

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

## **DISSERTATION**

**Sekundärprophylaxe bei schizophrenen Ersterkrankungen**

–

**Evaluation eines Behandlungsprogramms**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Stefan Parisi

aus Wadersloh

Datum der Promotion: 05.12.2014



**Sekundärprophylaxe bei schizophrenen Ersterkrankungen**

—

**Evaluation eines Behandlungsprogramms**

# Inhaltsverzeichnis

<b>I. Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>6</b>
<b>II. Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>7</b>
<b>III. Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>8</b>
<b>IV. Abstract.....</b>	<b>10</b>
Secondary prophylaxis for patients with FES (first episode schizophrenia) – evaluation of a treatment program.....	10
Sekundärprophylaxe bei schizophrenen Ersterkrankungen – Evaluation eines Behandlungsprogramms .....	12
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>14</b>
<b>2. Schizophrenie.....</b>	<b>18</b>
2.1 Ätiologie und Pathogenese der Schizophrenie .....	18
2.2 Diagnostik, Symptomatik und klinische Subtypen der Schizophrenie.....	20
2.3 Verlauf der Schizophrenie .....	22
2.4 Die schizophrene Erstepisode und kognitive Beeinträchtigungen .....	23
2.5 Verlaufsprädiktoren bei der Ersterkrankung .....	26
2.6 Referenzstudien des klinischen Verlaufsparameters PANSS.....	28
<b>3. Zielsetzung und Hypothesen.....</b>	<b>36</b>
<b>4. Patienten und Methoden.....</b>	<b>38</b>
4.1 Patienten .....	38
4.2 Methoden.....	38
4.2.1 Positive and Negative Syndroms Scale (PANSS) .....	39
4.2.2 Global Assessment of Functioning (GAF).....	40

4.2.3 Neuropsychologische Untersuchung (NPU) .....	40
4.2.4 Compliance.....	43
4.2.5 Erstdiagnose und Behandlungsprogramm.....	43
4.2.6 Compliance verbessernde Maßnahmen und Compliance-Kontrolle .....	45
4.2.7 Parameter der Untersuchung .....	47
4.2.8 Darstellung der Stichprobe – Statistische Auswertung .....	47
4.3 Ethik.....	48
<b>5. Ergebnisse .....</b>	<b>49</b>
5.1 Darstellung der FES-Gruppe und der Vergleichsgruppe .....	49
5.1.1 Durchgeführte Untersuchungen.....	49
5.1.2 Soziobiographische Daten.....	50
5.1.3 Darstellung des Behandlungssettings.....	52
5.2 Klinische Parameter.....	53
5.2.1 PANSS-Untersuchungen der FES-Gruppe.....	53
5.2.2 PANSS-Untersuchungen der Vergleichsgruppe .....	57
5.2.3 Neuropsychologische Untersuchungen (NPU) .....	59
5.2.4 Compliance.....	63
5.2.5 Medikamentenspiegel.....	64
5.2.6 Global Assessment of Functioning (GAF-T1 und GAF-T2).....	65
5.2.7 Remission in der FES-Gruppe zum Zeitpunkt T1 .....	66
5.2.8 Anzahl der Rezidive in der FES-Gruppe und in der Vergleichsgruppe .....	66
5.3 Korrelationen zwischen klinischen und neuropsychologischen Parametern.	68
5.3.1 Korrelation zwischen PANSS-T0 und NPU-T1 in der FES-Gruppe .....	68
5.3.2 Korrelation zwischen NPU-T1 und dem GAF-T2 bzw. der Compliance- Einschätzung (T2) in der FES-Gruppe.....	70
5.3.3 NPU-T1-Ergebnisse der Patienten mit Remission bzw. Teilremission zum Zeitpunkt T1 .....	71
5.3.4 Korrelation zwischen PANSS-T1 und den Zweijahres-Outcome- Parametern: Medikamentenspiegel, Rezidive und GAF der FES-Gruppe ....	73

<b>6. Diskussion .....</b>	<b>75</b>
6.1 Patienten .....	75
6.2 Klinischer Verlaufparameter PANSS; Vergleich der Referenzstudien mit der FES-Gruppe der Friedrich von Bodelschwingh-Klinik .....	75
6.3 Vergleich der Sekundärprophylaxe der Klinik mit konkurrierenden und alternativen Behandlungskonzepten.....	77
6.3.1 Home-Treatment.....	77
6.3.2 Integrierte Versorgung .....	79
6.3.3 Friedrich von Bodelschwingh-Klinik .....	80
6.4 Compliance.....	81
6.5 Drop-out.....	83
6.6 PANSS und NPU als Verlaufsprädiktoren .....	85
6.7 Diskussion der Hypothese 1 .....	88
6.8 Diskussion der Hypothese 2 .....	91
6.9 Limitationen der vorliegenden Studie.....	92
6.10 Folgerungen und Ausblick .....	93
<b>7. Zusammenfassung.....</b>	<b>95</b>
<b>8. Tabellarische Darstellung der Katamnesen der FES-Gruppe.....</b>	<b>97</b>
<b>9. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>103</b>
<b>10. Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>113</b>
<b>11. Lebenslauf .....</b>	<b>114</b>
<b>12. Danksagung.....</b>	<b>115</b>

## I. Abkürzungsverzeichnis

BZT	Buchstaben-Zahlen-Test
DAI	Drug Attitude Inventory
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DUP	Duration of Untreated Psychosis
EUFEST	European First Episode Schizophrenia Trial
FES	First Episode of Schizophrenia
GAF	Global Assessment of Functioning
HAWIE	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IQ	Intelligenzquotient
M	Mittelwert
MWT	Mehrfachwahl-Wortschatz-Test
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatz-Test Version B
Na	Nicht ausgeführt
NPU	Neuropsychologische Untersuchung
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PANSS-Neg	PANSS-Teilscore zur negativen Symptomatik
PANSS-Pos	PANSS-Teilscore zur positiven Symptomatik
PIA	Psychiatrische Institutsambulanz
RBMT	Rivermead Behavioural Memory Test
RWT	Regensburger-Wortflüssigkeits-Test
SANS	Scale for the Assessment of Negative Symptoms
SAPS	Scale for the Assessment of Positive Symptoms
SD	Standardabweichung
TMT	Trailmaking-Test
WAIS-III	Wechsler Adult Intelligence Scale
WCST	Wisconsin Card Sorting Test
WMS-III	Wechsler Memory Scale Version III

## **II. Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1: PANSS-Pos- und PANSS-Neg-Werte der FES-Follow-up-Gruppe zu den Zeitpunkten T0, T1 und T2

Abb. 2: PANSS-Pos- und PANSS-Neg-Werte der Vergleichsgruppe zu den Zeitpunkten T1 und T2



### III. Tabellenverzeichnis

- Tab. 1: Übersichtstabelle der Einjahres-Follow-up-Studien mit FES-Patienten
- Tab. 2: Einjahres-Follow-up-Studien mit FES-Patienten-T0-Werte
- Tab. 3: Einjahres-Follow-up-Studien mit FES-Patienten-T1-Werte
- Tab. 4: Übersichtstabelle der Zweijahres-Follow-up-Studien mit FES-Patienten
- Tab. 5: Zweijahres-Follow-up-Studien mit FES-Patienten-T0-Werte
- Tab. 6: Zweijahres-Follow-up-Studien mit FES-Patienten-T1-Werte
- Tab. 7: Untersuchte Parameter und Patientenzahlen
- Tab. 8: Soziobiographische Daten der Patienten der FES-Gruppe
- Tab. 9: Soziobiographische Daten der Patienten der Vergleichsgruppe (VG)
- Tab. 10: Behandlung der Patienten der FES-Gruppe nach Stationen
- Tab. 11: Teil- und poststationäre Behandlung der FES-Gruppe
- Tab. 12: PANSS-Pos- und PANSS-Neg-Werte der FES-Patienten zu den Zeitpunkten T0 und T1
- Tab. 13: Unterschiede der PANSS-Pos- und PANSS-Neg-Werte zwischen den Untergruppen FES-Follow-up und FES-Drop-out zum Zeitpunkt T0 (Aufnahme)
- Tab. 14: Unterschiede der PANSS-Pos- und PANSS-Neg-Werte zwischen den Untergruppen FES-Follow-up und FES-Drop-out zum Zeitpunkt T1 (Entlassung)
- Tab. 15: PANSS-Pos-Werte und PANSS-Neg-Werte der FES-Gruppe zum Zeitpunkt T2 (Nachuntersuchung)
- Tab. 16: T-Test für gepaarte Stichproben der PANSS-Pos- und PANSS-Neg-Werte der FES-Follow-up-Gruppe zu den Zeitpunkten T0,T1,T2
- Tab. 17: PANSS-Pos- und PANSS-Neg-Werte der Patienten der Vergleichsgruppe (VG) zum Zeitpunkt T1 und T2
- Tab.18: T-Test für gepaarte Stichproben der PANSS-Pos- und PANSS-Neg-Werte der Vergleichsgruppe zu den ZeitpunktenT1 und T2
- Tab. 19: Neuropsychologische Untersuchungsergebnisse (NPU) der gesamten FES-Gruppe zum Zeitpunkt T1
- Tab. 20: Neuropsychologische Untersuchungsergebnisse (NPU) der verschiedenen Untersuchungsgruppen zum Zeitpunkt T1

