienten mit schizophrenen Störungen Vortrag auf dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde, Berlin, November 2004.

Klingberg S, Buchkremer G, Gaebel W (2004) CBT for relapse prevention in first episode schizophrenia, Paper presented at the Conference of the EABCT, Manchester, 08.- 11.9.04.

2003

Klingberg S, Blaumann G, Buchkremer G, Gaebel W, CBT in first episode schizophrenia – feasibility, adherence, and therapeutic alliance Paper presented at the Conference on Psychotherapy of the AEP, Heidelberg, May 2003.

2002

Klingberg S, Buchkremer G, Gaebel W (2002) Psychological intervention in first-episode schizophrenia - first results of a German RCT. paper presented at the Conference of the IEPA, Copenhagen, *Acta Psychiatrica Scandinavica* 106 (Suppl. 413), 42.

Klingberg S, Buchkremer G, Gaebel W (2002) Psychologische Interventionsstrategien in der Rezidivprophylaxe schizophrener Ersterkrankungen. *Nervenarzt* 73 (Suppl. 1), 30.

Mayenberger M, Klingberg S (2002) Psychoedukation bei ersterkrankten Patienten mit schizophrenen Störungen. *Nervenarzt* 73 (Suppl.1) , 79.

Geplante Zeitschriften-Publikationen

Klingberg S, Wölwer W, Brinkmeyer J, Conradt B, Wagner W, Bechdorf A, Schaub A, Buchkremer G, Gaebel W, Cognitive Remediation in First Episode Schizophrenia – effects on neuropsychological functioning

Klingberg, Buchkremer, Gaebel, et al., Psychological Intervention for relapse prevention in first episode schizophrenia, 1-year follow-up

Klingberg, Buchkremer, Gaebel, et al., Long-term effects of psychological intervention for relapse prevention in first episode schizophrenia, 2-year follow-up

Klingberg, Buchkremer, Gaebel, et al., Effects of psychological intervention in first episode schizophrenia on social and psychological outcome

Klingberg, Buchkremer, Gaebel et al., Interaction of pharmacological and psychological treatment in first episode schizophrenia

Klingberg, Buchkremer, Gaebel, et al., Treatment process and outcome of psychological intervention in first episode schizophrenia

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN	-/-	2. Berichtsart Abschlussbericht der zweiten Förderphase
3a. Titel des Berichts Kompetenznetz Schizophrenie Projektnummer und Titel: 2.3.4 Arbeitsrehabilitation		
3b. Titel der Publikation -/-		
4a. Autoren des Berichts (Name, Vorname(n)) Längle, Gerhard; Höhl, Werner Weitere Projektleiter: Salize; Bailer; Machleidt; Gaebel; Höhl; Wiedl		5. Abschlussdatum des Vorhabens 30.10.2004
		6. Veröffentlichungsdatum -/-
4b. Autoren der Publikation (Name, Vorname(n)) -/-		7. Form der Publikation -/-
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse) Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen Osianderstr. 24 D-72076 Tübingen Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf Bergische Landstr. 2 D-40629 Düsseldorf		9. Ber. Nr. Durchführende Institution -/-
		10. Förderkennzeichen *) 01 GI 0232
		11a. Seitenzahl Bericht -/-
		11b. Seitenzahl Publikation -/-
13. Fördernde Institution (Name, Adresse) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) D-53170 Bonn		12. Literaturangaben -/-
		14. Tabellen -/-
		15. Abbildungen -/-
16. Zusätzliche Angaben -/-		
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum) -/-		
18. Kurzfassung Das Projekt ist die erste prospektive, kontrollierte Studie bzgl. der Evaluation stationärer arbeitstherapeutischer Maßnahmen – mit der spezifischen Fragestellung, ob arbeitstherapeutische Maßnahmen bei schizophrenen Patienten in der postakuten Phase eine überlegene Wirkung gegenüber einer nicht arbeitsweltorientierten ergotherapeutischen Behandlung haben. 227 Patienten wurden randomisiert einer der beiden jeweils vierwöchigen Interventionen zugewiesen. Zentrenübergreifende Auswertungen im prä-post-Vergleich ergaben in den arbeitsrelevanten Fähigkeiten nur geringe Veränderungen über die Zeit sowie leichte Unterschiede zwischen den Gruppen, die zugunsten der ergotherapeutischen Intervention ausfielen. In den psychopathologischen Maßen und der sozialen Anpassung zeigte sich in beiden Gruppen erwartungsgemäß zwar eine Verbesserung über die Zeit, jedoch keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Dasselbe gilt für die allgemeine Lebenszufriedenheit und die Zufriedenheit mit der seelischen Gesundheit. Die Untersuchung der Drei- und Sechs und 24-Monats-Katamnesen erbrachte weitgehend das gleiche Bild. Eine weitergehende differentielle Auswertung mit Hilfe hierarchischer Clusteranalysen ergab drei Untergruppen von Patienten, die sich in Niveau und Verlauf der Arbeitsfähigkeiten unterscheiden. Weitere Auswertungen hatten den Rehabilitationsverlauf zum Gegenstand: Es wurden subjektive Verlaufsvorhersagen der Patienten mit denen der Studienmitarbeiter verglichen. Die Selbstprognosen der Patienten differierten erheblich mit den Fremdeinschätzung der Experten: Die Patienten tendierten dazu, einen höheren Outcome zu prognostizieren. In der späteren Überprüfung konnte nur bei der (bescheideneren) Fremdprognose ein signifikanter Zusammenhang zum späteren tatsächlichen Outcome gefunden werden. Es wurde auch untersucht, inwieweit es einen wechselseitigen Zusammenhang zwischen Veränderungen der sozialen und beruflichen Integration bei Schizophrenen gibt. Im Mittelwertvergleich fand sich eine signifikante Verbesserung nur in der beruflichen Integration. Entgegen der Erwartung zeigte sich kein Zusammenhang zwischen den Veränderungen in den Bereichen berufliche und soziale Integration. Die Ergebnisse dieser Studie sprechen daher nicht für einen Fertigkeitstransfer zwischen den genannten Bereichen bei schizophren erkrankten Menschen. Im Rahmen zweier lokaler Pilotprojekte im Osnabrücker und im Düsseldorfer Zentrum wurden optimierte arbeitsrehabilitative Treatments untersucht. Die Ergebnisse deuten auf eine bessere Wirksamkeit der optimierten gegenüber den ursprünglichen 4-Wochen-Treatments hin.		
19. Schlagwörter Arbeitstherapie, Ergotherapie, kontrollierte Studie, Schizophrenie		
20. Verlag	-/-	21. Preis -/-

*) Auf das Förderkennzeichen des BMBF soll auch in der Veröffentlichung hingewiesen werden.

Document Control Sheet

1. ISBN or ISSN	-/-	2. Type of Report	Final Report of the Second Funding Period
3a. Report Title		German Research Network on Schizophrenia	
Project number and title		2.3.4 Work Rehabilitation	
3b. Title of Publication			
-/-			
4a. Author(s) of the Report (Family Name, First Name(s))		5. End of Project	
Scientists in charge: Längle, Gerhard; Höhl, Werner		30/10/2004	
Co-Investigators: Salize; Bailer; Machleidt; Gaebel; Höhl; Wiedl		6. Publication Date	
		-/-	
4b. Author(s) of the Publication (Family Name, First Name(s))		7. Form of Publication	
-/-		-/-	
8. Performing Organization(s) (Name, Address)		9. Originator's Report No.	
Department of Psychiatry, University of Tuebingen		-/-	
Osianderstr. 24		10. Reference No.	
D-72076 Tübingen		01 GI 0232	
Department of Psychiatry, University of Duesseldorf		11a. No. of Pages Report	
Bergische Landstr. 2		-/-	
D-40629 Duesseldorf		11b. No. of Pages Publication	
		-/-	
13. Sponsoring Agency (Name, Address)		12. No. of References	
Federal Ministry of		-/-	
Education and Research (FMER)		14. No. of Tables	
D-53170 Bonn		-/-	
		15. No. of Figures	
		-/-	
16. Supplementary Notes			
-/-			
17. Presented at (Title, Place, Date)			
-/-			
18. Abstract			
<p>The Project is the first german prospective controlled study relating to the evaluation of inpatient vocational therapy and addressing the specific issue of whether vocational therapy approaches are more effective for schizophrenic patients in the postacute phase than ergotherapeutic treatment not directed towards the requirements of the job market.</p> <p>227 patients were randomized to one of the two respective four-week interventions. Multicenter analyses in the pre-post comparison revealed only minor changes during that time in job-relevant skills and minor intergroup differences in favor of the ergotherapeutic intervention. As expected, an improvement in psychopathological parameters and in social adaptation was recorded during that period, but with no intergroup differences. The same applied to general satisfaction with life and to satisfaction with the mental health. Three-, six- and 24-month follow-ups yielded similar results. Special differential evaluation by hierarchical cluster analysis show, that three subgroups could be identified. They are different in level and slope of working abilities.</p> <p>Evaluation of the course of rehabilitation revealed several findings: The participants' self ratings did not predict the outcome, rather participants often tended to assume a vocational goal that was too ambitious for themselves. The (much moderate) ratings of the professionals were more accurate and revealed a significant correlation with the actual employment outcome.</p> <p>We further examined, if changes in social and vocational re-integration of patients with schizophrenia are positively interrelated. The comparison of the means showed a statistically significant improvement only for the vocational integration. Contrary to our expectation, no correlation occurred between the alterations in both vocational and social integration. The results suggest that no transfer of abilities between the two fields can be expected from patients with schizophrenia.</p> <p>Within two local pilot-projects in the Osnabrück- and in the Düsseldorf-Center, optimised Treatments in work-rehabilitation were examined. The results suggest that the Optimisations tend to be more effective, than the original 4-week treatments.</p>			
19. Keywords			
vocational therapy, ergotherapy, controlled study, schizophrenia			
20. Publisher		21. Price	
-/-		-/-	

Schlussbericht für den Zeitraum 01.03.2003 – 30.10.2004

Förderkennzeichen: 01 GI 0232

Vorhaben: Kompetenznetz Schizophrenie

Projekt 2.3.4 Arbeitsrehabilitation

Leitung: PD Dr. Gerhard Längle, Tübingen / Werner Höhl, Düsseldorf

I. Kurzdarstellungen

1. Aufgabenstellung

Arbeitsrehabilitative Maßnahmen sind ein fester Bestandteil der Versorgung schwer psychisch kranker Menschen. Orientiert an praktischen Erfordernissen und lokalen Gegebenheiten entstanden verschiedene Modelle in den jeweils unterschiedlichen Versorgungsregionen. Unter der Kostenträgerschaft der Arbeitsverwaltung und der Rentenversicherung entstand eine Vielfalt von Berufseingliederungsangeboten für psychisch kranke Menschen. Im Bereich der langfristigen Beschäftigungsangebote ist die Etablierung der Selbsthilfefirmen und die Ausweitung des Angebots der Werkstätten für behinderte Menschen auf das Klientel der psychisch kranken Menschen zu verzeichnen.

Da ein möglichst früher Rehabilitationsbeginn als sinnvoll angesehen wird (Reker 1998) haben sich auch eine Reihe von Arbeitsrehabilitationsangeboten im Rahmen der stationären Behandlung etabliert; so z.B. Praktika, Arbeitsversuche oder arbeitsrehabilitative Beratungs- und Trainingsangebote, aber auch Arbeitstherapie und Belastungserprobung als Angebote psychiatrischer Ergotherapie.

Gemeinsam ist diesen Maßnahmen die implizite Hypothese, dass Alltags- und Außenweltorientierung dazu verhilft, den aktuellen Heilungsprozess zu beschleunigen, die Leistungsfähigkeit zu steigern und die Reintegration im sozialen Umfeld, insbesondere im Arbeitsumfeld, zu fördern. Eine empirisch fundierte systematische Überprüfung der Wirksamkeit dieser eher gewachsenen als theoriegeleitet entwickelten Maßnahmen hat bislang kaum stattgefunden (Pfammater et al. 2000). Ziel des Projekts war daher die Überprüfung der Wirksamkeit solcher Maßnahmen, ausgehend von der Frage, ob verschiedene arbeitstherapeutische Modelle während der postakuten stationären Behandlungsphase bessere Effekte bezüglich des Zielkriteriums Arbeitsrelevante Fähigkeiten aufweisen, als unspezifische, nicht arbeitsweltorientierte ergotherapeutische Maßnahmen.

Ein weiteres Ziel des Projekts war die Untersuchung des zweijährigen Rehabilitationsverlaufs der Studienpatientinnen und -patienten. Hier sollte untersucht werden, mit welchen Variablen der Rehabilitationsverlauf beschrieben werden kann und welche Zusammenhänge diese aufweisen. Bekannte Prädiktoren der beruflichen Integration sollten erneut überprüft und die Vorhersagekraft neuer Prädiktoren untersucht werden. Gruppen von Patienten, die bestimmte Rehabilitationsverläufe nehmen, sollten identifiziert werden, um das Wissen um die bedeutsamen Faktoren in der Arbeitsrehabilitation zu erhöhen.

2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde

Das Projekt wurde im Rahmen des Kompetenznetzes Schizophrenie an fünf Zentren mit BMBF-Förderung für vier 0,5 Stellen für geprüften wissenschaftliche Hilfskräfte und für eine 0,5 BAT II Stelle durchgeführt.

An jedem der fünf beteiligten Zentren wurde eine der o. g. 0,5 Stellen besetzt, wobei an dem federführenden Zentrum die 0,5 BAT II Stelle und an den anderen Zentren die 0,5 Stellen für geprüfte wissenschaftliche Hilfskräfte besetzt wurden.

Bei den beteiligten Zentren handelt es sich um

- die Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen (federführendes Zentrum der ersten Förderphase)

- das Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim
- die Psychiatrische Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (federführendes Zentrum der zweiten Förderphase)
- die Medizinische Hochschule Hannover, Abt. Sozialpsychiatrie und Psychotherapie
- und des Fachgebiets Klinische Psychologie der Universität Osnabrück, in Kooperation mit dem Niedersächsischen Landeskrankenhaus Osnabrück.

3. Planung und Ablauf des Vorhabens

Zur Untersuchung der Wirksamkeit arbeitsrehabitativer Maßnahmen, wurde ausgehend von der Frage, ob verschiedene arbeitstherapeutische Modelle während der postakuten stationären Behandlungsphase bessere Effekte bezüglich des Zielkriteriums Arbeitsrelevante Fähigkeiten aufweisen, als unspezifische, nicht arbeitsweltorientierte ergotherapeutische Maßnahmen ein zweiarmliges randomisiertes Kontrollgruppendesign gewählt. Zur Untersuchung des Verlaufs wurden zusätzlich drei Katamnesen (nach 3, 6 und 24 Monaten) durchgeführt (siehe Abb. 1).

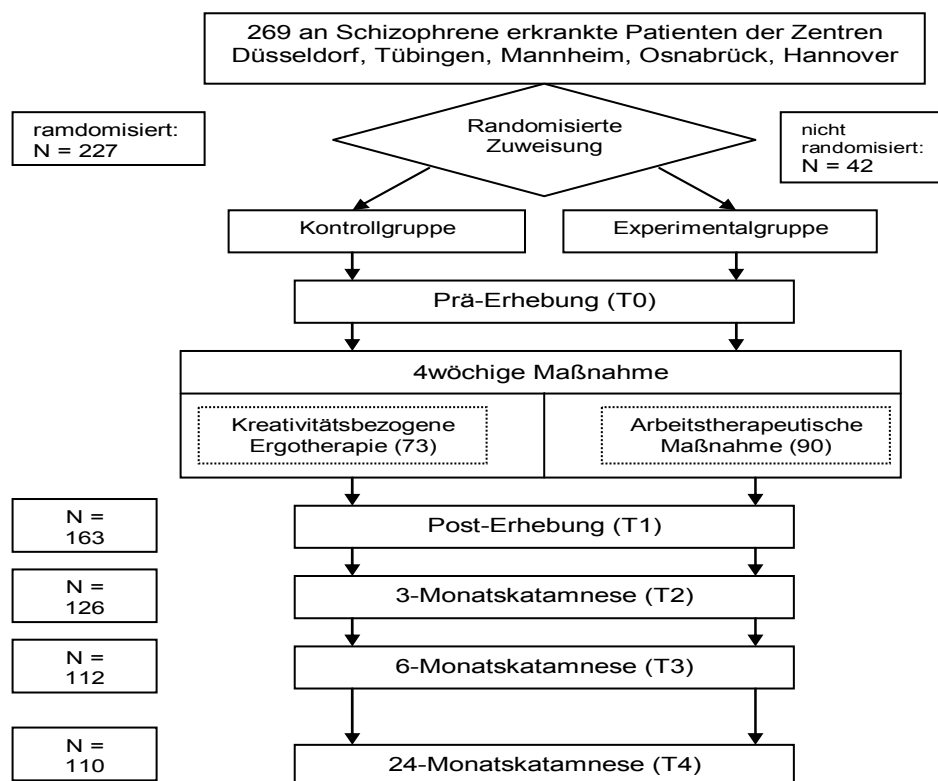


Abb. 1: Untersuchungsdesign

Jeder schizophrene Patient, für den eine Indikation zu einer arbeitsrehabitativen Maßnahme bestand, wurde auf Basis der Freiwilligkeit in der post-psychotischen Phase randomisiert in die Studie einbezogen. Die Einschlusskriterien für die Auswahl der Patienten waren ein Alter zwischen 18 und 60 Jahre, eine F2-Diagnose nach ICD-10 (Schizophrenie und wahnhaftige Störungen), eine postakute Krankheitsphase und die Relevanz beruflicher Rehabilitation. Patienten mit einer Alkohol- oder Drogenabhängigkeit waren von einer Teilnahme ausgeschlossen. Auf diese Weise wurden insgesamt 269 Patienten aus 5 Zentren untersucht. Bei der Randomisierung mussten 42 Patienten ausgeschlossen werden, da bei diesen Patienten aufgrund klinischer Notwendigkeiten dies nicht möglich war (Vorgaben seitens des Behandlungsteams und/oder des Patienten, welche der Maßnahme besucht werden sollte).

Für die Untersuchung der Fragestellungen zur Verlaufsprädiktion wurde (wenn nicht anders angegeben) auf die Daten der gesamten Stichprobe (einschl. der o.g. 42 nicht randomisierten Fälle) zurückgegriffen.

Bei 227 Patienten konnte die Randomisierung durchgeführt werden (Tübingen: 34, Mannheim: 12, Osnabrück: 58, Düsseldorf: 70, Hannover: 53). Eine Beschreibung der Stichprobe findet sich in Tab.1. Während der vierwöchigen Maßnahme kam es zu 64 Abbrüchen, so dass von 163 Patienten die Daten zu beiden Messzeitpunkten vorliegen (90 in der Experimentalgruppe und 73 in der Vergleichsgruppe). Die Abbrüche erfolgten in 42% der Fälle (n = 27) im Einvernehmen mit den Behandlern, in 45% (n = 29) ohne; 3% (n = 2) waren verstorben und bei 9% der Patienten (n = 6) wurde die Maßnahme aus unterschiedlichen Gründen nie begonnen. Die 163 Patienten, für die Daten zu beiden Messzeitpunkten vorliegen, sind repräsentativ für alle 227 eingeschlossenen Patienten.

Alter zu Studienbeginn	M = 34,1 Jahre (\pm 9,12)
Geschlecht	39% weiblich (n = 88) 61% männlich (n = 139)
Partnerschaft	19% feste Partnerschaft (n = 42) 76% ohne festen Partner (n = 173) 5% sonstiges/unklar (n = 12)
Diagnose	72% paranoide Schizophrenie F20.0 (n = 164) 11% andere Schizophrenie F20.x (n = 26) 14% schizoaffektive Störung F25.x (n = 32) 2% sonstige F2x.x (n = 5)
Medikation	93% Neuroleptika (n = 216) 2% andere Medikation (n = 5) 0,5% keine Medikation (n = 1) 4% unklar (n = 10)
Ersterkrankungsalter	Md = 24 Jahre (7 – 60)
Erkrankungsdauer	Md = 5 Jahre (0 – 35)
Zahl bisheriger stationärer Aufenthalte	Md = 3 (0 – 20)
Behandlungsdauer bis Studienbeginn	Md = 4 Wochen (1 – 38)
Art der Behandlung	88% vollstationär (n = 199) 11% tagesklinisch (n = 26) 1% unklar (n = 2)
PANSS	M = 56,5 (\pm 15,12)
GAF	M = 52,4 (\pm 10,46)
CGI	M = 4,3 (\pm 0,85)
Beschäftigungssituation vor aktuellem stationären Aufenthalt	40% keine strukturierte Beschäftigung (n = 91) 31% allg. Arbeitsmarkt, Ausbildung (n = 71) 13% Rentner, Hausfrau (n = 29) 7% Arbeits-/Ergotherapie (n = 16) 7% geschützter Arbeitsplatz (n = 15) 1% Rehabilitation (n = 2) 1% unklar (n = 3)

Tabelle 1: Beschreibung der Stichprobe zum Zeitpunkt der Prämessung (n = 227). Bei Mittelwerten M wird in Klammern die Standardabweichung angegeben, beim Median Md das Minimum und das Maximum.

4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde, insbesondere

- **Angabe bekannter Konstruktionen, Verfahren und Schutzrecht, die für die Durchführung des Vorhabens benutzt wurden,**
- **Angabe der verwendeten Fachliteratur sowie der benutzten Informations- und Dokumentationsdienste**

Die Datenlage im Bereich der Evaluation arbeitsrehabilitativer Maßnahmen wird insgesamt als lückenhaft und unbefriedigend empfunden (Reker, 1998).

Bekannt aus den 1970er und 1980er Jahren sind hier vor allem die Arbeiten von Ciompi (1989). Er berichtet von fünf teilweise sehr umfangreichen Untersuchungen (zwischen 80 und 1271 untersuchten Patienten) seiner Berner Forschungsgruppe zur Rehabilitation psychisch Kranker. Der Rehabilitationserfolg wurde jeweils anhand der sog. "Wohnachse" und der "Arbeitsachse" erhoben. Als Eingliederungserfolg im Bereich "Arbeit" wurde ein regulärer Arbeitsplatz des allgemeinen Arbeitsmarkts oder eine Arbeit in einem halbgeschützten Arbeitsmilieu gewertet, was den beiden höchsten Stufen der 7-

stufigen Arbeitsachse entspricht. Die so definierten Erfolgsquoten im Bereich Arbeit lagen im Schnitt unter denen im Wohnbereich und betragen je nach Untersuchung zwischen 36% und 76%.

Bell und Lysaker (1996, 1997) fanden in einer kontrollierten Studie, dass Patienten, die einer arbeitswelttypischen Maßnahme ("paid work") teilnahmen, einen günstigeren klinischen Verlauf nahmen als Patienten einer Kontrollgruppe ("non-paid") und im follow-up zu 75% beruflich integriert waren.

Bei der westfälischen multizentrischen Studie (Reker et al., 1998), einer prospektiven Evaluationsstudie, befanden sich nach drei Jahren von 112 untersuchten Patienten der ambulanten Arbeitstherapie 21% auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt oder in schulischer Ausbildung, 13% waren dauerhaft arbeitslos. Die restlichen Patienten verblieben in der Arbeitstherapie (23%), wechselten innerhalb des geschützten Arbeitsmarkts (22%) oder befanden sich nach einem gescheiterten Integrationsversuch in einem weiter andauernden Rehabilitationsprozess ohne abschließendes Ergebnis (21%). Bezogen auf deren jeweilige subjektive Zielsetzung hatten 64% der Patienten nach 3 Jahren ihre eingangs geäußerten beruflichen Erwartungen erreicht oder übertroffen, 36% wurden enttäuscht.

Seit den 1990er Jahren richtet sich ein starkes Forschungsinteresse auf den Ansatz des "Supported employment", der sich durch einen möglichst schnellen Einstieg in die Praxis und eine möglichst sofortigen Zusammenarbeit mit Arbeitgebern der realen Arbeitswelt anstelle von Übungen im geschützten Rahmen auszeichnet. Maßnahmen dieser Art können mittlerweile auf eine in mehreren Studien empirisch gut nachgewiesene Überlegenheit gegenüber herkömmlichen arbeitsrehabilitativen Angeboten verweisen (Bond, 1992; Lehman, 1995; Bond et al., 1997; Lehman et al., 2002).

Parallel zu den o.g. evaluativen Anätzen wird auch die Frage untersucht, welche Subgruppen psychisch kranker Menschen im Verlauf ihrer Erkrankung bessere bzw. schlechtere Beschäftigungsraten auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt aufweisen. In der Literatur gibt es bezüglich der relevanten Prädiktorvariablen unterschiedliche Befunde.

Zur Frage der Bedeutung von Diagnose und Symptomatik kamen Anthony und Jansen (1984) in einem frühen und viel beachteten Übersichtsartikel zu dem Schluss, dass kein bedeutsamer Zusammenhang zwischen klinischen Prädiktoren (wie Diagnose oder psychopathologische Symptomatik) und der beruflichen Situation feststellbar sei. Dies hatte weitreichende sozialpolitische Folgen und diente u.a. auch als Begründung dafür, die finanzielle Förderung diagnosenbezogener Arbeitsrehabilitationsangebote einzuschränken (Lehmann, 1995).

In der Folge der darauf einsetzenden wissenschaftlichen Auseinandersetzungen ergab sich in den letzten Jahren ein differenzierteres Bild. Im Zuge der vereinheitlichten Operationalisierung und der Unterscheidung zwischen Positiv- und Negativsymptomatik hat sich die Psychopathologie mittlerweile eher als zuverlässiger Prädiktor herausgestellt, es zeigte sich vor allem ein Bezug zur Negativsymptomatik (z.B. Hoffmann & Kupper, 1996, 1997, 2003; Bell & Lysaker, 1996.)

In einer Übersichtsarbeit von Cook und Razzano (2000) erwiesen sich die Negativsymptomatik zusammen mit sozialen Fertigkeiten und kognitiven Störungen als die am besten bestätigten Prädiktoren. Dies deckt sich weitgehend mit einer hiervon unabhängigen Übersichtsarbeit aus dem gleichen Jahr von Tsang et al. (2000). Die in dieser Übersichtsarbeit am häufigsten bestätigten fünf Prädiktoren werden in Tabelle 2 zusammengefasst. Gegenübergestellt werden drei ebenfalls häufig untersuchte Variablen, die jedoch die geringste Bestätigung eines Zusammenhangs zum späteren Beschäftigungsstatus aufwiesen.

Variablen (nach Tsang et. al., 2000), die sich in mehr als drei Studien als signifikante Prädiktoren bestätigten.	Variablen (nach Tsang et. al., 2000), die in mind. 3 Studien keinen signifikanten Zusammenhang zum späteren Beschäftigungsstatus aufwiesen.
1. Soziale Fertigkeiten (11 / 0)* (stärkster Prädiktor, war in 11 Studien signifikant)	1. Bildung (0 / 3)*
2. Allgemeine präorb. Anpassung (6 / 0)*	2. Geschlecht (2 / 5)*
3. Präorb. berufliche Performanz (7 / 3)*	3. Diagnose (3 / 5)*
4. Psychiatrische Symptomatik (10 / 6)*	
5. Kognitives Funktionsniveau (4 / 2)*	
* = (Anzahl der Studien in denen sich ein signifikanter Zusammenhang bestätigte / Anzahl der Studien in denen kein signifikanter Zusammenhang gefunden wurde)	

Tabelle 2: Gegenüberstellung der am häufigsten und am wenigsten bestätigten Prädiktoren aus der Überblicksarbeit von Tsang et al., 2000.

Bei den in den meisten Studien verwendeten Prädiktoren handelt es sich überwiegend um sehr umfassende Konstrukte (präorbitale Anpassung, psychiatrische Symptomatik etc.), die nur einen eher allgemeinen inhaltlichen Bezug zu Outcome-Konstrukten wie Berufserfolg oder -misserfolg, erfolgreiche Eingliederung, spätere Probleme am Arbeitsplatz usw. aufweisen. In der angewandten rehabilita-

tiven Arbeit mit Klienten werden Themen wie Zielsetzungen, motivationaler Hintergrund, Selbstbild oder subjektive Rehakonzepte bearbeitet, da hiervon in der Praxis ein spezifischerer Bezug zum späteren Ergebnis der Arbeitsrehabilitation angenommen wird.

Vor diesem Hintergrund wäre es von hohem praktischen Nutzen, spezifischere Prädiktoren mit stärker inhaltlichem Bezug zum beruflichen Outcome zu untersuchen. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Untersuchung die Liste der üblicherweise verwendeten Prädiktoren um solche aus dem Bereich Teilmotivation, Zukunftserwartungen und Interessen (s.o. Eingesetzte Fragebögen und Messinstrumente) ergänzt.

Eingesetzte Fragebögen und Messinstrumente

- Das **Arbeitsfähigkeitenprofil (AFP)** (Wiedl et al., 2000) ist ein überprüftes Messinstrument, das die Subskalen Lernen, soziale Kommunikationsfähigkeit und Anpassungsfähigkeit umfasst.
- Der **Fragebogen zur beruflichen Zukunftsperspektive** (Selbstentwicklung Düsseldorf, 1999) erfasst und beinhaltet zum einen die Einschätzung der langfristig angestrebten Beschäftigungsform (anspruchsvolle Tätigkeit auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt, einfache Tätigkeit auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt, anspruchsvolle Tätigkeit in einer Werkstatt für Behinderte, einfache Tätigkeit in einer Werkstatt für Behinderte, Leben ohne Erwerbsarbeit). In einer Fremdbeurteilungsversion gibt der Interviewer ebenfalls ein Urteil ab, welches in Form eines bestimmten Algorithmus geschieht, der fünf Kriterien beinhaltet, die in der praktischen Beratungsarbeit mit Patienten relevant sind.
- **Der Fragebogen zur schulischen und beruflichen Entwicklung bzw. beruflichen Integration** (Selbstentwicklung Mannheim, 1999) erfasst das Bildungsniveau und die berufliche Vorgeschichte.
- **Der Zahlenverbindungstest (ZVT)** (Oswald & Roth, 1997) erfasst die aktuelle kognitive Leistungsfähigkeit.
- Das **Berliner Lebensqualitätsprofil (BeLP)** (Priebe & Hoffman, 1996) erfasst die Zufriedenheit in verschiedenen Lebensbereichen.
- Der Fragebogen **„Teilnahmemotivation“** wurde in Düsseldorf entwickelt und beinhaltet die Skalen **„Problembewusstsein“** und **„allgemeine Einstellung zu Maßnahmen dieser Art“**. Während die erstgenannte Skala die Einsicht in die Problematik der Erkrankung erfasst, bezieht sich die zweite Skala auf die subjektive Auffassung darüber, wie hilfreich eine regelmäßige Beschäftigung im Rahmen der Bewältigung einer psychischen Erkrankung ist.
- Der **Fragebogen zur krankheitsspezifischen Selbstwirksamkeitsüberzeugung** (Wiedl & Flessner, 1996, Osnabrück) beinhaltet die Skalen SEBE (Umgang mit krankheitsbezogener Belastung) und SEPU (Fähigkeit zu persönlicher Umorientierung).
- Die Erfassung der psychopathologischen Symptomatik erfolgt über die Skalen **Positive and Negative Symptom Scale (PANSS, Kay et al., 1987)** und die **Symptom Checklist SCL-90-R (Derogatis, 1977)**.
- Die Erfassung der sozialen Funktion erfolgt über die Skalen **GAF** und **SOFA-S (DSM-IV, 1994)**.
- Der in Düsseldorf entwickelte **Fragebogen zur retrospektiven Bewertung der Maßnahme** beinhaltet die Bewertung der jeweiligen Maßnahme (zutreffend sowohl für die arbeitstherapeutische als auch die kreativitätsbezogene Maßnahme).

5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Eine besondere Zusammenarbeit bestand zu mit Project 4.1 Health economic studies (Rüther, Salize, Stamm, Kissling, Seemann). Es wurden Patienten der Evaluationsstudie in das Health Economic Project einbezogen und Daten zur Inanspruchnahme von Versorgungsleistungen mittels eines strukturierter Interviews (Client Sociodemographic and Service Receipt Inventory Mannheim, CSSRI-M) erhoben. Um den CSSRI in den zeitlichen Untersuchungsrahmen einzubinden, wurde der Bogen adaptiert, so daß die Erhebungen in die Drei-Monats-Intervalle der Katamnesen integriert werden konnten.

Eine weitere Zusammenarbeit bei vor allem bei der Rekrutierung und der Etablierung des Projekts im Klinischen Alltag entwickelte sich zu Projekt 2.3.3 „Psychologische Interventionsstrategien bei kognitiven und emotionalen Störungen“. Beide Projekte weisen Deckungsbereiche hinsichtlich Zielgruppe und Eingangskriterien auf.

II. Eingehende Darstellungen

1. Eingehende Darstellung des erzielten Ergebnisses

Die Ergebnisse des Projekts lassen sich in drei Bereiche unterteilen:

- Ergebnisse zum Gruppenvergleich
- Ergebnisse zur Vorhersage des Outcome und zum Zusammenhang von Outcomekriterien.
- Ergebnisse der lokalen Pilotprojekte

1.1 Ergebnisse zum Gruppenvergleich

Prä-post-Vergleich:

Die unmittelbaren Effekte der Maßnahmen waren folgende: Bei den zentrenübergreifenden Auswertungen zeigten sich über den vierwöchigen Untersuchungszeitraum leichte Verbesserungen der arbeitsrelevanten Fähigkeiten, des allgemeinen sowie des sozialen und beruflichen Funktionsniveaus, der psychopathologischen Symptome sowie deren Schweregrad und der damit einhergehenden subjektiven Belastung, des allgemeinen Lebensgefühls, der Zufriedenheit mit der seelischen Gesundheit und der Freizeit, der Selbstwirksamkeit im Umgang mit Belastungen sowie der kognitiven Leistungsfähigkeit. Es gab jedoch lediglich minimale Unterschiede zwischen Arbeits- und Ergotherapie sowie geringfügige Interaktionen zwischen Gruppe und Zeit bezüglich der Arbeitsfähigkeiten – jeweils zugunsten der Ergotherapie.

Bei den Auswertungen der einzelnen Zentren zeigte die Ergotherapiegruppe in Hannover auf einer Skala und in Osnabrück auf allen drei Skalen des Arbeitsfähigkeitenprofils eine bessere Leistung als die Arbeitstherapiegruppe. In Tübingen und Düsseldorf gab es keine Unterschiede. Bezüglich des allgemeinen Funktionsniveaus, der Psychopathologie und der Lebensqualität konnten keine Effekte gefunden werden.

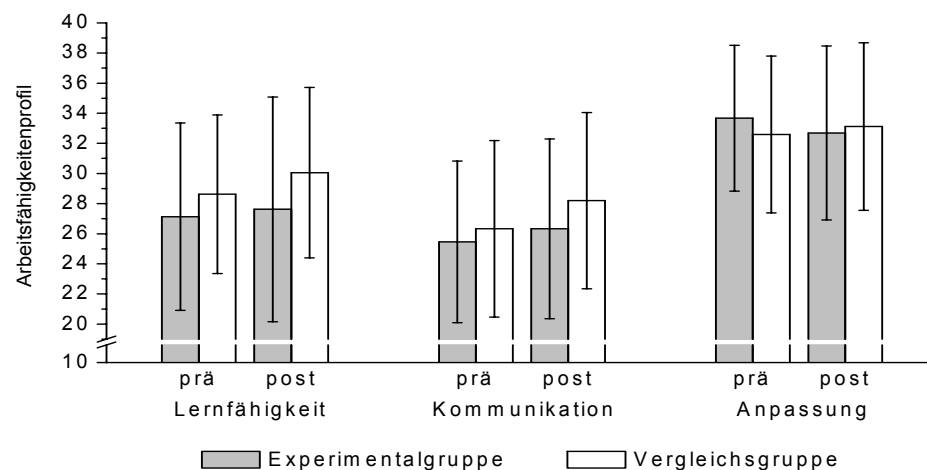


Abb. 2: Arbeitsfähigkeitenprofil AFP (Vergleich prä–post)

Auf der Skala Lernfähigkeit zeigte sich eine Verbesserung innerhalb der vierwöchigen Maßnahmen [F (1, 154) = 4,165; $p < 0,05$; $\eta^2 = 0,026$]; zwischen Experimental- und Vergleichsgruppe bestand ein signifikanter Unterschied [F (1, 154) = 4,805; $p < 0,05$; $\eta^2 = 0,030$]. Die Fähigkeit zur sozialen Kommunikation verbesserte sich ebenfalls innerhalb der vier Wochen [F (1, 154) = 12,831; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,076$]. In der Anpassungsfähigkeit ergab sich eine signifikante Interaktion zwischen Gruppe und Zeit [F (1, 154) = 4,001; $p < 0,05$; $\eta^2 = 0,025$]. Weitere Effekte waren nicht signifikant (zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung).

Drei- und Sechs-Monats-Katamnesen:

Innerhalb des sechsmonatigen Katamnese-Zeitraums zeigte sich zentrenübergreifend eine Besserung des allgemeinen sowie des sozialen und beruflichen Funktionsniveaus, der psychopathologischen Symptomatik sowie eine Steigerung des allgemeinen Lebensgefühls und der Zufriedenheit mit der Arbeit/Ausbildung, den Finanzen und der seelischen Gesundheit. In diesen Punkten setzte sich der positive Trend fort, der schon während der vierwöchigen Maßnahme begonnen hatte. Eine der Zufrie-

denheit der Patienten entsprechende Zunahme von Patienten mit Beschäftigung auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt konnte jedoch nicht verzeichnet werden – im Gegenteil, es gab sogar eine Abnahme. Dieses Ergebnis entspricht Verlaufsbeobachtungen, die zeigen, dass schizophrene Menschen, die vor Erkrankungsbeginn einen Arbeitsplatz haben, im weiteren Verlauf der Erkrankung einen deutlichen Abfall der beruflichen Stellung zeigen (Krüger, Schönhoff & Dettling, 2004). Signifikante Interaktionen oder Gruppenunterschiede gab es insgesamt kaum. Überraschend ist dabei insbesondere, dass es bezüglich der beruflichen Integration (Beschäftigung und Einkommen) keine Unterschiede zwischen Experimental- und Vergleichsgruppe gab. Zentrenspezifische Unterschiede zwischen Experimental- und Vergleichsgruppe im Hinblick auf das allgemeine Funktionsniveau, die Psychopathologie und die Lebensqualität gab es nicht.

