

---

# 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