

---

# Schlußbericht für den Zeitraum Feb. 2000 - Okt. 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 ERIRAOS. 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. Symptomver-

---

---

schlechterung) 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 designtechnisch 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 ERlraos. 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 ERlraos gebeten mit der Option, es in ihren eigenen Frühinterventionsprogrammen zur Anwendung zu bringen (in Südostasien Dr. Chang; in Kanada: 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"><li>1. Checkliste (17 Symptome)<ul style="list-style-type: none"><li>Interview</li><li>Fragebogen</li></ul></li><li>2. Symptomliste zur Früherkennung (110 Symptome)<ul style="list-style-type: none"><li>mit integriertem Schema zur Verlaufsmessung</li></ul></li><li>3. Module und assoziierte Instrumente<ol style="list-style-type: none"><li>3.1 Familiäre Belastung (IRAOS Item 20)</li><li>3.2 Drogenkonsum</li><li>3.3 Delinquenz</li><li>3.4 Beurteilung von Alltagssituationen<ul style="list-style-type: none"><li>(Fragebogen in Anlehnung an 14 Items der Studie von Malmberg et al. 1998)</li></ul></li><li>3.5 Medikation</li><li>3.6 Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen<ul style="list-style-type: none"><li>(in Anlehnung an die OCS von Murray &amp; Lewis, 1987)</li></ul></li><li>3.7 Verzögerungen oder Auffälligkeiten in der kindlichen Entwicklung<ul style="list-style-type: none"><li>(in Anlehnung an die PAS für Eltern; Cannon-Spoor et al. 1982)</li></ul></li></ol></li><li>4 Manual<ul style="list-style-type: none"><li>Beschreibung des Früherkennungsinventars</li><li>Anhänge mit Korrespondenztabelle und Visualisierungshilfen</li></ul></li></ol> |
|--|

**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 ERiraos 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 Beobachtungsimens. 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 ERiraos 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, ERiraos) teilzunehmen. Die Interviews der Initialerhebung 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.

**Tab. 2: Aktueller Eingabestatus**

| Stand 31.12.2005 | Info Einschluss | Drop out-Summen im Verlauf | Akte Eingang | Rückmeldung Ausgang | Rückmeldung Eingang | Weitere Rückmeldungen nötig |
|------------------|-----------------|----------------------------|--------------|---------------------|---------------------|-----------------------------|
| <b>Summen T1</b> | 271             | 35                         | 236          | 236                 | 234                 | 2                           |
| <b>Summen T2</b> | 271             | 163                        | 108          | 107                 | 107                 | 0                           |
| <b>Summen T3</b> | 271             | 214                        | 57           | 7                   | 7                   | 5                           |

### 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 Checklistscores. 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.

**Tab. 3 Reliabilität der Checklistsymptome - Paarweise Übereinstimmungsraten (PAR) und Kappa-Koeffizienten**

| 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  |

---

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 ( $\geq 6$ ) 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 psychosenahe Prodrom, 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 (psychosenahe vs. psychoseneferne Prodrom) 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 ERiraos, 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 Übergangsrates 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 Prodrom 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 ERiraos-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 Symptomzahl beträchtlich reduziert werden. Da verschiedene Aspekte der Informationssammlung wie Symptombeginn (Monat und Jahr), Symptomschwere in Monatsschritten 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 Opti-

---

---

onen 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 ERIraos 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 ERIraos 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 ERIraos 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 ERIraos vermittelt wird. Sind diese Voraussetzungen erfüllt, dann kann ERIraos dazu beitragen, Personen mit einem Psychoserisiko 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 ERIraos 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) bekanntgewordenen Fortschritts auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen**

---

Bei der Erstellung des Früherkennungsinventars ERIraos 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 Handbuchartikel hatten wir die Früherkennungsinstrumente verglichen und keines ist aus konzeptioneller Sicht mit ERIraos 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 ERIraos 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 prä-morbiden 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, hypothesenkonformes Resultat. Diese Übersicht legt nahe, dass durch Reduktion von DUP tatsächlich der Outcome 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

Diese 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 auch Fragen der Früherkennung und Frühintervention behandelt.

Die erste Veröffentlichung in einer internationalen Zeitschrift mit einer Beschreibung von Zielen und Struktur des KNS-Teilverbands 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 Psychose-Risikos 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 psychosefernen ins psychosenahe 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.

|   |
|---|
| Wenn zur Wahrung berechtigter Interessen des ZE oder Dritter oder aus anderen sachlichen Gesichtspunkten bestimmte Einzelheiten aus dem Bericht vertraulich zu behandeln sind (z.B. zur Wahrung der Priorität bei Schutzrechtsanmeldungen), so hat der ZE (Zuwendungsempfänger) den ZG (Zuwendungsgeber) ausdrücklich darauf hinzuweisen. |
|---|