- Tab. 21: Neuropsychologische Untersuchungsergebnisse (NPU) der FES-Follow-up- und der Vergleichsgruppe zum Zeitpunkt T1 und T2
- Tab. 22: Compliance der Patienten der FES-Gruppe zum Zeitpunkt T2
- Tab. 23: Compliance der Patienten der Vergleichsgruppe (VG) zum Zeitpunkt T2
- Tab. 24: Anzahl der Patienten der FES- und der Vergleichsgruppe (VG) mit Neuroleptika-Serumspiegel im Referenzbereich zu den Zeitpunkten T1 und T2
- Tab. 25: GAF-Rating der FES-Gruppe (Subgruppendarstellung) und der Vergleichsgruppe (VG) zu T1 und T2
- Tab. 26: Grad der Remission bei den Patienten der FES-Gruppe
- Tab. 27: Rezidive der Patienten der FES-Gruppe zum Zeitpunkt T2
- Tab. 28: Rezidive der Patienten der Vergleichsgruppe innerhalb von zwei Jahren
- Tab.29: Rezidive der Patienten der Vergleichsgruppe bei der Nachuntersuchung zum Zeitpunkt T2
- Tab.30: Korrelation zwischen PANSS-T0 und NPU-T1 in der FES-Gruppe
- Tab.31: Korrelation zwischen NPU-T1 und GAF-T2/Compliance-T2 in der FES-Gruppe
- Tab. 32: NPU-Ergebnisse der FES-Gruppe mit einer vollständigen Remission und Teilremission zum Zeitpunkt T1
- Tab. 33: Korrelation zwischen PANSS-T1 und Rezidivanzahl, Medikamentenspiegel und GAF zu T2
- Tab. 34: Korrelation zwischen Rezidivanzahl, Medikamentenspiegel und GAF zu T2
- Tab. 35: Vergleich der Drop-out-Raten in der Literatur

## IV. Abstract

### **Secondary prophylaxis for patients with FES (first episode schizophrenia) – evaluation of a treatment program**

**Background:** The aim of the naturalistic study was to investigate the treatment program for FES patients with regard to its effectiveness in secondary prophylaxis that was being carried out by a psychiatric hospital. In order to assess the clinic's treatment program regarding relapse prevention, compliance and continuation of the treatment, as well as the treatment concerning the acute cases, the treatment program needed to be examined – with special attention being paid to identifying early predictors for the long-term outcome.

**Patients and methods:** 39 FES patients were examined upon admission (T0) to the Friedrich Bodelschwingh-Klinik for PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) – the tests were undertaken separately for positive (PANSS-Pos.) and then for negative (PANSS-Neg.) symptoms. Upon discharge from the hospital (T1) the PANSS was measured again, neuropsychological tests (NPT) were performed, as well as the GAF- (Global Assessment of Functioning)-data being determined. The follow-up examination (T2) of 22 FES patients was undertaken during the next two years. Besides the PANSS, the outcome parameters GAF, the compliance and the recurrence rate were ascertained and compared with the data collected during the patient's stay at the clinic. Furthermore, the serum levels of antipsychotic drugs were measured at T1 and T2. As a reference group 29 chronically ill patients with a history of hospitalisation for the illness over the last three years were examined.

**Results:** FES patients with a high PANSS-Neg-Score at the time of admission to hospital correlated with poor results in the NPT at discharge. Pronounced negative symptoms at the time of discharge predicated a low psychosocial functional level (GAF) in the follow-up examination. The neuropsychological performance of the FES patients did not essentially show either group effects or effects over the clinical course. Good verbal memory functions (Rivermead Behavioral Memory Test) predicted a better psychosocial functional level (GAF-outcome) after two years. Furthermore, a good

working memory capacity at the time of discharge correlated with a high compliance during the follow-up examination. FES patients with a more advantageous response- and remission-profile benefited to a greater degree from the secondary prophylactic arrangements than patients with an unfavorable progression of their illness and an unfavourable prognosis.

**Conclusion:** One advantage of the program for FES patients is the attainable continuity of treatment. FES patients who, after complete or partial inpatient treatment, were taken care of in the psychiatric outpatient clinic (Psychiatrische Institutsambulanz; PIA), these patients were characterized by high compliance and low recurrence rates after two years. Because we failed to reach all patients with our treatment program, further efforts are needed to identify FES patients with potentially unfavorable illness progression by using suitable process predictors. For these patients a modified and intensified treatment program should be provided. Data collection under the FES-patient program should be continued, because a larger database will allow for more valid conclusions.

## **Sekundärprophylaxe bei schizophrenen Ersterkrankungen – Evaluation eines Behandlungsprogramms**

**Hintergrund:** Ziel der naturalistischen Studie war es, das Programm eines psychiatrischen Fachkrankenhauses für Patienten mit schizophrenen Erstepisoden (first episode of schizophrenia; FES) hinsichtlich seiner sekundärprophylaktischen Effektivität zu untersuchen. Neben der Behandlung der akuten Episode sollte der Einfluss der Klinikbehandlung auf die Rezidivprophylaxe, Compliance und Behandlungskontinuität ermittelt werden. Besondere Aufmerksamkeit galt der Identifikation von frühen Prädiktoren für das spätere Outcome.

**Patienten und Methoden:** Bei 39 ersterkrankten Patienten der Friedrich Bodelschwingh Klinik wurde bei der stationären Aufnahme (T0), der PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) getrennt nach positiver und negativer Symptomatik (PANSS-Pos, PANSS-Neg) untersucht. Bei der Entlassung (T1) wurden die PANSS-Scores erneut gemessen sowie eine neuropsychologische Untersuchung (NPU) und ein GAF-(Global Assessment of Functioning)-Rating durchgeführt. Die Nachuntersuchung (T2) fand in einem Zeitfenster von zwei Jahren bei 22 FES-Patienten (Follow-up) statt. Neben dem PANSS-Score wurden die Outcome-Parameter GAF, Compliance und Rezidivrate erhoben und mit den während des klinischen Aufenthaltes ermittelten Daten verglichen. Darüber hinaus wurden die Serumspiegel der Antipsychotika zu T1 und T2 gemessen. Als Vergleichsgruppe dienten 29 chronische Patienten mit einem mindestens dreijährigen Krankheitsverlauf.

**Ergebnisse:** Bei den FES-Patienten korrelierte ein hoher PANSS-Negativ-Score zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme mit schlechteren Ergebnissen in der NPU bei der Entlassung. Eine ausgeprägte Negativsymptomatik zum Entlassungszeitpunkt prädizierte ein niedriges psychosoziales Funktionsniveau (GAF) im Follow-up. Die neuropsychologischen Leistungen der FES-Patienten zeigten im Wesentlichen keine Gruppen- und Verlaufseffekte. Gute verbale Gedächtnisfunktionen (Rivermead Behavioural Memory Test) prädizierten ein besseres psychosoziales Funktionsniveau

(GAF-Outcome) nach zwei Jahren. Des Weiteren korrelierten gute Arbeitsgedächtnisleistungen zum Entlassungszeitpunkt mit einer hohen Compliance im Follow-up. Von den sekundärprophylaktischen Maßnahmen profitierten bevorzugt FES-Patienten mit einem günstigen Response- und Remissionsprofil, weniger solche Patienten mit ungünstigem Verlauf und ungünstiger Prognose.