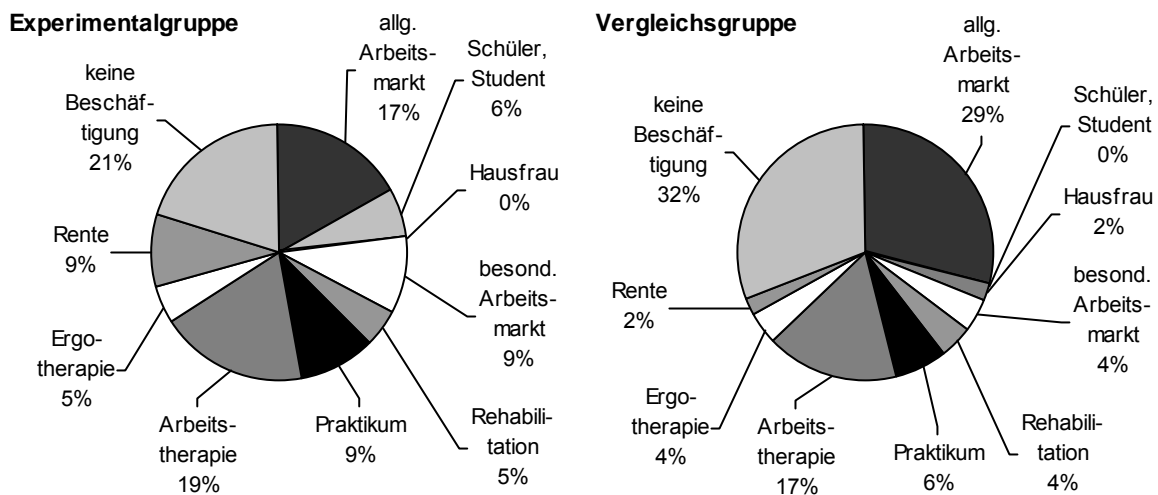


Abb. 3: Berufliche Integration nach sechs Monaten

Sechs Monate nach Beendigung der Maßnahme gab es keinen Unterschied zwischen Experimentalgruppe (n = 64) und Vergleichsgruppe (n = 48) hinsichtlich der beruflichen Integration auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt [χ^2 -Test nach Pearson; $\chi^2(2) = 1,600$; $p = 0,449$]. Für die Berechnung des χ^2 -Tests wurden folgende Gruppen zu drei großen Kategorien zusammengefasst, um eine ausreichend große Zellbesetzung zu erhalten: 1. Reguläre Beschäftigung: allgemeiner Arbeitsmarkt/inkl. Ausbildung, Schüler/Student und Hausfrau; 2. Therapeutische Beschäftigung: besonderer Arbeitsmarkt, Rehabilitation, Praktikum, Arbeitstherapie und Ergotherapie; 3. Keine Beschäftigung: keine Beschäftigung und Rente.

Zwei-Jahres-Katamnesen:

Langfristige Effekte der beiden Interventionen konnten kaum gefunden werden: Auch innerhalb von zwei Jahren nach Ende der Maßnahme nahm die Gesamtzahl der Patienten, die eine Arbeitsstelle auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt hatten, nicht zu. Der negative Trend der Arbeitsplatzverluste setzte sich jedoch nicht fort. Der weitaus größte Teil der Arbeitsplatzverluste war schon zum Zeitpunkt der Drei-Monats-Katamnese zu verzeichnen, also unmittelbar nach dem Indexklinikaufenthalt. Im weiteren Verlauf kam es bei der Gesamtzahl der Patienten zu keinen nennenswerten Verlusten mehr. Fast die Hälfte der Patienten war über den Untersuchungszeitraum von zwei Jahren dauerhaft ohne Arbeitsplatz auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt; nur ein Fünftel der Patienten hatte konstant eine Arbeitsstelle. Ein Drittel der Patienten wechselte zwischen Beschäftigung auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt einerseits und Beschäftigungslosigkeit bzw. anderen Beschäftigungsformen andererseits hin und her. Dieser Wechsel stimmt mit Ergebnissen aus anderen postakuten Verlaufsuntersuchungen an schizophrenen Patienten überein (Längle, 2001). Es bestand kein Unterschied zwischen der Experimental- und der Vergleichsgruppe hinsichtlich der beruflichen Integration, weder in der Beschäftigungsquote noch im Einkommen. Auch hinsichtlich der sozialen Integration bestanden keine Unterschiede. Im Vergleich zum Ende der Maßnahme hatte sowohl das allgemeine als auch das soziale und berufliche Funktionsniveau minimal zugenommen. Die psychopathologische Symptomatik entsprach in etwa dem Ausgangsniveau. Fast die Hälfte der Patienten war innerhalb des Zwei-Jahres-Intervalls mindestens einmal stationär wiederaufgenommen worden, was als Rückfall im Verlauf der schizophrenen Erkrankung gewertet werden kann. Die Zufriedenheit hatte in den Bereichen Arbeit/Ausbildung und

Finanzen zugenommen, im Bereich körperliche Gesundheit abgenommen. Gruppenunterschiede oder Wechselwirkungen gab es bei der Zwei-Jahres-Katamnese keine.

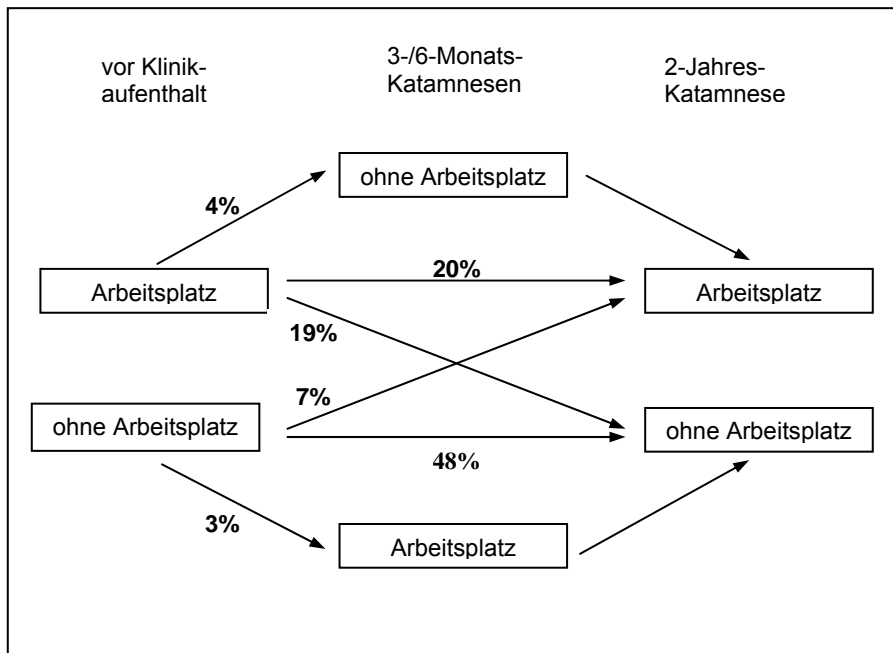


Abb. 4: Verlauf der beruflichen Integration über zwei Jahre
Der Verlauf der beruflichen Integration über die verschiedenen Messzeitpunkte ist hier für die Experimental- und Vergleichsgruppe zusammen dargestellt (n = 74).

Differenzielle Analyse - Suche nach Subgruppen (prä – post)

Grundsätzlich schließt das Fehlen substantieller Effekte auf Stichprobenebene deren Fehlen auch auf der Ebene einzelner Patienten oder Untergruppen von Patienten nicht aus. Eine weiter gehende Analyse der Daten zielte daher auf die Identifikation von Patientengruppen mit unterschiedlichen Verläufen innerhalb der arbeitstherapeutischen Behandlungsgruppe. Die Arbeitsfähigkeit aller in die Studie eingeschlossenen Personen wurden mit dem Osnabrücker Arbeitsfähigkeitenprofil (O-AFP) erhoben. Für die Zeitpunkte T0 und T1 (zu Beginn und nach Ende der 4-wöchigen Maßnahmen) wurde innerhalb der 90 Personen der Experimentalgruppe clusteranalytisch (nach Veränderungsclustern) untersucht. Von 87 Personen lagen vollständige Wertepaare des O-AFP vor (n=87).

	Cluster	Niveau	P	d'	N	M T0 / T1
Lernfähigkeit	1	Hoch =	.11	-0.3	50	28.6 /29.9
	2	s. hoch +	.03	-1.0	12	35.5 /37.4
	3	niedrig =	.15	-0.4	25	20.2 /18.3
Fähigkeit zur soz. Komm.	1	Niedrig =	.74	-0.1	27	19.6 /19.9
	2	hoch +	.07	-0.5	34	30.3 /32.0
	3	mittel =	.32	-0.3	26	25.2 /25.7
Anpassung	1	s. hoch =	.11	0.1	54	36.5 /36.2
	2	mittel =	.17	0.2	7	23.0 /22.1
	3	hoch -	.02	0.8	26	30.6 /28.2

Tabelle 3: Clusteranalytische Untersuchung von Veränderungen im O-AFP in der Experimentalgruppe (N=87)
= „Gleichbleiber“ ohne Veränderung über die Zeit; + „Verbesserer“; - „Verschlechterer“

- Es lassen sich 3 Untergruppen an Personen pro Skala des Arbeitsfähigkeitenprofils (O-AFP) über die Zeit der 4-wöchigen Maßnahmen bilden mit insgesamt 3 Veränderungsclustern
- Cluster der Skala „Lernfähigkeit“ lassen sich am besten durch (Negativ-) Symptomatik, Funktionsniveau und durch Wohnform trennen

- Cluster der Skala „Fähigkeit zur Sozialen Kommunikation“ werden ebenfalls am besten durch Symptomatik, Funktionsniveau und zusätzlich durch die Motivation unterschieden
- Cluster der Skala „Anpassung“ unterscheiden sich in der (Positiv-) Symptomatik, Funktionsniveau, der Motivation und außerdem der Retrospektiven Bewertung der Maßnahme

Die Wirksamkeitsprüfung arbeitstherapeutischer Behandlung aus differentieller Perspektive hat gezeigt, dass sich Untergruppen von Patienten identifizieren ließen, die von den eingesetzten Maßnahmen in unterschiedlicher Weise erreicht werden: Patienten mit konstantem Verlauf auf niedrigem, mittlerem oder hohem Niveau sowie Patienten mit Veränderungen. Zudem konnte gezeigt werden, dass sich die gefundenen Cluster durch unterschiedliche Variablen unterscheiden lassen.

Dieses stellt eine Grundlage für weitere Forschungen im Sinne eines personenzentrierten Ansatzes bereit.

Es bietet Möglichkeiten der Identifikation von Patienten, die sich voraussichtlich verbessern werden, aber auch von Patienten mit stabilen Verläufen, für die offenbar spezifische Behandlungsbedürfnisse vorliegen. Hieran schließt die Frage an, wie diese Maßnahmen beschaffen sein sollten, die für diese unterschiedlichen Patientengruppierungen je nach Fähigkeitsausprägung bereitgestellt werden müssten.

Ein Großteil der Patienten wird von den eingesetzten Maßnahmen nicht erreicht (konstant niedrige Merkmalsausprägung) oder bedarf ihrer offenbar nicht (konstant hohe Merkmalsausprägung). Diejenigen, die profitieren, sind durchgängig Patienten mit bereits hohem oder sehr hohem Ausgangsniveau. Daraus könnten sich Hinweise auf eine angemessene Weiterentwicklung der Arbeitstherapie gewinnen lassen.

1.2 Ergebnisse zur Vorhersage des Outcome und zum Zusammenhang verschiedener Outcomekriterien

1.2.1 Ergebnisse zu motivationalen Prädiktoren

In der angewandten rehabilitativen Arbeit mit psychiatrischen Klienten spielen motivationale Themen wie Zielsetzungen, motivationaler Hintergrund, das Selbstbild, Erfolgserwartungen oder subjektive Rehakonzepte eine wichtige Rolle, da in der Praxis von diesen Variablen ein spezifischerer Bezug zum späteren Ergebnis der Arbeitsrehabilitation angenommen wird. Gegenstand der Auswertung ist daher die Untersuchung der Vorhersagekraft motivationaler Faktoren im Rahmen der Verlaufsuntersuchung bis zu einem Zeitraum von 24 Monaten nach Ende der Maßnahme. Diese Ergebnisse gelten sowohl für Patienten, die zuvor an kreativitätsbezogener Ergotherapie als auch für solche, die an der arbeitstherapeutischen Maßnahme teilgenommen haben, da die Teilnahme an der einen oder der anderen Intervention keinen bedeutsamen Einfluss auf das Rehabilitationsergebnis hatte.

Mit Hilfe der multiplen Regressionsanalyse wurden alle Daten, die wir zum Zeitpunkt vor dem Beginn der beiden vierwöchigen Maßnahmen erhoben hatten, daraufhin untersucht, wie gut sie sich zur Vorhersage des subjektiven Rehabilitationserfolgs eignen. Hierbei handelte es sich zum einen um einen von uns selbst entwickelten Fragebogen „Teilnahmemotivation“, der die Unterskalen „Problembewusstsein“, „Einstellung zur Maßnahme“ und „Laientheorie“ umfasst. Der Fragebogen enthält sowohl Fragen, die die Einsicht in die Problematik der Erkrankung erfassen sollen, als auch solche zur subjektiven Auffassung darüber, wie hilfreich eine regelmäßige Beschäftigung im Rahmen der Bewältigung einer psychischen Erkrankung aus Sicht der Patienten ist. Die Reliabilität der beiden Skalen liegt bei einem zufriedenstellenden $\alpha = 0.67$ bzw. 0.74 . Neben dem Motivationsfragebogen lagen noch eine Vielzahl von Daten anderen Themen vor wie beispielsweise solche zur psychiatrischen Symptomatik, zur sozialen Anpassung, zum Arbeitsverhalten etc. Der subjektive Rehabilitationserfolg, den wir vorhersagten, wurde mit unserem selbst entwickelten Fragebogen zur retrospektiven Bewertung der Maßnahme erhoben. Dieser Fragebogen enthält neun Aussagen (z.B. „Die Maßnahme half mir, über meine beruflichen Ziele klarer zu werden“) zur persönlichen Bewertung der Maßnahme ($\alpha = 0.72$). Als Ergebnis unserer Auswertung fanden wir nur bei der Motivation einen starken und bedeutsamen Zusammenhang zum späteren subjektiven Rehabilitationserfolg nach 4 Wochen.

Die Teilnahmemotivation zu Beginn der Maßnahme, kann ausgehend von unserer Operationalisierung (s.o.) als die subjektive Annahme der Patienten, wie hilfreich eine regelmäßige Beschäftigung im Rahmen der Bewältigung einer psychischen Erkrankung ist, angesehen werden.

Mit allen verfügbaren Prädiktoren aller rekrutierten Personen (einschl. der 42 nicht randomisierten Personen) wurde daher eine schrittweise Regressionsanalyse durchgeführt. Es lagen für 200 Personen vollständige Datensätze zu T₀ und T₁ vor. Kriterium war die retrospektive Bewertung der Maßnahme (Siehe Tabelle 4).

Independent variable	R
Motivation:	
Problembewusstsein	0.021
Einstellung	0.467***
Laientheorie	0.435***
Social communication (AFP)	0.237***
Self-efficacy:	
• Dealing with disease-related pressures	0.217**
• Ability to personal reorientation	0.307***
Learning (AFP)	0.096
Adaption (AFP)	0.127*
Cognitive functioning (ZVT)	0.084
Positive symptomatology (PANSS)	-0.079
Negative symptomatology (PANSS)	-0.256***
Global functioning (GAF)	0.282***
Social functioning (SOFAS)	0.267***

Tabelle 4: Schrittweise Regressionsanalyse - Kriterium: retrospektive Bewertung der Maßnahme (N=200)

Mit motivationalen Prädiktoren konnte also die retrospektive Bewertung der Maßnahme am besten vorhergesagt werden. Je überzeugter die Patienten zu Beginn von der Bedeutung der Maßnahme waren, desto besser ist die Bewertung der Maßnahme und damit die Zufriedenheit des Patienten mit der jeweiligen 4-wöchigen Behandlung (siehe Abb. 5).

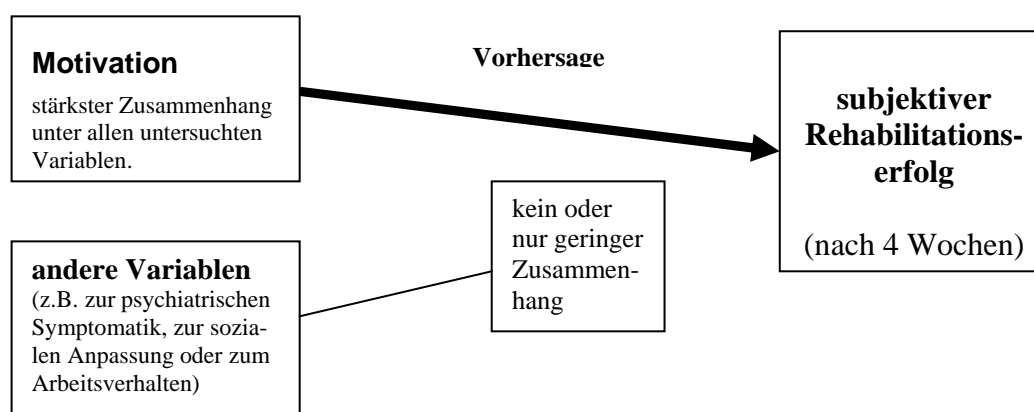


Abb. 5: Vorhersage des subjektiven Rehabilitationserfolgs

Der hohe prädiktive Wert der Motivation in unserer Studie könnte als Hinweis für die Notwendigkeit einer angemessenen Berücksichtigung motivationaler Aspekte beim Einsatz arbeitsrehabitativer oder ergotherapeutischer Maßnahmen in der Klinik angesehen werden. In der Praxis der Zuweisung von Patienten zu solchen Maßnahmen wird in unterschiedlichem Umfang von der Möglichkeit Gebrauch gemacht, mit Patienten darüber zu sprechen, warum eine regelmäßige Beschäftigung im Rahmen der Bewältigung einer psychischen Erkrankung hilfreich ist. Letztlich kann die Wirksamkeit einer solchen Vorgehensweise (durch Gespräche und Informationsvermittlung eine entsprechende Motivation zu erzeugen) zwar nur durch ein eigenes experimentelles Design nachgewiesen werden, der hier gefundene prädiktive Zusammenhang unterstützt jedoch eine solche Vorgehensweise.

In weiteren Auswertungsschritten zu motivationalen Prädiktoren wollten wir nicht nur den subjektiven Rehaerfolg am Ende der Maßnahme sondern auch die tatsächliche Beschäftigungsform nach drei und nach sechs und 24 Monaten vorhersagen.

Hierzu wurden zwei Prädiktoren verglichen, zum einen die Selbst- und zum anderen die Fremdeinschätzungsversion des *Fragebogens zur beruflichen Zukunftsperspektive* (s.o.) Beide Versionen des Fragebogens beinhalten die Einschätzung der langfristig angestrebten Beschäftigungsform:

1. anspruchsvolle Tätigkeit auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt
2. einfache Tätigkeit auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt
3. anspruchsvolle Tätigkeit in einer Werkstatt für behinderte Menschen oder in ähnlicher Einrichtung
4. einfache Tätigkeit in einer Werkstatt für behinderte Menschen oder in ähnlicher Einrichtung
5. Leben ohne Erwerbsarbeit (Sozialhilfe, Rente)

Die Selbsteinschätzung durch die Patienten erfolgte intuitiv, die Fremdeinschätzung durch die Mitarbeiter der Studie erfolgte manualisiert auf der Grundlage folgender, aus der Forschung bekannten Vorhersagevariablen: Schwere der Erkrankung, bisherige Berufserfahrung, Potentialverlust und Antriebsarmut, Umgang mit Arbeits- und Beschäftigungslosigkeit und Kommunikationsfähigkeit.

Die spätere tatsächliche Beschäftigungsform wurde nach drei, nach sechs und nach 24 Monaten mit Hilfe des *Fragebogen zur beruflichen Integration* (s.o.) erfasst.

In die korrelationsanalytische Auswertung wurden alle Patienten eingeschlossen, von denen vollständige Datensätze in den o.g. Variablen zu den jeweiligen Katamensezeitpunkten vorlagen. Ausgangspunkt waren zunächst alle 269 rekrutierten Patienten. Zum Zeitpunkt der 3-Monats-Katamnese hiervon lagen Daten von 156 Personen, zur 6-Monats-Katamnese von 96 und zur 24-Monats-Katamnese von 75 Personen vor. Die korrelationsanalytische Auswertung ergab einen signifikanten Zusammenhang der Fremdbeurteilung durch die jeweiligen Interviewer und dem tatsächlichen späteren Beschäftigungsniveau (siehe Abb. 6) nicht jedoch für die Selbstbeurteilung durch die Patienten selbst. Es gibt demnach eine deutliche Überlegenheit der Fremdeinschätzung gegenüber der Selbsteinschätzung.

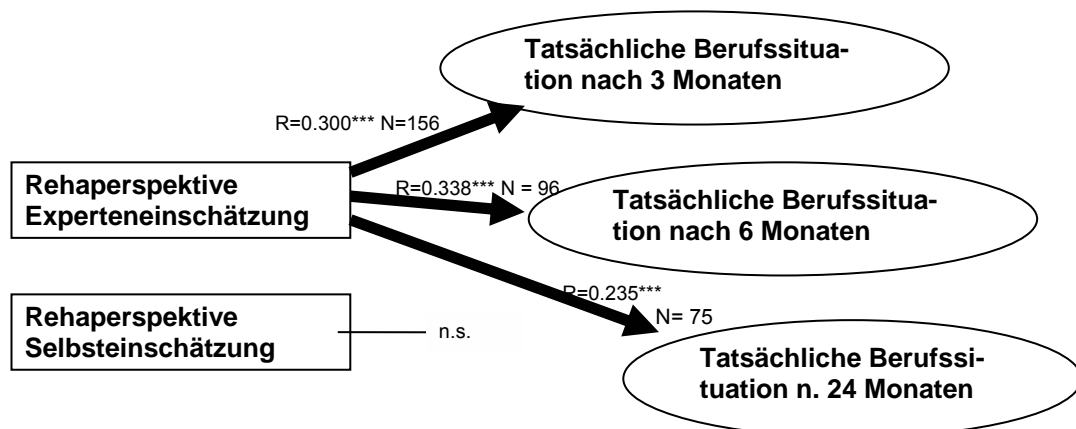


Abb. 6: Korrelation zwischen der tatsächlichen späteren Berufssituation und deren Vorhersage (Fremdeinschätzung Studienmitarbeiter vers. Selbsteinschätzung der Patienten)

In einem weiteren Schritt wollten wir herausfinden, worin die Fehleinschätzungen der Patienten bestanden. Aus unserer praktischen Erfahrung kannten wir oft unrealistisch hohe Erwartungen zu Beginn einer Rehabilitation. Dies bestätigte sich anhand unserer Daten (siehe Abb. 7): Ein hohes Beschäftigungsniveau (Tätigkeit auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt) wurde von den Patienten häufig vorhergesagt (86% der Vorhersagen), aber selten erreicht (39 % der späteren Beschäftigungsform). Mit den niedrigeren Beschäftigungsniveaus verhielt es sich umgekehrt: Sie wurden selten vorhergesagt aber traten relativ häufig ein. So wurde beispielsweise "Leben ohne Erwerbsarbeit" in nur 2 % der Fälle vorhergesagt, letztlich waren jedoch nach sechs Monaten 30% der Patienten ohne jede Erwerbsarbeit.

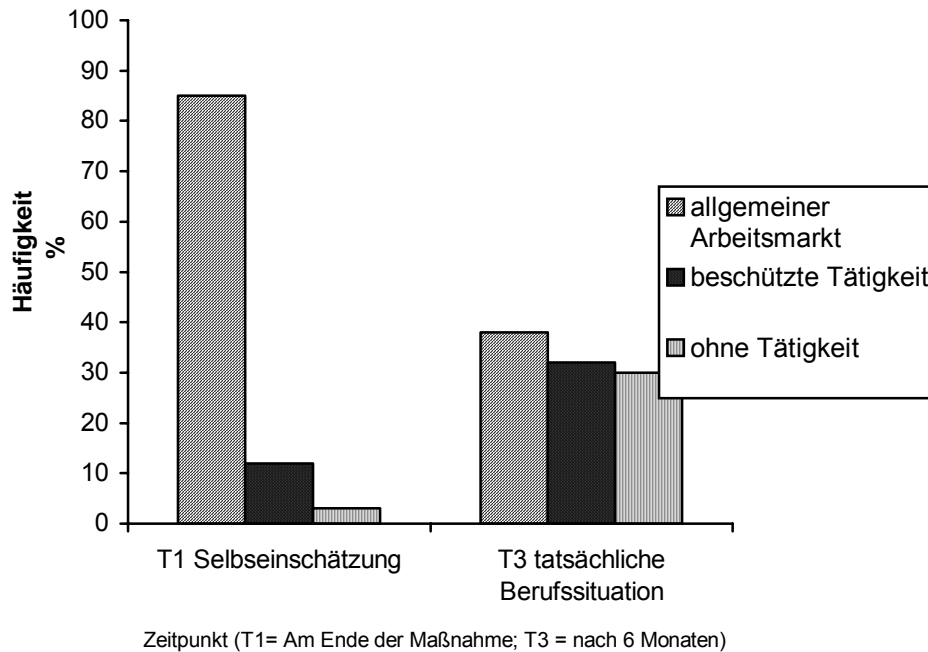


Abb. 7: Selbsteinschätzung der Patienten und tatsächliche spätere Berufssituation nach 6 Monaten (n = 96)

Dies kann gesehen werden als eine empirische Bestätigung für in der Praxis der Arbeitsrehabilitation häufig beobachtete Überschätzungen von Patienten mit schizophrenen Erkrankung. Mit Blick auf die praktische rehabilitative Arbeit wird von Therapeuten hier die Wichtigkeit betont, bei der Rehaplanung mit den Patienten deren tatsächliche Fähigkeiten realistisch zu bewerten und sie ggf. auch bei der Wahl eines niedrigeren oder beschützteren Rehabilitationszieles zu unterstützen.

1.2.2 Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen sozialer und beruflicher Integration

Es gibt zahlreiche Hinweise in der Literatur, dass Menschen durch eine strukturierte berufliche Aktivität Kontakte zu anderen knüpfen, dadurch vermehrt soziale Fähigkeiten entwickeln können, sich dadurch außerhalb des geregelten Kontaktes weniger zurückziehen und kommunikative, soziale Fertigkeiten in den privaten Bereich übertragen können. Darüber hinaus wird angenommen, dass stützende und hilfreiche soziale Beziehungen eine berufliche Reintegration erleichtern. Deshalb wird vermutet, dass eine positive Entwicklung in einem der Bereiche sich auch förderlich auf den anderen Bereich auswirkt. (Marwaha und Johnson 2004, Perkins et al. 2002, Nagle et al. 2002, Müller et al. 1998, Rüesch et al. 2002)

Zur Untersuchung dieser Fragestellung wurden Daten zur beruflichen und sozialen Integration zum Zeitpunkt die T2 (3-Monats-Katamnese) und zum Zeitpunkt T4 (24-Monats-Katamnese) erhoben. Von 72 Patienten lagen entsprechende Datensätze vor. Die untersuchten Patienten waren im Mittel 34,9 Jahre alt (SD 8,97), seit 8,2 Jahren erkrankt (SD 7,5) und zu 41% weiblich. Um die Veränderung im Hinblick auf soziale und berufliche Integration im Anschluss an den stationären Aufenthalt auf einem allgemeinen Niveau zu betrachten und zueinander in Beziehung zu setzen, wurden aus den einzelnen Indikatoren für die beiden Bereiche aus unserem Datenpool Indexvariablen gebildet, in die die verschiedenen Aspekte mit inhaltlich begründeter unterschiedlicher Gewichtung eingingen (z.B. für berufliche Integration: Ein Patient erhält um so mehr Punkte, je umfangreicher seine Arbeitstätigkeit ist und je mehr sie einer Beschäftigung auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt nahekommt, (siehe Tabelle 5). Dabei wurden gezielt nur zum Zeitpunkt der Erhebung objektive Gegebenheiten erfasst (wie Art der derzeitigen Hauptbeschäftigung, Wochenstunden etc.). In ähnlicher Weise wurde eine Indexvariable für die Schwere der Erkrankung erstellt, um den angenommenen Moderatoreffekt dieser Variable auf den Zusammenhang zwischen Veränderungen in der beruflichen und sozialen Integration zu ermitteln.

Soziale Integration Häufigkeit der Kontakte zu Verwandten Bekanntem/Freunden Menschen, die nichts mit der Psychiatrie zu tun haben Existenz eines guten Freundes Existenz eines Freundes, den man um Hilfe bitten kann	+ 0.25-1 + 0.5-1 + 0.25-0.75 +1 +1	Berliner Lebensqualitätsprofil ^[10]
Berufliche Integration Vorhandensein einer Arbeit oder Tätig- keit Umfang von mehr als 20 Std. Eigener Verdienst Höhe des eigenen Verdienstes Art der momentanen Hauptbeschäftigung Sozialversicherte Tätigkeit Dauer der Tätigkeit Berufsstatus entsprechend dem Ausbil- dungsniveau	+1 +1 +1 max. + 1 + 0.5 - 1 + 1 + 0.25 - 0.75 + 0.5	Berliner Lebensqualitätsprofil ^[10] Fragebogen zur beruflichen In- tegration ^[11]
Schwere der Erkrankung Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) Symptom-Check-List (SCL-90-R) Global Assessment of Functioning Scale (GAF)	+ 0.25-1 + 0.25-1	Brief Psychiatric Rating Scale ^[12] SCL-90-R ^[13] GAF ^[14]

Tabelle 5: Indexvariablen zur Erfassung der beruflichen und sozialen Integration und der Schwere der Erkrankung

Im Zeitraum von 3 bis 24 Monaten nach dem stationären Aufenthalt zeigte sich im Schnitt eine leichte Verbesserung im sozialen Bereich und eine deutliche, statistisch signifikante Verbesserung im beruflichen Bereich (Abb. 8). Beide Verbesserungsraten konnten nicht mittels linearer Regression vorausgesagt werden, wobei als Prädiktoren die Schwere der Erkrankung während des stationären Aufenthaltes, das Alter, das Geschlecht und die Erkrankungsdauer eingesetzt wurden.

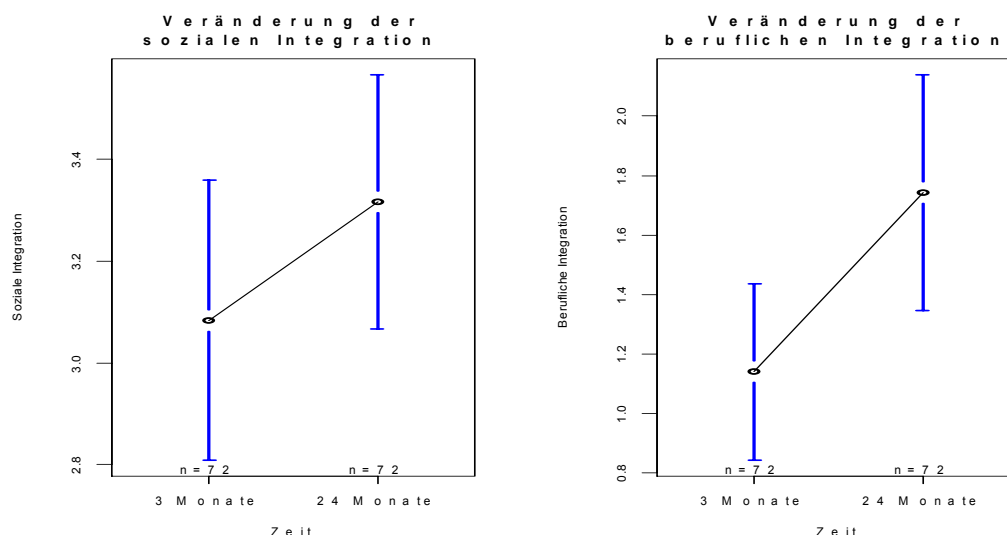


Abb. 8: Berufliche und soziale Integration 3 und 24 Monate nach dem stationären Aufenthalt

Um neben dem Mittelwertsvergleich auch individuelle Veränderungen zu untersuchen, wurde die Patientengruppe entsprechend ihrer Verteilung in Bezug auf die Indexvariablen sowohl zur beruflichen als auch zur sozialen Integration zum ersten Meßzeitpunkt in Gruppen von niedrig, mittel und gut integrierten Patienten eingeteilt. Für die soziale Integration zeigte sich, dass es trotz eines relativ geringen Mittelwertsunterschiedes zwischen den Meßzeitpunkten durchaus starke Fluktuationen innerhalb der

Patientengruppe gibt. So erreichten 24 Patienten eine positive Veränderung, während 15 Patienten nach 2 Jahren weniger sozial integriert waren als kurz nach dem stationären Aufenthalt. 33 Patienten waren nach diesem Zeitraum unverändert. In beruflicher Hinsicht konnte für 21 Patienten eine Verbesserung verzeichnet werden, 13 verschlechterten sich und 31 blieben auf dem gleichen Niveau. Dabei gelang im Studienzeitraum keinem der Patienten der Eintritt in den allgemeinen Arbeitsmarkt. Bei der Untersuchung der Korrelation der Differenzwerte der Indikatoren für berufliche und soziale Integration zwischen dem zweiten und dem ersten Meßzeitpunkt ergab sich nur ein sehr niedriger Zusammenhang von $r = .0793$ ($p = .51$). Demnach hängen die Veränderungen in der beruflichen und sozialen Integration entgegen der theoretischen Erwartung nicht zusammen. Die Stärke des Zusammenhangs wird auch nicht durch die Schwere der Erkrankung beeinflusst. Auf der Basis der oben erwähnten Gruppeneinteilung wurden drei Gruppen von Differenzwerten gebildet, um abzubilden, in welchem Ausmaß im Einzelnen Veränderungen in einem Lebensbereich (z.B. soziale Integration) innerhalb von 21 Monaten nach dem stationären Aufenthalt mit Veränderungen in dem anderen Lebensbereich (berufliche Integration) einhergehen. Abbildung 9 verdeutlicht, dass sich offensichtlich eine Verbesserung in einem Bereich nur bei einzelnen Patienten auch förderlich auf den anderen Bereich auswirkt. Diese Ergebnisse zeigen, dass 1) zwei Jahre nach einer stationären Behandlung schizophrener Patienten die arbeits- und berufsbezogenen Verbesserungen größer als die sozialen waren, dass 2) sich keine positive Beziehung zwischen diesen beiden Bereichen nachweisen lässt und dass 3) sich der Schweregrad der Symptomatik nicht auf den Zusammenhang auswirkt.

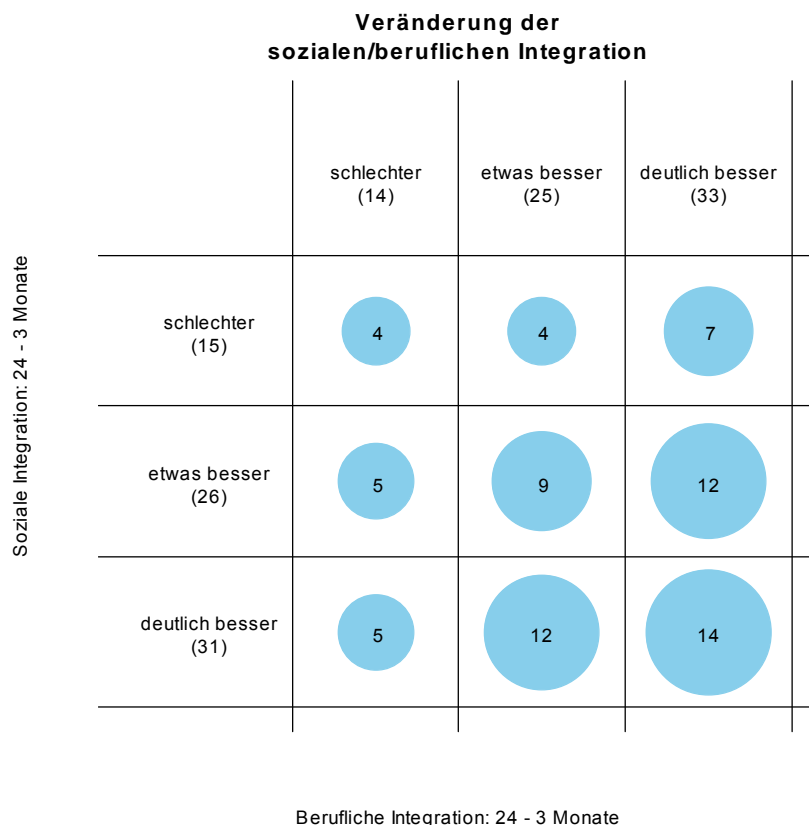


Abb. 9: Parallele Veränderung im sozialen und beruflichen Bereich 3 und 24 Monate nach dem stationären Aufenthalt

Die deutlichere Verbesserung im beruflichen Bereich im Vergleich zum sozialen Bereich verstehen wir als Hinweis darauf, dass Patienten im beruflichen Umfeld mit seinem strukturierteren Rahmen im Vergleich zum sozialen Bereich mit komplexen Anforderungen zur Initiierung und Aufrechterhaltung sozialer Kontakte eher eine Verbesserung erreichen können.

1.3 Ergebnisse der lokalen Pilotprojekte

Da substantielle Effekte im Rahmen der vergleichenden Evaluation nicht gefunden werden konnten (s.o. 1.1) wurde im Rahmen zweier lokaler Pilotprojekte untersucht, ob dies auf eine nicht ausreichende Treatmentstärke der von uns untersuchten arbeitsrehabilitativen Maßnahmen zurückgeführt werden kann. Zu diesem Zweck wurden an den Zentren Osnabrück und Düsseldorf versuchsweise neue, optimierte Treatments installiert und diese auf deren Wirksamkeit hin untersucht.