**Schlussfolgerung:** Ein Vorteil des Ersterkrankungsprogramms ist die erzielbare Behandlungskontinuität. FES-Patienten, die nach der voll- und teilstationären Behandlung in der Psychiatrischen Institutsambulanz (PIA) betreut werden, zeichnen sich nach zwei Jahren durch eine hohe Compliance und niedrige Rezidivraten aus. Da es jedoch nicht gelingt, alle Patienten mit dem Behandlungsangebot zu erreichen, müssen vermehrt Anstrengungen unternommen werden, FES-Patienten mit potenziell ungünstigen Krankheitsverläufen über geeignete Verlaufsprädiktoren zu ermitteln. Für diese Patienten sollte ein modifiziertes und intensiviertes Behandlungsangebot vorgehalten werden. Die Datenerhebung im Rahmen des Ersterkrankungsprogramms sollte auch in Zukunft fortgeführt werden, da eine größere Datenbasis validere Aussagen zulässt.

## 1. Einleitung

Die Behandlung schizophrener erkrankter Patienten ist eine große Herausforderung für alle professionellen Akteure im Gesundheitssystem. Vor dem Hintergrund der hohen Krankheits- und volkswirtschaftlichen Folgekosten der Schizophrenie und den möglichen Beeinträchtigungen für die Betroffenen (psychosoziale und direkte Beeinträchtigungen durch die primären Krankheitssymptome, hohe Suizidrate) sind neben der Primärprävention im Sinne einer Früherkennung auch sekundärprophylaktische Maßnahmen von Bedeutung (1-3). Mit der Primärprävention sollen psychotische Störungen oder ein bestehendes Psychoserisiko früher erkannt und behandelt werden, um mit der an die Früherkennung anschließenden Frühintervention günstig auf den weiteren Verlauf einwirken zu können.

Durch die Sekundärprävention soll eine effektive Behandlung schizophrener Ersterkrankter eingeleitet und durchgeführt werden. Mit dem Behandlungsbeginn endet die Dauer der unbehandelten Erkrankung („Duration of Untreated Psychosis“, DUP). In der aktuellen Literatur wird besonders auf den positiven Zusammenhang zwischen kurzer DUP und günstigem Verlauf hingewiesen (4), auch wenn Kritiker anmerken, dass dieser Zusammenhang durch weitere Prädiktoren eines günstigen Outcomes konfundiert sein könnte (108).

Bei der Erstbehandlung ist eine spezielle Diagnostik sowie eine spezifische Behandlungsstrategie sinnvoll. Besonders bei Patienten in einer frühen Phase einer Schizophrenie muss diese einerseits den Bedürfnissen und Problemen dieser kritischen Phase gerecht werden und andererseits früh Hinweise auf den möglichen Verlauf der Erkrankung liefern.

Gelingt es schon früh, wichtige Verlaufsprädiktoren zu ermitteln, so kann man entsprechende Behandlungsmaßnahmen auf Patienten anwenden, die eine ungünstige Prognose besitzen.

Als potentielle Verlaufsprädiktoren schizophrener Ersterkrankungen kommen zum Beispiel Patienten- und Krankheitsmerkmale wie Alter, Geschlecht, soziale Anpassung, Medikamenteneinstellung, kognitive Beeinträchtigungen, spezifische Krankheitssymptome und die DUP in Betracht (5).

In der vorliegenden naturalistischen Untersuchung soll herausgearbeitet werden, inwieweit spezifische Verlaufsprädiktoren ermittelt werden können und ob das Therapieprogramm einer psychiatrischen Fachklinik den Krankheitsverlauf effektiv beeinflusst.

Die Frage, ob schizophrenen Ersterkrankte eher von einer Behandlung durch spezialisierte Interventionsteams mit aufsuchender Betreuung („home-treatment“) oder durch ein krankenhauszentriertes Setting mit einem spezialisierten stationären Programm inklusive ambulanter Betreuung profitieren, wird in der aktuellen wissenschaftlichen Literatur ausführlich diskutiert (6-8).

Derzeit wird die Devise „ambulant vor stationär“ propagiert, da bisherige Evaluationsergebnisse auf eine überlegene Wirksamkeit gegenüber einer herkömmlichen Standardbehandlung sowohl in Bezug auf das klinische Ergebnis als auch hinsichtlich der Gesamtkosten der Behandlung hinweisen (9).

Es gibt jedoch eine Reihe von Faktoren, die für eine Klinikbehandlung mit einem kontinuierlichen Übergang von einer voll-, über eine teilstationäre bis hin zu einer Ambulanzbehandlung sprechen.

Die Behandlung auf einer störungsspezifischen Station kann etwa durch das Heraustreten aus gewohnten Bezügen sowie durch die Entlastung von Alltagsaufgaben für ein reiz- und stressarmes Milieu sorgen. Eine rasche Überleitung der Ersterkrankten in den tagesklinischen bzw. ambulanten Behandlungsbereich kann individuell angestrebt werden. Die vorhandene Infrastruktur der Klinik mit spezieller Diagnostik und spezialisiertem Behandlungsprogramm für Ersterkrankte kann auf allen Ebenen (voll, teilstationär, ambulant) für die Betroffenen genutzt werden.

Zusätzlich können über die Klinikbehandlung und die Verfügbarkeit eines multiprofessionellen Teams wichtige Trittsteine für den weiteren Verlauf gelegt werden: etwa über die Sicherstellung psychiatrischer, psychosozialer und medikamentöser Behandlung.

Dazu gehören im weiteren Sinne eine medikamentöse Rezidivprophylaxe, eine verbesserte Compliance und Krankheitseinsicht, ein angemessener Umgang mit Alltagsbelastungen und Stressoren, das Erkennen und Reagieren auf Frühsymptome sowie die Einbeziehung des sozialen Umfeldes.



Darüber hinaus ist der Aspekt der Behandlungskontinuität besonders hervorzuheben, da dieses Konzept eine verbesserte Patientenversorgung, eine verbesserte Medikamentencompliance und eine frühzeitige Reaktion auf eine Verschlechterung der psychischen Befindlichkeit bewirken kann. Die Behandlungskontinuität kann sowohl als eine personelle Kontinuität erwirkt werden, bei der stationäre Behandler anschließend die ambulante Betreuung fortsetzen, als auch als eine institutionelle Kontinuität, bei der unterschiedliche Behandlungsteams in aufeinander folgenden Phasen einen Patienten in einer Klinik behandeln (von stationär über tagesklinisch bis zur psychiatrischen Institutsambulanz).

Neuere Studien zur Langzeitwirkung von spezialisierten ambulanten Behandlungsprogrammen für schizophren Ersterkrankte, die mit Standardbehandlungen verglichen wurden, zeigen fünf Jahre nach Abschluss der Behandlung keinen Unterschied mehr bezüglich anhaltender Symptomverbesserung, verbessertem psychosozialen Funktionsniveau und Krankenhausaufenthalt, obwohl während deren Anwendungsdauer und einem Nachuntersuchungszeitraum von zwei Jahren, eine signifikante Überlegenheit vorlag (9). Offensichtlich sind die spezialisierten Programme nur so lange effektiv, wie diese angewandt werden. Dies hebt noch einmal die Bedeutung der Behandlungskontinuität hervor.

In der vorliegenden prospektiven und naturalistischen Studie über schizophren Ersterkrankte soll der Einfluss der oben genannten Faktoren hinsichtlich ihrer Auswirkung auf den Krankheitsverlauf der Patienten untersucht werden.

Die Patienten wurden an der Friedrich von Bodelschwingh-Klinik rekrutiert, einem psychiatrischen Fachkrankenhaus, das für die psychiatrische Vollversorgung des Berliner Verwaltungsbezirks Charlottenburg-Wilmersdorf zuständig ist. Zu den einweisenden Personen oder Institutionen gehören niedergelassene Ärzte (Nervenärzte, Psychiater, Hausärzte), andere Kliniken (etwa aus Gründen der Zuständigkeit) und der Sozialpsychiatrische Dienst.

Die Klinik umfasst eine auf die Behandlung schizophrener erkrankter Patienten spezialisierte Station, zwei psychiatrische Tageskliniken und eine Ambulanz.

Ersterkrankte können von diesem Angebot profitieren, indem eine Kontinuität zwischen voll- und teilstationärer Behandlung sowie der Psychiatrischen Instituts-

ambulanz hergestellt wird, die zur Verbesserung der Compliance und Adherence beiträgt.

Die Klinik ist bestrebt, die Ersterkrankten in Absprache mit den niedergelassenen Ärzten im Bezirk zu erfassen und im weiteren Verlauf zu begleiten. Diagnostische und therapeutische Maßnahmen sollen mit dem Ziel einer Verbesserung der Sekundärprophylaxe erhoben und dokumentiert werden.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 47 ersterkrankten Patienten ausgewertet, die sich im Zeitraum von Januar 2008 bis Dezember 2011 in der Friedrich von Bodelschwingh-Klinik in stationärer und teilweise anschließend in tagesstationärer (36 Patienten) Behandlung befanden.

## **2. Schizophrenie**

### **2.1 Ätiologie und Pathogenese der Schizophrenie**

Die Schizophrenie ist eine in ihren zentralen Symptomen recht einheitliche, aber in ihren Randphänomenen vielgestaltige Krankheitsentität. Für diese „Vielfalt der Erscheinungsbilder und Verläufe sind mehrere Faktoren verantwortlich: biologische Risikofaktoren, Alter, Geschlecht, das mentale Reaktionsspektrum, die sozialen Startbedingungen der Krankheit, das Krankheitsverhalten, kulturelle und sozio-ökonomische Umweltfaktoren“ (12).

Die Kernsymptome der Schizophrenie wie Wahnwahrnehmungen, spezifische Ich-Störungen und bestimmte Sinnestäuschungen treten in allen Kulturen, Gesellschaften und Ländern in ähnlicher Gestalt auf (105).

Als Positivsymptomatik wird eine Reihe von charakteristischen Merkmalen („symptom domains“) zusammengefasst: Wahn, desorganisiertes Denken, Halluzinationen (11).

Neben diesen „positiven“ Symptomen einer Schizophrenie kommen in unterschiedlicher Häufigkeit und Schwere auch „Negativsymptome“ vor, die mit mehr oder weniger ausgeprägten Beeinträchtigungen kognitiver, emotionaler und sozialer Funktionen einhergehen.

Die Prävalenz der Schizophrenie wird in der Größenordnung von 0,5 bis 1 % angegeben (11). Das Risiko, an einer Schizophrenie zu erkranken, liegt in der Durchschnittsbevölkerung bei ca. 1 %, wobei Männer und Frauen etwa gleich häufig betroffen sind. Das Erstmanifestationsalter liegt bei Männern im Durchschnitt um das 21. Lebensjahr, Frauen erkranken etwa fünf Jahre später, wobei ein Östrogen-vermittelter, protektiver Effekt angenommen wird. Bezüglich Symptomatik, Verlauf und Lebenszeitrisiko gibt es keine wesentlichen geschlechtsspezifischen Unterschiede (10). Mehr als die Hälfte aller schizophrenen Symptome beginnen zwischen der Pubertät und dem 30. Lebensjahr.

Nach heutigen Erkenntnissen handelt es sich bei der Schizophrenie um eine multifaktorielle Erkrankung. Wie zahlreiche Familien- und Zwillingsstudien sowie Studien mit Adoptivkindern zeigen, ist von einer genetisch bedingten Vulnerabilität auszugehen. Das Erkrankungsrisiko ist für Personen ohne familiäre Belastung am niedrigsten.

Eineiige Zwillinge haben eine Konkordanzrate von 50 %, zweieiige dagegen nur von 15 %. Untersuchungen mit Adoptivkindern zeigen, dass das Risiko von der sozialen Umgebung unabhängig ist, in der die betroffenen Personen aufwachsen (106).

Nach dem *Vulnerabilitäts-Stress-Modell* (13), entwickelt in den siebziger Jahren des vorigen Jahrhunderts, führen neben der genetischen Disposition weitere Faktoren zur Krankheitsmanifestation. Das Modell führt die Vulnerabilität auf eine reduzierte kognitive, emotionale und autonome biologisch-psychische Verarbeitungskapazität zurück. Als Stress oder Überforderung definierbare biologische oder psychosoziale Belastungen (Stressoren) können zu einem Zusammenbruch wichtiger mentaler Funktionen führen und zu einer Krankheitsmanifestation beitragen.

Ferner gibt es Hinweise auf den Einfluss von Umweltfaktoren auf die Krankheitsentstehung in einem frühen zerebralen Entwicklungsalter. Als potenzielle Ko-Faktoren werden perinatale Schäden und vorgeburtliche Komplikationen diskutiert (z.B. Influenza) (14). Auch bestimmte morphologische Veränderungen im Gehirn stehen offenbar mit dem Auftreten von schizophrenen Erkrankungen in Beziehung. So zeigte sich bei einigen Patienten im Vergleich zu Gesunden das Volumen der Großhirnhemisphären vermindert. Die Ausdehnung des Seitenventrikels war vergrößert. Ein Zusammenhang zwischen Volumen der Seitenventrikel und klinischem Krankheitsverlauf konnte jedoch nicht bestätigt werden (15). Auch wenn die Implikationen noch unklar sind, weist eine neuere dänische Studie auf eine Volumenreduktion im Hippocampus- und Nucleus-Caudatus-Bereich bei an Schizophrenie Erkrankten hin (16). Bereits 1985 wurde eine Volumenminderung unklarer Genese im Bereich des limbischen Systems und der Basalganglien bei schizophrenen Patienten festgestellt (17). Der anteriore cinguläre Cortex scheint bereits in einer frühen Phase der Erkrankung von der Volumenreduktion der grauen Substanz betroffen zu sein (117).

Obgleich bisher kein in Gänze stichhaltiges, empirisch fundiertes neurochemisches Modell vorliegt, gibt es Hinweise, dass die Überaktivität dopaminergischer Strukturen im mesolimbischen System bei akuten schizophrenen Erkrankungen eine wichtige Rolle spielt. Die auf synaptischen Neurotransmitter-Rezeptor-Interaktionen beruhende Neurotransmission ist dabei offensichtlich gestört (18). Allerdings bleibt zu klären, in

welchem kausalen Zusammenhang der Dopamin-Stoffwechsel und die Genese der Schizophrenie stehen. Infrage kommen sowohl prä- als auch postsynaptische Regulationsstörungen des Dopamin-Stoffwechsels, die zu einer dopaminergen Überaktivität in limbischen Hirnregionen und möglicherweise zu einer dopaminergen Unteraktivität im Frontalhirn führen. Dabei werden zunehmend Interaktionen mit anderen Neurotransmittersystemen (z.B. Serotonin, Glutamat) postuliert (19). Möglicherweise sind multiple Transmittersysteme betroffen.

Mithilfe der Positronen-Emissions-Tomographie (PET), der Single-Photon-Emission-Tomographie (SPECT) und funktioneller Kernspintomographie konnten frontale Funktionsstörungen bei an Schizophrenie erkrankten Patienten aufgezeigt werden. Diese sogenannte Hypofrontalität wird überwiegend bei chronisch Kranken gefunden, was ihren Zusammenhang mit der Negativsymptomatik unterstreicht (107).

In der Literatur wird jedoch darauf hingewiesen, „dass die Mehrzahl jener Erkrankungsformen, die wir heute noch als Schizophrenie bezeichnen, weder auf einen fortschreitenden neurodegenerativen Prozess zurückgeht, noch als stabile Residuen von Hirnentwicklungsstörungen zu werten sind. Das schließt vulnerabilitätserhöhende Beiträge beider Risikofelder nicht aus“ (12).

## **2.2 Diagnostik, Symptomatik und klinische Subtypen der Schizophrenie**

In seinem 1893 erschienenen Lehrbuch bezeichnete Emil Kraepelin die Schizophrenie als „Dementia praecox“ (21). Kraepelin wollte mit diesem Begriff, vor dem Hintergrund kognitiver Einbußen, den ungünstigen Verlauf dieser Krankheitsentität zum Ausdruck bringen.