1.3.1 Ergebnisse des Osnabrücker Pilotprojekts "Evidenzbasierte Optimierung stationärer arbeitstherapeutischer Maßnahmen"

Die Konzeptualisierung des Methodenspektrums für Ergotherapie ist unzureichend. Insgesamt steht die empirische Untersuchung der Wirksamkeit von Arbeitstherapie auch unter Berücksichtigung der im Kompetenznetz Schizophrenie durchgeführten Studien erst am Anfang. Im Zentrum Osnabrück wurde nach Abschluss der Datenerhebung und allgemeinen Auswertungen eine differentielle Analyse der Treatmenteffekte auf der Grundlage von Untergruppen von Patienten bzw. unter Berücksichtigung von spezifischen Patientenmerkmalen vorgenommen. Hieraus lassen sich Ansatzpunkte für eine Optimierung des stationären arbeitstherapeutischen Treatments ableiten:

- differentielle Verläufe innerhalb der Untersuchungs- und Kontrollgruppe (Clusteranalysen)
- Bedeutung von Symptomatik (alle Skalen der PANSS) für das erreichte Arbeitsfähigkeiten-Niveau und insbesondere für Veränderungen
- korrelations- und regressionsanalytische Untersuchungen zur Zusammenhangsstruktur der unterschiedlichen Variablenkomplexe (Symptomatik, neurokognitive Maße, Maße der Responsivität auf Intervention, Motivation und Outcome-Maße)

Zusätzlich wurde in Osnabrück eine differenzierte Erfassung der neurokognitiven Variablen und des so genannten kognitiven Veränderungspotentials vorgenommen. Die erhobenen neurokognitiven Verfahren beziehen sich auf die Bereiche der Vigilanz (Continuous-Performance-Test, DS-CPT), des Sekundärgedächtnisses (Auditiv-Verbaler-Lerntest, AVLT), der exekutiven Funktionen und des Arbeitsgedächtnisses (Wisconsin Card Sorting Test, WCST; Turm von Hanoi, TOH; vgl. insgesamt Green, 1998; Kathmann, 2001). Die Befunde zeigen die Bereiche "Neurokognition", "Motivation", und "Symptomatik" als Kovariate von Arbeitsfähigkeiten und deren Veränderung. Sie sind Ansatzpunkte für eine Optimierung der ergotherapeutischen Maßnahme.

Bezüglich der Neurokognition sind Maßnahmen der Kompensation und des "Überlernens" in verschiedenen Trainingsbereichen erforderlich (vgl. Bellack, 1999).

Bezüglich der Motivation kann versucht werden, die Anreizbedingungen durch Berücksichtigung von Trainingsbereichen mit hohem Interesse zu verstärken. Weiterhin ist die Vermittlung eines positiven Konzepts eigener Fähigkeiten, einer realistischen Zielsetzung und Selbstwirksamkeitsüberzeugung motivationsfördernd. Und ein kontinuierliches, auch die Stärken betonendes Feedback trägt zu einer positiven Motivierung bei.

Die Berücksichtigung der Symptomatik kann im vorliegenden Rahmen v.a. durch Anpassung der Aufgaben- und Umgebungscharakteristik an die durch die Symptomatik gegebene Möglichkeiten der Patienten realisiert werden. Insgesamt führt diese inhaltliche Optimierung zu folgendem Maßnahmenpaket:

Kognitive Remediation

- Beginn der kognitiven Förderung auf dem jeweils vorliegenden individuellen Funktionsniveau (nicht darüber, aber auch nicht darunter)
- Stabilisierung der jeweils erreichten Leistungsstufe durch genügend Aufgaben zur Festigung (nicht sofort zur nächsten Stufe)
- jede erreichte Stufe nur so lange wie zur Festigung erforderlich üben
- Intensivierung Cogpack hinsichtlich Trainingsmenge ("Dosis") und Abfolge (Frequenz, Intervalllänge, Planung, Abfolge, etc.)
- Überprüfungen und Rückmeldungen zur Vermittlung eines Konzepts eigener Fähigkeiten mittels täglicher Reflexionsbögen
- kognitives Training mit Rückmeldung, flexibel am Fähigkeitsniveau angepasst

Motivationsförderung

- generell ist hier günstig ein hohes Maß an Individualisierung
- ebenso der Start konkreter Maßnahmen auf dem jeweils vorliegenden Fertigniveau
- auch die Festigung des jeweils erreichten Niveaus trägt zu einer günstigen Motivationslage bei (Erfolgszuversicht, pos. Konzept eigener Fähigkeiten)
- Orientierung an realistischen Zielen zur Vermeidung von Frustration (z.B. was ist realistisch bei WfB-Perspektive) mit Hilfe schriftlicher Zielvereinbarung zu Beginn
- häufige positive Rückmeldungen (weniger defizit- als stärkenorientiert)
- tägliche Reflexionsbögen mit Motivationseinschätzungen und Eigenbeurteilungsbögen nach zwei Wochen

Berücksichtigung der Symptomatik

Grundsätzlich geschieht die Symptomkontrolle über die psychiatrische Therapie. Im Rahmen der Arbeitstherapie muss darauf geachtet werden, die jeweiligen Aktivitäten der jeweils aktuellen Symptomatik anzupassen. Beispiele hierfür sind

- bei erlebter Reizüberflutung konzentrativ weniger fordernde Aufgaben (leichtes kognitives Training)
- reizarme Umgebung mit klaren Strukturen und standardisierten Aufgaben
- flexible Wahl von Schwierigkeitsniveaus und Wiederholen von Aufgaben auf dem selben Niveau

Die dargestellten Einzelmaßnahmen wurden im Rahmen von Expertenrunden diskutiert und in Form eines Behandlungskonzepts organisiert (siehe Tabelle 6).

Motivation	Kognitive Fähigkeiten	Symptomatik
Abklärungsgespräch mit Berufs- und Arbeitsanamnese		<ul style="list-style-type: none"> • reizarme Umgebung • klare Strukturen • individuelle Vorgehensweise • eindeutige Informationsvermittlung • standardisierte Aufgaben • Entspannung durch leichtes Kogn. Training • flexible Wahl von Schwierigkeitsniveau der Aufgaben • Festigung der Fähigkeiten durch Wiederholung der Aufgaben
Einführungsarbeiten (2-3 Tage) <ul style="list-style-type: none"> • Besprechen • Reflektieren • Zielvereinbarungen (erste, schriftlich) 	Kognitives Training/Papier-Bleistift-Aufgaben 2 x wöchentlich 45 min (Vergleichen der Ergebnisse nach Bedarf)	
Tägliche Reflexionsbögen Individuell gestaltet je nach vereinbarter Zielsetzung und Motivation (wöchentliche Besprechung und Reflexion)	Tägliche Reflexionsbögen Individuell gestaltet je nach vereinbarter Zielsetzung und kogn. Fähigkeiten (wöchentliche Besprechung und Reflexion)	
Cogpack 2 x wöchentlich (45 Minuten mit dem Programm arbeiten/ 15 Minuten Besprechung der Ergebnisse)	Cogpack 2 x wöchentlich (45 Minuten mit dem Programm arbeiten/ 15 Minuten Besprechung der Ergebnisse)	Vorbesprechungsrunden und Abstimmung in der Gruppe, Beachtung der Gruppenprozesse
Eigenbeurteilungsbogen (nach ca. 2 Wochen)		

Tabelle 6: Ergotherapeutische Maßnahmen, die Einfluss auf Motivation, kognitive Fähigkeiten und Symptomatik haben.

Methodische Aspekte

Im Zentrum der Folgestudie steht der Vergleich des unter theoretischen und Evidenzgesichtspunkten optimierten arbeitstherapeutischen Programms mit dem herkömmlichen, bereits untersuchten praxisbasierten Programm hinsichtlich seiner kurzfristigen Wirksamkeit. Somit liegt ein quasi-experimentelles 2-(Gruppen)- x 2 (Zeitpunkte)-Kontrollgruppendesign vor. Als Kontrollgruppe fungiert die im ersten Projektabschnitt untersuchte arbeitstherapeutische Untersuchungsgruppe. Durch Bildung vergleichbarer Untergruppen (durch Parallelisierung) kann die Wirksamkeit validitätsbeeinflussender Faktoren gegebenenfalls eingeschränkt oder ausgeschlossen werden. Die Eingangskriterien sind identisch mit denen des ersten Studienabschnittes. Somit stellt die vorgesehene Untersuchungsgruppe, wie die der Erststudie, eine repräsentative Stichprobe der schizophrenen Patienten dar, die im Zentrum Osnabrück einer systematischen Arbeitstherapie zugeführt werden. Die Rekrutierung erfolgte nach dem im ersten Projektabschnitt beschriebenen und durchgeführten Verfahren.

Erhebungsverfahren

Es kamen im Wesentlichen die für die erste Projektphase ausgewählten Verfahren zum Einsatz. Im Zentrum der Erhebung stand das von uns erstellte Arbeitsfähigkeitenprofil (O-AFP, Wiedl et al., 2002b), das im Zuge des Projekts zu manualisierter Form entwickelt wurde. Das O-AFP erfasst basale

Arbeitsfähigkeiten (Lernfähigkeit, soziale Kommunikationsfähigkeit, Anpassung). Zudem soll der Variablenatz zur Neurokognition weiter verwendet werden (s.o.).

Ergebnisse

Im Pilotprojekt konnten insgesamt 20 Personen (zu T0; T1: N=17) untersucht werden. Es wurden 17 Personen mit der vorherigen Maßnahmegruppe hinsichtlich der Merkmale Krankheitsdauer, Gesamtsymptomatik, CGI und Gesamtmotivation parallelisiert.

Die varianzanalytische Auswertung zu Beginn zeigte, dass sich die beiden Gruppen in allen Bereichen (soziodemografische und krankheitsspezifische Merkmale, Symptomatik, GAF, Motivation, O-AFP) nicht unterschieden.

Die varianzanalytische Auswertung zu T1 (nach 4 Wochen) hingegen zeigte Unterschiede zwischen den Gruppen in der Symptomatik (die jetzige „optimierte“ Maßnahmegruppe (EG) zeigte weniger Negativ- und Gesamtsymptomatik ($p \leq .05$) auf als die vorherige parallelisierte Gruppe (KG)).

Auch in der Motivation gab es Unterschiede: die aktuelle EG zeigte höhere Motivationswerte, vor allem in der Retrospektiven Bewertung der Maßnahme (Effektstärken zwischen 0.3 und 0.74) als die KG.

Im Bereich der Neurokognition kann keine Veränderung gemessen werden, da die Variablen nur zu einem Zeitpunkt erhoben wurden, aber im Vergleich wies die neue EG höhere Werte in den neuropsychologischen Tests auf als die alte Gruppe.

Innerhalb der Arbeitsfähigkeiten (erhoben mit dem O-AFP) gab es keine signifikanten Gruppenunterschiede am Ende.

Letztlich wurde noch ein T0-T1-Vergleich innerhalb der neuen EG durchgeführt (t-Test für abhängige Stichproben). Dabei ergab sich ein mittlerer Effekt (Effektstärken zwischen 0.4 und 0.7) in Richtung Verbesserung bei der Symptomatik (alle Skalen der PANSS) und des globalen Funktionsniveaus (GAF) sowie für die Lebenszufriedenheit (gemessen mit dem BELP) und der Skala „Fähigkeit zur sozialen Kommunikation“ des O-AFP.

Ebenso konnten mittels Clusteranalysen Untergruppen über das O-AFP gefunden werden, die, wie bereits in der vorigen Maßnahmegruppe, unterschiedliche Niveaus sowie Veränderungen (Verbesserer, Verschlechterer) aufwiesen.

Diskussion

Es können Verbesserungen durch die Optimierungskriterien festgestellt werden. Diese liegen vor allem im Bereich der Symptomatik und Motivation. Die Arbeitsfähigkeiten ließen sich durch die Optimierung nicht wesentlich verändern. Es ist anzunehmen, dass vor allem der kurze Zeitraum von nur 4 Wochen dabei eine Rolle spielte, in dem die Arbeitsfähigkeiten sich kaum richtig entfalten konnten. Zudem ist die Bewertung der Arbeitsfähigkeiten am allgemeinen Arbeitsmarkt ein hohes Zielkriterium, wodurch die Varianz innerhalb der Gruppen gering wird. Außerdem wurden im Pilotprojekt in erster Linie lediglich die Wirkfaktoren optimiert, es hat jedoch keine differentielle Behandlung der einzelnen Personen je nach Bedürfnis an Förderung stattgefunden. Ein solcher differentieller Ansatz wäre der nächste Schritt, um, wie in der kognitiven Remediation der Neurokognitionen, die Patienten je nach Problembereich individuell zu fördern (z.B. errorless learning- Prinzip bei Personen mit Lernschwäche, Kern et al., 2005).

1.3.2 Ergebnisse des lokalen Düsseldorfer Pilotprojekts „Evaluation eines ambulanten Reha-Managements“

Im Rahmen des Düsseldorfer Pilotprojekts wurde davon ausgegangen, die nicht ausreichende Treatmentstärke liege an folgenden Merkmalen der im Hauptprojekt untersuchten arbeitsrehabilitativen Maßnahmen

- Nicht ausreichende Treatmentdauer (nur 4 Wochen)
- Konkurrierende Treatments im stationären Setting
- Bekanntheit des Treatments (Viele Patienten kannten die Maßnahmen schon von früheren Klinikaufenthalten)

Die Optimierung im Rahmen des Düsseldorfer Pilotprojekts erfolgte durch Etablierung eines neuen Treatments, welches keine Verringerung der Treatmentstärke durch o.g. Merkmale erfahren sollte. Aus diesem Grund wurde ein Angebot eines ambulanten Reha-Managements geschaffen. Im Rahmen dieses ambulanten Reha-Managements wurde eine Heranführung an jeweils unterschiedliche, im Einzelfall indizierte Maßnahmen aus dem in der Region vorhandenen Spektrum rehabilitativer Angebote angestrebt. Die Dauer der Beratung wurde flexibel gehalten. Sie endete sobald der Patienten in geeignete Maßnahmen vermittelt wurden, spätestens nach 9 Monaten. Die Intensität der Beratung wurde ebenfalls dem individuellen Bedarf der Patienten angepasst, von mehreren Terminen pro Woche bis ca. 1-2 Terminen pro Monat. Einbezogen wurden kurz vor der Entlassung stehende Patien-

ten der Arbeitstherapie, die einen weitergehenden Beratungsbedarf bzgl. beruflicher Rehabilitationsmaßnahmen haben.

Untersuchungsdesign

Es wurde ein randomisiertes 2x2-Kontrollgruppendesign im ambulanten Bereich mit einer Treatment-, einer Leerkontrollgruppe und zwei Erhebungszeitpunkten, (zu Beginn der Untersuchung und 10 Monate später) gewählt (s.u. Abbildung 10).

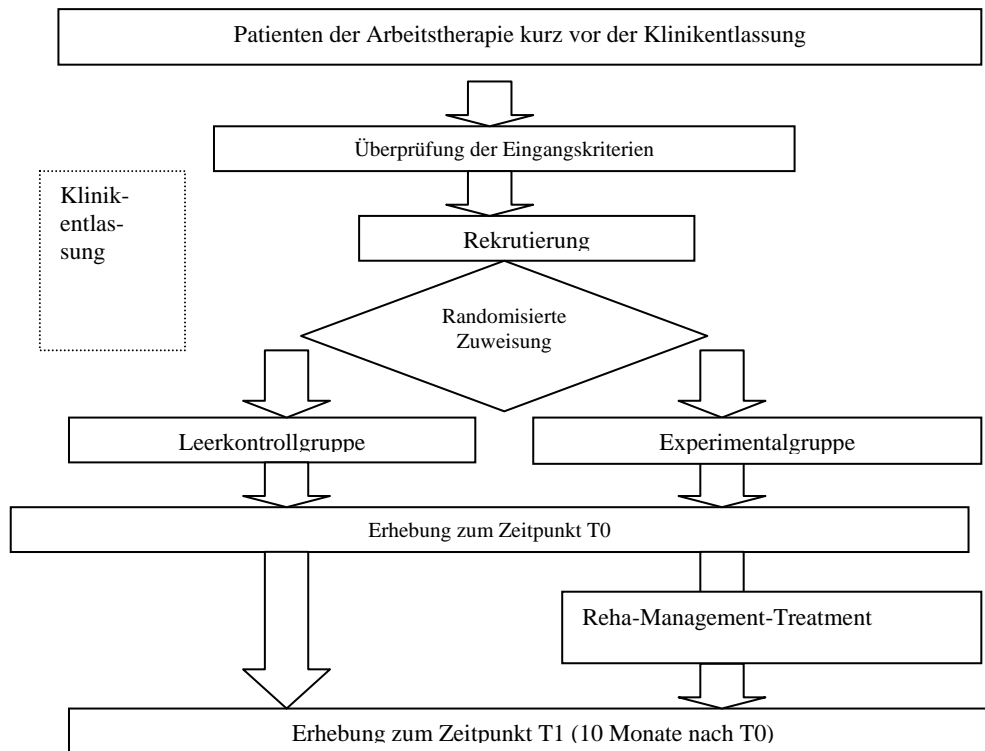


Abb. 10: Design des Düsseldorfer Pilotprojekts

Es kamen die dem Hauptprojekt bekannte Eingangskriterien (s.o. I 3.) zur Anwendung; zusätzlich gab es für das Düsseldorfer Pilotprojekt spezifische Eingangskriterien (siehe Kasten).

Spezifische Eingangskriterien des Düsseldorfer Pilotprojekts

1. geplante Entlassung innerhalb der nächsten 4 Wochen
2. ungedeckter Arbeitsrehabilitationsbedarf
3. vorhandener Beratungsbedarf

Operationalisierung „ungedekter Arbeitsrehabilitationsbedarf“

- lebt unselbständig (wird z.B. von Eltern oder anderen Personen versorgt) und möchte selbständiger leben oder
- hat nach der Klinikentlassung keine für ihn ausreichende Tagesstruktur oder
- ist arbeitslos, Rentner, oder langfristig arbeitsunfähig und wünscht, wieder einer Tätigkeit nachzugehen oder
- ist berufstätig, kommt aber mit seinem Arbeitsplatz nicht zurecht oder
- ist Schüler/ Azubi oder Student und kommt mit der Ausbildungssituation nicht zurecht

Operationalisierung „Beratungsbedarf“

- Patient stimmt zu, regelmäßige Beratungstermine wahrzunehmen
- Patient befindet sich nicht bereits in einer für ihn passenden arbeitsrehabilitativen Maßnahme (z.B. Umschulungsmaßnahme, Berufstrainingszentrum, RPK-Einrichtung, Werkstatt für behinderte Menschen) oder hat dort innerhalb der nächsten 8 Wochen verbindlich einen Platz
- Patient befindet sich nicht bereits in einer ambulanten, arbeitsrehabilitativen Beratung und Begleitung (z.B. durch den Integrationsfachdienst oder einen anderen Dienst) mit durchschnittlich mindestens einem verbindlichen Termin pro Monat

Erhebungsverfahren

Es kamen im Wesentlichen die für die erste Projektphase gewählten Verfahren zum Einsatz (siehe Tab. 7). Der Fragebogen „Tagesablauf“ stellte eine Neuentwicklung dar, der zuvor im Hauptprojekt noch nicht eingesetzt worden war. Es handelt sich um einen Tagesprotokollbogen bei dem die Studienpatienten für jede Stunde eines beispielhaften Werktags angeben, mit welcher Tätigkeit sie jeweils die Zeit verbracht hatten. Bei dem hierdurch erfassten Outcomekriterium, dem Charakter der Tagesstruktur, handelte es sich zusammen mit der Beschäftigungssituation (erhoben über den Fragebogen zur beruflichen Integration) um unser Haupt-Zielkriterium wo wir am ehesten einen Effekt des Treatments erwarteten. Konkret erwarteten wir eine Verbesserung der Beschäftigungssituation (Erhöhung des Anteils der Patienten, die einer regelmäßigen Betätigung nachgehen) und entsprechend eine Erhöhung des Stundenanteils aktiver Betätigungen im Fragebogen zum Tagesablauf.

Prä-Befragung T0	Post-Befragung T1
Arbeitsfähigkeitenprofil (Fremdbeurteilung, reiner Prädiktor)	
Soziodemographische Daten	Soziodemographische Daten
Fragebogen zur schulischen und beruflichen Entwicklung	Fragebogen zur beruflichen Integration
PANSS	PANSS
SCL-90-R	SCL-90-R
GAF-S	GAF-S
SOFA-S	SOFA-S
Selbstwirksamkeitsfragebogen SEBE/SEPU	Selbstwirksamkeitsfragebogen SEBE/SEPU
Interest-Checklist	Interest-Checklist
Berliner Lebensqualitätsprofil BeLp	Berliner Lebensqualitätsprofil BeLp
Rehaperspektive	Rehaperspektive
Fragebogen zum Tagesablauf (nach Klinikentlassung)	Fragebogen zum Tagesablauf Retrospektive Bewertung der Beratung

Tabelle 7: Eingesetzte Erhebungsinstrumente im lokalen Düsseldorfer Pilotprojekt

Treatment und Kontrollbedingung

Das Treatment (siehe Kasten) beinhaltet eine gezielte ambulante Heranführung an das berufliche Rehabilitationsangebot der Region.

Merkmale des Treatments

- Erhebung einer Berufsanamnese. Ein bis zwei Gesprächstermine möglichst kurzfristig nach der T0-Erhebung
- Analyse der beruflichen Problematik, Exploration der Ziele des Studienpatienten und Festlegung eines gemeinsamen Ziels. Ein bis drei Gesprächstermine möglichst kurzfristig nach der Berufsanamnese. Die gemeinsam erarbeiteten Ziele werden schriftlich festgehalten. Gegen Ende der Beratung wird festgestellt, in welchem Umfang die Ziele erreicht wurden.
- Unterstützung der Teilnehmer bei der Antragstellung und während der Wartezeit: in dieser Phase können sehr unterschiedliche Kontakte mit dem Studienpatienten notwendig werden; je nach individueller Sachlage kann es darum gehen, bei der Antragstellung behilflich zu sein, den Teilnehmer bei einem Behördengang zu begleiten oder ihn darauf vorzubereiten, sich über den Stand der Reha-Antragsbearbeitung beim Kostenträger zu erkundigen und versuchen den Antrag zu beschleunigen bzw. den Studienpatienten darin zu unterstützen, dass er dies selbst tut, und/oder Tagespläne zur Überbrückung der Wartezeit mit ihm zu vereinbaren.
- Begleitung des Teilnehmers in der Anfangsphase der Arbeitsrehabilitationsmaßnahme: Auch hier können je nach individueller Sachlage sehr unterschiedliche Kontakte mit dem Studienpatienten, teilweise auch mit dem Arbeitgeber bzw. Maßnahmeträger notwendig sein. Die Berater werden hier in ihrer Betreuungsarbeit telefonisch und durch die regelmäßigen Fallkonferenzen unterstützt.

In der Kontrollgruppe wurde seitens der Studie kein Einfluss auf den beruflichen Reha-Verlauf der Studienpatienten genommen, mit Ausnahme der beiden Befragungen nach der Rekrutierung und ein 10 Monate später.

Ergebnisse

Im Untersuchungszeitraum konnten 21 Patienten rekrutiert werden, durch Randomisierung entfielen N = 12 auf die Experimentalbedingung und N = 9 auf die Kontrollbedingung. 4 Personen aus der Experimentalgruppe und eine Person aus der Kontrollgruppe lehnten die zweite Untersuchung zu T1 ab, so dass von 16 Personen Daten zu T0 und T1 vorlagen.

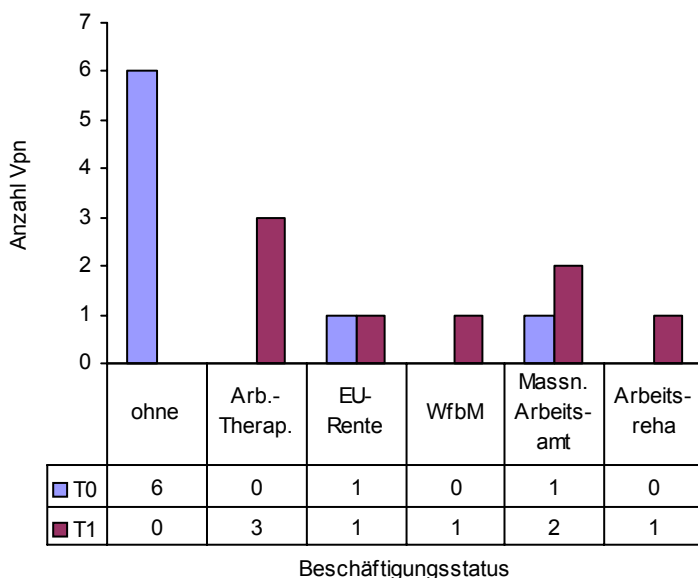
Alter zu Studienbeginn	M = 34,2 Jahre (24 – 48 Jahre)
Geschlecht	33% weiblich (n = 7) 67% männlich (n = 14)
Erkrankungsdauer	M = 6,6 Jahre (0 – 20)
Art der Behandlung zum Zeitpunkt der Rekrutierung	vollstationär n = 12 teilstationär n = 4 ambulant n = 5
Anzahl Beratungskontakte (auch tel.)	M = 7 (3- 15)
Beratungsdauer	M = 6 Monate (4 – 10)

Tabelle 8: Merkmale der untersuchten Stichprobe

Nach 10 Monaten zeigten sich in der Mehrzahl der Outcomekriterien keine signifikanten Unterschiede zwischen Experimental- und Kontrollgruppe, teilweise wurden jedoch nicht-signifikante Unterschiede (vor dem Hintergrund des geringen N) im Sinne einer Überlegenheit der Experimentalgruppe festgestellt, dies insbesondere in unseren Haupt-Outcomekriterien „Beschäftigungsstatus“ und „Tagesablauf“.

Beim Beschäftigungsstatus (siehe Abb. 11) ist deskriptiv eine Verbesserung in der EG erkennbar (zu T1 ist in der EG z.B. keine Person mehr in der Spalte „ohne Betätigung“ was in der KG nicht der Fall ist).

T0-T1-Vergleich Beschäftigungsstatus EG



T0-T1-Vergleich Beschäftigungsstatus KG

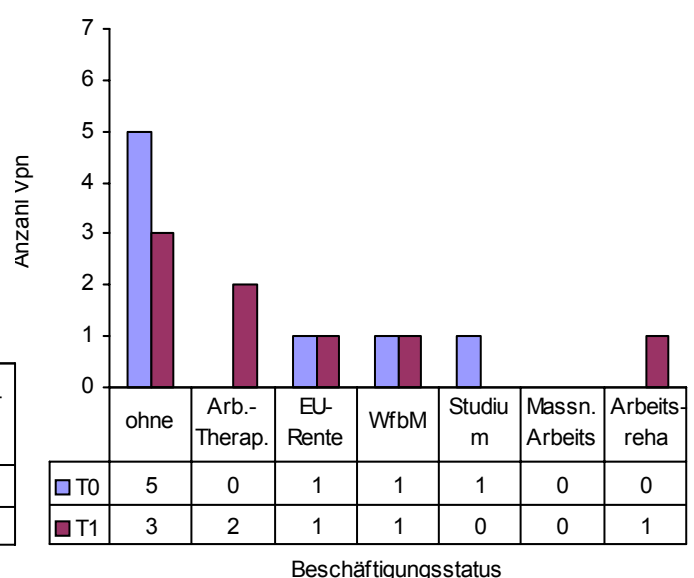


Abb. 11: T0-T1 -Vergleich des Beschäftigungsstatus in der EG und in der KG

Beim zweiten Haupt-Zielkriterium, dem Tagesablauf wurden Veränderungen im Fragebogen zum Tagesablauf bei den jeweils angegebenen Tätigkeitsarten untersucht. Hier interessierte vor allem die Tätigkeitsart „Arbeit-Besorgungen-Termine“ bei der wir in der EG eine gegenüber der KG signifikante Zunahme erwarteten. Von 11 der zu T0 und T1 untersuchten Personen lagen verwertbare ausgefüllte Fragebögen zum Tagesablauf vor. Es konnte (trotz des geringen N!) eine signifikante Zunahme in der EG bei der Anzahl der täglich verbachten Stunden in der Kategorie „Arbeit-Besorgungen-Termine“

festgestellt werden (siehe Abb. 12). Die relative Zunahme in dieser Kategorie ging mit Abnahmen in anderen Kategorien („schlafen“ oder „passive Freizeit“) einher, diese einzelnen Veränderungen waren jedoch jeweils nicht signifikant.

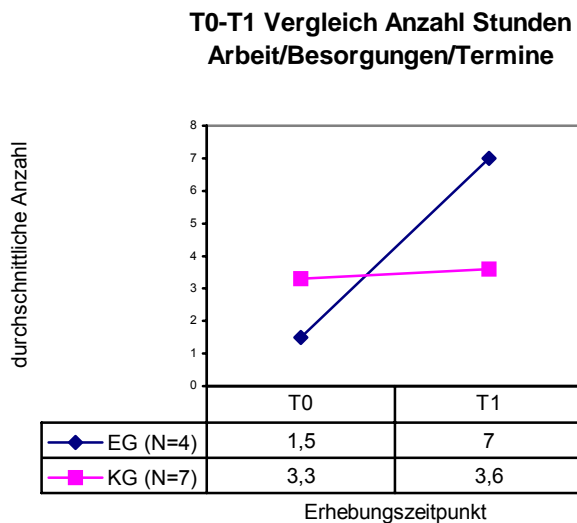


Abb. 12: T0-T1 Vergleich der Arbeits- und Tätigkeitsstunden/Tag in der EG und in der KG

Die dargestellten Ergebnisse deuten darauf hin, dass Effekte im Bereich der Arbeitsrehabilitation durchaus nachweisbar sein können, wenn diese Maßnahmen in einem entsprechenden Setting (hier: ambulant, ausreichende Treatmentdauer) durchgeführt werden. Die Tatsache, dass in einem der Hauptzielkriterien ein signifikanter Effekt bereits bei n=11 nachgewiesen wurde, deutet darauf hin, dass eine hohe Effektstärke vorliegen könnte.

2. Eingehende Darstellung des voraussichtlichen Nutzens, insbesondere der Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans

In dem Projekt konnten wesentliche neue Erkenntnisse zur Arbeitsrehabilitation bei schizophren erkrankten Menschen gewonnen werden, die sowohl für den Bereich Wissenschaft und Forschung als auch für die Routineversorgung einen Zugewinn darstellen. Die Ergebnisse zum Gruppenvergleich (s.o. II 1.1) geben Hinweise darauf, dass arbeitsrehabilitative Maßnahme im klinischen Setting möglicherweise nur differentiell wirksam sind. Wenn sich gleichzeitig der Hinweis bestätigt, dass solche Massnahmen in einem optimierten Setting letztlich aber insgesamt wirksam sind (s.o. Hinweise aus den lokalen Pilotprojekten II 1.3.1 und II 1.3.2), kann dies für praktische Entscheidung bzgl. der Gestaltung von arbeitsrehabilitativen Versorgungsangeboten in psychiatrischen Einrichtungen genutzt werden.

Die Untersuchung der Prädiktoren ergab eine Reihe nutzbarer Hinweisen:

- Die Ergebnisse zur der Rolle der Motivation in Zusammenhang mit der subjektiven Zufriedenheit mit arbeitsrehabilitativen Maßnahmen (s.o. II 1.2.1) kann als Hinweis der Notwendigkeit gesehen mit Patienten im Vorfeld arbeitsrehabilitativer Maßnahmen verstärkt motivierende Gespräche zu führen
- Die Ergebnisse zur Treffgenauigkeit Selbst- und Fremdeinschätzung der Rehabilitationsziele (s.o. II 1.2.1) können für die Rehabilitationsplanung mit Betroffenen verwendet werden.
- Wenn sich die Hinweise zum (fehlenden) Zusammenhang zwischen beruflicher und sozialer Integration (s.o. II 1.2.2) bestätigen, könnte dies bei der Planung künftiger Integrationsmaßnahmen zu der Empfehlung führen, den sozialen und berufliche Bereich besonders jeweils für sich genommen zu betrachten mit jeweils spezifischen Maßnahmen zu fördern.

Zusätzlich zu den o.g. nutzbaren Ergebnissen aus den Gruppenvergleichen und aus den Untersuchungen zum Verlauf konnte im Rahmen des Projekts auch dazu beigetragen werden, ein psychiatrisches Erhebungsinstrument (Osnabrücker Arbeitsfähigkeitenprofil) teststatistisch abzusichern und zu veröffentlichen.

3. Eingehende Darstellung des während der Durchführung des Vorhabens dem ZE (Zuwendungsempfänger) bekannt gewordenen Fortschritts auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Während der Durchführung des hier vorliegenden Projekts ist kein direkt vergleichbares Vorhaben von anderen Arbeitsgruppen bekannt geworden. Die internationale Forschung im Bereich der Arbeitsrehabilitation konzentriert sich vor allem auf das Konzept des supported employment (s.o. I.4). In allen anderen Bereichen der Arbeitsrehabilitation besteht ein Forschungsdefizit (s.o. I.1).

4. Eingehende Darstellung der erfolgten oder geplanten Veröffentlichungen des Ergebnisses

(jeweils in alphabetischer Reihenfolge)

Bücher:

Wiedl, K.H.; Uhlhorn, S.
Manual zum Osnabrücker Arbeitsfähigkeitenprofil (O-AFP)
Hogrefe Verlag, im Druck

Artikel:

Höhl, W., Kirchhoff, C., Längle, G., Bailer, J., Salize, H.J., Machleidt, W., Wiedl, K.H., Weig, W.
Psychiatrische Arbeitsrehabilitation bei schizophrenerkrankten Menschen - Darstellung vorhandener empirischer Ergebnisse zur Evaluation und zur Vorhersage von Rehabilitationsverlauf und Outcome-Vorstellung einer aktuellen Studie aus dem Kompetenznetz Schizophrenie, Schizophrenie Jahrgang 20 (2004): 38-49.

Höhl, W., Kirchhoff, C., Längle, G., Bailer, W., Machleidt, W., Wiedl, K.H.
Motivation als wichtiger Aspekt psychiatrischer Arbeitsrehabilitation. Ergebnisse einer empirischen Studie im Rahmen des Kompetenznetzes Schizophrenie. Patienten stecken ihre Ziele zu hoch. Die Kerbe, (2004) 4: 34-36.

Höhl, W. Motivation und Rehasziele psychiatrischer Ergotherapie und Arbeitsrehabilitatin in: Nauerth, A., Walkenhorst, U. (Hrsg.) (2004) Delphi-Studie zum Forschungsbedarf in der ergotherapeutischen Praxis, (2004) Reader Nr. 20, Fachhochschule Bielefeld.

Längle, Bayer, Köster, Salize, Höhl, Machleidt, Wiedl, Buchkremer
Unterscheiden sich die Effekte stationärer arbeits- und ergotherapeutischer Maßnahmen? – Ergebnisse einer kontrollierten Multizenterstudie des Kompetenznetzes Schizophrenie.
Psychiatrische Praxis, 2006, 33, 34-41.

Wiedl, K.H.; Uhlhorn, S.; Jöns, K.
Das Osnabrücker Arbeitsfähigkeitenprofil (O-AFP) für psychiatrische Patienten: Konzept und Entwicklung. Die Rehabilitation, 2004, 43, 368-374.

Wiedl, K.H.; Kemper, K.; Uhlhorn, S.; Schöttke, H.
Welche schizophrenen Patienten verbessern sich unter Arbeitstherapie, welche nicht? Ein Beitrag zur differentiellen Wirksamkeitsprüfung. Fortschritt in Neurologie und Psychiatrie, im Druck

Wiedl, K.H., Kemper, K., Höhl, W., Längle, G., Salize, Machleidt, K., Weig, W.
Arbeitstherapie bei Schizophrenie: Keine oder doch differenzielle Effekte?
Psychiatrische Praxis, im Druck

Dissertationen:

Bayer, W. (2005). Effekte stationärer arbeitstherapeutischer Maßnahmen bei schizophren erkrankten Menschen. Online-Publikation. <http://w210.ub.uni-tuebingen.de/dbt/volltexte/2005/2090>

Kemper, K.:

Kognitive Defizite, Symptomatik und subjektive Variablen als Prädiktoren subjektiver und objektiver Arbeitsanpassung schizophrener Patienten
Voraussichtliche Fertigstellung: 2006

Reichenbacher, M.:

Prädiktoren der sozialen und beruflichen Integration schizophrener Patienten
Voraussichtliche Fertigstellung: 2006

Diplomarbeiten:

Herzig, M. (2005). Effekte moderner arbeitstherapeutischer Maßnahmen auf Symptomatik, Lebensqualität und berufliche Integration bei Patienten mit schizophrenen Psychosen: Ergebnisse einer vergleichenden Evaluation. Unveröffentlichte Diplomarbeit, Universität Mannheim.

Kern, S. (2004). Unterstützungs- und Rehabilitationsbedürfnisse psychiatrischer und psychosomatischer Patienten bei Klinikentlassung: Welchen Einfluss haben Diagnose, Symptomatik und soziodemographische Merkmale? Unveröffentlichte Diplomarbeit, Universität Mannheim

Vorträge und Poster:

Bayer, W., Bailer, J., Wiedl, K. H., Höhl, W., Machleidt, W., Buchkremer, G. & Längle, G. (2005). Effekte stationärer ergotherapeutischer Maßnahmen bei schizophrenen Patienten: Ergebnisse einer Zwei-Jahres-Katamnese. *Nervenarzt*, 76 Supplement 1, S30.

Bayer, W., Längle, G., Bailer, J., Höhl, W., Wiedl, K. H. & Buchkremer, G. (2004). Comparative evaluation of inpatient vocational therapy approaches for schizophrenic patients – a six-month follow-up. *European Psychiatry*, 19 Supplement 1, 167s

Behrens, K.: "Welche Rolle spielt die soziale Integration bei der beruflichen Weiterentwicklung bei an Schizophrenie erkrankten Patienten?"

(Abstract zum Poster)

Der Nervenarzt, 75, (2), Abstractband, 70. November 2004

Höhl, W., Kirchhoff, C., Längle, G., Bailer, W., Machleidt, W., Wiedl, K.H. (2004): Motivationale Aspekte bei der Vorhersage des Rehabilitations-Outcome. *Der Nervenarzt Suppl 2* S. 347 – 348 (Abstractband, Vortrag in einem Symposium auf dem DGPPN-Kongress 2004)

Höhl, W. (2003) Rehabilitation schizophrener Patienten. Einfluß von Ergo- und Arbeitstherapie auf den Verlauf schizophrener Störungen. Vortrag, *Der Nervenarzt Suppl 2* S. 47 – 48

Höhl, W., Kirchhoff, C., Längle, G., Machleidt, W., Wiedl, K.H. Das Teilprojekt Arbeitsrehabilitation im Rahmen des Kompetenznetzes Schizophrenie. (Abstract zum Poster) *Der Nervenarzt*, 75, (2), Abstractband, 70. November 2004

Jöns, K., Wiedl, K.H., Uhlhorn, S., Schöttke, H. Neurokognitive Fähigkeiten als Prädiktoren basaler Arbeitsfähigkeiten schizophrener Patienten: Statische vs. Dynamische Maße (Abstract zum Poster)

Der Nervenarzt, 75, (2), Abstractband, 70. November 2004

Jöns, K., Wiedl, K. H., Schöttke, H.

Unterschiedliche Behandlungsverläufe schizophrener Patienten während einer arbeitstherapeutischen Maßnahme: die Bedeutung von Neurokognition, Symptomatik und motivationalen Variablen.

Poster, präsentiert auf dem 23. Symposium Klinische Psychologie und Psychotherapie, Dresden, 2005.

Jöns, K., Wiedl, K. H.

Kompetenznetz Schizophrenie. Vorstellung der Ergebnisse aus Projektphase I und II (Pilotprojekt). Vortrag gehalten vor Ergotherapeuten des Nds. Landeskrankenhauses Osnabrück, März 2005.

Kemper, K., Wiedl, K.H., Schöttke, H. Ein Pilotprojekt zur Arbeitsrehabilitation schizophrener Patienten: Optimierung der arbeitstherapeutisch relevanten Variablen Neurokognition, Symptomatik und Motivation. Poster beim DGPPN- Kongress 2005, Berlin.

Kemper K, Wiedl K H. Optimierung arbeitstherapeutischen Vorgehens hinsichtlich Symptomatik, Neurokognitionen und Motivation. Ein Pilotprojekt. Deutscher Verband der Ergotherapeuten e. V.. Ergotherapie-Kongress, 2006, Leipzig. Vortrag eingereicht.

Kern, S., Reichenbacher, M., Krause, M., Meyer A., Salize, H.J., Längle, G. & Bailer, J.: Welche Formen von Unterstützung wünschen sich psychisch Kranke für die Zeit nach der Klinikentlassung? 23. Symposium der Fachgruppe Klinische Psychologie der DGPs, Dresden, 5.-7.5.2005.

Längle, G., Bailer, J., Höhl, W., Machleidt, W., Salize, H. J., Weig, W. & Wiedl, K. H. (2003). Vergleichende Evaluation arbeitstherapeutischer Maßnahmen aus dem Kompetenznetz Schizophrenie. Nervenarzt, 74 Suppl 2, S295-S296.

Längle, G., Bayer, W., Salize, H. J., Höhl, W., Wiedl, K. H. & Buchkremer, G. (2004). German research network on schizophrenia: comparative evaluation of different vocational therapy approaches. Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum, 110, 18-19.

Längle, G., Bayer, W., Köster, M., Bailer, J., Salize, H. J., Höhl, W., Machleidt, W., Wiedl, K. H., Weig, W. & Buchkremer, G. (2003). Effekte stationärer arbeitsrehabilitativer Maßnahmen bei schizophrenen Patienten. Nervenarzt, 74 Supplement 2, S76.

Reichenbacher, M., Bailer, J., Salize, H.J. Prädiktoren der beruflichen und sozialen Integration und Lebensqualität von Patienten mit schizophrenen Psychosen (Abstract zum Vortrag) Der Nervenarzt, 75, (2), Abstractband, 347-348, November 2004.

Wiedl, K.H., Höhl, W., Jöns, K., Machleidt, K., Bailer, J., Längle, G., Weig, W. Verlaufstypen schizophrener Patienten bei Arbeitstherapie: Ergebnisse differentieller Wirkungsanalysen (Abstract zum Vortrag) Der Nervenarzt, 75, (2), Abstractband, 348, November 2004.

Wiedl, K.H., Schöttke, H., Jöns, K., Uhlhorn, S. Differentielle Wirksamkeitsprüfung bei Arbeitstherapie: Untergruppen mit unterschiedlichen Behandlungsverläufen und ihre Merkmale (Abstract zum Vortrag) Beilage der DGPPN-Tagung 2004 Der Nervenarzt, 75, (2), Abstractband, 345-346, November 2004.

Wiedl, K.H., Kemper, K.

Vorhersage unterschiedlicher Verläufe schizophrener Patienten bei Arbeitstherapie.

Vortrag im Rahmen eines Symposiums beim DGPPN- Kongress 2005, Berlin.

Wiedl, K. H., Schöttke, H., Jöns, K. (2004). Different aspects of work capabilities and neurocognitive functioning in schizophrenic patients: the importance of static vs. Dynamic assessment. Vortrag auf der VII th European Conference on Psychological Assessment, Malaga.

Geplante Publikationen:

Reichenbacher, M., Bailer, J., Salize, H.J., Längle, G., Machleidt, W., Höhl, W., Wiedl, K.H. Prädiktoren der sozialen und beruflichen Integration und Lebensqualität von Patienten mit schizophrenen Psychosen
Psychiatrische Praxis

Bailer, J., Reichenbacher, M., Salize, H.J., Krause, M., Meyer, ?. Längle, G. Welchen Einfluss haben Diagnose und Symptomatik auf die Patientenbedürfnisse bei Klinikentlassung. Psychotherapeut / Verhaltenstherapie

Bailer, J., Reichenbacher, M., Salize, H.J., Waschkowski, H., Längle, G., Buchkremer, G.. Evaluation der Mannheimer Starthilfe: Effekt der beruflichen Belastungserprobung auf soziale und berufliche Integration und Lebensqualität bei Schizophrenen
Psychiatrische Praxis (o.ä.)

Höhl, W., Kirchhoff, C. Selbst- und Fremdeinschätzung beruflicher Ziele im Rahmen der psychiatrischen Arbeitsrehabilitation
Psychiatrische Praxis

Längle, Bayer, Bailer, Höhl, Machleidt, Wiedl, Buchkremer.
Does Inpatient Vocational Therapy Support the Vocational Integration of Schizophrenic Patients?
European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience

Salize, H.J., Bailer, J., Reichenbacher, M., Längle, G. Cost-effectiveness of vocational therapy for schizophrenic patients in Germany - results of a multicentre controlled trial. Acta Psychiatrica Scandinavica oder Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology

Salize, Schuh, Krause, Reichenbacher, Längle. Kosteneffektivität arbeitstherapeutischer Maßnahmen in der Versorgung von Patienten mit Schizophrenie
Psych Prax oder Nervenarzt

Behrens, Wuttig, Machleidt, Längle, Höhl, Wiedl & Salize
Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Entwicklung von beruflicher und sozialer Integration bei Schizophreniepatienten?
Psychiatrische Praxis

Im Berichtstext zitierte Literatur:

Bell, M. D. & Lysaker, P. H. Milstein, R. M. (1996): Clinical Benefits of Paid Work Activity in Schizophrenia. Schizophrenia Bulletin, 22 (1): 51-67.

Bell, M. D. & Lysaker, P. H. (1997): Clinical Benefits of Paid Work Activity in Schizophrenia: 1-Year Followup. Schizophrenia Bulletin, 23 (2): 317-328.

Bond, G.R. (1992): Vocational rehabilitation. In: R.P. Liberman(Ed.): Handbook of Psychiatric Rehabilitation. New York: Macmillan Press, 244-263.

Bond, G.R., Drake, R.E., Mueser, K.T., Becker, D.R. (1997): An update on supported employment for people with severe mental illness. Psychiatric Services, 48: 335-346.

Cook, J.A. & Razzano, L. (2000): Vocational rehabilitation for persons with schizophrenia: recent research and implications for practice. Schizophrenia Bulletin, 26:87-103.

Lehman, A.F. (1995): Vocational rehabilitation in schizophrenia. Schizophrenia Bulletin, 21: 645-656.

Lehman, A.F.; Goldberg, R.; Dixon, L.B.; McNary, S.; Postrado, L.; Hackman, A. & McDonnell, K. (2002): Improving employment outcomes for persons with severe mental illnesses. Archives of General Psychiatry, 59: 165-172.

Bellack, A. S., Gold, J. M. & Buchanan, R. W. (1999). Cognitive Rehabilitation for Schizophrenia: Problems, Prospects, and Strategies. Schizophrenia Bulletin, 25(2), 257-274.

Ciampi L (1989) Resultate und Prädiktoren der Rehabilitation. In: Hippus H, Lauter H, Ploog D, Bieber H, van Hout L: Rehabilitation in der Psychiatrie, Springer, Berlin 20-26.

Green, M. F. (1998). Schizophrenia from a Neurocognitive Perspective. Probing the Impenetrable Darkness. Needham Heights, MA: Allyn & Bacon.

Hoffmann, H. & Kupper, Z. (1996): Patient dynamics in early stages of vocational rehabilitation – a pilot study. Comprehensive Psychiatry, 37: 214-222.

Hoffmann, H. & Kupper, Z. (1997): Relationships between social competence, psychopathology and work performance and their predictive value for vocational rehabilitation of schizophrenic outpatients. *Schizophrenia Research*, 23: 69-79.

Hoffmann, H.; Kupper, Z.; Zbinden, M. & Hirsbrunner, H.-P. (2003): Predicting vocational functioning and outcome in schizophrenia outpatients attending a vocational rehabilitation program. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 38: 76-82.

Kathmann, N. (2001). Neurokognitive Grundlagen schizophrener Symptome: Ein Überblick. *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie*, 30(4), 241-250.

Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 1987; 13: 261-276.

Kern, R. S., Green, M. F., Mitchell, S., et al. (2005). Extensions of Errorless Learning for Social Problem-Solving Deficits in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 162, 513-519.

Krüger, T., Schönhoff, M. & Dettling, M. (2004). Neurokognition, psychosozialer Out-come und berufliche Integration. *Psychiatrische Praxis*, 31 Suppl 2, S224-S229.

Längle, G. (2001). *Behandlungcompliance schizophrener Patienten nach Entlassung aus der Klinik*. Universität Tübingen: Habilitation.

Marwaha S, Johnson S. Schizophrenia and employment. *Soc Psychiatr Epidemiol* 2004; 39: 337 – 349.

Müller P, Gaebel W, Bandelow B, Köpcke W, Linden M, Müller-Spahn F, Pietzcker A, Tegeler J. Zur sozialen Situation schizophrener Patienten. *Nervenarzt* 1998; 69: 204-209.

Nagle S, Cook J V, Polatajko H J. Occupational choices of persons with a severe and persistent mental illness. *Journal of Occupational Science* 2002; 9 (2), 72-81.

Oswald WD, Roth E. *Der Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT)*. Göttingen: Hogrefe, 1987.

Perkins R, Rinaldi, M. Unemployment rates among patients with long-term mental health problems. *Psychiatric Bulletin* 2002; 26, 295-298.

Pfammatter M, Hoffmann H, Kupper Z, Brenner H D. Arbeitsrehabilitation bei chronisch psychisch Kranken. Eine Standortbestimmung. *Fortschr Neurol Psychiat* 2000; 68: 61-69.

Priebe, S. & Hoffmann, Ch. (1996): Berliner Lebensqualitätsprofil (2., korr. Version). Deutsche Übersetzung und Modifikation des Lancashire Quality of Life Profile.

Reker, T. (1998): *Arbeitsrehabilitation in der Psychiatrie: Prospektive Untersuchungen zu Indikation, Verläufen und zur Effizienz arbeitsrehabilitativer Maßnahmen*, Monographien aus dem Gesamtgebiete der Psychiatrie, Steinkopf, Darmstadt.

Rüesch P, Meyer P C, Graf J, Hell D. Beschäftigungslage von Schizophrenie- und Affektkranken. *Psychiat Prax* 2002; 29: 68–75.

Tsang, H.; Lam, P.; Ng, B. & Leung, O. (2000): Predictors of employment outcome for people with psychiatric disabilities: A review of the literature since the mid '80s. *Journal of Rehabilitation*, 66: 19-31.

Wiedl, K. H., Jöns, K., Uhlhorn, S. & Köhler, K. (2002a). Differentielle Wirksamkeit von Ergotherapie bei Schizophrenie – Evaluationsstudien im Rahmen des Kompetenznetzes Schizophrenie. *Das Gesundheitswesen: Sozialmedizin, Gesundheits-System-Forschung, public health, öffentlicher Gesundheitsdienst, medizinischer Dienst*, 64(8/9), A15.

Wiedl, K.H., Uhlhorn, S., Köhler, K. & Weig, W. (2002b). Das Arbeitsfähigkeitenprofil: ein Instrument zur Erfassung der Arbeitsfähigkeiten psychiatrischer Patienten. *Psychiatrische Praxis*, 29, 25-28.

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN	-/-	2. Berichtsart Abschlussbericht der zweiten Förderphase
3a. Titel des Berichts Kompetenznetz Schizophrenie Projektnummer und Titel TP 3.2 Molekulargenetik / Pharmakogenetik		
3b. Titel der Publikation <div style="text-align: center;">-/-</div>		
4a. Autoren des Berichts (Name, Vorname(n)) Maier, Wolfgang; Rietschel, Marcella; Ackenheil, Manfred		5. Abschlussdatum des Vorhabens 28.02.2005
4b. Autoren der Publikation (Name, Vorname(n))		6. Veröffentlichungsdatum <div style="text-align: right;">-/-</div>
		7. Form der Publikation <div style="text-align: right;">-/-</div>
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse) Psychiatrische Universitätsklinik Universität Bonn Sigmund-Freud-Str. 25 D-53105 Bonn Psychiatrische Universitätsklinik Universität München Nussbaumstr. 7 D-80336 München		9. Ber. Nr. Durchführende Institution <div style="text-align: right;">-/-</div>
		10. Förderkennzeichen ^{*)} 01 GI 0234
		11a. Seitenzahl Bericht <div style="text-align: right;">-/-</div>
		11b. Seitenzahl Publikation <div style="text-align: right;">-/-</div>
		12. Literaturangaben <div style="text-align: right;">-/-</div>
13. Fördernde Institution (Name, Adresse) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 53170 Bonn		14. Tabellen <div style="text-align: right;">-/-</div>
		15. Abbildungen <div style="text-align: right;">-/-</div>
		16. Zusätzliche Angaben <div style="text-align: center;">-/-</div>
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum) <div style="text-align: center;">-/-</div>		
18. Kurzfassung Ziel des Projektes ist es genetische Determinanten zu identifizieren, die die Prädiktion von Krankheitsrisiken, des Therapieerfolges unter Psychopharmakabehandlung, als auch von unerwünschten Nebenwirkungen ermöglichen. Des Weiteren sollen genetische Faktoren identifiziert werden, die einen Einfluss auf die Wirkung von Psychopharmaka haben, z.B. über die Modulation der Genexpressionsstärke, durch Beeinflussung des Plasmaspiegels (Pharmakokinetik) und durch eine Veränderung der Wirkweise an den Rezeptoren (Pharmakodynamik). Die wichtigsten wissenschaftlichen Ergebnisse im TP 3.2 in der zweiten Förderphase waren der kontinuierliche Aufbau einer Datenbank zur Erfassung der eingesandten Patientendaten aus den kooperierenden Projekten und der Aufbau von Ressourcenbanken für DNA und immortalisierte Zelllinien aus den Patientenblutproben in den Zentren Bonn und München. Die Materialbanken liegen seit Mitte des Jahres 2004 in den beiden Zentren Bonn und München in duplizierter Form vor. Bislang konnten ca. 400 Patienten in das TP 3.2 eingeschlossen werden. In ersten molekular- und pharmakogenetischen Studien mit lokal rekrutierten Patienten und Kontrollstichproben der Zentren Bonn und München wurden Polymorphismen in verschiedenen Kandidatengenen untersucht. Genexpressionstudien mittels cDNA-Microarrays und Real Time RT-PCR wurden in verschiedenen Zellkultur Modellsystemen (Neuroblastom- und EBV-Zellen) etabliert. In der dritten Förderphase sollen mit den Patientenstichproben Assoziations- und Expressionsstudien in den Zentren Bonn und München durchgeführt werden mit den Kandidatengenen, die sich in den Voruntersuchungen als assoziiert erwiesen haben, sowie mit neuen Kandidatengenen, die sich z.B. aus Expressionsstudien ergeben. Erste Ergebnisse und Phänotyp-Genotyp-Beziehungen sind zu erwarten, sobald die notwendigen klinischen Daten der teilnehmenden Zentren in die zentrale klinische Datenbank integriert worden sind.		
19. Schlagwörter Molekulargenetik, Pharmakogenetik, DNA, Zellbanken, Ressourcenzentren		
20. Verlag	-/-	21. Preis <div style="text-align: right;">-/-</div>

*) Auf das Förderkennzeichen des BMBF soll auch in der Veröffentlichung hingewiesen werden.

Document Control Sheet

1. ISBN or ISSN	-/-	2. Type of Report	Final Report of the Second Funding Period
3a. Report Title		German Research Network on Schizophrenia	
Project number and title		SP 3.2 Molecular Genetics / Pharmacogenetics	
3b. Title of Publication			
-/-			
4a. Author(s) of the Report (Family Name, First Name(s))		5. End of Project	
Maier, Wolfgang; Rietschel, Marcella; Ackenheil, Manfred		28/02/2005	
4b. Author(s) of the Publication (Family Name, First Name(s))		6. Publication Date	
-/-		-/-	
		7. Form of Publication	
		-/-	
8. Performing Organization(s) (Name, Address)		9. Originator's Report No.	
Department of Psychiatry LMU Munich Nussbaumstr. 7 D-80336 Munich Department of Psychiatry University of Bonn Sigmund-Freud-Str. 35 D-53105 Bonn		-/-	
		10. Reference No.	
		01 GI 0234	
		11a. No. of Pages Report	
		-/-	
		11b. No. of Pages Publication	
		-/-	
13. Sponsoring Agency (Name, Address)		12. No. of References	
Federal Ministry of Education and Research (FMER) 53170 Bonn		-/-	
		14. No. of Tables	
		-/-	
		15. No. of Figures	
		-/-	
16. Supplementary Notes			
-/-			
17. Presented at (Title, Place, Date)			
-/-			
18. Abstract			
<p>The aim of this study is to identify genetic markers, which contribute to inter-individual differences of the manifestation and course of the disease, of desired and unwanted clinical drug effects, of the drug plasma levels (pharmacokinetics), of drug effects on the receptor level (pharmacodynamics) and of drug effects which modulate the cellular gene and protein expression level.</p> <p>Most important output of the second funding period was the continued recruitment of patients blood samples in the participating centers for genetic investigations, the build-up of a clinical/genetic database and the duplication of the DNA/cell bank in the two centers in Bonn and Munich. So far about 400 patients have been included in project 3.2.</p> <p>Parallel to the collection of blood samples from the participating centers, we have performed genetic analysis with patient samples collected in our own centers to establish molecular genetic methods, which have been or will be applied to the sample of project 3.2. Additionally gene expression studies using cDNA arrays and protein expression studies using antibody arrays have been established in cell culture model systems.</p> <p>The future research objectives in the third funding period are molecular genetic projects (genotyping of candidate genes) using these core facilities. Additionally, these core facilities can also serve for other national or international molecular genetic projects (e.g. DFG programs) beyond the content of the goals described within the German Research Network on Schizophrenia. To achieve these aims the maintenance of the material banks is the main focus in the third funding period.</p>			
19. Keywords			
Molecular genetics, Pharmacogenetics, DNA, Cell Banks, Core Facilities			
20. Publisher		21. Price	
-/-		-/-	

Schlussbericht für den Zeitraum 01.03.2003 bis 28.02.2005

Förderkennzeichen: 01 GI 0234

Vorhaben: Kompetenznetz Schizophrenie

Projekt: 3.2 Molekulargenetik/Pharmakogenetik

Leitung: Prof. Dr. Wolfgang Maier

Anmerkung

Ein Schlussbericht liegt nicht vor, da das Projekt 3.2 in der 3. Förderphase fortgeführt wird.

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN	-/-	2. Berichtsart Abschlussbericht der zweiten Förderphase
3a. Titel des Berichts Projektnummer und Titel	Kompetenznetz Schizophrenie 4.1 Gesundheitsökonomie – Teilstudie Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim	
3b. Titel der Publikation	-/-	
4a. Autoren des Berichts (Name, Vorname(n)) Salize, Hans Joachim	5. Abschlussdatum des Vorhabens 30.09.2006	
4b. Autoren der Publikation (Name, Vorname(n))	6. Veröffentlichungsdatum	
	-/-	-/-
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse) Zentralinstitut für Seelische Gesundheit / J5 D-68159 Mannheim ausführende Stelle laut Bewilligungsbescheid: Psychiatrische Universitätsklinik Georg-August-Universität Göttingen von-Siebold-Straße 5 D-37075 Göttingen	9. Ber. Nr. Durchführende Institution	
	-/-	
	10. Förderkennzeichen ^{*)} 01 GI 0239	
	11a. Seitenzahl Bericht	
	-/-	
13. Fördernde Institution (Name, Adresse) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 53170 Bonn	11b. Seitenzahl Publikation	
	-/-	
	12. Literaturangaben	
-/-		14. Tabellen
-/-		15. Abbildungen
-/-		-/-
16. Zusätzliche Angaben	-/-	
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum)	-/-	
18. Kurzfassung		
<p>Die Mannheimer Teilstudie von Projekt 4.1 identifiziert und analysiert in zwei relevanten Teilprojekten des Kompetenznetzes Schizophrenie den Ressourcenverbrauch der Studienpatienten an Gesundheitsleistungen und Versorgungsmaßnahmen (Projekt 2.2.2.1 u. Projekt 2.3.4.1). Diese werden monetär bewertet und in Kostengrößen umgesetzt, um Kosten und Kosteneffektivität zwischen Treatment- und Kontrollmodalitäten zu unterscheiden und zu vergleichen. In der zurückliegenden Förderperiode wurden in beiden genannten Netzwerkprojekten die bisherige Ressourcenkonsumption der Studienpatienten erhoben und die dazu gehörigen Kostengrößen (sog. Unit-Costs) ermittelt. Abschließende Analysen des Projektes 2.3.4.1 (Evaluation arbeitstherapeutischer Maßnahmen) zeigen, dass es zwischen Patienten, die arbeitstherapeutische Maßnahmen während einer Indexhospitalisation erhielten, und Patienten aus dem Kontrollmodus (beschäftigungstherapeutische Maßnahmen) im zweiten Jahr nach der Entlassung keine signifikanten Unterschiede in den direkten Gesamtkosten der psychiatrischen Behandlung gibt (Mittelwert Gesamtgruppe 13.736 Euro). Für das Projekt 2.2.2.3 wurden erste Analysen zur Kosteneffektivität psychologischer Interventionsstrategien in der Rezidivprophylaxe schizophrener Ersterkrankten gemacht. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen kognitiv behavioraler Therapie und Psychoedukation im PANSS Gesamtscore oder in den Versorgungskosten ermittelt werden. Nach Abschluss der Hauptstudie (2.2.2) werden in den verbleibenden Projektmonaten des Jahres 2006 die Versorgungskosten in den beiden Treatmentarmen sowie die Kosteneffektivität der jeweiligen Behandlungsstrategien berechnet.</p>		
19. Schlagwörter Gesundheitsökonomie, Versorgungsforschung, Behandlungskosten, Kosteneffektivität		
20. Verlag	-/-	21. Preis
-/-		-/-

^{*)} Auf das Förderkennzeichen des BMBF soll auch in der Veröffentlichung hingewiesen werden.

Document Control Sheet

1. ISBN or ISSN	-/-	2. Type of Report	Final Report of the Second Funding Period
3a. Report Title		German Research Network on Schizophrenia	
Project Number and Title		4.1 Health Economics – Co-Study Central Institute of Mental Health Mannheim	
3b. Title of Publication			
-/-			
4a. Author(s) of the Report (Family Name, First Name(s))		5. End of Project	
Salize, Hans Joachim		30/09/2006	
		6. Publication Date	
		-/-	
4b. Author(s) of the Publication (Family Name, First Name(s))		7. Form of Publication	
-/-		-/-	
8. Performing Organization(s) (Name, Address)		9. Originator's Report No.	
Central Institute of Mental Health / J5 D-68159 Mannheim coordinating centre according to grant agreement: Department of Psychiatry Georg-August-University Göttingen von-Siebold-Strasse 5 D-37075 Göttingen		-/-	
		10. Reference No.	
		01 GI 0239	
		11a. No. of Pages Report	
		-/-	
		11b. No. of Pages Publication	
		-/-	
13. Sponsoring Agency (Name, Address)		12. No. of References	
Federal Ministry of Education and Research (FMER) D-53170 Bonn		-/-	
		14. No. of Tables	
		-/-	
		15. No. of Figures	
		-/-	
16. Supplementary Notes			
-/-			
17. Presented at (Title, Place, Date)			
-/-			
18. Abstract			
<p>The Mannheim part of Project 4.1 identifies resource consumption and service provision of patients with schizophrenia from two relevant studies of the German network on schizophrenia (project 2.2.2.1 and project 2.3.4.1). All measures of psychiatric service provision will be transferred in monetary values by using a detailed catalogue of unit costs, to compare service cost and cost-effectiveness between treatment and control modalities. During the second funding period, service utilization of study patients was prospectively assessed and unit costs were compiled. Closing analysis from project 2.3.4.1 (Comparative evaluation of different vocational therapy approaches) show, that patients having received vocational therapy during an index inpatient stay at an psychiatric hospital don't differ significantly from patients being treated with the control modality (ergotherapeutic treatment) in direct cost of psychiatric care during the second year after discharge. The mean for the whole sample in annual costs was € 13.736.</p> <p>In project 2.2.2.3 preliminary analysis for cost-effectiveness of psychological intervention strategies during the relapse prophylaxis for first diseased schizophrenia patients were conducted. Results show that there aren't any significant differences between cognitive behavioural therapy and psychoeducation for the PANSS overall score or for costs of supply. The calculation of the costs for service provision in project 2.2.2 as well as cost-effectiveness analysis for both analysed neuroleptic treatments will be done during 2006 after the original study is completed.</p>			
19. Keywords			
Health economics, mental health services research, cost of care, cost effectiveness			
20. Publisher		21. Price	
-/-		-/-	

Schlussbericht für den Zeitraum 01.05.2003 bis 30.09.2006

Förderkennzeichen: 01 GI 0239

Vorhaben: Kompetenznetz Schizophrenie

Projekt: 4.1 Gesundheitsökonomie / Teilstudie Mannheim

Leitung: Prof. Dr. Eckart Rüther, PD Dr. Hans-Joachim Salize

Anmerkung

Ein Schlussbericht liegt nicht vor, da das Projekt erst am 30. September 2006 endet. Der Bericht wird nach Abschluss des Vorhabens 4.1 unaufgefordert nachgereicht.

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN	-/-	2. Berichtsart Abschlussbericht der zweiten Förderphase
3a. Titel des Berichts Kompetenznetz Schizophrenie Projektnummer und Titel: 4.2.1 Awareness-Programm		
3b. Titel der Publikation		
4a. Autoren des Berichts (Name, Vorname(n)) Schultze-Lutter, Frauke; Maier, Wolfgang; Klosterkötter, Joachim		5. Abschlussdatum des Vorhabens 31.12.2005
		6. Veröffentlichungsdatum
4b. Autoren der Publikation (Name, Vorname(n))		7. Form der Publikation
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse) Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität zu Köln Kerpener Str. 62 D-50924 Köln Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Bonn Sigmund-Freud-Straße 25 D-53105 Bonn		9. Ber. Nr. Durchführende Institution
		10. Förderkennzeichen *) 01 GI 0232
13. Fördernde Institution (Name, Adresse) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) D-53170 Bonn		11a. Seitenzahl Bericht
		11b. Seitenzahl Publikation
		12. Literaturangaben
		14. Tabellen
		15. Abbildungen
16. Zusätzliche Angaben Bericht über abschließende Projektergebnisse wird nachgereicht.		
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum)		
18. Kurzfassung Zahlreiche Studien belegen den ungünstigen Einfluss einer langen Dauer der unbehandelten Psychose auf den Verlauf der Erkrankung. Ziel des Awareness-Programms war es dementsprechend, Personen mit einer beginnenden Psychose möglichst frühzeitig in adäquate Behandlung zu bringen. Zur Evaluation des Programms wurden vor Implementierung der Kampagne innerhalb eines Sechs-Monats-Zeitraumes alle stationären Patienten mit einer nicht-organischen, nicht-substanzinduzierten psychotischen Erstmanifestation oder einem potentiellen initialen Prodrom einer Psychose in den Interventionsregionen Köln und Bonn sowie in der Kontrollregion Duisburg erfasst. Nach Aufklärung und schriftlicher Einwilligung zur Teilnahme an dem Projekt wurden die Patienten zur Ermittlung der Dauer der unbehandelten Erkrankung und der Dauer der unbehandelten Psychose mit dem „Early Recognition Inventory based on the Instrument for the retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia“ (ERlraos) untersucht und Daten hinsichtlich des Weges in die stationäre Behandlung erhoben. Insgesamt konnten 121 Patienten mit einer psychotischen Erstepisode und 31 Personen mit einem potentiellen initialen Prodrom während der Baselineerhebung identifiziert werden. Dabei zeigte sich bei Patienten mit einer schizophrenen Erstmanifestation (n=82) eine durchschnittliche Dauer der unbehandelten Psychose von 81,36 (±131,95) Wochen (Median 28,56 Wochen) und eine Dauer der unbehandelten Erkrankung von 309,61 (±266,96) Wochen (Median 270,33 Wochen), wobei keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollregion zu ermitteln waren. Die Analyse der 'Wege in die Behandlung' machte deutlich, dass die meisten Patienten sich zuerst an einen niedergelassenen Hausarzt, Psychiater oder Psychotherapeuten wandten, wobei nur etwa 31% der Patienten mit schizophrener Erstmanifestation schon während der Prodromalphase Hilfe suchten, obwohl 90% retrospektiv über eine Prodromalphase berichteten. In den Regionen Köln und Bonn schlossen sich der Basiserhebung umfangreiche Aufklärungsaktivitäten hinsichtlich Risikofaktoren und Frühwarnzeichen schizophrener Psychosen an. Die professionellen Stellen wurden in diesen Regionen zu einem Früherkennungsnetzwerk zusammengefasst, dem derzeit nahezu 1.000 kooperierende Einrichtungen und Praxen angehören. Die Posterhebung an stationären Patienten mit einer psychotischen Erstmanifestation in der Köln-Bonner und Duisburger Region erfolgte aufgrund personeller und organisatorischer Veränderungen teils verzögert erst von Mai bis November 2005. Hierbei konnten insgesamt 108 Patienten mit einer psychotischen Erstepisode und 21 Personen mit einem potentiellen initialen Prodrom während der Posterhebung identifiziert werden. Jedoch konnten sowohl die Erhebungen als auch die Analysen bis zum Zeitpunkt der Berichtserstellung noch nicht abgeschlossen werden.		
19. Schlagwörter Dauer der unbehandelten Psychose, Dauer der unbehandelten Erkrankung, Wege in die Behandlung, Awareness, Früherkennung schizophrener Psychosen		
20. Verlag		21. Preis

*)

Auf das Förderkennzeichen des BMBF soll auch in der Veröffentlichung hingewiesen werden.

BMBF-Vordr. 3831/03.99

Document Control Sheet

1. ISBN or ISSN	-/-	2. Type of Report	Final Report of the Second Funding Period
3a. Report Title		German Research Network on Schizophrenia	
Project number and title		4.2.1 Awareness-program	
3b. Title of Publication			
-/-			
4a. Author(s) of the Report (Family Name, First Name(s))		5. End of Project	
Schultze-Lutter, Frauke; Maier, Wolfgang; Klosterkoetter, Joachim		31/12/2005	
		6. Publication Date	
		-/-	
4b. Author(s) of the Publication (Family Name, First Name(s))		7. Form of Publication	
-/-		-/-	
8. Performing Organization(s) (Name, Address)		9. Originator's Report No	
Department of Psychiatry, University of Cologne Kerpener Str. 62, D-50924 Cologne		-/-	
		10. Reference No.	
Department of Psychiatry, University of Bonn Sigmund-Freud-Str. 35, D-53105 Bonn		01 GI 0232	
		11a. No. of Pages Report	
		-/-	
13. Sponsoring Agency (Name, Address)		11b. No. of Pages Publication	
		-/-	
Federal Ministry of Education and Research (FMER)		12. No. of References	
		-/-	
D-53170 Bonn		14. No. of Tables	
		-/-	
		15. No. of Figures	
		-/-	
16. Supplementary Notes			
A report on final project results will be filed subsequently			
17. Presented at (Title, Place, Date)			
-/-			
18. Abstract			
<p>Several studies show a negative effect of a long duration of untreated psychosis on the course of the illness. Thus the aim of the awareness project was to bring persons with a beginning psychosis into adequate treatment as early as possible. For evaluation of the awareness program, all patients first hospitalised for a non-organic, non-substance-induced psychotic episode or a potentially initial prodromal state in the intervention region of Cologne/Bonn or the control region of Duisburg were registered during a six-months period prior to starting the campaign. After obtaining written informed consent, patients were interviewed with the 'Early Recognition Inventory based on the Instrument for the retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia' (ERIRAOS) in order to assess the duration of untreated illness and psychosis, respectively, and data about their pathways to care were collected. In total, 121 patients with first-episode psychosis and 31 persons with a potential initial prodrome of psychosis were identified during the time of the baseline assessments. Thereby, patients with a first episode schizophrenia (n=82) showed a mean duration of untreated psychosis of 81.36 (± 131.95) weeks (median 28.56 weeks) and a mean duration of untreated illness of 309.61 (± 266.96) weeks (median 270.33 weeks) with no significant differences between intervention and control regions. Analyses of the pathways to care revealed that the majority of patients first contacted general practitioners, psychiatrists and psychotherapist with own practice. However, only 31% of patients with first-episode schizophrenia sought help during the prodromal phase, although 90% retrospectively reported having had a prodromal phase. Following the baseline assessment, an extensive information campaign on risk factors and early signs of schizophrenia was implemented including the establishment of an early recognition network in the area Cologne/Bonn comprising of about 1,000 professional helpers by now. Due to personnel and organisation modifications, post-campaign-assessments of inpatients with first-episode psychosis in the Cologne/Bonn and Duisburg region were partly delayed to the period of May until November 2005. Within this time frame, 108 persons with first-episode psychosis and 21 within a potentially prodromal state were identified. Yet, assessments and analyses were not concluded by the time of this report.</p>			
19. Keywords			
duration of untreated psychosis, duration of untreated illness, pathways to care, awareness, early recognition of psychoses			
20. Publisher		21. Price	
-/-		-/-	

*) Auf das Förderkennzeichen des BMBF soll auch in der Veröffentlichung hingewiesen werden.

Schlussbericht für den Zeitraum 01.07.2003 – 31.12.2005

Förderkennzeichen: 01 GI 0235

Vorhaben: Kompetenznetz Schizophrenie

Projekt: 4.2.1 Awareness-Programm / Informations- und Schulungsmaßnahmen zur Identifikation und Vermittlung von Risikopersonen

Leitung: Prof. Dr. J. Klosterkötter (Köln), Prof. Dr. W. Maier (Bonn)

I. Kurzdarstellungen

1. Aufgabenstellung

Eine Metaanalyse von 155 Artikeln zu 26 Kohorten mit insgesamt 4.490 Patienten mit einer Erstmanifestation einer nicht-affektiven Psychose zum Einfluss der im Mittel fast zweijährigen Dauer der unbehandelten Psychose (DUP) auf den weiteren Verlauf zeigte einen von der prämorbidem Anpassung unabhängigen moderaten Zusammenhang zwischen einer längeren DUP und einem negativeren Verlauf über 6 bis 24 Monate (Marshall M., Lewis S. et al. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients. *Archives of General Psychiatry* 2005;62:975-983) und unterstrich damit noch einmal die hohe Bedeutung, die einer frühzeitigen Erkennung und Behandlung von Psychosen zukommt. Zudem gibt es Hinweise darauf, dass die Mehrzahl der Patienten eine Behandlung bis zu deren Initiierung nicht als notwendig erachten, so dass entsprechende Impulse verstärkt von Dritten gegeben werden sollten (de Haan L., Peters B. et al. Attitudes of patients toward the first psychotic episode and the start of treatment. *Schizophrenia Bulletin* 2002;28:431-442), und dass auch bei bestehendem Hilfesuchverhalten, eine adäquate Behandlung oftmals erst bei Vorliegen schwerer psychotischer Symptomatik erfolgt und daher neben den Betroffenen und ihrem Umfeld insbesondere im Gesundheitswesen arbeitende Personen mit Weichenstellerfunktion womöglich von einer gezielten Aufklärung über frühere bzw. leichtere Symptomatik bei einer beginnenden oder frühen Psychose noch profitieren könnten (Addington J., van Mastrigt S et al. Pathways to care: help seeking behaviour in first episode psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2002;106:358-364). Daher sollten im Awareness-Projekt als vorrangiges Ziel die Voraussetzungen für eine möglichst frühe Identifikation von Personen mit einer beginnenden psychotischen Erkrankung mittels eines Awareness-Projekts verbessert und hinsichtlich ihrer Wirksamkeit bei der Verkürzung der Dauer der unbehandelten Erkrankung (DUI) bzw. auch der Psychose (DUP) in Prä- und Postvergleich evaluiert werden.

2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde

Das Projekt wurde im Rahmen des Kompetenznetzes Schizophrenie mit BMBF-Förderung für zwei 0,5 BAT Ila Stellen über 5 Jahre multizentrisch an psychiatrischen Universitätskliniken und Versorgungskrankenhäusern in den Regionen Köln/Bonn (Region mit Awareness-Programm) und Duisburg (Kontrollregion) durchgeführt. Hierbei wurde in den federführenden Institutionen, der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität zu Köln und der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Bonn, jeweils eine halbe Stelle mit einem/r Diplom-Psychologen/in besetzt, in der Kölner Universitätsklinik wurde diese zudem im Zeitraum vom 01.01.2001 bis 31.12.2003 durch eine weitere 0,5 BAT Ila Stelle aus Fördermitteln der GEW-Stiftung Köln (Projekt-Nr. W-00-2-005) verstärkt. Dennoch erforderte die Durchführung der Studie in beiden federführenden sowie auch in den ko-

operierenden Kliniken einen erheblichen Einsatz von technischem materiellen und personellen Eigenressourcen insbesondere bei der Unterstützung der aktiven Öffentlichkeitsarbeit sowie der Patientenidentifizierung und -rekrutierung.