Die Bezeichnung „Schizophrenie“ wurde 1911 von E. Bleuler eingeführt (22). Er bezog sich mit diesem Begriff auf das psychopathologische Querschnittsbild, das aus seiner Sicht durch eine „eigenartige Spaltung“ des psychischen Erlebens gekennzeichnet ist (z.B. Wahn und vernünftige Argumentation). Auch sollte eine Alternative zu Kraepelins Begriff gewählt werden, da ihm die Prognose der Erkrankung nicht in allen Fällen als derart ungünstig erschien.

Später führte Kurt Schneider die Einteilung in Symptome ersten und zweiten Ranges ein (23). Auch die heutigen syndromal ausgerichteten, operationalisierten

Diagnosesysteme, wie die ICD-10 (engl. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems version 10) und das DSM (engl. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), stehen noch in einer gewissen Kontinuität zu Kurt Schneider.

Traditionell sind in der Psychiatrie im deutschsprachigen Raum Bleulers Klassifikation in Grundsymptome (Assoziationslockerung, Affektstörungen, Autismus und Ambivalenz) und akzessorische Symptome (Wahn, Halluzinationen, katatone Symptome) sowie Schneiders Einteilung in Symptome ersten Ranges (Gedankenlautwerden, interpretierende Stimmen, Gedankenentzug) und zweiten Ranges (andere Sinnestäuschungen, Wahneinfälle) als Grundlage einer Kategorisierung noch weit verbreitet. Allerdings wird die Wertigkeit der Symptome für die Prognose zunehmend infrage gestellt (25).

Dagegen gewinnt die Unterscheidung zwischen Positiv- (z.B. Wahn, Halluzinationen, Ich-Störungen) und Negativsymptomen (z.B. Antriebsmangel, Affektarmut, Apathie) an Bedeutung. Diese Einteilung entstand zu Beginn der achtziger Jahre des letzten Jahrhunderts (109). Zur weiteren Erforschung dieses Positiv-Negativ-Konzeptes entwickelten Andreasen et al. (110) Ratingskalen zur Erfassung positiver (SAPS: Scale for the Assessment of Positive Symptoms) und negativer Symptomatik (SANS: Scale for the Assessment of Negative Symptoms).

Die Schizophrenie ist durch Denk- und Wahrnehmungsstörungen sowie durch eine inadäquate Affektivität oder Affektarmut, in manchen Fällen durch eine katatone Symptomatik charakterisiert. Typische Symptome umfassen Wahn und Wahnwahrnehmungen, kommentierende oder dialogisierende Stimmen, Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung oder -entzug, Gefühl des Gemachten sowie eine im Krankheitsverlauf zunehmende Ausbildung von Negativsymptomen, wie Antriebsmangel und Affektverflachung (24). Die Diagnose darf nur gestellt werden, wenn keine Anhaltspunkte für eine andere Hirnerkrankung oder für eine das Gehirn affizierende Allgemeinerkrankung vorliegen. Ferner besteht ein Zeitkriterium, welches sich bei der ICD-10 auf vier Wochen beläuft und sich hauptsächlich auf die prototypische schizophrene Symptomatik bezieht.

Je nach Vorherrschen bestimmter Symptome werden Subtypen der Schizophrenie unterschieden, die keine eigenen Krankheitsentitäten, sondern bestimmte syndromale Ausprägungen darstellen, die im Verlauf der Erkrankung auch ineinander übergehen können. Nach dem dominierenden Zustandsbild werden nach der ICD-10 folgende Subtypen der Schizophrenie unterschieden:

1. Paranoid-halluzinatorischer Typ, 2. Katatoner Typ, 3. Hebephrener Typ,
4. Residualtyp, 5. Undifferenzierte Schizophrenie, 6. Schizophrenia simplex.

Die Überarbeitung der ICD- und DSM-Klassifikationen (ICD-11 und DSM-5) ist mit einer regen Diskussion zur künftigen Diagnostik der Schizophrenie verbunden. Aufgrund einer fehlenden Validierung durch neurobiologische Korrelate, einer unzureichenden Abgrenzung durch den psychopathologischen Querschnittsbefund sowie der Heterogenität des Krankheitsverlaufes werden die aktuellen Konzepte zunehmend kritisiert (26). Als Alternative zur bisherigen Operationalisierung werden sowohl eine stärkere Akzentuierung von Subtypen als auch dimensionale Ansätze vorgeschlagen.

### **2.3 Verlauf der Schizophrenie**

Das Vollbild der Schizophrenie kann sich schleichend entwickeln oder akut auftreten. Bezogen auf die „typische, floride, produktiv-psychotische Symptomatik“ wird in der Literatur darauf verwiesen, dass ein perakuter (innerhalb einer Woche), ein akuter (1-4 Wochen) oder subakuter (2-6 Monate) Krankheitsbeginn wesentlich häufiger als ein chronischer Beginn (mit mehr als 6 Monaten Symptomentwicklung) auftritt (27). Sogenannte „Prodrome“ können der eigentlichen, als schizophren erkennbaren psychotischen Erstmanifestation vorausgehen. Für die Zeitspanne vom Einsetzen des Prodroms bis zum Ausbruch der Psychose wird in verschiedenen Studien eine Dauer von zwei bis fünf Jahren dokumentiert (111). Während dieser Phase überwiegen pseudoneurasthenische, coenästhetische und depressive Symptome sowie eine Antriebsstörung. Da sich oftmals schizophrenietyperische Positivsymptome (Wahn, Halluzinationen, formale Denkstörungen) vor der eigentlichen Erstmanifestation in flüchtiger und abgeschwächter Form ankündigen, hat man versucht, Vorhersagekriterien für diese Erstmanifestation zu ermitteln. „Wenn diese „ultra-high-risk“ (UHR)-Kriterien

erfüllt sind, kann man bei durchschnittlich knapp 40 % der Betroffenen bereits innerhalb der nächsten 12 Monate mit dem Ausbruch einer ersten psychotischen Episode rechnen“ (112).

Die schizophrene Erkrankung kann sich als einmalige Episode, phasisch oder auch in Schüben manifestieren. Die möglichen Verlaufsmanifestationen sind ausgesprochen vielgestaltig. Umfangreiche Verlaufskatamnesen (12) führten in der Vergangenheit zur Differenzierung von zahlreichen Verlaufstypen. Beispielsweise werden akute Verläufe beschrieben, auf die eine komplette Remission folgt (11). Beim häufigeren schubförmigen Verlauf kommt es nach wiederholten Krankheitsmanifestationen oftmals zu einer zunehmenden Residualsymptomatik, die sich überwiegend als Negativsymptomatik mit mehr oder weniger starker Beimischung von produktiven (Rest-) Symptomen darstellt. Seltener persistiert die produktiv-psychotische Symptomatik.

Häufig geht mit der Akuität des Einsetzens der ersten psychotischen Episode eine bessere Langzeitprognose einher: Je akuter der Beginn, je deutlicher die situative Auslösung, desto günstiger die Prognose.

In allen Phasen besteht eine Gefährdung der Patienten durch suizidale Krisen. Die Suizidrate wird mit 10-15 % angegeben (25).

Psychosoziale Faktoren haben für den Verlauf der Erkrankung eine große Bedeutung. Untersuchungen zeigen, dass eine erhöhte Rezidivneigung bei Erkrankten auftritt, die in „High-expressed-emotions“-Familien leben. Diese Familien zeichnen sich durch eine erhöhte Emotionalität und eine überprotektive Einstellung aus (25).

## **2.4 Die schizophrene Erstepisode und kognitive Beeinträchtigungen**

Der Begriff „Kognition“ dient als Oberbegriff für sämtliche Formen des Erkennens und Wissens und steht somit für deren Inhalts-, aber auch Prozessaspekte (28). Kognitive Funktionen sind abhängig von einer Fülle unterschiedlicher Hirnleistungen, die sich auch über differente Ausprägungen der Gedächtnisfunktionen zeigen.

Das Arbeitsgedächtnis hält kurzfristig Informationen bereit; dabei werden kurzfristig und unmittelbar Informationen gespeichert, die nicht mehr perzeptuell verfügbar sind (Zwischenspeicher).



Das „Updating“ des Arbeitsgedächtnisses spielt eine zentrale Rolle für die Organisation der exekutiven Funktionen (29).