3. Planung und Ablauf des Vorhabens

Entgegen der Antragsstellung, bei der noch eine Teilnahme der Regionen mit KNS-Antistigma-Programm (Düsseldorf und München) sowie der Kontrollregionen ohne Antistigma- oder Awareness-Programm (Frankfurt und Heidelberg/Mannheim) vorgesehen war, konnte bereits die Basiserhebung in diesen Regionen aufgrund fehlender Personalmittel nicht durchgeführt werden. Damit musste eines der Antragsziele, ein Vergleich von gezielter Aufklärungsarbeit und breiter Antistigmakampagne hinsichtlich der früheren Zuführung von Personen in einem frühen Stadium einer psychotischen Erkrankung in eine adäquate Behandlung, fallen gelassen werden. Es konnten jedoch folgende vier Kliniken in der Region Duisburg für eine Beteiligung an der Evaluationsstudie gewonnen werden (s. Abb. 1):

- das Marienhospital, Psychiatrische Abteilung, in Duisburg,
- das Fliehdner-Krankenhaus, Klinik I, in Ratingen-Lintorf,
- das Johanniter-Krankenhaus in Oberhausen-Sterkrade und
- das St. Vinzenz-Hospital, Abtlg. für Psychiatrie und Psychotherapie, in Dinslaken,

so dass der geplante Vergleich einer Region mit Awareness-Arbeit mit einer Region ohne jegliche gezielte Öffentlichkeitsarbeit wie geplant und ohne Revision des übergeordneten Vorhabensziels durchgeführt werden konnte.

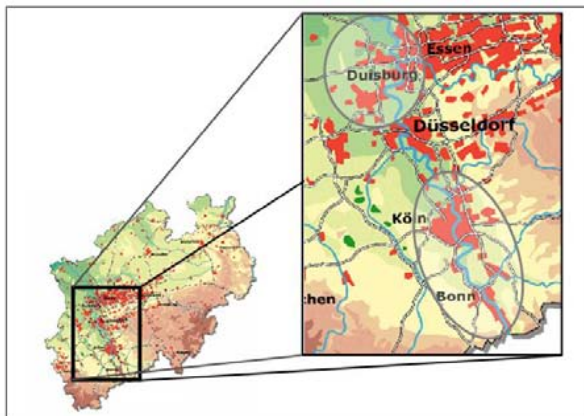


Abb. 1: Nordrhein-Westfalen: Übersicht über die Köln/Bonner Interventions- und die Duisburger Kontrollregion

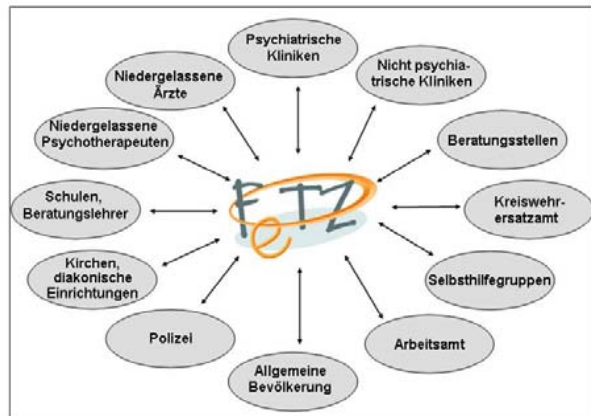


Abb. 2: Übersicht über die am Köln/Bonner Netzwerk zur Früherkennung beteiligten Institutionen

Das Awareness-Programm wurde in der Region Köln/Bonn durchgeführt, in der neben

- der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität zu Köln,
- der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Bonn auch
- das Krankenhaus der Alexianer in Köln-Porz,
- die Tagesklinik Alteburger Straße in Köln-Süd,
- die Rheinischen Landeskliniken in Köln-Merheim sowie
- die Rheinischen Kliniken Bonn

an der Evaluation beteiligt waren. Insgesamt umfassen die zugehörigen weitgehend städtischen Versorgungsgebiete der Interventions- und Kontrollregion knapp 2 Millionen Einwohner. Entsprechend der Antragsstellung wurden für die Durchführung der Awarenesskampagne zunächst Materialien für eine gezielte Aufklärung – ein Flyer, eine 45-seitige Informationsbroschüre zur Früherkennung und eine 15-seitige Informationsbroschüre für Angehörige schizophrener erkrankter Personen, Poster und Postkarten sowie die Internetseiten www.fetz.org und www.zebb.de – in enger Kooperation mit den Beteiligten des KNS-Projektverbunds I, 'Früherkennung und Frühintervention', erarbeitet und ein regionales Netzwerk zur Früherkennung auf- und kontinuierlich ausgebaut (s. Abb. 2), das inzwischen beinahe 1.000 Partner um-

fasst. Die Früherkennungsbroschüre kann über die Homepage des Kölner Zentrums unter <http://www.fetz.org> eingesehen werden. Ende des Jahres 2000 wurde mit der Awarenesskampagne in Form vielfältiger Aktivitäten begonnen, die nach Abschluss der Förderung, wenn auch in reduzierter Form, weiter durchgeführt werden. Hierzu zählen Vorträge und Seminare für Mediziner, Psychotherapeuten und andere in der psychosozialen Versorgung tätige Personen, die sowohl selbst oder durch andere Kliniken organisiert als auch im Rahmen von Kongressen stattfinden, Vorträge und Seminare für die Allgemeine Öffentlichkeit, Artikel in regionalen Zeitungen und nicht-wissenschaftlicher Fachpresse, Interviews und Berichte im Fernsehen und Radio, Postsendungen an das gesamte Früherkennungsnetzwerk (Netzwerkbrief mit aktuellen Informationen zum Thema Früherkennung und -intervention, Infomaterialien, Einladungen etc.) sowie Präsentationen auf Veranstaltungen zum Thema Gesundheit, wie etwa die Science Street 2001 oder der Tag des Gehirns 2005. Parallel zur Erarbeitung und Herstellung der Informationsmaterialien für die Awarenesskampagne wurden für die in Design und Ablauf identischen Basis- und Posterhebungen die Testmaterialien zusammengestellt und die Datenmasken erstellt. Zur detaillierten Erfassung soziodemographischer und klinischer Variablen sowie der wegen psychischer Beschwerden kontaktierten Institutionen kamen hierbei – erneut in enger Abstimmung mit dem Projektverbund I - die folgenden Instrumente zur Anwendung:

- Instrument for the retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia, IRAOS, Teil II-III (Häfner H., Löffler W. et al. IRAOS - Interview für die retrospektive Erfassung des Krankheitsbeginns und -verlaufs bei Schizophrenie und anderen Psychosen. *Huber & Lang 1999*) zur Erfassung der Soziodemographie.
- Early recognition inventory based on the instrument for the retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia, ERIRAOS inklusive Drogenmodul (Häfner H., Maurer K. Prodromal Symptoms and Early Detection of Schizophrenia. In: Maj M., López-Ibor J.J. et al. (eds.). *Early Detection and Management of Mental Disorders. John Wiley & Sons Ltd. 2004: 2-49*) zur Erfassung des psychopathologischen Verlaufs inklusive der Dauer der unbehandelten Erkrankung (DUI) und Psychose (DUP). Wobei die DUI definiert wurde als der Zeitraum vom Auftreten des ersten kontinuierlich auftretenden, unspezifischen oder negativen Symptoms bis zum Zeitpunkt der Ersthospitalisierung. Die DUP hingegen als der Zeitraum vom erstmaligen Auftreten eines psychotischen Symptoms bis zum Zeitpunkt der Ersthospitalisierung.
- Eine modifizierte Version des Pathway-to-care Instruments, das in der entsprechenden multizentrischen WHO-Studie erfolgreich zum Einsatz kam (Gater R., De Almeida, E. et al (1991) The pathways to psychiatric care: a cross-cultural study. *Psychological Medicine 1991;21:761-774*; Vázquez-Barquero J. L., Herrero Castanedo S. et al (1993) Pathways to psychiatric care in Cantabria. *Acta Psychiatrica Scandinavica 1993;88:229-234*). Als erster Hilfskontakt wurde derjenige angesehen, der aufgrund von Beschwerden im Frühverlauf der Erkrankung aufgesucht wurde. Dabei wurden als Hilfskontakte auch semi-professionelle Hilfen angesehen, also nicht nur die Kontakte mit Ärzten und Psychologen, sondern auch die mit Beratungsstellen, Heilpraktikern, dem schulpädagogischen Dienst oder der Polizei erfasst.

Beginnend im zweiten Halbjahr des ersten Förderjahres 2000 erfolgte die Basiserhebung in der Interventions- und der Kontrollregion. Hierbei erstreckte sich abweichend von der Antragsstellung der jeweilige Erhebungszeitraum anstatt über nur drei über sechs Monate, da nach nur drei Monaten die Stichprobegrößen, insbesondere in der kleineren Duisburger Region mit einem Einzugsbereich der beteiligten Kliniken von etwa 500.000 Einwohnern, zu gering ausfielen. Die Untersuchungsgruppe umfasste neben ambulanten und stationären Patienten, die entsprechend den Einschlusskriterien der Studien im Projektverbund I das klinische Bild einer beginnenden Psychose boten, alle Patienten, die innerhalb des jeweiligen sechsmonatigen Erhebungszeitraums erstmals mit der Diagnose einer schizophrenen, schizoaffektiven, wahnhaften, vorübergehenden akuten oder nicht näher bezeichneten psychotischen Störung nach ICD-10 (F20.0-3,8; F22.x; F23.xx; F25.0-2; F29) in den Regionen Köln, Bonn und Duisburg stationär aufgenommen und behandelt wurden und nach schriftlicher und mündlicher Aufklärung über die Untersuchung schriftlich in die Teilnahme einwilligten. Die Diagnose wurde den Patientenakten entnommen. Die Ausschlusskriterien waren:

- Alter unter 18 bzw. über 60 Jahren
- Diagnose eines Delirs, einer Demenz, einer anamnestischer oder einer anderen kognitiven Störungen oder geistiger Behinderung
- Diagnose einer psychischen Störung aufgrund eines medizinischen Krankheitsfaktors

- Diagnose einer Störung im Zusammenhang mit psychotropen Substanzen,
- Erkrankungen des ZNS
- ein früherer stationärer Aufenthalt in einer psychiatrischen Klinik wegen einer der Einschlussdiagnosen nach ICD-10 (F20.0-3,8; F22.x; F23.xx; F25.0-2; F29)
- unzureichende deutsche Sprachkenntnisse

Die Patienten mit psychotischer Erstmanifestation wurden nach Abklingen der akuten psychotischen Symptomatik über die Untersuchung aufgeklärt und in weitgehender Remission befragt. Dies fand in der Regel innerhalb der Klinik statt, in Ausnahmefällen wurden die Patienten auch zu Hause aufgesucht. Die Risikopersonen wurden nach erfolgter Einwilligung in die Studie in der jeweiligen Klinik bzw. dem jeweiligen Früherkennungszentrum befragt. In Abhängigkeit von der Verfassung des Patienten betrug die Untersuchungsdauer 4-6 Stunden; Unterbrechungen und Pausen waren jederzeit möglich, um die Belastung des Patienten zu minimieren.

Da bereits bei der Basiserhebung nur eine vergleichsweise geringe Zahl von Risikopersonen für eine Teilnahme an der Studie gewonnen werden konnte und die Zahl der identifizierten Risikopersonen in Bonn und Duisburg ohnehin niedrig war (vgl. Tab. 1), wurde auf deren Untersuchung bei Posterhebung weitgehend verzichtet, da aufgrund der geringen Rekrutierungsrate und Gesamtzahl bereits zu diesem Zeitpunkt keine aussagekräftigen Berechnungen möglich erschienen. Zudem wurden die in der Köln-Bonner Region rekrutierten Risikopersonen zumeist über das ambulante Setting der spezialisierten Zentren kontaktiert und waren somit auch nicht mit Risikopersonen der Kontrollregion, in der ausschließlich stationäre Aufnahmen berücksichtigt wurden, vergleichbar. Der Grund für die geringen Rekrutierungsraten in den beiden Interventionsregionen bei der Basiserhebung ist in erster Linie in der parallel laufenden, vorrangigen Rekrutierung für die Studien des Projektverbundes 'Früherkennung und Frühintervention' zu sehen, da viele Patienten eine Teilnahme in multiplen Studien ablehnten.

Die Posterhebung erfolgte in den beiden Bonner Kliniken wie geplant für die Zeit vom 01.02.2004 bis 31.08.2004, in der Kölner und Duisburger Region aufgrund personeller und organisatorischer Veränderungen hingegen verspätet für den Zeitraum vom 01.05.2005 bis 31.10.2005. Dabei konnte die Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie des St. Vinzenz-Hospitals, die drei Personen mit einer psychotischen Erstmanifestation im Erhebungszeitraum der Basiserhebung stationär aufgenommen hatten, unter neuer Leitung nicht mehr für eine Teilnahme an der Posterhebung gewonnen werden. In der Klinik I des Fliehdner-Krankenhauses wurde im Posterhebungszeitraum kein Patient mit einer psychotischen Erstmanifestation erstmals stationär behandelt - auch bei der Basiserhebung war hier nur ein für die Studienteilnahme in Frage kommender Patient registriert worden, was nach Aussage des zuständigen Oberarztes, Dr. Tymister, einen generell in ihrem Hause beobachteten Trend zur Versorgung von Patienten mit einer psychotischen Erstmanifestation in der Düsseldorfer Universitätsklinik widerspiegeln.

4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde, insbesondere

- **Angabe bekannter Konstruktionen, Verfahren und Schutzrecht, die für die Durchführung des Vorhabens benutzt wurden,**
- **Angabe der verwendeten Fachliteratur sowie der benutzten Informations- und Dokumentationsdienste**

Konzeption und Durchführung des Awareness-Projekts knüpften insbesondere an die Erfahrungen und Materialien des Norwegischen 'Tidlig-Intervensjon ved PSykoser, TIPS' Projektes sowie an das Modul 10 'Die Umsetzung des Frühinterventionskonzepts in die Praxis' des von der Melbourne Arbeitsgruppe um Patrick D. McGorry entwickelten und von der Kölner Gruppe ins Deutsche übersetzte und an deutsche Verhältnisse adaptierte Manual 'Erste psychotische Episoden. Erkennen und behandeln' (McGorry P.D., Edwards J. Early Psychosis Training Pack. *Gardiner-Caldwell Communications, Victoria Mill, Australia 1997*) an. Die Wirksamkeit dieser Programme hatte sich unter anderem in einer wachsenden Zahl von Zuweisungen von Risikopersonen (McGorry P.D., Edwards J. et al. EPPIC: An evolving system of early

detection and optimal management. *Schizophrenia Bulletin* 1996;22:305-326) sowie einer signifikanten Reduktion der DUP (Melle I., Larsen T.K. et al. Reducing the Duration of Untreated First-Episode Psychosis. *Archives of General Psychiatry* 2004;61:143-150) gezeigt. Darüber hinaus wurden alle im Jahr 2000 greifbaren Informations- und Aufklärungsbroschüren anderer Arbeitsgruppen auf dem Gebiet der Früherkennung von Psychosen sowie auch entsprechende Materialien und Konzeptionen von erfolgreichen Kampagnen zur Früherkennung anderer, auch somatischer Erkrankungen gesichtet. Die Erstellung der Awareness-Materialien (Flyer, Broschüren, Poster, Postkarten) erfolgte mit Unterstützung einer in medizinischen Informationskampagnen erfahrenen Werbe- und Grafikagentur.

5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Durch die Vernetzung mit inzwischen etwa 1.000 kooperierenden Praxen, Beratungsstellen, Kliniken und Institutionen auf dem Gebiet der psychosozialen Versorgung in der Region Köln/Bonn konnte in Deutschland erstmalig ein umfangreiches Früherkennungsnetzwerk für schizophrene Psychosen etabliert werden. Darüber hinaus führte die kontinuierliche Aufklärungsarbeit inzwischen zu der Gründung neuer Früherkennungszentren bzw. -sprechstunden in Deutschland (etwa Berlin, Bochum, Homburg, Giessen) und der Schweiz (etwa Baselland, Münsterlingen), die dem Beispiel des Projektverbundes I im KNS folgen. Hierbei wurden die jeweiligen Bemühungen durch die Möglichkeit kostenloser Hospitationen im Kölner FETZ und der Beratung unterstützt und eine weitere enge Zusammenarbeit im Bereich der Früherkennung und -intervention angebahnt. Die Aktivitäten im Awareness-Programm unterstützten zudem maßgeblich die Rekrutierung in allen Projekten des Früherkennungsverbundes PV1 des KNS sowie auch die Rekrutierungsbemühungen in den Ersterkranktenstudien des PV2. Hinsichtlich methodischer Fragen besteht Austausch mit dem Teilprojekt 1.1.1.

Derzeit fließen Erfahrungen des Awareness-Programms mit in die aktuelle Erarbeitung des Transfermoduls II 'Optimierung der Früherkennung, Akut- und Langzeitbehandlung ersterkrankter schizophrener Patienten' der dritten Förderperiode des KNS ein.

II. Eingehende Darstellungen

1. Eingehende Darstellung des erzielten Ergebnisses

Bei der Basiserhebung konnten insgesamt 152 Patienten mit einer Erstmanifestation einer Psychose (n=121) oder einem initialen Prodromalstadium (n=31) während des 6-monatigen Erhebungszeitraums in den beteiligten 10 Kliniken identifiziert werden. Komplette Datensätze liegen für 96 Patienten vor (Tab.1). Hierbei waren die Patienten mit einer Erstmanifestation einer Schizophrenie (79%) im Durchschnitt bei Aufnahme 29,8 (±8,4) Jahre alt und zu 73% männlich, wobei die männlichen Patienten bei sowohl Beginn der Erkrankung bzw. Psychose als auch beim ersten Hilfskontakt bzw. bei der stationären Aufnahme mit einem Durchschnittsalter von 21,9 (±6,9) bzw. 26,2 (±7,2) und 25,8 (±7,8) bzw. 27,7 (±7,0) Jahren jeweils etwa knapp 8 Jahre und damit signifikant jünger waren als die weiblichen (t-Tests, $p \leq 0,005$). Ein deutlicher, wohl auch über das Alter moderierter Geschlechtsunterschied fand sich auch beim Familienstand, da 95% der Männer, aber nur 45% der Frauen ledig waren (χ^2 -Test, $df=3$, $p=0,000007$), nicht jedoch hinsichtlich der erreichten Schul- bzw. Berufsabschlüsse oder auch hinsichtlich der Dauer des Prodroms, der unbehandelten Psychose (duration of untreated psychosis, DUP) bzw. der unbehandelten Erkrankung (duration of untreated illness, DUI), der Anzahl an Hilfskontakten im Vorfeld der stationären Aufnahme sowie der Zeitspanne zwischen dem Auftreten der ersten Beschwerde und erstem Hilfskontakt bzw. zwischen diesem und der stationären Aufnahme.

Tabelle 1: Ergebnisse der Rekrutierung von Personen mit Verdacht auf ein initiales Prodrom einer Psychose (PRO) und einer psychotischen Erstmanifestation (FEP) bei Basis- und Posterhebung

	Basiserhebung (N=152)				Posterhebung (N=129)			
	identifizierte FEP	komplett erhobene* FEP	identifizierte PRO	komplett erhobene PRO	identifizierte FEP	komplett erhobene FEP	identifizierte PRO	komplett erhobene PRO
Köln	69	51 (73,9%)	21	8 (38,1%)	70	18 ^a	15	-
Bonn	25	13 (52,0%)	8	1 (12,5%)	22	11 (50,0%)	6	4 (66,7%)
Duisburg	27	22 (81,5%)	2	1 (50,0%)	17	7 ^a	0	-
Gesamt	121	86 (71,1%)	31	10 (32,3%)	108	36^a	21	4 (19,1%)

* als komplette Erhebung gilt das Vorliegen des ERIRAOS, des soziodemographischen Teils des IRAOS und des Pathway-to-care-Fragebogens; einige Patienten zogen ihr Teilnahmeeinverständnis im Laufe der Erhebung zurück, so dass von diesen nur ein incompletter Datensatz vorliegt.

^o a= Zahl der bis 31.12.2005 erfolgten Untersuchungen, noch weitere ausstehend.

Die durchschnittliche Dauer der Prodromalphase lag in der Gruppe mit Schizophrenie bei 4,4 ($\pm 4,8$) Jahren (Median=3,1 Jahre) bzw. bei 4,9 ($\pm 4,8$) Jahren (Median=4,0 Jahre) bei alleiniger Berücksichtigung der Patienten, die ein Prodrom schilderten (89,5%); die DUP betrug durchschnittlich 1,6 ($\pm 2,5$) Jahre (Median=0,6 Jahre; Abb.3). Damit ergab sich eine durchschnittliche DUI von 6,0 ($\pm 5,1$) Jahren (Median=5,2 Jahre), wobei keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollregion auftraten. Damit unterschied sich die Dauer der unbehandelten Erkrankung gemessen als Zeit zwischen erstem Auftreten psychischer Beschwerden und stationärer Aufnahme, nicht von der bereits Ende der 80er Jahre in der Mannheimer Age-Beginning-Course-Studie (Häfner H., Maurer K. et al. Der Frühverlauf der Schizophrenie. *Zeitschrift für Medizinische Psychologie* 1996;5:22-31) ermittelten DUI von 6,1 Jahren.

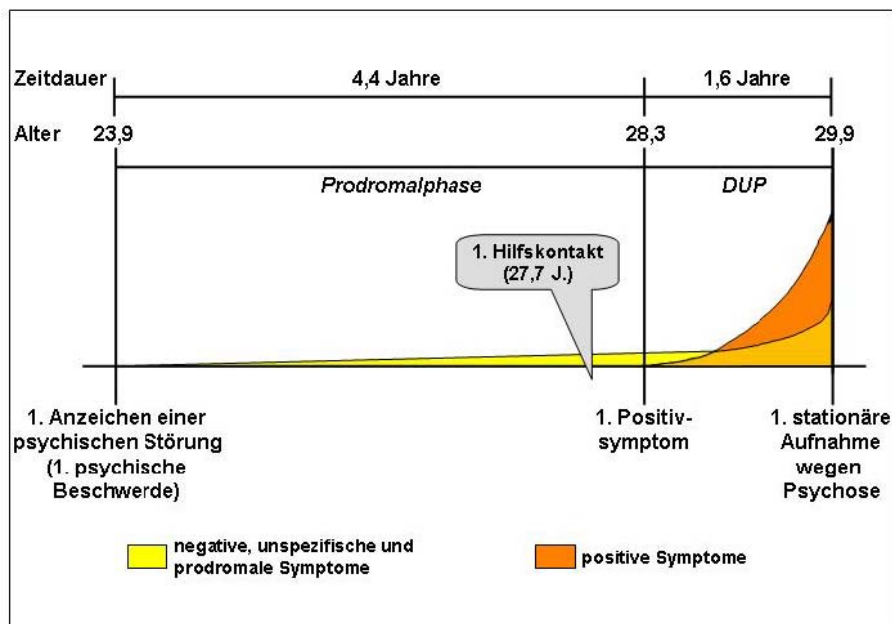


Abb. 3: Basisehebung: Übersicht über den Frühverlauf der Patienten mit schizophrener Ersterkrankung (n=82)

Hinsichtlich des Hilfesuchverhaltens im Vorfeld der stationären Aufnahme war es am häufigsten der Patient selbst, der Hilfe suchte (46%), am zweithäufigsten wurde der Kontakt durch die nahe Familie (36%) initiiert. Dabei wandten sich nur 16,3% der Patienten direkt an ein psychiatrisches Krankenhaus, 23,8% suchten hingegen zuerst einen niedergelassenen Psychiater auf, 10% einen niedergelassenen Psychotherapeuten und 17,5% ihren Hausarzt; immerhin 7,5% wandten sich als erstes an die Polizei bzw. kamen als erstes wegen ihrer Symptomatik mit der Polizei in Kontakt (Abb.4). Dabei verging vom Erstkontakt mit einem Haus- oder anderem Facharzt Wochen im Vergleich mit einem Psychiater und insbesondere mit einem Psychotherapeuten weniger Zeit bis zum Beginn der adäquaten Behandlung – operationalisiert

durch den Zeitpunkt der stationären Aufnahme (Mann-Whitney U=197,5; p=0,074). Die stationäre Aufnahme erfolgte fast ohne Verzögerung, wenn die Polizei oder eine Klinikambulanz aufgesucht wurde (Abb.4). Hierbei ist jedoch zu beachten, dass vornehmlich Psychotherapeuten signifikant häufiger als der Hausarzt bzw. sonstiger Facharzt oder andere Institutionen aufgesucht wurde (Kruskal-Wallis, $\chi^2=14,3$, df=6, p=0,027; Tab.2). So erhielten auch 52,2% der Patienten, die initial einen Psychiater aufsuchten, bereits eine medikamentöse Therapie und 39,1% derer, die sich zunächst an einen Psychotherapeuten wandten, bereits eine psychotherapeutische Behandlung.

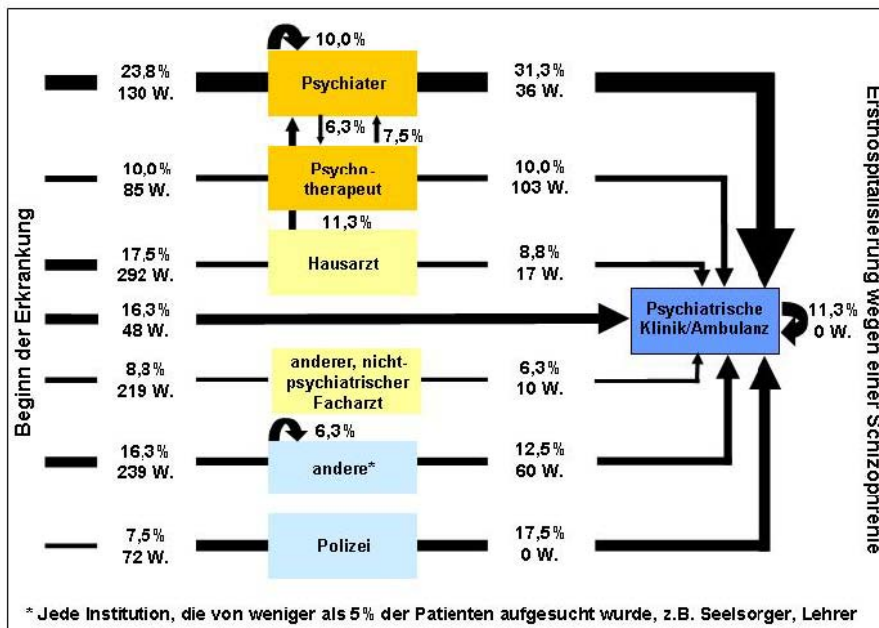


Abb. 4: Wege und Zeitintervalle (Median in Wochen W.) auf dem Weg in die stationäre Versorgung von Patienten mit einer Erstmanifestation einer Psychose (n=82)

Tabelle 2: Häufigkeit der Kontakte mit der Institution, die erstmalig von Patienten mit späterer Schizophrenie wegen psychischer Beschwerden aufgesucht wurde.

	einmaliger Kontakt	2 – 5 Kontakte	6 – 10 Kontakte	mehr als 10 Kontakte	Gesamt
Anteil der Kontakthäufigkeitskategorie an Kontakten beim jeweiligen Hilfskontakt Anteil des Hilfskontakts an der jeweiligen Kategorie der Kontakthäufigkeit					
Psychiater	50,0%	27,8%	5,6%	16,7%	100%
Psychotherapeut	20,0%	29,4%	25,0%	25,0%	100%
Hausarzt	12,5%	12,5%	25,0%	50,0%	100%
Klinikambulanz	2,2%	5,9%	50,0%	33,3%	8,8%
anderer, nicht psychiatrischer Facharzt	57,1%	35,7%		7,1%	100%
Polizei	17,8%	29,4%		8,3%	17,5%
andere Institution / Beratungsstelle	69,2%	15,4%		15,4%	100%
	20,0%	11,8%		16,7%	16,3%
anderer, nicht psychiatrischer Facharzt	57,1%	14,3%	14,3%	14,3%	100%
Polizei	8,9%	5,9%	25,0%	8,3%	8,8%
andere Institution / Beratungsstelle	80,0%	20,0%			100%
	8,9%	5,9%			7,5%
andere Institution / Beratungsstelle	76,9%	15,4%		7,7%	100%
	22,2%	11,8%		8,3%	16,3%
Gesamt	57,7%	21,8%	5,1%	15,4%	100%
	100%	100%	100%	100%	100%

Lediglich 30,3% der Patienten mit schizophrener Erstmanifestation nahmen schon während der Prodromalphase Kontakt mit einer Hilfsinstitution auf, obschon nur 13,3% der Patienten eine akute Entwicklung

der Psychose innerhalb einer Woche angaben und nur 10,5% keine Prodromalphase schilderten. Die Patienten mit Hilfesuchverhalten innerhalb der Prodromalphase hatten gegenüber denen, die erst nach Auftreten der psychotischen Symptomatik Hilfe suchten, eine längere Prodromalphase ($6,4 \pm 6,3$ vs. $3,5 \pm 3,7$ Jahre bzw. Median: 5,1 vs. 2,0 Jahre; t-Test, $p=0,051$), eine tendenziell kürzere Latenz zwischen der ersten Beschwerde und dem ersten Hilfskontakt ($2,3 \pm 7,0$ vs. $4,6 \pm 4,3$ Jahre bzw. Median: 1,2 vs. 4,1 Jahre; t-Test, $p=0,076$), mehr Hilfskontakte ($4,0 \pm 1,7$ vs. $2,9 \pm 1,3$ bzw. Median: 4 vs. 3 Kontakte; t-Test, $p=0,001$) sowie eine längere Latenz zwischen erstem Hilfskontakt und stationärer Aufnahme wegen einer Psychose ($5,3 \pm 5,5$ vs. $0,9 \pm 2,1$ Jahre bzw. Median: 3,4 Jahre vs. 2 Monate; t-Test, $p=0,001$). Keine Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen zeigten sich hingegen hinsichtlich der Geschlechterverteilung, dem Familienstand, dem Schul- oder Berufsabschluss oder auch dem Alter zu Beginn der Erkrankung bzw. Psychose und dem Alter bei Aufnahme des ersten Hilfskontaktes bzw. bei der stationären Aufnahme sowie der Art des ersten Hilfskontakts. Allerdings wurden Psychotherapeuten mit 21,7% der in der Prodromalphase initial getätigten Kontakte im Vergleich zu 5,2% in der Psychose erstmals initiierten Kontakte tendenziell eher während der Prodromalphase als in der bereits akuten Psychose aufgesucht; für andere Arten von Hilfskontakten zeigte sich kein so deutlicher Unterschied zwischen den beiden Phasen. Die Posterhebung an stationären Patienten mit einer psychotischen Erstmanifestation in der Köln-Bonner und Duisburger Region erfolgte aufgrund personeller und organisatorischer Veränderungen teils verzögert erst von Mai bis November 2005. Hierbei konnten insgesamt 108 Patienten mit einer psychotischen Erstepisode und 21 Personen mit einem potentiellen initialen Prodrom während der Posterhebung identifiziert werden (Tab.1). Zudem wurden in der Posterhebungsphase weitere 11 ersthospitalisierte Patienten mit psychotischer Erstmanifestation identifiziert, die aber nicht über ausreichende deutsche Sprachkenntnisse verfügten. Die Posterhebungen und dadurch bedingt auch die Endanalysen konnten bis zum Zeitpunkt der Berichtserstellung noch nicht abgeschlossen werden, so dass eine abschließende Beurteilung des Erfolgs des Awareness-Programms noch nicht erfolgen kann.

Einige Hinweise auf die Effektivität der Kampagne zeichnen sich jedoch bereits auch vor den Prä-Post-Vergleichen bei der Betrachtung der Kontaktaufnahmen von spezialisierten Früherkennungszentren ab. Stellvertretend sei hier eine Analyse der auf dem Anrufbeantworter des Beratungstelefon des Kölner Früherkennungs- und Therapiezentrum für psychische Krisen, FETZ, registrierten Nachrichten innerhalb eines Jahres, etwa eineinhalb Jahre nach Anlaufen der Awarenesskampagne [Zeitraum vom 01.03.2002 bis zum 28.02.2003], genannt. Die Spezifikation der Anrufe erfolgte anhand folgender Kriterien:

- (1) Informationsanfragen: nicht-personenbezogene allgemeine Anfragen bezüglich Früherkennung, Organisation des Früherkennungszentrums und/oder Anforderung von Informationsmaterial.
- (2) Mitteilungen: alle Anrufe, die eine Nachricht für Mitarbeiter des Früherkennungszentrums beinhalten
- (3) Beratungsgespräche: alle Anrufe, die sich mit einem spezifischen personenbezogenen Beratungsanliegen an das Kölner Früherkennungszentrum wenden.

Jede Beratungsanfrage beinhaltete die Entscheidung, ob eine Vorstellung im Früherkennungszentrum erfolgen sollte oder nicht. Die dazu verwandten Auswahlkriterien waren angelehnt an die von der Mannheimer Arbeitsgruppe Schizophrenieforschung entwickelte 17 Items umfassende Checkliste des „Early Recognition Inventory based on the Interview for the Retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia (ERIRAOS)“ (Häfner H., Maurer K. et al. Early detection and secondary prevention of psychosis: facts and visions. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2004;254:117-28). Ziel dieser Auswahlkriterien war es, die Anzahl falsch-negativer Fälle auch auf Kosten einer zunächst hohen Zahl an falsch-positiven Fällen möglichst gering zu halten. Die im Rahmen dieser Untersuchung zugrunde gelegten Kriterien für ein Prodromalstadium einer schizophrenen Psychose beziehen sich auf die im PV1 des KNS verwandten Kriterien der Interventionsstudien inklusive der Übernahme der Unterscheidung zwischen einem psychosefernen und psychosenahen Prodrom (ibid.). Wie Abbildung 5 zeigt, wurden insgesamt 640 Nachrichten im Laufe eines Jahres auf dem Anrufbeantworter des Beratungstelefon des Kölner Früherkennungszentrums hinterlassen, durchschnittlich 53,33 pro Monat (zwischen 30-103 Anrufe). 67,2% der Anrufe wurden als Beratungsanfragen, 15,8% als Informationsanfragen und 12,5% als Mitteilungen klassifiziert; für 4,5% liegen keine Angaben über die Art des Anrufes vor, da dieser keine Angabe dazu hinterließ und nicht oder nicht unter der angegebenen Nummer zu erreichen war. Insgesamt erfüllten 24,65% ($n=106$) der Patienten die Screening-Kriterien und erhielten einen Erstgesprächstermin im Früherkennungszentrum. 90,6% ($n=96$) nahmen diesen Termin wahr. Von diesen über das Beratungstelefon im Früherkennungszentrum vorgestellten Patienten wurden 54,2% ($n=52$) als prodromal diagnostiziert. Darüber hinaus sind in Abbildung 5 auch die zumeist direkt über Netzwerkpartner, insbesondere niedergelassene Psychiater und Psychotherapeuten, vermittelten Beratungstermine mit aufgenommen wor-

den, bei denen durch vorherige Kontakte direkt ein/e MitarbeiterIn des FETZ angerufen wurde. Bereits in dem erhobenen Zeitraum, etwa ein bis zwei Jahre nach Anlaufen der Awareness-Kampagne, machten diese durch die Netzwerkarbeit vermittelten diagnostischen Beratungsgespräche bzw. Abklärungen mit einem Anteil von 58,3% mehr als die Hälfte aller Erstgespräche aus.

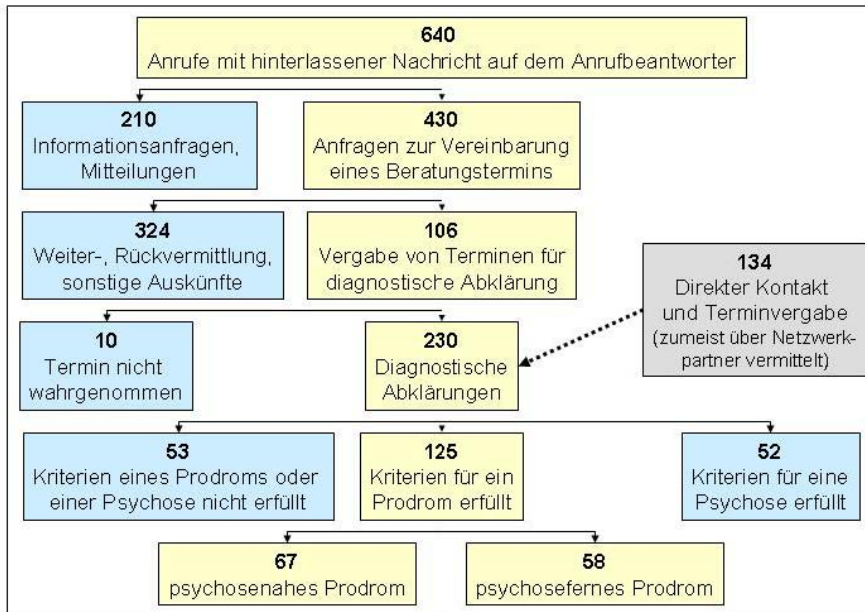


Abb. 5: Kölner FETZ: Verteilung und Ergebnisse der Kontakte im Zeitraum vom 01.03.2002 bis 28.02.2003

Während es sich bei fast zwei Dritteln der 430 Anrufer mit einem Beratungsanliegen um Frauen handelte (65,3%), war die Geschlechtsverteilung der Betroffenen nahezu ausgeglichen (Tab.3). Das Alter der Betroffenen lag im Durchschnitt bei 30,0 Jahren ($s=14,3$); die männlichen Betroffenen waren mit 28,0 Jahren signifikant jünger als die weiblichen mit 32,2 Jahren ($t=2,80$; $p=0,005$). In etwa der Hälfte der Fälle (46%) wandte sich der Betroffene persönlich an das Früherkennungszentrum, in 37,5% nahm ein Angehöriger und in 13,9% der Fälle ein in der psychosozialen Versorgung Tätiger Kontakt zum Früherkennungszentrum auf.

Tabelle 3: Charakteristik der Anrufer und Betroffenen der telefonischen Beratungsanfragen im Zeitraum vom 01.03.2002 bis zum 28.02.2003

	männliche Betroffene (n=208; 48,4%)	weibliche Betroffene (n=222; 51,5%)	gesamt (n=430)	Signifikanzniveau (p)
Alter des Betroffenen (in Jahren) Mittel \pm Standardabweichung	27,95 \pm 12,8	32,19 \pm 15,2	30,03 \pm 14,26	0,005 (2)
Min - Max	1-68	11-85	1-85	
Geschlecht des Anrufers (% männlich)	57,4%	13,3%	34,6%	0,001 (1)
Beziehung des Anrufers zum Betroffenen				
Betroffener selbst	41,6%	55,1%	46,0%	0,002 (1)
Familienmitglied	46,0%	29,4%	37,5%	
Professioneller/ Institution	12,4%	15,4%	13,9%	
Wohnort des Anrufers				
Köln	46,0%	47,0%	46,5	p>0,05 (1)
Umkreis von ca. 100 km um Köln	22,8%	32,1%	27,6	
Umkreis von mehr als 100 km um Köln	23,8%	16,7%	20,1	
unbekannt	7,4%	4,2%	5,8	

(1) χ^2 -Test; (2) t-Test

Der größte Teil der Anrufer wurde durch die Medien, Presse, Hörfunk und Fernsehen, auf das Kölner Früherkennungszentrum aufmerksam (32,3%), gefolgt von Ärzten und Psychotherapeuten (26,3%) und dem Internet (10,7%). In Abbildung 6 wird veranschaulicht, wie viele Beratungsanfragen aufgrund welchen Mediums zustande kamen und bei welchem Anteil der Hilfesuchenden sich erste Anzeichen entsprechend der weit gefassten Kriterien für ein Erstgespräch und damit für ein eventuelles Prodrom ergaben und wie viele Hilfesuchende im Rahmen eines Erstgespräches im Früherkennungszentrum letztendlich die Kriterien eines Prodroms erfüllten.