Das deklarative Gedächtnis, als Aspekt des Langzeitgedächtnisses, speichert Tatsachen und Ereignisse, die bewusst wiedergegeben werden können. Es wird in zwei Bereiche, in das semantische (Weltwissen, Fakten) und das episodische Gedächtnis, unterteilt. Das episodische Gedächtnis ist das Gedächtnis für erlebte Situationen, Episoden (29).

Nach Smith und Jonides (30) werden fünf Komponenten der exekutiven Leistungen für planerisches und zielorientiertes Handeln unterschieden:

1. Aufmerksamkeit und Inhibition, 2. Ablauforganisation, 3. Planung, 4. Monitoring, 5. Kodierung von Repräsentationen im Arbeitsgedächtnis nach Zeit und Ort ihres Auftretens.

Bei schizophren erkrankten Patienten treten häufig Beeinträchtigungen der Kognition auf. Zahlreiche Studien zeigen bei Ersterkrankten sowohl im Quer- als auch im Längsschnitt ein unterschiedliches Ausmaß der jeweiligen Beeinträchtigungen.

Sie gehen oft mit einem Mangel an Krankheitseinsicht einher, gelten als Prädiktor für Non-Compliance, beeinflussen die Fähigkeit zum Erwerb neuer Fertigkeiten sowie das berufliche und soziale Outcome (31). Die Erfassung von kognitiven Defiziten bei der FES kann somit auch Hinweise auf mögliche Verlaufsprädiktoren liefern.

Untersuchungen bei schizophren Ersterkrankten zeigten im besonderen Maße Beeinträchtigungen im Bereich des Arbeitsgedächtnisses (20), des episodischen Gedächtnisses, der motorischen Geschicklichkeit (32) sowie der exekutiven Funktionen (33,37). Bei Risikopatienten (engl. ultra-high-risk for psychosis) konnten zudem verbale Gedächtnisstörungen schon vor der Erstmanifestation gefunden werden (34).

Neben einer Verschlechterung von Arbeitsgedächtnisfunktionen und Verarbeitungsgeschwindigkeit im Verlauf der frühen Krankheitsentwicklung (Prodrom und FES) konnten bei einem Teil der Ersterkrankten innerhalb eines Nachuntersuchungszeitraums von sechs Monaten Verbesserungen im Bereich des verbalen Lernens festgestellt werden, was als Hinweis auf Stabilisierungs- und Remissionseffekte im Rahmen der Ersterkrankung gewertet wurde (35).

Schizophren Ersterkrankte mit intakten kognitiven Funktionen waren im Vergleich mit kognitiv beeinträchtigten Ersterkrankten prämorbid sozial besser angepasst und hatten einen höheren prämorbidem Intelligenzquotienten (IQ) (36).

Ultra-High-Risk-Patienten, die die Transition zur schizophrenen Erstmanifestation durchschritten, waren im Gegensatz zu Patienten, die nicht erkrankten, in der Wortflüssigkeit signifikant beeinträchtigt. Möglicherweise kann die Wortflüssigkeit als Prädiktor für den Übergang von der Risikogruppe zur Krankheitsmanifestation herangezogen werden (38).

Schizophren Ersterkrankte zeigten im Vergleich zu anderen „psychotisch“ Ersterkrankten (z.B. Patienten mit bipolaren Störungen) ein größeres Ausmaß an kognitiven Störungen, wobei auch hier der Bereich des episodischen Gedächtnisses und des Arbeitsgedächtnisses besonders betroffen war (39).

Eine Studie mit 151 FES-Patienten, die an einem speziellen Frühbehandlungsprogramm teilnahmen, untersuchte, ob kognitive Beeinträchtigungen zu Beginn der Erkrankung als Prädiktoren für den weiteren klinischen Verlauf gewertet werden können (40).

Neben Arbeitsgedächtnisstörungen konnte nach einem halben Jahr insbesondere das verbale (episodische) Gedächtnis als Prädiktor für ein ungünstiges „Outcome“ identifiziert werden.

Auch konnten Geschlechtsunterschiede in der Prodromalphase und während des Beginns der FES festgestellt werden. So ließen sich bei männlichen Patienten gehäuft Negativsymptome sowie kognitive Störungen nachweisen (41).

IQ-Messungen zu Beginn der Ersterkrankung sowie im Zeitverlauf von drei Jahren ergaben eine Gliederung in drei Subtypen (verglichen mit dem prämorbidem IQ): a) Patienten mit einem unverändert niedrigen IQ-Wert, b) Patienten mit einer IQ-Verschlechterung von bis zu 10 Punkten und c) Patienten mit einem anhaltend gleichbleibenden, normalen IQ-Wert. Gedächtnis- und exekutive Funktionen waren bei den Patienten der Gruppe a) und b) im Vergleich zu Patienten der Gruppe c) sowie zu einer gesunden Kontrollgruppe deutlich beeinträchtigt. Auch zeigten sich in diesen Gruppen vermehrt Negativsymptome und desorganisiertes Denken. Die Erkrankung nahm insgesamt einen schwerwiegenderen Verlauf. Die Daten belegen, dass ein

niedriger IQ-Wert zum Zeitpunkt der Erstmanifestation einen Prädiktor für einen schweren Krankheitsverlauf darstellt (42).

Zahlreiche Langzeit- und Querschnittstudien bei Ersterkrankungen im Kindes- und Jugendalter zeigten im Vergleich zu Studien mit Erwachsenen eine deutlichere Beeinträchtigung von allgemeinen intellektuellen Fähigkeiten (engl. general intellectual ability) gemessen am IQ (43;44) sowie größere Einschränkungen im Bereich der Aufmerksamkeit (45;46), des Gedächtnisses und der exekutiven Funktionen (47;48).

Der Bereich des Arbeitsgedächtnisses scheint bei einer Erstmanifestation im Kindes- oder Jugendalter besonders betroffen zu sein. Auch verweisen Langzeituntersuchungen auf eine Persistenz der „dysfunktionalen“ Kognitionen. Als Ursache werden unzureichende „Reparations- und Anpassungsleistungen“ im Rahmen der unausgereiften kindlichen, beeinträchtigten Gehirnentwicklung angenommen, was die entsprechenden kognitiven Defizite hervorruft (49).

## **2.5 Verlaufsprädiktoren bei der Ersterkrankung**

Ein rasches Ansprechen auf die Behandlung innerhalb von sechs Wochen kann als relevanter Prädiktor für eine Remission bei einer FES gewertet werden (50). Nach den Remissionskriterien von Andreasen et al. (51) dürfen die Items der PANSS (engl. Positive and Negative Syndrome Scale) „P1 Wahnideen“, „G9 Ungewöhnliche Denkinhalte“, „P3 Halluzinationen“, „P2 Formale Denkstörungen“, „G5 Manierismen und unnatürliche Körperhaltung“, „N1 Affektverflachung“, „N4 Soziale Passivität und Apathie“ und „N6 Mangel an Spontaneität und Sprachflüssigkeit“ über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten höchstens leicht (maximaler Score: 3) ausgeprägt sein.

Eine kurze Phase der unbehandelten Psychose (DUP), ein niedriger allgemeiner Psychopathologie-Subscore und ein frühes Ansprechen auf die Behandlung (engl. early treatment response) gelten als signifikante Remissionsprädiktoren (52;57).

Die gebräuchlichsten Responsedefinitionen basieren auf einer PANSS-Abnahme von 20 %, 30 %, 40 % und 50 % (53). Allgemein gilt eine minimale Reduktion von 50 % des Gesamtscores als ausreichende Response.

Schennach-Wolff et al. (52) beurteilten eine minimale PANSS-Verbesserung von 30 % innerhalb von zwei Wochen als frühe Response. Das Eintreten einer frühen

Response bei einem hohen positiven PANSS-Subscore zu Beginn der Erkrankung stellt einen signifikanten Prädiktor für eine günstige Prognose dar.

In der Literatur wird auch darauf hingewiesen, dass eine PANSS-Verbesserung von über 20 % in den ersten sechs Wochen nach Beginn der Krankenhausbehandlung als Hinweis auf einen günstigen Verlauf zu werten ist (54).

Andere Autoren schätzten die DUP und die Anwesenheit einer deutlichen Negativsymptomatik bei Krankheitsbeginn als wichtige Verlaufsprädiktoren ein (55;56).