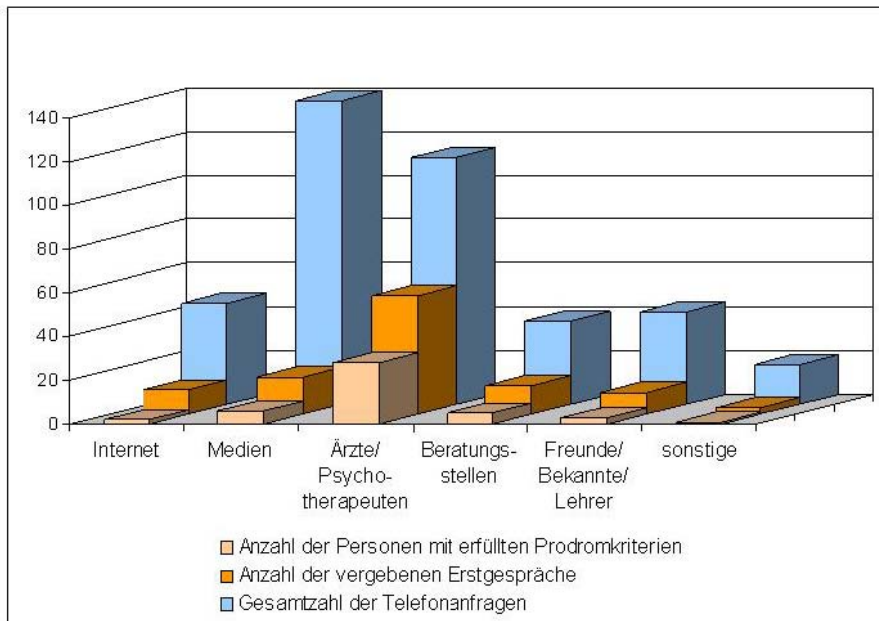


Abb. 6: Kölner FETZ: Telefonische Beratungsanfragen, Erstgespräche sowie Prodromdiagnose in Abhängigkeit der Zuweisung im Zeitraum vom 01.03.2002 bis 28.02.2003

Es zeigte sich, dass Betroffene, die selbst bzw. durch Angehörige oder professionelle Kontaktpersonen wie durch einen Arzt oder Psychotherapeuten auf das Früherkennungszentrum aufmerksam wurden, signifikant häufiger die Screening-Kriterien erfüllten als diejenigen Hilfesuchenden, die über Internet oder Medien auf das Früherkennungszentrum aufmerksam geworden sind ($\chi^2=32,67$; $p<0,001$) und als Konsequenz des Telefonats einen Termin im Früherkennungszentrum erhielten. So führten 47% der über Ärzte oder Psychotherapeuten vermittelten Telefonate zu Erstgesprächen im Früherkennungszentrum, während die über Freunde/Bekannte oder das Internet angeregten Kontaktaufnahmen nur in etwa 24% der Fälle ein Erstgespräch im Früherkennungszentrum nach sich zogen. Wenn auch die meisten Anrufe durch die Medien vermittelt wurden, so führten diese Kontakte nur in 12,23% der Fälle zu Erstgesprächen im Früherkennungszentrum, was den Ansatz, zunächst gezielt den Schwerpunkt der Awareness-Kampagne auf (semi-)professionell im Bereich der psychischen Gesundheitsversorgung Tätige zu legen, stützt. Allerdings fanden sich keine signifikanten proportionalen Unterschiede hinsichtlich der Zuweisung bei denjenigen Betroffenen, die letztendlich im FETZ als 'prodromal' eingestuft wurden ($n= 52$), d.h. die Diagnosekriterien eines Prodroms wurden nicht häufiger erfüllt, wenn Erstgespräche über Ärzte oder Psychologen initiiert wurden als durch andere Medien.

Doch nicht nur hinsichtlich der Zuweisungsart, sondern – exemplarisch erneut am Beispiel des Kölner FETZ –auch hinsichtlich der Gesamtzahlen der untersuchten Personen zeigt sich die Wichtigkeit einer kontinuierlichen Aufklärungsarbeit (Abb.7). So wurden in der Zeit der maximalsten Awareness-Arbeit von 2001 bis 2004 mit durchschnittlich 186 Personen exakt doppelt so viele Personen untersucht wie in den ersten drei Jahren und dem Folgejahr, in denen durchschnittlich nur 93 Personen im Jahr persönlich im

FETZ vorstellig wurden, wobei die Raten an Personen mit Prodromal-Symptomen unter den Hilfesuchenden ebenfalls für die Zeit der Awareness-Kampagne etwas höher ausfiel (Abb. 7).

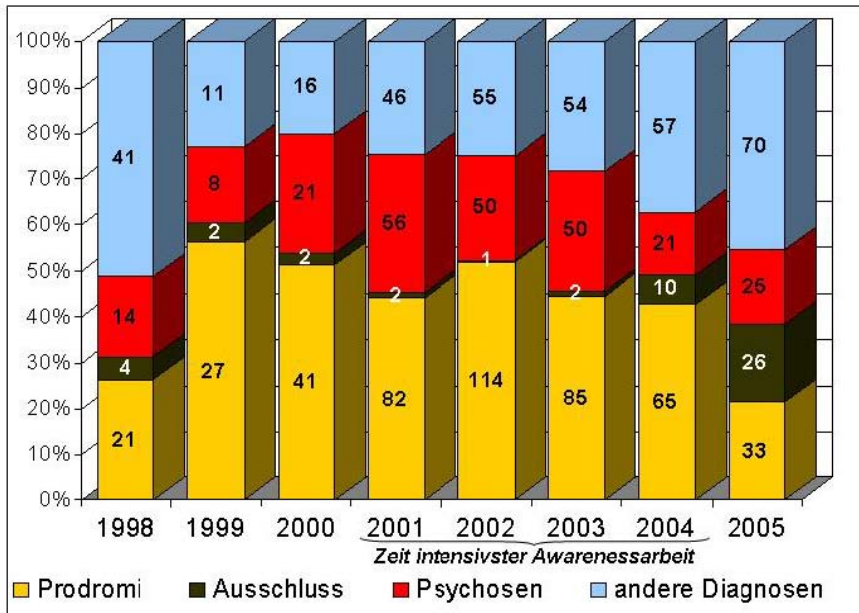


Abb. 7: Anzahl und Verteilung der im Kölner FETZ vorstellig gewordenen Patienten in den Jahren 1998 bis 2005 (erste 11 Monate). Datenbeschriftung zeigt die Absolutwerte (n).

Hinsichtlich der Kontaktraten lässt sich somit bereits vor Auswertung der Prä-Post-Vergleiche ein erstes positives Fazit für das Awareness-Projekt ziehen.

2. Eingehende Darstellung des voraussichtlichen Nutzens, insbesondere der Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans

Die erstellten Materialien zur Früherkennung und Frühintervention (Flyer, Broschüren, Postkarten- und Postermotive) werden - wie bisher - auch in Zukunft über den Projektverbund I des KNS hinaus anderen Netzwerkpartnern sowie kooperierenden und an Früherkennung interessierten Arbeitsgruppen zur Verfügung stehen bzw. über eine Verlinkung anderer Websites (etwa des Swiss Early Psychosis Project, von Universitäten und Früherkennungszentren, von Ärztekammern und Privatpraxen, des Kölner Studentenwerks und anderer lokaler Beratungsstellen bzw. städtischer Gesundheitseinrichtungen, des Psychotherapie-Netzwerks, von Selbsthilfeforen etc.) mit der des FETZ einer breiten Masse an Laien und Fachleuten zugänglich sein. Zudem soll es auch in Zukunft zu einer Fortschreibung der Awareness-Aktivitäten mit speziellem Fokus auf psychologische Psychotherapeuten kommen, da sich bereits für die Nachuntersuchung ein Trend abzeichnet, dass Personen mit beginnender Psychose nach wie vor besonders lange Verweildauern bei Psychotherapeuten haben. Darüber hinaus werden die Erfahrungen, Ergebnisse und Materialien des Awareness-Programms auch mit in die Erarbeitung von Transfermaterialien zur Erkennung und Behandlung früher Stadien schizophrener Erkrankungen im Rahmen der 3. Förderperiode des KNS einfließen.

3. Eingehende Darstellung des während der Durchführung des Vorhabens dem ZE (Zuwendungsempfänger) bekannt gewordenen Fortschritts auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Dem ZE sind während der Durchführung des Awareness-Projektes keine neuen Studien zu Aufklärungs- oder Öffentlichkeitskampagnen mit der Zielsetzung der Verkürzung der Dauer der unbehandelten Erkrankung bzw. Psychose bekannt geworden. Allerdings unterstrich eine Schweizer Studie zur Erkennung und Behandlung erster schizophrener Psychosen in allgemeinmedizinischen Praxen noch einmal die Notwendigkeit einer Unterstützung dieser Berufsgruppe bei der Diagnose und Therapie der Erkrankung in ihren frühen Phasen durch eine gezielte Fortbildung oder – wie von den Befragten favorisiert – ein niedrigschwelliges, schnell und unkompliziert zu erreichendes Früherkennungs- und -interventionsangebot (Simon A.E., Lauber C. et al. General practitioners and schizophrenia: results from a Swiss survey. *British Journal of Psychiatry* 2005;187:274-281).

4. Eingehende Darstellung der erfolgten oder geplanten Veröffentlichungen des Ergebnisses

Geplante Publikationen

Deutsche und internationale Publikationen der Ergebnisse des Awareness-Projekts, d.h. seines Erfolgs im Sinne einer reduzierten DUP, ein Vergleich der Zugangswege und Analysen von etwaigen Einflussfaktoren auf die DUP, werden nach Abschluss der Posterhebungen angestrebt. Eine Liste der bereits erfolgten Präsentationen des Projekts und seiner bisherigen Ergebnisse findet sich im Folgenden:

Artikel und Buchbeiträge

Köhn D, Klosterkötter J. (2003). Awareness-Programm: Öffentlichkeitskampagne über Risikofaktoren, Frühsymptome und Frühbehandlung schizophrener Psychosen. In Martin Heinze (Hrsg.) Früherkennung und Frühinterventionen bei schizophrenen Psychosen. Schriftenreihe zur Medizin-Geschichte des Landes Brandenburg, be-bra wissenschaft, Berlin-Brandenburg: 21-29.

Köhn D, Pukrop R, Niedersteberg A, Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Bechdorf A, Klosterkötter J, Maier W, (2004). Wege in die Behandlung: Hilfesuchverhalten schizophrener Ersterkrankter. Fortschritte Neurologie/Psychiatrie, 72: 635-642.

Köhn D, Niedersteberg A, Wieneke A, Bechdorf A, Pukrop R, Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Maier W, Klosterkötter J (2004). Frühverlauf schizophrener Ersterkrankungen mit langer Dauer der unbehandelten Erkrankung – eine Vergleichende Studie. Fortschritte Neurologie/Psychiatrie; 72:88-92.

Gaebel W, Klosterkötter J, Weßling A, Baumann A, Köhn D, Zäske H (2004). German Research Network on Schizophrenia. Public education programmes in Düsseldorf and Cologne, Germany. In Saxena S & Garrison PJ (Eds.) Mental Health Promotion: Case Studies from Countries. World Health Organization: p. 38-40.

Häfner H, Maurer K, Ruhrmann S, Bechdorf 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(2):117-28.

Abstracts in Zeitschriften

Köhn D, Junker N, Falkai P, Maier W, Klosterkötter J (2001). Wege in die Behandlung – Ergebnisse der Basiserhebung zum Awareness-Programm. Nervenarzt, Suppl. , S.

Köhn D, Ruhrmann S, Klosterkötter J (2002). Früherkennung der Schizophrenie braucht PR. Nervenarzt, Suppl.1, S110.

Köhn D, Berning J, Maier W, Klosterkoetter J (2002). German Awareness program for Early Recognition and Early Intervention. Acta Psychiatrica Scandinavica, 106 (Suppl. 413):13.

Köhn D (2003). Verzögerungen auf dem Weg in adäquate Behandlung. Nervenarzt, Suppl. 2 , S201.

Köhn D, Wieneke A, Bechdorf A, Maier W, Klosterkoetter J (2003). First-episode psychosis: a comparative study of patients with short versus long duration of untreated illness. Schizophrenia Research, Suppl., vol. 60 (1).

Köhn D, Berning J, Bludau J, Klosterkötter J (2004). Pathways to Care in persons at high-risk of psychosis and in persons with first episode psychosis. Schizophrenia Research, 70: 25.

Vorträge und Posterpräsentationen

Köhn D, Maier W, Klosterkötter J. Das Köln-Bonner Awareness-Programm. Vortrag an der Psychiatrischen Klinik Fulda, 31.1.2001.

Köhn D, Klosterkötter J. (2001) The Awareness-Program within the Research Network on Schizophrenia. Vortrag auf der 1st International Conference on Reducing Stigma and Discrimination because of Schizophrenia. Leipzig, 3.9.2001.

Köhn D, Junker N, Falkai P, Maier W, Klosterkötter J. Wege in die Behandlung – Ergebnisse der Basiserhebung zum Awareness-Programm. Vortrag beim DGPPN Kongress, Berlin, 23.11.2001.

Köhn D, Berning J, Maier W, Klosterkötter J. German Awareness program for Early Recognition and Early Intervention. Vortrag bei der 3rd international early psychosis conference in Copenhagen, 26.9.2002.

Köhn D, Maier W, Klosterkötter J. Schizophrenie und Öffentlichkeitsarbeit. Vortrag im Rahmen der Fachtagung „Erste psychotische Episoden erkennen und behandeln“, Wöllershof, 16.10.2002.

Köhn D, Ruhrmann S, Klosterkötter J. Früherkennung der Schizophrenie braucht PR. Vortrag beim DGPPN Kongress Berlin, 30.11.2002.

Köhn D, Wieneke A, Bechdorf A, Maier W, Klosterkötter J. First-episode psychosis: a comparative study of patients with short versus long duration of untreated illness. Posterpräsentation auf dem International Congress on Schizophrenia Research, Colorado Springs, USA, 12.-16.4.2003.

Köhn D, Berning J, Maier W, Klosterkötter J. Awareness-Programm zur Früherkennung schizophrener Psychosen. Vortrag auf dem „Tübinger Symposium zur Prävention“, Tübingen, 29.03.2003.

Köhn D, Berning J, Maier W, Klosterkötter J. Public campaign on early detection in schizophrenia: The awareness-program within the German Research Network on Schizophrenia. Vortrag auf der 2nd International Conference “Together against stigma”, Kingston, Canada, 09.10.2003.

Köhn D, Klosterkötter J. Verzögerungen auf dem Weg in adäquate Behandlung. Vortrag beim DGPPN Kongress, Berlin, 21.11.2003.

Schultze-Lutter F, Köhn D, Berning J, Bludau J, Klosterkötter J (2004). Pathways to Care in persons at high-risk of psychosis and in persons with first episode psychosis. Vortrag auf der 4th International Conference on Early Psychosis. Vancouver, Canada, 28.9.2004.

Klosterkötter J, Maier W. Öffentlichkeitsaufklärung I: Awarenessprogramm: Maßnahmen zur Identifikation und Vermittlung von Risikopersonen. Posterpräsentation auf dem Tag der offenen Tür der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität zu Köln, Köln, 10.6.2005.

Symposien

Baumann A, Köhn D. Public Relations und Schizophrenie. Symposium auf dem DGPPN Kongress Berlin, 25.11.2002.

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN	-/-	2. Berichtsart Abschlussbericht der zweiten Förderphase
3a. Titel des Berichts Kompetenznetz Schizophrenie Projektnummer und Titel: 4.2.2 Öffentlichkeitsaufklärung: Reduktion von Stigma und Diskriminierung aufgrund von Schizophrenie		
3b. Titel der Publikation -/-		
4a. Autoren des Berichts (Name, Vorname(n)) Gaebel, Wolfgang; Baumann, Anja; Zäske, Harald		5. Abschlussdatum des Vorhabens 31.12.2005
4b. Autoren der Publikation (Name, Vorname(n)) -/-		6. Veröffentlichungsdatum -/-
		7. Form der Publikation -/-
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse) Rheinische Kliniken Düsseldorf Kliniken der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf Bergische Landstr. 2 D-40629 Düsseldorf		9. Ber. Nr. Durchführende Institution -/-
		10. Förderkennzeichen 01 GI 0232
		11a. Seitenzahl Bericht -/-
		11b. Seitenzahl Publikation -/-
13. Fördernde Institution (Name, Adresse) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) D-53170 Bonn		12. Literaturangaben -/-
		14. Tabellen -/-
		15. Abbildungen -/-
16. Zusätzliche Angaben -/-		
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum) -/-		
18. Kurzfassung Weltweit existieren gegenüber psychisch Kranken und insbesondere gegenüber an Schizophrenie Erkrankten negative Vorurteile, die zu Stigmatisierung und Diskriminierung der Erkrankten und deren Angehörigen führen. Im Forschungsprojekt 4.2.2 werden auf der Grundlage von Befragungen verschiedener Zielgruppen (z.B. Patienten, allgemeine Bevölkerung) Antistigma-Interventionen entwickelt und evaluiert. Dabei wurden verschiedene zielgruppenspezifischer Strategien verfolgt. Die Allgemeinbevölkerung wurde mit diversen publikumswirksamen Veranstaltungen (Lesungen, Kunstaustellungen, Film- und Theaterabende, jeweils verbunden mit Podiumsdiskussionen) angesprochen. Presseworkshops wurden durchgeführt, um Journalisten auf das Problem aufmerksam zu machen und zu einer realistischeren Berichterstattungsweise zu bewegen. Weitere wichtige Zielgruppen (Schüler/Innen, Lehrkräfte, Eltern) wurden mit Lesungen in städtischen Einrichtungen für Erwachsenenbildung und Schulen erreicht. Die Effekte dieser Veranstaltungen auf das Publikum wurden durchwegs evaluiert. Weiterhin wurden die Grundlagen des Stigmas psychischer Erkrankungen untersucht, im Rahmen einer experimentellen Analyse von Patientenvideos und einer postalischen Befragung im Raum Düsseldorf. Das Fachpublikum wurde auf Fachkongressen (national und international) mit Fachbeiträgen, Posterpräsentationen und professionellen Informationsständen für das Thema sensibilisiert und informiert. Inzwischen sind eine Reihe wissenschaftlicher Publikationen erschienen, weitere sind in Vorbereitung.		
19. Schlagwörter Stigma, Schizophrenie, Öffentlichkeitsaufklärung, Evaluation, Einstellungsbefragung		
20. Verlag	-/-	21. Preis -/-

*) Auf das Förderkennzeichen des BMBF soll auch in der Veröffentlichung hingewiesen werden.

Document Control Sheet

1. ISBN or ISSN	-/-	2. Type of Report	Final Report of the Second Funding Period
3a. Report Title		German Research Network on Schizophrenia	
Project number and title:		4.2.2 Public education: Reduction of Stigma and Discrimination because of Schizophrenia	
3b. Title of Publication			
-/-			
4a. Author(s) of the Report (Family Name, First Name(s))		5. End of Project	
Gaebel, Wolfgang; Baumann, Anja; Zäske, Harald		31/12/2005	
4b. Author(s) of the Publication (Family Name, First Name(s))		6. Publication Date	
-/-		-/-	
		7. Form of Publication	
		-/-	
8. Performing Organization(s) (Name, Address)		9. Originator's Report No.	
Rhineland States Clinics Dusseldorf Heinrich-Heine-University Dusseldorf Bergische Landstr. 2 D-40629 Düsseldorf		-/-	
		10. Reference No.	
		01 GI 0232	
		11a. No. of Pages Report	
		-/-	
		11b. No. of Pages Publication	
		-/-	
13. Sponsoring Agency (Name, Address)		12. No. of References	
Federal Ministry of Education and Research (FMER) D-53170 Bonn		-/-	
		14. No. of Tables	
		-/-	
		15. No. of Figures	
		-/-	
16. Supplementary Notes			
-/-			
17. Presented at (Title, Place, Date)			
-/-			
18. Abstract			
<p>Worldwide, negative attitudes exist towards mentally ill people and especially towards people suffering from schizophrenia causing stigmatization and discrimination of the mentally ill and their relatives. In the research project 4.2.2, antistigma interventions are conducted and evaluated on the basis of surveys in different target groups (e.g. psychiatric patients, general population) using target-group specific approaches. The general population was addressed with several public events (readings, art exhibitions, film- and theater events, all with panel discussions). Journalists workshops were conducted to sensitize journalists for the problem and to appeal for a more realistic reporting. Further important target groups (school children, teachers, parents) were addressed with lectures and readings in municipal institutions for adult education and schools. Effects of the events and interventions were evaluated with pre-post surveys.</p> <p>Furthermore, the basics of the psychiatric stigma were examined in an experimental study with videos of psychiatric patients and a postal survey conducted in the region of Düsseldorf. The scientific community was sensitized for the topic and informed on national and international congresses with lectures, posters and professional information booths. Meanwhile, a number of scientific publications have been published, further are in preparation.</p>			
19. Keywords			
Stigma, schizophrenia, public education, evaluation, attitude survey			
20. Publisher		21. Price	
-/-		-/-	

Schlussbericht für den Zeitraum 01.03.2003 bis 31.12.2005

Förderkennzeichen: 01 GI 0232

Vorhaben: Kompetenznetz Schizophrenie

Projekt: 4.2.2 Öffentlichkeitsaufklärung: Reduktion von Stigma und Diskriminierung aufgrund von Schizophrenie

Leitung: Prof. Dr. Wolfgang Gaebel

I. Kurzdarstellungen

1. Aufgabenstellung

Weltweit existieren gegenüber psychisch Kranken und insbesondere gegenüber an Schizophrenie Erkrankten negative Vorurteile, die zu Stigmatisierung und Diskriminierung der Erkrankten und deren Angehörigen führen (Crisp et al. 2000, WPA 1998, Link et al. 1989). Im Rahmen des Forschungsprojekts 4.2.2 sollen auf wissenschaftlicher Grundlage Interventionen zur Bekämpfung des Stigmas und zur Verbesserung der Situation schizophrener Erkrankter entwickelt und durchgeführt werden.

Dabei wurde zunächst eine Bedarfserhebung durchgeführt (Befragungen bei Patienten und in der Allgemeinbevölkerung), um potenzielle Zielgruppen und Themen für die Antistigma-Interventionen zu identifizieren. Seit 2001 werden Antistigma-Interventionen in verschiedenen Zielgruppen durchgeführt und mit Prä-Post-Befragungen evaluiert. Alle Interventionen werden im Rahmen einer quasi-experimentellen Längsschnitt-Bevölkerungsbefragung evaluiert.

Die Antistigma-Interventionen umfassen:

- Allgemeinbevölkerung: Lesungen, Kunstausstellungen, Film- und Theaterabende, jeweils verbunden mit Podiumsdiskussionen
- Journalisten: Presse-Workshops
- Schüler/Innen, Lehrkräfte, Eltern: Lesungen in städtischen Einrichtungen für Erwachsenenbildung und Schulen
- Fachpublikum: Vorträge, Workshops, Posterpräsentationen, Informationsstände, wissenschaftliche Publikationen

Darüberhinaus werden im Projekt 4.2.2 Grundlagen des Stigmas psychischer Erkrankungen untersucht, beispielsweise im Rahmen einer experimentellen Analyse von Patientenvideos und einer postalischen Befragung im Raum Düsseldorf anlässlich der Eröffnung einer Tagesklinik und Institutsambulanz auf dem Campus der Universitätsklinik Düsseldorf.

Link BG, Cullen FT, Struening E, Shrout PE, Dohrenwend BP (1989). A modified labeling theory approach to mental disorders. *Am Sociol Review* 54:400-423

Crisp AH, Gelder MG, Rix S, Meltzer HI, Rowlands OJ (2000). Stigmatisation of people with mental illnesses. *Br J Psychiatry* 177:4-7

World Psychiatric Association (1998). *Fighting stigma and discrimination because of schizophrenia*. World Psychiatric Association, New York.

2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde

Neben der durch das KNS finanzierten Stelle (Projektkoordination) wurden über Drittmittel für die Durchführung von Antistigma-Interventionen und deren Evaluation jeweils 1/2 Stelle BAT-IIa in München (LMU) und Düsseldorf finanziert.

3. Planung und Ablauf des Vorhabens

Zu Beginn des Projektes wurden Bedarfserhebungen durchgeführt (Befragungen bei Patienten und in der Allgemeinbevölkerung), um potenzielle Zielgruppen und Themen für die Antistigma-Interventionen zu identifizieren. Auf dieser Basis werden seit 2001 in verschiedenen Zielgruppen durchgeführt und mit Prä-Post-Befragungen evaluiert. Über diese Evaluation einzelner Antistigma-Interventionen hinaus wurden die Auswirkungen der Antistigma-Interventionen auf die Einstellungen und das Wissen in der Allgemeinbevölkerung untersucht. Zu diesem Zweck wurde die 2001 als Bedarfserhebung durchgeführte repräsentative Bevölkerungsbefragung 2004 wiederholt. Methodische Details und Ergebnisse dieser Repräsentativbefragung sind in Abschnitt II.1.a ausführlich dargestellt.

4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde, insbesondere

- **Angabe bekannter Konstruktionen, Verfahren und Schutzrecht, die für die Durchführung des Vorhabens benutzt wurden,**
 - **Angabe der verwendeten Fachliteratur sowie der benutzten Informations- und Dokumentationsdienste**
-

Das Projekt 4.2.2 ist der deutsche Partner des weltweiten Antistigma-Programms „Against Stigma and Discrimination because of Schizophrenia - Open the doors“ des Weltverbands für Psychiatrie (WPA) und orientierte sich in Planung, Durchführung und Evaluation an den Empfehlungen der WPA, wie sie in deren Programm niedergelegt sind (WPA 1998). Vor Beginn des Projektes und projektbegleitend wurde die einschlägige Forschungsliteratur zum Thema „Mental Illness“ und „Stigma“, wie sie in der Datenbank MEDLINE zu finden ist, gesammelt und dokumentiert. Unter den zahlreichen publizierenden Arbeitsgruppen sind folgende hervorzuheben (in alphabetischer Reihenfolge):

Angermeyer MC (Deutschland)

- Angermeyer MC, Heiß S, Kirschenhofer S, Ladinser E, Löffler W, Schulze B, Swiridoff M (2003). Die deutsche Version des Community-Attitudes-toward-the-Mentally-Ill(CAMI)-Inventars. Psychiat Prax 30: 202-206.
- Angermeyer MC, Richter-Werling M (2003). „Verrückt? Na und!“. Ein Schulprojekt sensibilisiert Jugendliche für psychische Probleme. MMW-Fortsch. Med. 145(12): 38-41.
- Beck M, Angermeyer MC, Brähler E (2005). Gibt es einen Zusammenhang zwischen Rechtsextremismus und sozialer Distanz gegenüber psychisch Kranken? Ergebnisse einer Repräsentativbefragung bei der deutschen Allgemeinbevölkerung. Psychiat Prax 32: 68-72.

Corrigan PW und Penn DL (USA)

- Corrigan PW & Penn DL (1999). Lessons from social psychology on discrediting psychiatric stigma. American Psychologist 54 (9), 765-776.
- Corrigan PW, Edwards AB, Green A, Diwan SL, Penn DL (2001). Prejudice, social distance, and familiarity with mental illness. Schizophrenia Bulletin 27(2): 219-225.
- Corrigan PW, Watson AC (2002). Understanding the impact of stigma on people with mental illness. World Psychiatry 1: 16-31.
- Corrigan PW, Markowitz FE, Watson AC (2004). Structural levels of mental illness stigma and discrimination. Schizophr Bull 30:481-491.

Crisp A (England)

- Crisp AH, Gelder MG, Rix S, Meltzer HI, Rowlands OJ (2000): Stigmatisation of people with mental illnesses. *Br J Psychiatry* 177, 4-7.
- Crisp A, Gelder M, Goddard E, Meltzer H (2005). Stigmatization of people with mental illnesses: a follow-up study within the Changing Minds campaign of the Royal College of Psychiatrists. *World Psychiatry* 4: 106-113.

Link BG (England)

- Link BG, Cullen FT, Struening E, Shrout PE, Dohrenwend BP (1989). A modified labeling theory approach to mental disorders: an empirical assessment. *American Sociological Review* 54: 400-423.
- Link BG, Phelan JC (2001). Conceptualizing stigma. *Annu Rev Sociol* 27: 363-385.

Rössler W und Lauber C (Schweiz)

- Rössler W & Salize HJ (1995). Factors affecting public attitudes towards mental health care. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 245: 20-26.
- Rössler W & Salize HJ (1995). Gemeindenahe Versorgung braucht eine Gemeinde, die sich sorgt - Die Einstellung der Bevölkerung zur psychiatrischen Versorgung und zu psychisch Kranken. *Psychiat Prax* 22: 58-63.
- Lauber C., Nordt C., Falcato L., Rössler W.: Behandlungsvorstellungen der Bevölkerung zu Depression und Schizophrenie. *Neuropsychiatrie* 2002; 16: 99-102.
- Lauber C, Nordt C, Falcato L, Rössler W (2004). Factors influencing social distance toward people with mental illness. *Community Mental Health Journal* 40: 265-274.

Sartorius N (Schweiz)

- Sartorius N (1997). Fighting schizophrenia and its stigma. A new World Psychiatric Association educational programme. *Br J Psychiatry* 170: 297.
- Sartorius N (1998). Stigma: what can psychiatrists do about it? *Lancet* 352: 1058-1059.
- Guimon J, Fischer W, Sartorius N (eds.). *The image of madness*. Basel: Karger: 1999.
- Sartorius N (2002). Iatrogenic stigma of mental illness. *BMJ* 324: 1470-1471.
- Kadri N, Sartorius N (2005). The global fight against the stigma of schizophrenia. *PLoS Medicine* 2(7):0597-0599.

Stuart H und Arboleda-Florez J (Kanada)

- Stuart H, Arboleda-Florez J (2001): Community attitudes toward people with schizophrenia. *Can J Psychiatry* 46, 245-252.
- Thompson AH, Stuart H, Bland R, Arboleda-Florez J, Warner R, Dickson RA (2002): Attitudes about schizophrenia from the pilot site of the WPA worldwide campaign against the stigma of schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 37, 475-482.

World Psychiatric Association (1998). *Fighting stigma and discrimination because of schizophrenia*. World Psychiatric Association, New York.

5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Verbundübergreifende Aktivitäten finden insbesondere in den Bereichen Datenerhebung (Kooperation mit der Ersterkrankten-Langzeitstudie, Projekt 2.2.2.1) und Öffentlichkeitsarbeit (Kooperation mit der Netzwerkzentrale, Projekt 4.5.6) statt. Auch die Entwicklung der Rahmenkonzeption des Transfermoduls für die beantragte dritte Förderperiode findet in enger Abstimmung mit den anderen Transferprojekten I - IV statt.

Die Kooperation mit der Ersterkrankten-Langzeitstudie (Projekt 2.2.2.1) ergab von 303 erfassten regulären Visiten einen Rücklauf von 130 Patientenfragebögen zum Stigmatisierungserleben (Rücklauf 42,9 %).

Im Rahmen der Öffentlichkeitsarbeit wurde mit der Netzwerkzentrale (Projekt 4.5.6) bei der Entwicklung eines Informationsstandkonzeptes mit einer interaktiven Computerpräsentation für die Zielgruppe „Interessierte Laien“ kooperiert. Der Stand wurde bereits wiederholt genutzt (Lange Nacht der Wis-

senschaften 2004, 2005, Berlin; Tag der Forschung, Düsseldorf 2004; Informationsbörse Schizophrenie III, Rostock 2005) und wird auch in Zukunft zum Einsatz kommen (z.B. Lange Nacht der Wissenschaften, Berlin 2006).

Das Projekt verfügt über enge Kontakte zu nationalen und internationalen Forschungsgruppen und vertritt dort auch das Kompetenznetz Schizophrenie. Die Antistigmaarbeit wird auch in Zukunft von zentraler Bedeutung für das Kompetenznetz sein, wie sich auch in der vollzogenen Gründung der wissenschaftlichen Sektion „Stigma and Mental Illness“ des Weltverbands für Psychiatrie zeigt, in der das Projekt ebenfalls vertreten ist.

Es bestehen Kooperationen mit den folgenden externen Partnern:

- Weltverband für Psychiatrie (WPA):
 - Mitglied der Mitgliedschaft in der WPA scientific section „Stigma and Mental Illness“
 - Nationaler Partner des weltweiten Programms „Against Stigma and Discrimination because of Schizophrenia - Open the doors“
 - Entwicklung des World Psychiatric Association Global Program Training Guide
- Schweiz, AG Rössler: Kooperation bei der Befragung von Stationspersonal
- Mazedonien, AG Niklewski / Richter: Vergleichende Analyse von Bevölkerungsbefragungen
- Canada, AG Stuart / Arbolada-Florez: Vergleichende Analyse von Bevölkerungsbefragungen
- Großbritannien, AG Thornicroft: INDIGO-Studie: Patientenbefragung zum Stigmatisierungserleben
- Deutschland: Koordinierendes Zentrum von Open the Doors Deutschland
- Deutschland, Ärztekammer Nordrhein und weitere Partner: Kooperation innerhalb des Düsseldorfer Bündnisses gegen Depression
- Deutschland: Kooperation mit dem Nationalen Aktionsbündnis für seelische Gesundheit (gemeinsam mit der DGPPN und dem Bundesgesundheitsministerium)

II. Eingehende Darstellungen

1. Eingehende Darstellung des erzielten Ergebnisses

Im Rahmen des Projektes 4.2.2 wurden in der zweiten Förderperiode verschiedene Ziele verfolgt: Einerseits die Fortführung von öffentlichen Antistigma-Aktivitäten und der Aufklärung von Zielgruppen und der Fachöffentlichkeit, andererseits die Durchführung von Evaluationsstudien und wissenschaftlichen Untersuchungen zur Vertiefung des Verständnisses der Stigmatisierung und zur Vorbereitung der für die dritte Förderperiode konzipierten Transfermodule.

a) Repräsentative telefonische Bevölkerungsbefragung in 6 deutschen Großstädten: Durchführung der Follow-Up-Befragung

Im Frühjahr 2004 nahmen N = 4.624 (63,8% der Stichprobe von 2001) der 2001 befragten Personen an der Nachbefragung teil. Die Erhebung wurde in den 6 Städten Berlin, Bonn, Düsseldorf, Essen, Köln und München durchgeführt. Düsseldorf und München sind die Antistigma-Interventionsstädte, Bonn und Köln wurden als Städte, in denen das Awareness-Programm (4.2.1) durchgeführt wurde, einbezogen, und Berlin und Essen als Städte ohne solche Interventionen. Die folgenden Themengebiete wurden erfragt: Medienrezeption, Ursachen von Schizophrenie, Auffassungen über Schizophrenie, Soziale Distanz gegenüber schizophren Erkrankten, wahrgenommene Stigmatisierung, Kontakt zu psychisch Kranken, Empfehlungen zur Verbesserung der Situation psychisch Kranker, Soziodemografie. Neu in die Befragung aufgenommen wurden Stereotype über schizophren Erkrankte, Einstellungen zu therapeutischen Verfahren und die Bekanntheit von Antistigma-Programmen.

Ein Hauptergebnis der Befragung stellt die allgemeine Reduktion der sozialen Distanz gegenüber schizophren Erkrankten zwischen 2001 und 2004 dar. Dabei zeigte sich diese Reduktion signifikant nur in den Städten mit Antistigma-Interventionen (Düsseldorf und München). Insgesamt kannten in allen 6 Städten 3,8 % der Befragten das Antistigma-Programm Open the doors. Der Rückgang der sozialen Distanz war bei Befragten, die Antistigma-Interventionen kannten, signifikant größer als bei Personen, die keine Antistigma-Interventionen kannten. Die Ergebnisse der Befragung werden derzeit zur Publikation vorbereitet.

b) Postalische Befragung in Düsseldorf

Anlässlich der Eröffnung einer psychiatrischen Tagesklinik und Institutsambulanz auf dem Gelände des Klinikums der Heinrich-Heine-Universität wurde Anfang Oktober 2004 eine postalische Befragung in verschiedenen, nach sozialräumlichen Kriterien ausgewählten Bezirken Düsseldorfs durchgeführt. Die Befragung soll im Frühjahr 2006 wiederholt werden. Der Fragebogen umfasste die folgenden Themen, jeweils bezogen auf Schizophrenie und Depression: Ursachen, Einstellungen zu therapeutischen Verfahren, soziale Distanz gegenüber Erkrankten, Stereotype, Soziodemografie und Kontakt zu psychisch Kranken. Der Rücklauf beträgt mit N = 489 Bögen 13,6 %. Die Dateneingabe der Ersterhebung ist abgeschlossen.

c) Untersuchung von Verhaltensprädiktoren sozialer Distanz

Um der Frage nachzugehen, ob soziale Distanz gegenüber psychisch Erkrankten auch von der Symptomatik der Erkrankten beeinflusst werden kann, wurden 109 Videos von klinischen Interviews aus Klinikbeständen in Hinblick auf Emotionale Verflachung und Soziale Distanz beurteilt. Die Videos stammten von schizophren Erkrankten (akut und remittiert), depressiv erkrankten und nicht psychisch erkrankten Kontrollpersonen. Es zeigte sich, dass soziale Distanz durch Affektverflachung vorhergesagt werden kann, insbesondere in der Gruppe der schizophren Erkrankten und zu einem geringeren Anteil in der nicht psychisch erkrankten Kontrollgruppe. Die Untersuchung ist als medizinische Dissertation konzipiert. Erste Ergebnisse wurden anlässlich des XIII. Weltkongresses für Psychiatrie, September 2005, Cairo, und auf dem DGPPN-Jahreskongress, November 2005, Berlin, präsentiert.

d) Öffentlichkeitswirksame Aktivitäten 2003-2005

Juni 2003: Präsentation des Antistigma-Programms auf der „Langen Nacht der Wissenschaften“, Berlin

Oktober 2003: Präsentation des Antistigma-Programms auf der Informationsbörse Schizophrenie II, Düsseldorf

Dezember 2003: Benefizkonzert mit dem Katja Riemann Oktett, Robert-Schumann-Saal, Düsseldorf

Mai 2004: Präsentation des Antistigma-Programms auf dem „Tag der Begegnung“ des LVR, Xanten

Juni 2004: Präsentation des Antistigma-Programms und des Kompetenznetzes Schizophrenie auf der „Langen Nacht der Wissenschaften“, Berlin

November 2004: Präsentation des Antistigma-Programms auf dem „Tag der Forschung“ der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

November 2004: Empfang anlässlich des Erscheinens des Buches „Stigma - Diskriminierung - Bewältigung“ (Hrsg. W. Gaebel, H.J. Möller, W. Rössler) während des DGPPN-Kongresses, Berlin

April 2005: Präsentation des Antistigma-Programms in Kooperation mit der KNS-Netzwerkzentrale auf dem 12. AEP Kongress, München

April 2005: Präsentation des Antistigma-Programms auf der Auftaktveranstaltung des Düsseldorfer Bündnisses gegen Depression

April 2005: Präsentation des Antistigma-Programms auf der Informationsbörse Schizophrenie III, Rostock

Juni 2005: Präsentation des Antistigma-Programms auf dem „Tag der Begegnung“ des LVR, Xanten

Juni 2005: Präsentation des Antistigma-Programms und des Kompetenznetzes Schizophrenie auf der „Langen Nacht der Wissenschaften“, Berlin

November 2005: Präsentation des Antistigma-Programms auf dem Patiententag des Düsseldorfer Bündnisses gegen Depression

e) Wissenschaftliche Aktivitäten (Vorträge, Workshops) 2003-2005

A. Baumann: Das Bild psychisch Kranker im Spielfilm: Auswirkungen auf Einstellungen am Beispiel des Films „Das weiße Rauschen“. Vortrag, Medienworkshop Ludwig-Maximilians-Universität München, 19. März 2003.

A. Baumann: Das Bild psychisch Kranker in der Öffentlichkeit. Medienworkshop Open the doors / Sano-Synthelabo. Düsseldorf, 17. Juni 2003.

A.E. Baumann: Stigma and Discrimination: Possibilities of a specialized program. Vortrag, Ethnicity & Mental Health in Europe, Essen 19. September 2003.

W. Gaebel: Severe Mental Illness and Stigma. Vortrag, 3rd Zurich Conference on Clinical and Social Psychiatry: „Severely Mentally Ill“, Zurich 25.-27. September 2003.

A.E. Baumann: Effects of Movies and Theatre Plays on Public Attitudes Towards People With Mental Illness: „The White Noise“ and „4.48 Psychosis“. Vortrag, WPA 2nd International Conference „Together against stigma“, Kingston, Canada, 8.-11. Oktober 2003.

A.E. Baumann: Attitudes of the public towards people with schizophrenia: Comparison between Macedonia and Germany. Vortrag, WPA 2nd International Conference „Together against stigma“, Kingston, Canada, 8.-11. Oktober 2003.

W. Gaebel: Intervening in a multi-level network: Progress of the German Open the doors projects. Vortrag, WPA 2nd International Conference „Together against stigma“, Kingston, Canada, 8.-11. Oktober 2003.

A. Baumann: Stigmatisierung durch antipsychotische (Depot-) Behandlung? Workshop Janssen-Cilag „Neuroleptische Langzeitbehandlung – Atypische Depottherapie als Baustein des modernen Behandlungskonzeptes“. Düsseldorf, 15. November 2003.

W. Gaebel: Sozialer Outcome und Stigma. Vortrag, DGPPN-Kongress, Berlin 19.-23. November 2003.

A. Baumann, H. Zäske, W. Gaebel: „Ich weiss, was ich tue, nur all zu gut - bitte öffnet den Vorhang“ - Düsseldorfer Film- und Theaterprojekte. Vortrag, DGPPN-Kongress, Berlin 19.-23. November 2003.

Richter K, Baumann A, Zäske H, Niklewski G, Gaebel W: Einstellungen zu psychisch Kranken, insbesondere schizophrene Erkrankten, in den Bevölkerungen von Mazedonien und Deutschland: ein Vergleich zwischen zwei Ländern mit verschiedenen psychiatrischen Versorgungssystemen. Vortrag, DGPPN-Kongress, Berlin 19.-23. November 2003.

A.E. Baumann, W. Gaebel: Migration and stigma - possibilities of a specialized program. Vortrag, 12th AEP Congress, Genf 14.-18. April 2004.

A.E. Baumann, W. Gaebel: „Strangeness“ of people with schizophrenia: Causes antipsychotic medication stigma or does it help to destigmatize? Vortrag, 12th AEP Congress, Genf 14.-18. April 2004.

A.E. Baumann: Open the doors - Ziele und Möglichkeiten eines weltweiten Programms zur Reduktion von Stigma und Diskriminierung aufgrund von Schizophrenie. Vortrag, 23. Kinder- und Jugendpsychiatrisches Symposium, Weinsberg, 23. April 2004.

A.E. Baumann, H. Zäske: Planung, Durchführung und Evaluation gezielter Interventionen zum Abbau von Stigma auf Basis des „WPA-Antistigma Training Manuals“. Workshop, 23. Kinder- und Jugendpsychiatrisches Symposium, Weinsberg, 23. April 2004.

A.E. Baumann: Reduction of stigma and discrimination due to schizophrenia: effects and effectiveness of interventions. Vortrag, Eli Lilly International Foundation 3rd Workshop. Hamburg, 2. Juni 2004.

A.E. Baumann: Stigma and Discrimination: possibilities of a specialized program. Vortrag, WPA International Congress, Treatments in Psychiatry: An Update, Florenz, 10.-13. November 2004.

A.E. Baumann: Schizophrenia - Open the doors. How to create an Anti-Stigma-Program. Vortrag, WPA International Congress, Treatments in Psychiatry: An Update, Florenz, 10.-13. November 2004.

H. Zäske, A. Baumann, W. Gaebel: Die öffentliche Meinung über an Schizophrenie Erkrankte - Ergebnisse zweier Bevölkerungsbefragungen 2001 und 2004. Vortrag, Tag der Forschung der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, 14. November 2004.

W. Gaebel, H. Zäske, A.E. Baumann: Wie könnte eine „ideale“ Anti-Stigma Kampagne aussehen? Vortrag 0148, DGPPN-Kongress, Berlin 24.-27. November 2004.

W. Gaebel, A.E. Baumann, H. Zäske: Das Bild psychisch Kranker und psychiatrischer Behandlung in deutschen Großstädten: 2001 und 2004. Vortrag 0790, DGPPN-Kongress, Berlin 24.-27. November 2004.

H. Zäske, A.E. Baumann, W. Gaebel: Reduktion von Stigma und Diskriminierung: Der Beitrag von Open the doors Düsseldorf. Diskussionsforumsbeitrag 0197, DGPPN-Kongress, Berlin 24.-27. November 2004.

A. Baumann: Das Antistigma-Programm Open the doors im Kompetenznetz Schizophrenie. Fortbildungsveranstaltung Klinikum Nürnberg, 16. März 2005.

W. Gaebel, A.E. Baumann, H. Zäske: Kommunikation als Mittel der Destigmatisierung - Antistigma-kampagnen im internationalen und nationalen Rahmen. Vortrag, 29. Kongress der DGKJP, Heidelberg 16.-19. März 2005.

A.E. Baumann: Das Bild des Kranken in der Gesellschaft. Vortrag, Informationsbörse Schizophrenie III, Rostock 23. April 2005.

W. Gaebel: Social Stigma of Mental Illness. Vortrag, El estigma de las enfermedades mentales en los medios de comunicación. Madrid 14. Juli 2005.

A. Baumann, E. Craigie, H. Zäske, W. Wölwer, W. Gaebel: Interpersonal Factors Contributing to the Desire for Social Distance. Vortrag, XIII World Congress of Psychiatry, Kairo 10.-14. September 2005.
W. Gaebel: Efficacy of antistigma-interventions in the German public from 2001 to 2004. Vortrag, XIII World Congress of Psychiatry, Kairo 10.-14. September 2005.

H. Zäske, A. Baumann, W. Gaebel: Schizophrenie im Spiegel der öffentlichen Meinung - Ergebnisse von Repräsentativbefragungen aus den Jahren 2001 und 2004. Vortrag, Tag der Forschung der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, 13. November 2005.

W. Gaebel: Entstigmatisierung seelischer Erkrankungen - ein nationales Programm. Vortrag, DGPPN-Kongress, Berlin 23.-26. November 2005.

H. Zäske, A. Baumann, E. Craigie, W. Wölwer, W. Gaebel: Der Einfluss kommunikativer Faktoren auf die soziale Distanz gegenüber psychisch Erkrankten. Vortrag, DGPPN-Kongress, Berlin 23.-26. November 2005.

2. Eingehende Darstellung des voraussichtlichen Nutzens, insbesondere der Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans

Die im Projekt 4.2.2 gemachten Erfahrungen werden in die sog. Transfermodule eingebracht (s. Proposal for the Third Funding Period), die es Multiplikatoren ermöglichen sollen, wissenschaftlich fundierte zielgruppengerechte Antistigma-Interventionen zu planen, durchzuführen und zu evaluieren. Die Transfermodule enthalten methodische Informationen zur Organisation und Evaluation von Antistigma-Interventionen sowie zielgruppenspezifisches Informationsmaterial.

3. Eingehende Darstellung des während der Durchführung des Vorhabens dem ZE (Zuwendungsempfänger) bekannt gewordenen Fortschritts auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Die Erforschung des Stigmas psychischer Erkrankungen hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen, wie sich anhand der Entwicklung der Publikationszahlen unter den Stichwörtern „Stigma“ „Mental“ „Illness“ in der Datenbank MEDLINE dokumentieren lässt: Für 1999 sind 43, 2001 77 und 2005 111 Publikationen gelistet.

In England wurden 2005 erste Ergebnisse der Evaluation der Kampagne „Changing Minds“ des Royal College of Psychiatrists veröffentlicht (Crisp et al. 2005). Vergleichbar mit den Ergebnissen des Projektes 4.2.2 sind auch in England Veränderungen in Einstellungen und Wissen in der Allgemeinbevölkerung nachweisbar, wenn auch in der absoluten Höhe niedrig.

Crisp A, Gelder M, Goddard E, Meltzer H (2005). Stigmatization of people with mental illnesses: a follow-up study within the Changing Minds campaign of the Royal College of Psychiatrists. *World Psychiatry* 4: 106-113.

4. Eingehende Darstellung der erfolgten oder geplanten Veröffentlichungen des Ergebnisses

Gaebel W, Baumann A, Witte M: Einstellungen der Bevölkerung gegenüber schizophren Erkrankten in sechs bundesdeutschen Großstädten. *Nervenarzt* 2002; 73:665-670.

Gaebel W, Baumann A, Witte M, Zäske H: Public attitudes towards people with schizophrenia in six German cities under special consideration of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002; 252:278-287.

Gaebel W, Baumann A: "Open the doors". Weltweite Initiative gegen die Stigmatisierung psychisch Kranker. *MMW-Fortschr Med* 2003; 12: 34-37.

Baumann A, Zäske H, Gaebel W: Das Bild psychisch Kranker im Spielfilm: Auswirkungen auf Wissen, Einstellungen und soziale Distanz am Beispiel des Films "Das weiße Rauschen". *Psychiatr Prax* 2003; 30:372-378.

Gaebel W, Baumann A: Interventions to reduce the stigma associated with severe mental illness: experiences from the Open the doors Program in Germany. *Can J Psychiatry* 2003; 48:657-662.

Gaebel W, Baumann A, Zäske H: Gesellschaftsrelevante Ansätze zur Überwindung von Stigmatisierung und Diskriminierung. In: Rössler W (Hrsg.) *Psychiatrische Rehabilitation*, pp 875-886. Springer Verlag Berlin Heidelberg: 2004.

Gaebel W, Klosterkötter J, Weßling A, Baumann A, Köhn D, Zäske H: German Research Network on Schizophrenia. Public education programmes in Düsseldorf and Cologne, Germany. In: Saxena S, Garrison PJ (eds.) *Mental Health Promotion. Case studies from countries*, 38-40. A joint publication of the World Federation for Mental Health and the World Health Organization. WHO, Geneva 2004.

Baumann A, Zäske H, Decker P, Möller H-J, Gaebel W (2004): Entstigmatisierung schizophrener Erkrankungen. *PsychoNeuro* 30 (11): 624-627.

Gaebel W, Zäske H, Baumann A (2004): Stigmatisierung und Diskriminierung psychisch Erkrankter als Herausforderung für die Gesundheitsversorgung in Deutschland. *Deutsches Ärzteblatt* 101: A 3253-3255, Heft 48.

Gaebel W, Möller HJ, Rössler W, (eds.): *Stigma – Diskriminierung – Bewältigung. Der Umgang mit sozialer Ausgrenzung psychisch Kranker*. Kohlhammer Verlag, Stuttgart 2005.

Baumann AE, Richter K, Belevska D, Zaeske H, Gaebel W, Niklewski G, Ortakov V, Bajraktarov S, Pesevska J, Wahlberg H: Public Attitudes Towards People With Schizophrenia: A Comparison Between Macedonia and Germany. *World Psychiatry* 2005; 4, S1: 55-57.

Gaebel W, Baumann A, Zäske H. Intervening in a multi-level network: Progress of the German Open the doors-projects. *World Psychiatry* 2005; 4, S1: 16-20.

Gaebel W, Zäske H, Baumann A: Stigma in the developed world. In: Okasha A, Stefanis CN (eds.): *Perspectives on the Stigma of Mental Illness*. World Psychiatric Association 2005, pp. 86-101.

Gaebel W, Zäske H, Baumann AE: The relationship between mental illness severity and stigma. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2006; 113 (suppl 429):41-45.

Baumann A, Zäske H, Gaebel W: Stigma und Diskriminierung schizophrener Menschen. In: Schmauss M (Hrsg). *Schizophrenie - Pathogenese, Diagnostik und Therapie*. Unimed Verlag, in Druck.

Baumann A, Zäske H, Decker P, Klosterkötter J, Maier W, Möller HJ, Gaebel W: Veränderungen in der sozialen Distanz der Bevölkerung gegenüber schizophren Erkrankten in sechs bundesdeutschen Großstädten: Ergebnisse einer repräsentativen Telefonbefragung 2001 und 2004. *Nervenarzt*, submitted.

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN	-/-	2. Berichtsart Abschlussbericht der zweiten Förderphase
3a. Titel des Berichts Kompetenznetz Schizophrenie		
Projektnummer und Titel: 4.5.2 Servicezentrum Früherkennung		
3b. Titel der Publikation		
-/-		
4a. Autoren des Berichts (Name, Vorname(n)) Gaebel, Wolfgang; Riesbeck, Mathias; Häfner, Heinz; Hörmann, Frank; Maurer, Kurt		5. Abschlussdatum des Vorhabens 31.12.2005
4b. Autoren der Publikation (Name, Vorname(n))		6. Veröffentlichungsdatum
		-/-
		7. Form der Publikation
		-/-
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse) Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf Rheinische Kliniken Düsseldorf Bergische Landstraße 2 D-40629 Düsseldorf		9. Ber. Nr. Durchführende Institution
		-/-
		10. Förderkennzeichen ^{*)} 01 GI 0232
		11a. Seitenzahl Bericht
		-/-
		11b. Seitenzahl Publikation
		-/-
13. Fördernde Institution (Name, Adresse) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) D-53170 Bonn		12. Literaturangaben
		-/-
		14. Tabellen
		-/-
		15. Abbildungen
		-/-
16. Zusätzliche Angaben		
-/-		
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum)		
-/-		
18. Kurzfassung		
<p>Das "Servicezentrum Früherkennung" als verbundübergreifendes Projekt hatte zum Ziel, die Früherkennung im Projektverbund (PV) 1 (vor der Erstmanifestation) und PV2 (vor einer Re-Manifestation) inhaltlich und methodisch zu unterstützen und somit zu einer Optimierung der Risikovorhersage für das Auftreten schizophrener Episoden beizutragen. Hierfür wurden folgende Maßnahmen durchgeführt: Unterstützung bei der Instrumentenentwicklung zur Früherkennung, Qualitätssicherung der Datenerhebung (durch Erstellung von Trainingsmaterialien, Durchführung von Trainingskursen, Überprüfung der Reliabilitäten), Dateneingabe, -kontrolle und -aufbereitung, Unterstützung bei der Datenauswertung sowie verbundübergreifende Datenauswertung (Vergleich initialer und Rückfallprodrome). Die Dateneingabe ist nahezu vollständig abgeschlossen, die Überprüfung der Interraterübereinstimmung ergab gute bis befriedigende Werte (Checkliste: ICC=0,84). Der Vergleich der initialen und der Rückfallprodrome ergab hinsichtlich der Prävalenz eine substantielle Korrelation von $r=0,67$, die insbesondere auf eine hohe Kovariation der unspezifischen Prodrome zurückzuführen ist ($r=0,61$; spezifische Prodrome: $r=0,31$; jeweils Korrelation der Prävalenzen zwischen den 45 Einzelprodromen im PV1 und PV2). Auch die prädiktiven Validitäten der Einzelprodrome im PV1 und im PV2 (jeweils Sensitivitäten und Spezifitäten) weisen beachtliche Korrelationen auf (Sensitivitäten: $r=0,54$; Spezifitäten: $r=0,64$), wobei im PV1 im Vergleich zum PV2 die Sensitivitäten etwas höher sind als im PV2, im PV2 dagegen die Spezifitäten über denen des PV1 liegen.</p>		
19. Schlagwörter		
Schizophrenie, Früherkennung vor der Erstmanifestation, Früherkennung eines Rezidivs, Früherkennungsinventar, Vergleich initialer und Rückfallprodrome		
20. Verlag	-/-	21. Preis
		-/-

^{*)} Auf das Förderkennzeichen des BMBF soll auch in der Veröffentlichung hingewiesen werden.

Document Control Sheet

1. ISBN or ISSN	-/-	2. Type of Report	Final Report of the Second Funding Period
3a. Report Title:		German Research Network on Schizophrenia	
Project Number and Title:		4.5.2 Service-Centre Early Recognition	
3b. Title of Publication			
-/-			
4a. Author(s) of the Report (Family Name, First Name(s))		5. End of Project	
Gaebel, Wolfgang; Riesbeck, Mathias; Häfner, Heinz; Hörrmann, Frank; Maurer, Kurt		31/12/2005	
4b. Author(s) of the Publication (Family Name, First Name(s))		6. Publication Date	
-/-		-/-	
8. Performing Organization(s) (Name, Address)		9. Originator's Report No.	
Department of Psychiatry, Heinrich-Heine-University Rhineland State Clinics Duesseldorf Bergische Landstrasse 2 D-40629 Duesseldorf		-/-	
13. Sponsoring Agency (Name, Address)		10. Reference No.	
Federal Ministry of Education and Research (FMER) D-53170 Bonn		01 GI 0232	
16. Supplementary Notes		11a. No. of Pages Report	
-/-		-/-	
17. Presented at (Title, Place, Date)		11b. No. of Pages Publication	
-/-		-/-	
18. Abstract			
<p>The "Service-Centre Early Recognition" has the objective to provide methodological support in early recognition activities in sub-network (SN) 1 (early recognition of the first episode in schizophrenia) and SN 2 (early recognition of a relapse), and thus to optimize prediction of an episode in schizophrenia. Accordingly, the following measures have been taken: providing support in development of early recognition inventories and instruments for the assessment of prodromal symptoms, quality assurance of data collection (providing training material, education and training of raters, reliability testing), data entry, control and preparation, comparison of initial and relapse prodromal symptoms.</p> <p>Data collection has been nearly completed successfully and interrater reliability showed good to moderate results (e.g. early recognition inventory: ICC=0,84). Regarding the comparison of initial and relapse prodromal symptoms, a substantial correlation of the prevalence rates of the 45 single prodromes between SN1 and SN2 emerged ($r=.67$), whereas unspecific prodromes showed the greatest impact ($r=.61$; specific prodromes: $r=.31$). Also the comparison of the predictive validity (sensitivity and specificity) yielded considerable correlations between SN1 and SN2 parameters (sensitivity: $r=.54$; specificity: $r=.64$). Whereas sensitivity scores were higher in SN1 compared to SN2, specificities of the single prodromal symptoms were higher in SN2 compared to SN1.</p>			
19. Keywords			
Schizophrenia, early recognition of first episode and relapse; early recognition inventory, comparison of initial and relapse prodromes			
20. Publisher		21. Price	
-/-		-/-	

Schlussbericht für den Zeitraum 01.03.2003 – 31.12.2005

Förderkennzeichen: 01 GI 0232

Vorhaben: Kompetenznetz Schizophrenie

Projekt: 4.5.2 Service-Zentrum 'Früherkennung'

Leitung: Prof. Dr. W. Gaebel; Prof. Dr. H. Häfner

I. Kurzdarstellungen

1. Aufgabenstellung

Da die Früherkennung sowohl vor der schizophrenen Erstmanifestation im Projektverbund 1 (PV 1) (vgl. Projekte 1.1.ff) als auch hinsichtlich eines schizophrenen Rezidivs im PV 2 (vgl. Projekt 2.2.2.2) von zentraler Bedeutung ist, wurde ein projektübergreifendes Service-Zentrum 'Früherkennung' implementiert, das die verschiedenen Projekte in logistischer, methodischer und inhaltlicher Hinsicht unterstützt. Zu den Aufgaben dieses Service-Zentrums gehörten:

- Unterstützung bei der Entwicklung der Instrumente zur Früherkennung
 - Qualitätssicherung der Datenerhebung durch:
 - Erstellung von Trainingsmaterialien zur Schulung in den Früherkennungsinstrumenten
 - Durchführung von Trainingskursen
 - Überprüfung der Reliabilitäten
 - Dateneingabe, -kontrolle und -aufbereitung
 - Unterstützung bei der Datenauswertung
 - Verbundübergreifende Datenauswertung (Vergleich initialer und Rückfallprodrome)
-

2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde

Projekt 4.5.2 'Service-Zentrum Früherkennung' wurde durchgeführt in Kooperation eines federführenden Zentrums des PV 1 (Früherkennung vor der schizophrenen Erstmanifestation), dem Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim (Projektleiter: Prof. Dr. Häfner) und des federführenden Zentrums für die Langzeitbehandlung nach schizophrenen Erstmanifestation, der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Projektleiter: Prof. Dr. Gaebel). Da die Hauptaufgabengebiete von Projekt 4.5.2 in der ersten Förderperiode (FP) in der Entwicklung und Implementierung der Früherkennungsinstrumentarien und des Datenmanagements v.a. im PV 1 und in der 2. FP in der Datenaufbereitung, -zusammenführung und -auswertung des sehr umfangreichen Datensatzes im PV 2 bestanden, lag die Projektleitung und Finanzmittelzuwendung in der ersten Förderperiode in Mannheim (1/2 BAT IIa Stelle für die gesamte 1. FP), und in der 2. FP in Düsseldorf (1/2 BAT IIa Stelle für die letzten 6 Monate der 2. FP). Um alle Aufgabenbereiche des Projektes sachgerecht erfüllen zu können, wurden darüber hinaus von Seiten der beiden beteiligten Zentren weitere personelle Ressourcen zur Verfügung gestellt.

3. Planung und Ablauf des Vorhabens

Das Projekt wurde in der Vorbereitungsphase gemeinsam seitens der Zentren Düsseldorf und Mannheim geplant. Nach Bewilligung der Fördermittel wurden zunächst jeweils in den PV 1 und 2 getrennt ggf. in Kooperation mit den kooperierenden Projekten die Instrumentarien zur Früherkennung

entwickelt. Dies geschah unter Rückgriff auf bereits bestehende Instrumente, Vorerfahrungen und insbesondere (Re-)Analyse vorhandener Datensätze aus früheren Studien. Die Ergebnisse sowie die Abstimmung hinsichtlich vergleichbarer PV 1 und PV 2-Instrumente wurden im Rahmen von drei Arbeitstreffen mit den beteiligten Projekten und Zentren aus den beiden PV's diskutiert und die entsprechenden Festlegungen getroffen. Seitens des Mannheimer Zentrums wurden Materialien zur Durchführung der Ratertrainings im PV 1 erstellt und insgesamt drei Ratertrainings mit jeweils 10 Teilnehmern durchgeführt. Diese wurden ergänzt durch individuelle Supervisionsangebote, die von allen Zentren angenommen wurden sowie durch zwei jeweils zweitägige Workshops zur weiteren Standardisierung der Erhebung mit insgesamt 29 Teilnehmern. Die Datenqualität wurde an Hand von Reliabilitätsbestimmungen und ggf. Nachschulungen gesichert. Ebenfalls für den PV 1 wurden im Zentrum Mannheim die Daten verschiedener Früherkennungsinstrumente, die im PV 1 benutzt wurden, zentral in eine dafür konzipierte und aufgebaute Datenbank eingegeben sowie auf Plausibilität geprüft und ggf. nach Rückfragen bei den Interviewern in den jeweiligen Projektzentren vor Ort korrigiert. Zur Mitte der Projektlaufzeit wurde mit der vergleichenden Auswertung der initialen und Rückfallprodrome begonnen.

4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde, insbesondere

- **Angabe bekannter Konstruktionen, Verfahren und Schutzrecht, die für die Durchführung des Vorhabens benutzt wurden,**
 - **Angabe der verwendeten Fachliteratur sowie der benutzten Informations- und Dokumentationsdienste**
-

Der wissenschaftliche und technische Erkenntnisstand hinsichtlich der Früherkennung von schizophrenen Ersterkrankungen sowie von schizophrenen Rezidiven ist in den jeweiligen Projekten (1.1.ff, 2.2.2.2) dargestellt. Darüber hinaus wurde auf die gängigen methodischen und statistischen Standards der Testkonstruktion, insbesondere der Reliabilitätsbestimmung sowie zur diagnostischen / prognostischen Validitätsbestimmung rekurriert.

5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Im Rahmen von Projekt 4.5.2 kam es zu folgenden Kooperationen:

- In erster Linie mit den Früherkennungs-Projekten des PV 1 (1.1.1 / 1.1.2 / 1.1.3) sowie des PV 2 (Projekt 2.2.2.2), zur Umsetzung der eingangs beschriebenen Aufgabenbereiche
- Mit Projekt 4.5.4 (Servicezentrum Biometrie) zur Unterstützung in methodisch-statistischen Fragen (Vermischung von abhängigen und unabhängigen Daten im Rahmen der Rezidivprädiktion; vgl. Projekt 2.2.2.2)

II. Eingehende Darstellungen

1. Eingehende Darstellung des erzielten Ergebnisses

Eingabestatus der Daten zur Früherkennung im PV 1

Zu den Aufgaben des Mannheimer Zentrums, die im Rahmen des verbundübergreifenden Projekts 4.5.2 durchgeführt wurden, zählte neben dem Aufbau der Datendateien für die Mannheimer Erhebungsinstrumente auch die kontinuierliche Dateneingabe. Mit diesen Arbeiten waren zwei studentische Hilfskräfte seit Studienbeginn beauftragt, die unter Supervision des Mitarbeiters F. Hörrmann Dateneingabe und Rückmeldungen an die Interviewer durchführten. Der aktuelle Stand der Eingabe ist der Tab. 1 zu entnehmen.

Tab. 1: Aktueller Eingabestatus

Stand 31.12.2005	Info Einschluss	Drop out- Summen im Verlauf	Akte Eingang	Rück- meldung Ausgang	Rück- meldung Eingang	Weitere Rück- meldungen nötig
Summen T1	271	35	236	236	236	2
Summen T2	271	163	108	107	107	0
Summen T3	271	214	57	7	7	5

Von den n=271 Personen, welche die Kriterien der Interventionsstudien erfüllten, hatten 236 der Teilnahme an der Frühintervention und den Interviews (IRAOS, ERIRAOS) zugestimmt. Die Interviews der Initialerhebung sind komplett eingegeben, nur für zwei Patienten stehen Antworten auf eine Rückfrage aus. Die uns vorliegenden 1-Jahres Follow ups sind vollständig eingegeben, einschließlich der rückgemeldeten Informationen. Die Dropout-Quote des 1-Jahres Follow up beträgt 54,7%. Darin enthalten sind 32 Übergänge in die Psychose, welche gemäß einer Übereinkunft der rekrutierenden Zentren nicht mehr nachuntersucht werden. Allerdings sind uns bis zum Ende des Jahres weitere 8 – 10 1-Jahres Follow ups aus dem Projekt 1.1.3 in Aussicht gestellt worden, da hier bis Ende 2004 rekrutiert wurde und deshalb erst jetzt die Frist für das erste Follow up zu Ende geht. Für das 2-Jahres Follow up liegen uns aktuell 57 Interviews vor, von denen aus Zeitgründen erst sieben eingegeben wurden. Doch gestatten uns vorhandene Mittel die Fortsetzung der Eingabe. Wir rechnen damit, dass uns Anfang 2006 weitere 2 Jahres Follow ups übermittelt werden, so dass die hohe Drop out Quote von aktuell 75,8% noch etwas reduziert werden kann.

Reliabilitätsprüfung

Für die Checkliste (= CL) und die Symptomliste (=SL) wurde eine Reliabilitätsstudie unter Beteiligung der Interviewer der Frühinterventionszentren Bonn, Düsseldorf, Köln und München und des Mannheimer KNS-Projekts durchgeführt.

Für die Prüfung der CL-Reliabilität wurden 10 video-aufgezeichnete Checklisten-Interviews den insgesamt 20 Ratern zur Beurteilung vorgespielt. Die Datenanalyse erfolgte durch Berechnung von Kappas und Paarweisen Übereinstimmungsraten (PAR) sowie durch die Berechnung von Pearson-Korrelationen und einer Intraklassenkorrelation für die Checklisten-Scores.

Für die SL-Reliabilitätsprüfung wurden Videosequenzen mehrerer Patienten präsentiert, so dass jedes Symptom wenigstens einmal beurteilbar war. Auch hier wurden Kappas und PARs für die Symptompräsenz im Interviewmonat, im Jahr vor dem Interview, für die subjektive Belastung durch das Symptom und den Symptomverlauf berechnet.

Vertraulich

2. Eingehende Darstellung des voraussichtlichen Nutzens, insbesondere der Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans

Der Nutzen von Projekt 4.5.2 ist zum Einen in der Unterstützung der Früherkennungsprojekte im PV 1 (1.1.ff) und PV 2 (2.2.2.2) zu sehen, da durch die Aktivitäten hinsichtlich Datenmanagement und Qualitätssicherung (im PV 1) ein Gelingen der Projekte erst ermöglicht wurde. Des Weiteren wird im Rahmen von Projekt 4.5.2 nach unserem Kenntnisstand zum ersten Mal ein empirischer Vergleich von initialen und Rückfallprodromen vorgenommen. Dies ist einerseits von hohem wissenschaftlich-theoretischen Nutzen, da sowohl für die Entstehung einer schizophrenen Ersterkrankung als auch für die eines schizophrenen Rezidivs das Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Modell als ätiopathogenetisches Erklärungsmodell zu Grunde gelegt wird. Demnach entwickelt sich eine schizophrene Vollmanifestation jeweils über Prodrome oder prodromähnliche Symptome als intermediäres Störungsstadium. Der im Rahmen von Projekt 4.5.2 erstellte Datensatz bietet die Möglichkeit, die postulierten Zusammenhänge empirisch zu prüfen und zu spezifizieren. Darüber hinaus ergibt sich ein (möglicher) praktischer Nutzen dadurch, dass auf der Basis der hier angestellten Analysen sowohl für die Früherkennung einer schizophrenen Erstmanifestation als auch eines Rezidivs ein gemeinsames Instrumentarium entwickelt und eingesetzt werden kann.

3. Eingehende Darstellung des während der Durchführung des Vorhabens dem ZE (Zuwendungsempfänger) bekannt gewordenen Fortschritts auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Fortschritte in Bezug auf die Früherkennung einer schizophrenen Erstmanifestation sowie eines schizophrenen Rezidivs sind in den jeweiligen Projektberichten (1.1.ff, 2.2.2.2f) dargestellt. Zum Vergleich initialer und Rückfallprodrome gibt es nach unserem Kenntnisstand bis Berichtlegung keine empirischen Studien.

4. Eingehende Darstellung der erfolgten oder geplanten Veröffentlichungen des Ergebnisses

Über die Veröffentlichungen der jeweiligen Früherkennungsprojekte (vgl. Projektberichten 1.1.ff, 2.2.2.2f) hinaus ist für die zweite Jahreshälfte 2006 eine gemeinsame Veröffentlichung zum Vergleich der initialen und Rückfallprodrome in einer möglichst hochrangigen englischsprachigen Fachzeitschrift geplant.

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN	-/-	2. Berichtsart Abschlussbericht der zweiten Förderphase
3a. Titel des Berichts Kompetenznetz Schizophrenie Projektnummer und Titel 4.5.3 Servicezentrum Cochrane Meta-Analysen		
3b. Titel der Publikation <div style="text-align: center;">-/-</div>		
4a. Autoren des Berichts (Name, Vorname(n)) Leucht, Stefan; Kissling, Werner		5. Abschlussdatum des Vorhabens 29.02.2004
4b. Autoren der Publikation (Name, Vorname(n)) <div style="text-align: center;">-/-</div>		6. Veröffentlichungsdatum <div style="text-align: center;">-/-</div>
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse) Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Technischen Universität München Ismaninger Straße 22 D- 81675 München		7. Form der Publikation <div style="text-align: center;">-/-</div>
13. Fördernde Institution (Name, Adresse) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) D- 53170 Bonn		9. Ber. Nr. Durchführende Institution <div style="text-align: center;">-/-</div>
		10. Förderkennzeichen ^{*)} 01 GI 0232
		11a. Seitenzahl Bericht <div style="text-align: center;">-/-</div>
		11b. Seitenzahl Publikation <div style="text-align: center;">-/-</div>
		12. Literaturangaben <div style="text-align: center;">-/-</div>
		14. Tabellen <div style="text-align: center;">-/-</div>
		15. Abbildungen <div style="text-align: center;">-/-</div>
16. Zusätzliche Angaben <div style="text-align: center;">-/-</div>		
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum) <div style="text-align: center;">-/-</div>		
18. Kurzfassung Systematische Reviews und Meta-analysen der Cochrane Collaboration stellen einen Goldstandard bei der Bewertung medizinischer Therapieformen dar. Ziel des Servicezentrums bestand darin, begleitend zu den anderen Projekten des Kompetenznetzes systematische Reviews zu verschiedenen therapeutischen Interventionen in der Schizophreniebehandlung zu erstellen. Die folgenden vier systematischen Übersichtsarbeiten wurden angefertigt: 1. Antipsychotika der neuen Generation für Erstmanifestationen einer Schizophrenie. Neue, sogenannte „atypische“ Antipsychotika stellen nebenwirkungsarme Behandlungsformen schizophrener Erkrankungen dar. Diese Frage ist auch Ansatzpunkt der randomisierten Studie in Projekt 2.1.2.1 des Kompetenznetzes. Unsere systematische Review fasste das bisherige Wissen auf der Basis randomisiert-kontrollierter Studien zusammen. 2. Antipsychotika der neuen Generation in der Rückfallprophylaxe schizophrener Störungen: Eine weitere Hoffnung, die in die neuen Substanzen gesetzt wird, ist, dass diese Medikamente in der Langzeitbehandlung die Rückfallraten senken und die Compliance verbessern. Auch diese systematische Übersichtsarbeit ist als Zusammenfassung des bisherigen Wissens für ein anderes Projekt des Kompetenznetzes (Projekt 2.2.2) nützlich. 3. und 4. Augmentierung der antipsychotischen Behandlung mit Lithium bzw. Valproinsäure. Für die Lithium Augmentierung fand sich ein gewisser, allerdings inkonsistenter Wirksamkeitseffekt, nicht aber für Valproinsäure. Lithiumzugabe war mit höheren Drop-Out Raten assoziiert.		
19. Schlagwörter Systematische Reviews, Meta-analysen, Cochrane Collaboration, Evidence-based Medicine		
20. Verlag	-/-	21. Preis <div style="text-align: center;">-/-</div>

^{*)} Auf das Förderkennzeichen des BMBF soll auch in der Veröffentlichung hingewiesen werden.

Document Control Sheet

1. ISBN or ISSN	-/-	2. Type of Report	Final Report of the Second Funding Period
3a. Report Title		German Research Network on Schizophrenia	
Project Number and Title		4.5.3 Service Center Cochrane Meta-Analyses	
3b. Title of Publication			
-/-			
4a. Author(s) of the Report (Family Name, First Name(s))		5. End of Project	
Leucht, Stefan; Kissling, Werner		29/02/2004	
4b. Author(s) of the Publication (Family Name, First Name(s))		6. Publication Date	
-/-		-/-	
7. Form of Publication		-/-	
8. Performing Organization(s) (Name, Address)		9. Originator's Report No.	
Department of Psychiatry TU Munich Ismaninger Str. 22 D- 81675 Munich		-/-	
		10. Reference No.	
		01 GI 0232	
		11a. No. of Pages Report	
		-/-	
11b. No. of Pages Publication		-/-	
12. No. of References		-/-	
13. Sponsoring Agency (Name, Address)		14. No. of Tables	
Federal Ministry of Education and Research (FMER) D-53170 Bonn		-/-	
		15. No. of Figures	
-/-		-/-	
16. Supplementary Notes			
-/-			
17. Presented at (Title, Place, Date)			
-/-			
18. Abstract			
<p>Systematic Cochrane reviews are considered to be a gold standard for the evaluation of medical therapies. The service center therefore produced systematic reviews on various therapeutic interventions for people with schizophrenia with the aim to support other projects of the network. We produced the following four systematic reviews:</p> <p>1. New generation antipsychotics for patients with a first episode of schizophrenia: New, so called "atypical" antipsychotics have a low risk for neurological side-effects. Their use is recommended for patients with a first-episode of schizophrenia. Whether one of these new antipsychotics (risperidone) is a better treatment for first-episode patients than the standard antipsychotic haloperidol is examined in project 2.1.2.1 of the network of competence. The aim of the systematic review was to summarise the currently available evidence on this question.</p> <p>2. Relapse prevention in schizophrenia with new generation antipsychotics: It is hoped that the new, atypical antipsychotics improve compliance and reduce relapse rates in long-term treatment. This systematic review was produced, as well, to summarize the current knowledge for an other project within the network of competence (project 2.2.2).</p> <p>3. and 4. Augmentation of antipsychotic therapy with lithium or valproate. Lithium and valproate are frequently added to augment antipsychotic drugs. The reviews showed some, inconsistent effects of lithium augmentation, but none of valproate. Lithium was associated with higher drop-out rates. No beneficial effects of valproate.</p>			
19. Keywords			
Systematic Reviews, Meta-analysis, Cochrane Collaboration, Evidence-based Medicine			
20. Publisher		21. Price	
-/-		-/-	

Schlussbericht für den Zeitraum 01.03.2003 – 29.02.2004

Förderkennzeichen: 01 GI 0232

Vorhaben: Kompetenznetz Schizophrenie

Projekt: 4.5.3 Cochrane Meta-Analysen

Leitung: PD Dr. Stefan Leucht, Dr. Werner Kissling

I. Kurzdarstellungen

1. Aufgabenstellung

Die Aufgabe bestand in der Erstellung systematischer Reviews und Metaanalysen nach dem Cochrane Standard. Mit diesen Reviews sollte die Arbeit anderer Zentren des Kompetenznetzes unterstützt werden. Die folgenden vier Themenbereiche sollten bearbeitet werden:

1. Wirksamkeit und Verträglichkeit neuer „atypischer“ Antipsychotika bei Patienten mit einer Erstmanifestation einer Schizophrenie
 2. Wirksamkeit und Verträglichkeit neuer „atypischer“ Antipsychotika in der Rückfallprophylaxe schizophrener Patienten
 3. Valproinsäure in der Behandlung schizophrener Erkrankungen
 4. Lithium in der Behandlung schizophrener Erkrankungen
-

2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde

Herr Priv. Doz. Dr. med. Stefan Leucht ist einer der Herausgeber der Cochrane Schizophrenia Group, einer der führenden Institutionen im Bereich „evidence-based medicine“. Vor diesem Hintergrund hat unsere Arbeitsgruppe große Erfahrung in der Erstellung systematischer Cochrane Reviews.