Eine einjährige Verlaufsstudie mit psychotisch Ersterkrankten evaluierte das Subsyndrom Apathie als Prädiktor für einen ungünstigen Verlauf (hier: fortbestehende hohe Apathiewerte nach einem Jahr). Negativ wirkten sich besonders ein hoher Apathielevel bereits zu Beginn der Erkrankung sowie eine lange DUP aus. 30 % dieser FES-Patienten hatten einen anhaltend hohen Apathielevel und waren signifikant häufiger männlichen Geschlechts (65).

In einer weiteren Untersuchung konnten als signifikante Prädiktoren für ein ungünstiges Outcome bei Ersterkrankten, ein geringes prämorbid funktionelles Niveau, eine lange DUP und ein hohes Maß an Negativsymptomatik zu Beginn der Erkrankung ermittelt werden. Neurologische Softsigns (wie z.B.: Dysdiadochokinese) korrelierten mit einem niedrigen prämorbid funktionellen Niveau und einer hohen Negativsymptomatik (48).

Auch die initiale Einstellung des Patienten zu einer medikamentösen Behandlung ist ein wichtiger Prädiktor des Krankheitsverlaufs. Unzureichende und diskontinuierliche initiale Medikamenteneinnahme und die dieser zugrunde liegenden negativen Einstellung des Patienten zur Psychopharmakotherapie wurden als Prädiktor für eine Non-Adherence und eine mangelnde Compliance für die Langzeitbehandlung gewertet. Der Einsatz des DAI-Tests (Drug Attitude Inventory) bei Ersterkrankten wird neben der PANSS als wichtiges Instrument angesehen, um Aussagen über die spätere Compliance und Effektivität der Behandlung machen zu können (58).

Als Prädiktoren für suizidales Verhalten bei Ersterkrankten wurden ein schwerer Suizidversuch zu Behandlungsbeginn, Drogenmissbrauch und ein hohes Maß an Lebensunzufriedenheit bestimmt (59).

Zur Verdeutlichung der Dringlichkeit einer effektiven Sekundärprophylaxe bei der Schizophrenie soll an dieser Stelle auf die landesweite finnische Langzeituntersuchung von 1995-2001 hingewiesen werden, die sich mit Mortalitätsraten schizophrener Ersterkrankter befasst. Innerhalb des Untersuchungszeitraumes von fünf Jahren verstarben 5 % der Patienten. Verglichen mit der Allgemeinbevölkerung zeigte sich eine fünffach erhöhte Mortalität. Dieser Unterschied war für alle untersuchten Altersgruppen signifikant. Weibliche Ersterkrankte verstarben im Verlauf häufiger an den Folgen kardiovaskulärer Erkrankungen sowie an Suizid. Der Suizid war die häufigste unnatürliche Todesursache (60).

## **2.6 Referenzstudien des klinischen Verlaufsparameters PANSS**

Über PubMed wurden 25 Studien mit FES-Patienten aus dem Zeitraum zwischen 2002 und 2011 ausgewertet. Darin wurde ein PANSS-Score erhoben, der den vorliegenden Studiendaten zum Vergleich dient. Die PANSS „ist eine Standardmethode, die international zur Beschreibung des aktuellen psychopathologischen Befundes eingesetzt wird“ (113). Sie ist ein Fremdbeurteilungsverfahren mit 30 Items, die in positive Symptome, negative Symptome und sonstige Symptome gegliedert werden. In den meisten Studien wurden zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung (T0 oder T1) die PANSS-Neg- und PANSS-Pos-Werte als getrennte Variablen geratet und anschließend wurde in einem definierten Zeitfenster eine Nachuntersuchung T2 durchgeführt. Der Zeitpunkt T0 entspricht in der Regel dem Zeitpunkt der stationären Aufnahme und damit oft dem Zeitpunkt der am stärksten ausgeprägten Symptomatik. Der Zeitpunkt T1 wird als Entlassungszeitpunkt oder als ein Zeitpunkt in der Remission/Response definiert. Jeweils zwölf Studien hatten einen Nachuntersuchungszeitraum von einem bzw. zwei Jahren. Die Abschlussuntersuchung (T2) einer Studie erfolgte nach sechs Jahren (61).

In den nachfolgenden Tabellen werden die Anzahl der Studienteilnehmer, die PANSS-Ergebnisse zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten und das mittlere Alter der Patienten dargestellt. Bei der Berechnung der Gesamtmittelwerte ging die unterschiedliche Anzahl der Teilnehmer in den verschiedenen Studien mit ein.

Für die Studiengruppen mit den Nachuntersuchungszeiträumen von einem bzw. zwei Jahren wurden zur besseren Übersicht die Untersuchungszeitpunkte T0 und T1 in den

Übersichtstabellen als Erstuntersuchungszeitpunkt zusammengefasst (siehe Tabelle 1 und 4). In einem weiteren Schritt wurden die beiden Verlaufsgruppen dann in eine T0- (siehe Tabelle 2 und 5) und eine T1-Untergruppe (siehe Tabelle 3 und 6) unterteilt.

In den Übersichtstabellen fehlt eine Berechnung der PANSS-Gesamtmittelwerte, da sich die beiden unterschiedlichen Untersuchungszeiträume T0 und T1 für die PANSS-Berechnungen nicht zusammenfassen lassen und auch die Werte der Verlaufsdaten (T2) wegen Lücken in der Datenermittlung nicht vergleichbar waren. So waren bei einem Teil der Studien keine T2-Daten zu ermitteln. In den Tabellen wurden dann keine entsprechenden Daten aufgeführt. In anderen Studien wurde als Erstuntersuchung ein PANSS-Total Score ermittelt und in der Nachuntersuchung ein prozentualer Rückgang angegeben. Auch dieser Sachverhalt wurde in den Tabellen besonders hervorgehoben.

### Tabelle 1: Übersichtstabelle der 1-Jahres-Follow-up-Studien mit FES-Patienten

PANSS-Pos- und -Neg-Werte werden als Mittelwerte (M) und Standardabweichung (SD) angegeben, das Alter der Patienten als Mittelwert in Jahren.

Bei zweizeiligen Angaben: 1. Zeile „Remitter“, 2. Zeile „Non-Remitter“.

Boter et al. (62) sowie Kampman et al. (63) verwendeten den PANSS-Total. Bachmann et al. (66) verwendeten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung den PANSS-Total.

Na=Nicht ausgeführt (oder Messung als prozentualer Rückgang). Aufgrund der unterschiedlichen Untersuchungszeiträume T0 und T1 erfolgt keine Berechnung der PANSS-Gesamtmittelwerte.

Autor (Jahr)	N		PANSS-Pos T0-1 M (SD)	PANSS-Neg T0-1 M (SD)	PANSS-Pos T2 M (SD)	PANSS-Neg T2 M (SD)	Alter Ø
Saleem et al. (2011) (64)	30		12.10 (1.90)	17.00 (4.30)	Na		26.50
Hilti et al. (2010) (37)	38		17.40 (9.90)	14.50 (4.50)	Na		22.00
Boter et al. (2009) (62)	498		88.5		Na		26
Faerden et al. (2010) (65)	84		15.20 (6.00)	16.90 (6.80)	12.70 (6.30)	15.10 (5.70)	27.50
Bachmann et al. (2008) (66)	40	Remitter	47.6 (9.5)		8.00 (1.60)	9.80 (3.30)	24.90
		Non-Remitter	56.8 (13.3)		15.30 (10.00)	19.50 (5.20)	30.10
Ceskova et al. (2007) (67)	93	Remitter	23.30 (6.10)	26.20 (8.9)	8.20 (2.00)	12.60 (5.00)	
		Non-Remitter	21.80 (5.30)	23.40 (8.70)	17.00 (6.20)	24.80 (8.50)	23.00
Emsley et al. (2006) (50)	462	Remitter	26.60 (6.40)	19.90 (6.50)	11.90	10.44	
		Non-Remitter	26.10 (6.32)	21,50 (7.00)	15.80	18.04	
Kahn et al. (2008) (68)	498		22.80 (5.60)	20.30 (7.20)	Na		25.40
Ramirez et al. (2010) (54)	133		25.81 (6.83)	20.77 (9.24)	Na		25.38
Stauffer et al. (2011) (69)	225	Remitter	22.30	19.50	Na		24.30
		Non-Remitter	21.40	19.80			
Gaebel et al. (2010) (58)	498		22.30 (5.90)	20,70 (8.40)	Na		25.60
Kampman et al. (2002) (63)	59		72 (18)		Na		26.50
<b>Gesamt N</b>	<b>2658</b>						<b>25.46</b>

## Tabelle 2: 1-Jahres-Follow-up-Studien mit FES-Patienten – T0/T2-Werte

PANSS-Pos- und -Neg-Werte werden als Mittelwerte (M) und Standardabweichung (SD) angegeben, das Alter der Patienten als Mittelwert in Jahren.