3. Planung und Ablauf des Vorhabens

Bei systematischen Cochrane Reviews wird zunächst ein Protokoll erstellt, in dem die Reviewmethode bereits a priori festgelegt wird. D.h., welche Patienten sollen untersucht werden, welche Interventionen, welche Studien (z.B. nur randomisierte Doppelblindstudien) werden zugelassen, was ist der Suchbegriff der Literaturrecherche und mit welcher statistischen Methode werden die Ergebnisse metaanalytisch zusammengefasst. Bei den Metaanalysen 1, 3 und 4 wurde ein solches Protokoll zunächst an die Cochrane Schizophrenia Group geschickt und dort von 2 Editoren überprüft. Erst danach wurde mit der eigentlichen Reviewarbeit, d.h. Identifikation der Studien, Datenextraktion, metaanalytische Kombination der Daten, Darstellung der einzelnen Studien, Sensitivitätsanalysen begonnen. Zum Abschluss des Verfahrens wurden die Metaanalysen 3 und 4 erneut von Editoren der Cochrane Schizophrenia Group überprüft und erst danach in der Cochrane Library publiziert. Für die Metaanalyse 2 wurde zwar die Cochrane Software verwendet, die Daten wurden aber in medizinischen Fachzeitschriften publiziert.

4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde, insbesondere

- Angabe bekannter Konstruktionen, Verfahren und Schutzrecht, die für die Durchführung des Vorhabens benutzt wurden,
 - Angabe der verwendeten Fachliteratur sowie der benutzten Informations- und Dokumentationsdienste
-

Die systematischen Reviews und Metaanalysen wurden nach für Metaanalysen gültigen internationalen Standards erstellt. Insbesondere Projekte 1, 3 und 4 (siehe oben) wurden im Rahmen der Arbeit der Cochrane Collaboration erstellt und entsprechend auch in der Cochrane Library publiziert.

5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Bei den Projekten 1, 3 und 4 arbeiteten wir eng mit der Cochrane Schizophrenia Group, Leiter Prof. Clive Adams, Department of Psychiatry, University of Leeds zusammen, die unsere Arbeit supervidierte.

II. Eingehende Darstellungen

1. Eingehende Darstellung des erzielten Ergebnisses

Projekt 1 - Wirksamkeit und Verträglichkeit neuer „atypischer“ Antipsychotika bei Patienten mit einer Erstmanifestation einer Schizophrenie

Für diesen Review war eine weitgefasser Suchbegriff erforderlich, der zunächst 1346 Treffer ergab. Von diesen erschienen aber nur 48 möglicherweise relevant, so dass die entsprechenden Publikationen bestellt wurden. Schliesslich erfüllten nur 12 Publikationen über zwei randomisierte Doppelblindstudien unsere Einschlusskriterien. Die hauptsächlichen Ausschlussgründe waren „keine Patienten mit der Erstmanifestation einer Schizophrenie (n=27)“, „fehlende oder inadäquate Randomisierung (n=9)“, „nicht relevante Medikation (n=2)“. 10 weitere Publikationen konnten aufgrund der vorliegenden Informationen trotz Versuchs der Kontaktaufnahme mit den Autoren noch nicht ein- oder ausgeschlossen werden. Diese Studien wurden in der Kategorie „Bewertung noch ausstehend“ eingeordnet. Ferner fanden wir acht noch nicht abgeschlossene bzw. erst geplante Studien.

Von den beiden eingeschlossenen Studien (insgesamt 266 Patienten) war eine die Darstellung einer Subgruppe von Patienten mit einer Erstmanifestation einer Schizophrenie einer anderen Studie. Eine Studie Vergleich Risperidon mit Haloperidol und die andere Olanzapin mit Haloperidol. Im Vergleich mit Olanzapin schieden signifikant mehr mit Haloperidol behandelte Patienten vorzeitig aus der Studie aus (n=83, 1 randomisierte Studie (RCT), Relatives Risiko (RR) 0.43, 95% Konfidenzintervall (CI) 0.3 bis 0.7, Number needed to harm (NNH) 3 CI 2 - 8). Dies war in der Risperidonstudie nicht der Fall (n=183, 1 RCT, RR=0.7 CI 0.4 - 1.1). Was globale Effekte anging, fand sich kein Unterschied zwischen Risperidon und Haloperidol (n=183, RR weniger als „viel besser“ 1.0 CI 0.6 - 1.5), und auch nicht zwischen Olanzapin und derselben Vergleichssubstanz (n=83, RR Erforderlichkeit zumindest einer Benzodiazepingabe 0.8 CI 0.5 - 1.1). Mehr Patienten in der Olanzapin-Gruppe als in der Haloperidol-Gruppe wurden als gebessert eingeschätzt (n=83, RR 0.45 CI 0.3 - 0.7, number needed to treat (NNT) 3 CI 2 - 6). In der Risperidonstudie fand sich kein solcher Vorteil (n=183, RR 0.85 CI 0.6 - 1.2). Sowohl Olanzapin (n=83, RR 0.3 CI 0.2 - 0.7, NNH 4 CI 2 - 14) als auch Risperidon (n=183, RR 0.7 CI 0.5 - 0.9, NNH 4 CI 3 - 9) waren mit seltenerer Gabe von Antiparkinsonmedikation – ein indirektes Mass für extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen – assoziiert als Haloperidol.

Es fanden sich keine Daten über wichtige Outcomes wie Compliance, Kosten, kognitive Funktionen, Rückfälle, Hospitalisierungen und Lebensqualität. Es fehlten auch Langzeitstudien.

Auf der Basis der aktuellen Datenlage konnten keine sicheren Schlussfolgerungen gezogen werden. Ob die neuen „atypischen“ Antipsychotika die Behandlung für zum ersten Mal an einer Schizophrenie erkrankte Patienten wirklich akzeptabler machen und – wie oft behauptet – damit die langfristige Compliance verbessern, blieb unklar. Pragmatische, methodisch gut angelegte und vollständig publizierte Langzeitstudien sind zur Beantwortung dieser Frage erforderlich.

Projekt 2 - Wirksamkeit und Verträglichkeit neuer „atypischer“ Antipsychotika in der Rückfallprophylaxe schizophrener Patienten

Das Ziel dieser Metaanalyse war es, das Potential der neuen „atypischen“ Antipsychotika in der Rückfallprophylaxe schizophrener Psychosen zu untersuchen. Eingeschlossen wurden randomisierte Studien, die atypische Antipsychotika mit Placebo und/oder konventionellen Antipsychotika verglichen. Drei Outcomeparameter – Rückfall, Therapieversagen und Dropouts wegen unerwünschter Effekte (adverse events) wurden extrahiert und metaanalytisch kombiniert. Es fanden sich für jedes individuelle atypische Antipsychotikum nur wenige Studien, so dass die Substanzen explorativ als eine Gruppe der „Atypika“ untersucht wurden.

Sechs Studien (n = 983) bewiesen eindeutig die Überlegenheit in der Rückfallprophylaxe der Atypika im Vergleich zu Placebo.

In elf Studien (n = 2032) wurden atypische Antipsychotika mit konventionellen Präparaten (vor allem Haloperidol) verglichen. Die Analyse zeigte eine mäßige, aber statistisch signifikante Reduktion der Rückfallraten und des Therapieversagens durch die atypischen Antipsychotika (absoluter Risikounterschied 8%, Einjahresrückfallraten 15% versus 23%). Ob dieser Unterschied zum Teil durch eine verbesserte Compliance vermittelt wurde, blieb unklar. Es fand sich keine Überlegenheit der atypischen Antipsychotika in Bezug auf Dropouts wegen Nebenwirkungen. Ferner fanden sich eine Reihe methodischer Probleme.

Insgesamt ergaben die vorhandenen Studien ein Potential der neuen Substanzen, schizophrene Rückfälle zu reduzieren. Wir schlugen aber vor, dass zukünftige Studien die Auswahl anderer Vergleichssubstanzen als Haloperidol, eine angemessene Dosierung des Vergleichspräparats (diese war in den vorliegenden Studien oft zu hoch), die Verwendung klinisch relevanter Rückfallkriterien, die Berücksichtigung der Compliance und die Reduktion von Dropout Raten beachten müssen.

Projekt 3 - Valproinsäure in der Behandlung schizophrener Erkrankungen

Bei diesem Review ergab die Literaturrecherche 27 Zitate, von denen 16 eindeutig nichts mit dem Thema unserer Untersuchung zu tun hatten. 11 Artikel wurden bestellt und näher untersucht. Vier Studien wurden ausgeschlossen und weitere drei Studien wurden in der Kategorie „Bewertung noch ausstehend“ eingeordnet. Die Ausschlussgründe waren fehlende Randomisierung (n=2) und Fehlen einer Placebokontrollgruppe (n=2). Bei zwei der Studien in der Kategorie „Bewertung noch ausstehend“ handelte es sich um cross-over Studien, bei denen keine Daten über die erste cross-over Phase vorlagen. Eine weitere Studie lag nur als Abstrakt ohne verwertbare Daten vor. Alle Studienautoren wurden angeschrieben, bisher liegt keine Antwort vor.

Fünf Studien mit insgesamt 379 Teilnehmern erfüllten die Einschlusskriterien. Alle untersuchten die Wirksamkeit von Valproinsäure als Zusatzmedikation zu Antipsychotika. Mit einer Ausnahme waren die Studien klein, untersuchten nur den Kurzzeitoutcome und machten nur unvollständige Angaben. Die Zugabe von Valproat war genauso akzeptabel wie eine Monotherapie mit Antipsychotika (n=130, RR Dropout 1.6 CI 0.8 - 3.1). Es fand sich kein signifikanter Effekt der zusätzlichen Valproingabe auf das allgemeine Befinden und die Psychopathologie der Patienten bei Studienende. Eine Studie zeigte einen früheren Wirkungseintritt in der Kombinationsgruppe. Sedierung trat in der Kombinationsgruppe häufiger auf als in der Monotherapiegruppe. Es fehlen wichtige Daten wie die Wirksamkeit von Valproat auf aggressives Verhalten bei schizophrenen Patienten.

Zusammengefasst gibt es keine Daten über die Wirksamkeit einer Valproinsäuremonotherapie bei schizophrenen Patienten. Hauptschlussfolgerung war es, dass die vorliegenden Daten nicht ausreichen, um die Gabe von Valproat entweder zu unterstützen oder zu verwerfen. Möglicherweise führt

die Zugabe von Valproinsäure zu einer rascheren Reduktion der Symptome, leider verlor sich dieser Effekt aber bei längerer Beobachtungsdauer. Weitere grosse, methodisch hochrangige Studien sind erforderlich. Diese könnten sich auf Patienten mit Schizophrenie und Aggressivität, therapieresistente Patienten und schizoaffective Patienten konzentrieren.

Projekt 4 - Lithium in der Behandlung schizophrener Erkrankungen

Hier ergab die Suchstrategie 91 Zitate von denen 65 potentiell relevant erschienen und bestellt wurden. 31 Studien wurden ausgeschlossen, weil sie nicht randomisiert waren, 5 Studien untersuchten keine schizophrenen Patienten, 5 hatten keine Placebovergleichsgruppe und 4 Studien gaben keinerlei verwertbare Daten an. Es wurden keine noch laufenden Studien identifiziert.

27 Publikationen über 20 Studien mit insgesamt 611 Teilnehmern erfüllten die Einschlusskriterien. Die meisten Studien waren klein, von kurzer Dauer und nur unvollständig berichtet. Die Datenqualität wurden aber durch die Bereitschaft mehrerer Autoren, ihre Daten zur Verfügung zu stellen, verbessert.

Drei Studien verglichen eine Monotherapie mit Lithium mit Placebo, fanden aber keinen Unterschied zwischen beiden Interventionen hinsichtlich irgendeines Outcomes. In acht Vergleichen zwischen Lithium und Antipsychotika – beides als Monotherapie – droppten signifikant mehr Patienten in der Lithiumgruppe vorzeitig aus den Studien aus (n=270, RR 1.8, CI 1.2 - 2.9, NNT 9, CI 5 - 33). Mehrere Outcomparameter zeigten, dass Lithium weniger wirksam als Antipsychotika ist. Elf Studien untersuchten die Augmentierung von Antipsychotika mit Lithium im Vergleich zur Antipsychotikamonotherapie. Mehr Patienten in der Lithiumaugmentierungsgruppe sprachen auf die Behandlung an (n=244, RR 0.8, CI 0.7 - 0.96, NNT 8, CI 4 - 33). Allerdings war dieses Ergebnis nur noch grenzwertig signifikant, wenn Patienten mit schizoaffectiver Störung in einer Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen wurden (n=120, RR 0.8, CI 0.6 - 1.0, p=0.07). Ausserdem droppten mehr Patienten in der Lithiumgruppe vorzeitig aus den Studien aus (n=320, RR 2.0 CI 1.3 - 3.1, NNT 7, CI 4 - 14). Es fand sich keine Überlegenheit von Lithium auf spezifische Aspekte der Psychopathologie. Unterschiede in den Nebenwirkungsraten fanden sich nicht. Nebenwirkungen wurden aber in den Studien besonders unzureichend dargestellt.

Zusammengefasst gibt es keine wissenschaftliche Evidenz dafür, dass Lithium als Monotherapie in der Behandlung schizophrener Störungen wirksam ist. Die Datenlage über die Lithiumaugmentierung ist nicht eindeutig, spricht aber für die Durchführung weiterer grossen, methodisch hochwertigen, pragmatischen Studien. Diese könnten sich auf 2 Patientengruppen konzentrieren: 1. Patienten ohne affektive Symptome und 2. Patienten mit schizoaffectiven Störungen bei denen Lithium in der Praxis häufig eingesetzt wird, obwohl Daten für seine Wirksamkeit bei dieser Indikation fehlen.

2. Eingehende Darstellung des voraussichtlichen Nutzens, insbesondere der Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans

Ziele des Programms waren es, die wissenschaftliche Voraussetzung zur Optimierung der Behandlung zu schaffen, bestehende Therapieoptionen voll auszuschöpfen und Therapiealgorithmen zu entwickeln. Für all diese Fragestellungen ist es von essentieller Bedeutung, den aktuellen Wissensstand in systematischer Form zusammenzufassen. Systematische Reviews und Metaanalysen, wie sie im Rahmen des Projekts 4.5.3 erstellt wurden, stellen hierfür einen Goldstandard dar. Im Besonderen bestand der Nutzen der angefertigten Reviews auch darin, andere Projekte des Kompetenznetzes in dem Sinne zu unterstützen, in dem die Datenlage zur Thematik dieser Projekte systematisch untersucht wurden. Hier waren dies insbesondere das Projekt 2.1.2.1 des Kompetenznetzes, das eine randomisierte Doppelblindstudie zum Vergleich des atypischen Antipsychotikums versus Haloperidol in der Akutphase einer Erstmanifestation einer Schizophrenie beinhaltete und Projekt 2.2.2, bei dem es um die Rezidivprophylaxe schizophrener Erkrankungen mit dem atypischen Antipsychotikum Risperidon ging. Diese Projekte wurden durch oben beschriebenen Metaanalysen 1 und 2 unterstützt.

3. Eingehende Darstellung des während der Durchführung des Vorhabens dem ZE (Zuwendungsempfänger) bekannt gewordenen Fortschritts auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Zu den Projekten 1 und 2 (Atypische Antipsychotika in der Behandlung von Patienten mit einer Erstmanifestation einer Schizophrenia und in der Rückfallprophylaxe schizophrener Erkrankungen) gibt es seit Abschluss unserer systematischen Reviews einige weitere Studien. Soweit dies ohne eine neue Metaanalyse zu beurteilen ist, bestätigen diese im Grossen und Ganzen unsere Ergebnisse.

Zu den Projekten 3 und 4 (Lithium bzw. Valproinsäure in der Schizophreniebehandlung) sind unseres Wissens nach seit Abschluss unserer Metaanalysen keine weiteren randomisierten Doppelblindstudien publiziert worden.

4. Eingehende Darstellung der erfolgten oder geplanten Veröffentlichungen des Ergebnisses

Die Arbeiten wurden wie folgt publiziert:

Projekt 1:

Rummel C, Hamann J, Kissling W, Leucht S. New generation antipsychotics for first episode schizophrenia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

Projekt 2:

Leucht S, Barnes TRE, Kissling W, Engel R, Correll C, Kane J (2003). Relapse prevention in schizophrenia with new generation antipsychotics. A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Am J Psychiatry 160:1209-1222. Impact factor: 7,2

Projekt 3:

Basan A, Kissling W, Leucht S (2004) Valproate as an adjunct to antipsychotics for schizophrenia: A systematic review of randomized trials. Schizophrenia Research 70(1):33-37
Impact Factor: 4,1

Basan A, Kissling W, Leucht S (2004) Valproate for schizophrenia (Cochrane Review). The Cochrane Library, issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

Projekt 4:

Leucht S, Kissling W, McGrath J (2004) Lithium for schizophrenia revisited: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Journal of Clinical Psychiatry 65:177-186

Leucht S, McGrath J, Kissling W. Lithium for schizophrenia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN	-/-	2. Berichtsart Abschlussbericht der zweiten Förderphase
3a. Titel des Berichts Kompetenznetz Schizophrenie Projektnummer und Titel: 4.5.4 Servicezentrum Biometrie		
3b. Titel der Publikation -/-		
4a. Autoren des Berichts (Name, Vorname(n)) Köpcke, Wolfgang		5. Abschlussdatum des Vorhabens 30.06.2005
4b. Autoren der Publikation (Name, Vorname(n)) -/-		6. Veröffentlichungsdatum -/-
		7. Form der Publikation -/-
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse) Institut für Medizinische Informatik und Biomathematik Domagkstr. 9 D-48129 Münster		9. Ber. Nr. Durchführende Institution -/-
		10. Förderkennzeichen ^{*)} 01 GI 0242
		11a. Seitenzahl Bericht -/-
		11b. Seitenzahl Publikation -/-
13. Fördernde Institution (Name, Adresse) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) D-53170 Bonn		12. Literaturangaben -/-
		14. Tabellen -/-
		15. Abbildungen -/-
16. Zusätzliche Angaben -/-		
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum) -/-		
18. Kurzfassung Unabhängig davon, dass die Datenhaltung und –auswertung prinzipiell dezentral in den verschiedenen Einzelprojekten vorgesehen ist, dient die Einbeziehung eines zentralen biometrischen Kompetenzzentrums insbesondere <ul style="list-style-type: none"> • der Vereinheitlichung von Auswertungsstrategien • der bedarfsorientierten biometrischen Betreuung von Einzelprojekten ohne eigene biometrische Kompetenz • der Beratung über und Anwendung von speziellen statistischen Verfahren • der Erstellung von projektübergreifenden Auswertungen • der Hilfestellung bei der Implementierung eines zentralen Core-Datensatzes und verbessert somit letztlich die Qualität der Auswertungen und Datenspeicherung im Gesamtnetzwerk.		
19. Schlagwörter Schizophrenie, Biometrie		
20. Verlag	-/-	21. Preis -/-

^{*)} Auf das Förderkennzeichen des BMBF soll auch in der Veröffentlichung hingewiesen werden.

Document Control Sheet

1. ISBN or ISSN	-/-	2. Type of Report	Final Report of the Second Funding Period
3a. Report Title		German Research Network on Schizophrenia	
Project number and title		4.5.4 Service Center Biometry	
3b. Title of Publication			
-/-			
4a. Author(s) of the Report (Family Name, First Name(s))		5. End of Project	
Köpcke, Wolfgang		30/06/2005	
4b. Author(s) of the Publication (Family Name, First Name(s))		6. Publication Date	
-/-		-/-	
7. Form of Publication		-/-	
8. Performing Organization(s) (Name, Address)		9. Originator's Report No.	
Department of Medical Informatics and Biomathematics Domagkstr. 9 D-48129 Münster		-/-	
		10. Reference No.	
		01 GI 0242	
		11a. No. of Pages Report	
		-/-	
11b. No. of Pages Publication		-/-	
12. No. of References		-/-	
13. Sponsoring Agency (Name, Address)		14. No. of Tables	
Federal Ministry of Education and Research (FMER) D-53170 Bonn		-/-	
		15. No. of Figures	
-/-			
16. Supplementary Notes			
-/-			
17. Presented at (Title, Place, Date)			
-/-			
18. Abstract			
Generally data storage and evaluation is performed decentrally in the different projects of the competence network. For overarching questions and tasks a central biometric center is needed: <ul style="list-style-type: none"> • standardization of evaluation strategies • biometric advice for projects without local biometric competence • advice and application of special statistical procedures • project overarching evaluations • implementation of a central core data set 			
19. Keywords			
Schizophrenia, Biometry			
20. Publisher		21. Price	
- / -		- / -	

Schlussbericht für den Zeitraum 01.05.2003 - 30.06.2005

Förderkennzeichen: 01 GI 0242

Vorhaben: Kompetenznetz Schizophrenie

Projekt: 4.5.4 Servicezentrum Biometrie

Leitung: Prof. Dr. W. Köpcke

I. Kurzdarstellungen

1. Aufgabenstellung

Unabhängig davon, dass die Datenhaltung und –auswertung prinzipiell dezentral in den verschiedenen Einzelprojekten vorgesehen ist, dient die Einbeziehung eines zentralen biometrischen Kompetenzzentrums insbesondere

- der Vereinheitlichung von Auswertungsstrategien
- der bedarfsorientierten biometrischen Betreuung von Einzelprojekten ohne eigene biometrische Kompetenz
- der Beratung über und Anwendung von speziellen statistischen Verfahren
- der Erstellung von projektübergreifenden Auswertungen
- der Hilfestellung bei der Implementierung eines zentralen Core-Datensatzes

und verbessert somit letztlich die Qualität der Auswertungen und Datenspeicherung im Gesamtnetzwerk.

2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde

Für ein Forschungsnetzwerk in der Größenordnung des hier vorgelegten Kompetenznetzes Schizophrenie wurde trotz der vielfältig bei den einzelnen Netzwerkpartnern vorhandenen - und für die Einzelprojektauswertung auch grundsätzlich zu nutzenden - biometrischen Kompetenz die Einbeziehung eines zentralen externen Experten für unumgänglich erachtet, der aufgrund seiner Expertise und seiner unterstützenden Infrastruktur für die Qualität der Datenauswertung im Netzwerk einsteht. Hierüber ließen sich prinzipielle Auswertestrategien bei inhaltlich verwandten Projekten deutlich einfacher standardisieren und einheitliche Auswertrichtlinien verbindlich festlegen, so dass z.B. Definition und Bezugsstichproben für Rezidivratenberechnungen vereinheitlicht und vergleichbar gemacht werden konnten. Neben dieser Supervisionsfunktion hat das Servicezentrum insbesondere Beratungsfunktion für Projekte bzw. Zentren ohne eigene biometrische Kompetenz und für spezielle Auswerteverfahren übernommen.

3. Planung und Ablauf des Vorhabens

Die biometrische und informatische Betreuung des Kompetenznetzes Schizophrenie umfasste im Einzelnen folgende Aufgaben:

- Präzisierung und Konkretisierung der einzelnen Projekte im Vorfeld der Untersuchungen
- Auswahl und Bereitstellung adäquater, statistischer Verfahren, insbesondere multivariater, verteilungsfreier und grafischer Methoden

- Formulierung und Bearbeitung projektübergreifender Fragestellungen, u. a. Evaluation prognostischer Faktoren, Responder-Nonresponder Analyse
- Datentransfer, Konvertierung zwischen verschiedenen Auswertungssystemen, Datenaufbereitung für Analysen, Zusammenführen verschiedener Datensätze
- Methodenauswahl, Variablenfestlegung, Probandenzahl, Vergleichsgruppen, Messzeitpunkte, Messwiederholungen
- Interpretation und Diskussion von Ergebnissen, Ergebnisübermittlung
- Im Sinne einer Evidenz-basierten Medizin und Forschung Recherchen und Zusammenstellung von systematischen Reviews und eigene Erstellung von Metaanalysen
- Softwarebereitstellung - Fallzahlschätzung, Datenbanken, neuere statistische Methoden wie General Estimating Equations(GEE) und neuronale Netze, Lehr- und Lernsoftware, Datenübermittlung mit Internet usw.
- neben den individuellen Betreuungen Angebot von projektübergreifenden biometrischen Schulungen
- Aufbau einer zentralen klinischen Kerndatenbank
- Beratung der Netzwerkzentral in Fragen des Datenschutzes und der Pseudonymisierung auf der Grundlage der TMF Vorgaben

4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde, insbesondere

- **Angabe bekannter Konstruktionen, Verfahren und Schutzrecht, die für die Durchführung des Vorhabens benutzt wurden,**
- **Angabe der verwendeten Fachliteratur sowie der benutzten Informations- und Dokumentationsdienste**

Das Institut für Medizinische Informatik und Biomathematik der Universität Münster hat umfangreiche Erfahrungen im Bereich klinischer Studien. Der Institutsleiter Prof. Dr. W. Köpcke war von 1980 bis 1985 Leiter des Biometrischen Zentrums für Therapiestudien in München. Er hat die BMFT-Studie - Optimierung der ambulanten neuroleptischen Behandlung schizophrener Patienten ("ANI-Studie" 1983-1990) biometrisch betreut und ausgewertet. Von 1993 bis 1996 hat das Institut die biometrische Betreuung des DFG-SPP "Neurobiologische Determinanten sensomotorischer und kognitiver Störungen bei Schizophrenen" durchgeführt und ist daher mit den im Kompetenznetzwerk bearbeiteten Fragestellungen vergleichbarer Thematik vertraut.

Methodische Schwerpunkte des Instituts bilden Verfahren für Zwischenauswertungen/ Studienabbruch, für Safety Monitoring, für Metaanalysen/Systematische Reviews und für die Evaluation prognostischer Faktoren. Ein weiterer aktueller Schwerpunkt ist der Einsatz von Multimedia und moderner Internet-Methoden (Web-Browser,Java-Applets) für Lehr- und Lernsysteme in der Medizin sowie der Integration von Internet/Intranet, Datenbanken und statistischer Software. Das System JUMBO (Java unterstützte Münsteraner Biometrie-Oberfläche) befindet sich auf den Webseiten des Institutes (<http://medweb.uni-muenster.de/institute/imib/lehre/skripte/biomathe/jumbo.html>) und ist inzwischen auch auf CD erhältlich. Zum Einsatz kamen insbesondere die Softwareprodukte SAS, SPSS, S-Plus, Access, Statistica Neural Networks.

5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Gemeinsam mit der Netzwerkzentrale inhaltliche und informationstechnische Diskussionen und Festlegungen für den Core-Dataset , Pseudonymisierungskonzepte sowie Datenbankkonzepte. Gemeinsam mit der Netzwerkzentrale und Kolleginnen und Kollegen des Kompetenznetzwerkes „Depression“ Überlegungen zum Aufbau einer gemeinsamen Datenbank für genetische Daten

II. Eingehende Darstellungen

1. Eingehende Darstellung des erzielten Ergebnisses

Reanalyse der ANI-Studie mit verschiedenen Auswertungsstrategien, insbesondere der statistischen Methoden der Generalized Estimating Equation Methode und Anwendungen von Neuronalen Netzwerken zur prodromgestützten Prädiktoranalyse für Schizophrenie.

Zusammenstellung und Erprobung neuerer statistischer Methoden zur Modellierung und Prädiktion des Langzeitverlaufs von Schizophrenen.

Gemeinsam mit der Netzwerkzentrale und dem KKS-Mainz Auswahl und Festlegung der Randomisierungsstrategien sowie Überlegungen und Diskussionen über Dropout-Raten und Dropout-Mechanismen.

Unterstützung und Durchführung des Datenmanagements für Projekte 2.1.2.1., 2.2.2.1. sowie Teilprojekte 2.2.2.2., 2.2.2.2.1., 2.2.2.2.2., 2.2.2.3., 2.2.1.5. Hauptaufgabe hierbei war, die aus der Remote-Data-Entry Datenbank, eine Weiterentwicklung einer INGRES Datenbank an der LMU München, exportierten ASCII-Dateien in ein flexibles und effizientes Datenmanagement-Konzept zu überführen.

Außerdem wurden verschiedene statistische Einzelberatungen durchgeführt.

2. Eingehende Darstellung des voraussichtlichen Nutzens, insbesondere der Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans

Angestrebtes Ergebnis:

Evaluation prognostischer Faktoren, Responder-Nonresponder Analyse, Nebenwirkungsprofile, systematische Reviews, Metaanalyse, Leitlinien.

Konkret angestrebte Verwertung/Nutzung:

Risikoadaptierte Empfehlungen für die Krankenversorgung im Sinne der Evidenz-basierten Medizin.

Aufbau und Ausbau einer übergreifenden Core-Datenbank.

Weitere Perspektive:

Nebenwirkungsärmere und ökonomischere Patientenversorgung.

Da die Datensammlung, Aufbereitung und Speicherung bei einzelnen Projekten jetzt erst beendet wurde, erfolgt die Erstellung der Kerndatenbank bis zum 30.06.2006 mit Ressourcen des Instituts.

3. Eingehende Darstellung des während der Durchführung des Vorhabens dem ZE (Zuwendungsempfänger) bekannt gewordenen Fortschritts auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

keine

4. Eingehende Darstellung der erfolgten oder geplanten Veröffentlichungen des Ergebnisses

Reanalyse der ANI-Studie mit verschiedenen Auswertungsstrategien, insbesondere der statistischen Methoden der Generalized Estimating Equation Methode und Anwendungen von Neuronalen Netzwerken zur prodromgestützten Prädiktoranalyse für Schizophrenie.

Publikationen:

Seuchter SA, Eisenacher M, Gaebel W, Köpcke W: Methods for predictor analysis of repeated measurements: application to psychiatric data. *Method of Information in Medicine* 2004;43:184-191.

Seuchter SA, Eisenacher M, Heinecke A, Pietzcker A, Gaebel W, Linden M, Müller P, Müller-Spahn F, Tegeler J, Köpcke W: Prodromgestützte Prädiktoranalyse in der Schizophrenieforschung. *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie*, Band 32, Heft 2-3, S. 293-294, 2001.

Zusammenstellung und Erprobung neuerer statistischer Methoden zur Modellierung und Prädiktion des Langzeitverlaufs von Schizophrenen:

Köpcke W, Ahrens S, Eisenacher M, Seuchter S: Mathematical-statistical concepts for modelling and prediction of longterm follow-up. *Pharmacopsychiatry*. 2004 Nov;37 Suppl 2:S98-102.

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN	-/-	2. Berichtsart Abschlussbericht der zweiten Förderphase
3a. Titel des Berichts Kompetenznetz Schizophrenie		
Projektnummer und Titel 4.5.6 Zentrale Aufgaben / Netzwerkzentrale		
3b. Titel der Publikation		
-/-		
4a. Autoren des Berichts (Name, Vorname(n)) Gaebel, Wolfgang; Wölwer, Wolfgang; Weßling, Adelheid; Schultheis, Stefan Karl		5. Abschlussdatum des Vorhabens 30.06.2005
4b. Autoren der Publikation (Name, Vorname(n))		6. Veröffentlichungsdatum
-/-		-/-
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse)		9. Ber. Nr. Durchführende Institution
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf Rheinische Kliniken Düsseldorf Bergische Landstr. 2 D-40629 Düsseldorf		-/-
		10. Förderkennzeichen *) 01 GI 0232
		11a. Seitenzahl Bericht
		-/-
13. Fördernde Institution (Name, Adresse)		12. Literaturangaben
Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) D-53170 Bonn		-/-
		14. Tabellen
		-/-
15. Abbildungen		-/-
16. Zusätzliche Angaben		
-/-		
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum)		
-/-		
18. Kurzfassung		
<p>Das Kompetenznetz Schizophrenie (KNS) ist ein bundesweiter Forschungsverbund, in dem seit seiner Gründung im Herbst 1999 annähernd 30 Projekte umgesetzt wurden. In der Mehrzahl klinische Studien zur Früherkennung und Frühintervention, Therapie und Rehabilitation. Weitere Projekte sind Qualitätsmanagement in der Versorgung, Gesundheitsökonomie, Öffentlichkeitsaufklärung und der Aufbau von Material-/ Datenbanken.</p> <p>Die Netzwerkzentrale übernimmt in enger Abstimmung mit dem Vorstand, der sich aus führenden Wissenschaftlern der Schizophrenieforschung zusammensetzt, zentrale Koordinierungsaufgaben für das KNS. Diese umfassen die Steuerung netzinterner Abläufe, die Koordination und das Monitoring der Projektverläufe sowie die Wahrnehmung von Außenkontakten gegenüber Fachgesellschaften, Verbänden, Kostenträgern, Industrie, Patienten- und Angehörigenorganisationen. Eine wesentliche Aufgabe liegt in der Entwicklung und Umsetzung von Maßnahmen, die eine Verstärkung des Netzwerks nach Ablauf der Förderung durch das BMBF ermöglichen. Diese beinhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Koordination und Initiierung von neuen Forschungsprojekten zur Schizophrenie - Förderung eines zeitnahen Wissenstransfers von der Forschung in die Versorgung - Darstellung des Netzes in der Öffentlichkeit und Vertretung seiner Interessen - Einwerbung von Fördermitteln und Fundraising <p>Die Umsetzung wird durch den gemeinnützigen Verein PsychoseNetz e.V. unterstützt, der im Jahr 2000 von den Vorstandsmitgliedern des KNS gegründet wurde.</p>		
19. Schlagwörter		
Kompetenznetz, Schizophrenie, Psychose, Versorgung, Forschung, Psychiatrie, Öffentlichkeitsaufklärung, Qualitätsmanagement, Früherkennung, Frühintervention, Akutbehandlung, Langzeitbehandlung, Rehabilitation; Gesundheitsökonomie		
20. Verlag	-/-	21. Preis
		-/-

*) Auf das Förderkennzeichen des BMBF soll auch in der Veröffentlichung hingewiesen werden.

Document Control Sheet

1. ISBN or ISSN	-/-	2. Type of Report	Final Report of the Second Funding Period
3a. Report Title		German Research Network on Schizophrenia	
Project Number and Title		4.5.6 Central Tasks / Network Head Office	
3b. Title of Publication			
-/-			
4a. Author(s) of the Report (Family Name, First Name(s))		5. End of Project	
Gaebel, Wolfgang; Wölwer, Wolfgang; Weßling, Adelheid; Schultheis, Stefan Karl		30/06/2005	
4b. Author(s) of the Publication (Family Name, First Name(s))		6. Publication Date	
-/-		-/-	
8. Performing Organization(s) (Name, Address)		9. Originator's Report No.	
Department of Psychiatry University of Düsseldorf Rhineland State Clinics Duesseldorf Bergische Landstr. 2 D-40629 Duesseldorf		-/-	
		10. Reference No.	
		01 GI 0232	
		11a. No. of Pages Report	
		-/-	
11b. No. of Pages Publication		-/-	
12. No. of References		-/-	
13. Sponsoring Agency (Name, Address)		14. No. of Tables	
Federal Ministry of Education and Research (FMER) D-53170 Bonn		-/-	
		15. No. of Figures	
-/-		-/-	
16. Supplementary Notes			
-/-			
17. Presented at (Title, Place, Date)			
-/-			
18. Abstract			
<p>The German Research Network on Schizophrenia (GRNS) is a nation-wide research network. Since its foundation in autumn 1999 about 30 projects have been realized within the network, most of them are clinical trials on early recognition and early intervention, treatment and rehabilitation. Further topics are quality management in care facilities, health economy, public education and data / material banks.</p> <p>The Head Office is responsible for the central coordination and administrative support of the network and its projects in close collaboration with the executive committee. This means controlling of the network course, project monitoring as well as getting in contact with medical associations, funding agencies, industrial companies, representatives of patients and their relatives. A main task is the development and implementation of measures which enable to sustain the network after BMBF funding will be expired. This means:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Coordination and initiation of new research projects on schizophrenia - Promotion of prompt transfer of knowledge into routine care - Public relation activities and lobbying - Fundraising <p>The realization will be supported by the friendly society PsychoseNetz founded in 2000 by the members of the GRNS executive committee, which has been filled with leading scientist in the field of schizophrenia.</p>			
19. Keywords			
network, schizophrenia, psychoses, health care, research, psychiatry, quality management, early recognition, early intervention, treatment, rehabilitation, public relations, health economy			
20. Publisher		21. Price	
-/-		-/-	

Schlussbericht für den Zeitraum 01.03.2003 bis 30.06.2005

Förderkennzeichen: 01 GI 0232

Vorhaben: Kompetenznetz Schizophrenie

Projekt: 4.5.6 Zentrale Aufgaben / Netzwerkzentrale

Leitung: PD Dr. Wolfgang Wölwer

Anmerkung

Ein Schlussbericht liegt nicht vor, da das Projekt 4.5.6 in der 3. Förderphase fortgeführt wird.