Bei zweizeiligen Angaben: 1. Zeile „Remitter“, 2. Zeile „Non-Remitter“.

Autor (Jahr)	N		PANSS-Pos T0 M (SD)	PANSS-Neg T0 M (SD)	PANSS-Pos T2 M (SD)	PANSS-Neg T2 M (SD)	Alter Ø
Ceskova et al. (2007) (67)	93	Remitter	23.30 (6.10)	26.20 (8.9)	8.20 (2.00)	12.60 (5.00)	
		Non-Remitter	21.80 (5.30)	23.40 (8.70)	17.00 (6.20)	24.80 (8.50)	23.00
Emsley et al. (2006) (50)	462	Remitter	26.60 (6.40)	19.90 (6.50)	11.90	10.44	
		Non-Remitter	26.10 (6.32)	21.50 (7.00)	15.80	18.04	
<b>Gesamt N</b>	<b>555</b>		<b>25.63</b>	<b>21.38</b>	<b>13.64</b>	<b>14.98</b>	

Die PANSS-Pos- und -Neg-Mittelwerte zum Zeitpunkt der stärksten Ausprägung (T0) liegen nun erwartungsgemäß höher als in der Übersichtstabelle und gehen zum Zeitpunkt T2 weiter deutlich zurück.

## Tabelle 3: 1-Jahres-Follow-up-Studien mit FES-Patienten – T1/T2-Werte

PANSS-Pos- und -Neg-Werte werden als Mittelwerte (M) und Standardabweichung (SD) angegeben, das Alter der Patienten als Mittelwert in Jahren.

Autor (Jahr)	N	PANSS-Pos T1 M (SD)	PANSS-Neg T1 M (SD)	PANSS-Pos T2 M (SD)	PANSS-Neg T2 M (SD)	Alter Ø
Faerden et al. (2010) (65)	84	15.20 (6.00)	16.90 (6.80)	12.70 (6.30)	15.10 (5.70)	27.50

Von den ursprünglichen sechs 1-Jahres-Follow-up-Studien konnte hier nur eine Studie ausgewertet werden, da entweder zu T2 nur ein prozentualer Rückgang der PANSS-Werte beschrieben wurde oder der PANSS-Score zu T2 nicht erhoben wurde. Eine Studie verwendete zu T1 den PANSS-Total (67). Die PANSS-Pos/-Neg-Mittelwerte zum Zeitpunkt T1 liegen verglichen mit den T0-Werten niedriger.



#### Tabelle 4: Übersichtstabelle der 2-Jahres-Follow-up-Studien mit FES-Patienten

PANSS-Pos- und -Neg-Werte werden als Mittelwerte (M) und Standardabweichung (SD) angegeben, das Alter der Patienten als Mittelwert in Jahren.

Bei zweizeiligen Angaben: 1. Zeile „Remitter“, 2. Zeile „Non-Remitter“.

Bei Schennach-Wolff et al. (52): 1. Zeile Responder, 2. Zeile Non-Responder, 3. Zeile Remitter, 4. Non-Remitter. Bei Sim et al. (78): 1. Zeile Komorbidität einer körperlichen Erkrankung, 2. Zeile fehlende Komorbidität. Levine et al. (71) benutzten den PANSS-Total und Petersen et al. (70) die SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms) und SAPS (Scale for the Assessment of Positive Symptoms), daher fehlen die entsprechenden PANSS-Daten. Aufgrund unterschiedlicher Untersuchungszeiträume T0 und T1 erfolgt keine Berechnung der PANSS-Gesamtmittelwerte.

Na=Nicht ausgeführt (oder Messung als prozentualer Rückgang)

Autor (Jahr)	N		PANSS-Pos T0-1 M (SD)	PANSS-Neg T0-1 M (SD)	PANSS-Pos T2 M (SD)	PANSS-Neg T2 M (SD)	Alter Ø
Schooler et al. (2005) (61)	266	Remitter	20.50	22.00	13.90	17.20	25.40
	267	Non-Remitter	20.00	21.00	13.00	16.80	25.20
Schennach-Wolff et al. (2011) (52)	224	Responder	22.34 (5.84)	18.51 (7.85)	Na		32.55
		Non-Responder	19.68 (5.53)	18.74 (8.70)			28.49
		Remitter	19.98 (5.62)	16.06 (6.91)			31.44
		Non-Remitter	22.64 (5.82)	22.29 (8.66)			29.41
Petersen et al. (2008) (70)	369		SAPS/SANS		Na		26.75
Levine et al. (2010) (71)	263		PANSS-Total		Na		23,70
Tarrier et al. (2004) (72)	433		21.80 (3.50)	17.40 (6.80)	12.00 (4.30)	12.80 (4.30)	25.90
Melle et al. (2008) (73)	281	Remitter	14.46 (4,39)	18.64 (6.67)	9.13 (4.97)	15.54 (6.48)	26.43
		Non-Remitter	16.35 (4.18)	22.74 (9.95)	9.06 (4.02)	19.19 (9.06)	30.73
Wunderink et al. (2009) (74)	125	Remitter	9.20 (2.50)	11.60 (5.50)	8.70 (1.90)	8.50 (2.00)	25.70
		Non-Remitter	10.60 (3.00)	14.10 (5.00)	11.40 (4.30)	13.70 (5.90)	

Autor (Jahr)	N		PANSS-Pos T0-1 M (SD)	PANSS-Neg T0-1 M (SD)	PANSS-Pos T2 M (SD)	PANSS-Neg T2 M (SD)	Alter Ø
Perkins et al. (2004) (75)	191	Remitter	11.30	16.00	12.70	14.70	22.38
		Non-Remitter	13.00	17.60	14.70	16.90	
Gutierrez et al. (2002) (76)	430		25.39	21.47	10.35	12.77	
Koster et al. (2008) (77)	181	Remitter	19.00	21.00	11.00	17.00	24.30
	88	Non-remitter	18.00	20.00	10.00	14.00	23.40
Sim et al. (2006) (78)	142	Ko-morbidität	20.00 (7.10)	13.00 (7.30)	Na		28.10
		Keine Ko-morbidität	19.10 (5.90)	15.40 (8.50)			27.90
Fraguas et al. (2008) (79)	24		26.80 (4.30)	24.50 (7.50)	13.50 (5.90)	15.80 (5.70)	15.70
Segarra et al. (2012) (80)	156	Remitter	25.71 (7.20)	25.48 (9.53)	10.15 (5.36)	12.91 (5.86)	24.89
	75	Non-Remitter	26.18 (7.23)	22.32 (9.43)	9.57 (3.90)	13.14 (7.64)	29.01
<b>Gesamt N</b>	<b>3515</b>						<b>26.37</b>

**Tabelle 5: 2-Jahres-Follow-up-Studien mit FES-Patienten – T0/T2-Werte**

PANSS-Pos- und -Neg-Werte werden als Mittelwerte (M) und Standardabweichung (SD) angegeben, das Alter der Patienten als Mittelwert in Jahren

Bei zweizeiligen Angaben: 1. Zeile „Remitter“, 2. Zeile „Non-Remitter“.

Autor (Jahr)	N		PANSS-Pos T0 M (SD)	PANSS-Neg T0 M (SD)	PANSS-Pos T2 M (SD)	PANSS-Neg T2 M (SD)	Alter Ø
Gutierrez et al. (2002) (76)	430		25.39	21.47	10.35	12.77	
Koster et al. (2008) (77)	181	Remitter	19.00	21.00	11.00	17.00	24.30
	88	Non-Remitter	18.00	20.00	10.00	14.00	23.40
Fraguas et al. (2008) (79)	24		26.80 (4.30)	24.50 (7.50)	13.50 (5.90)	15.80 (5.70)	15.70
Segarra et al. (2012) (80)	156	Remitter	25.71 (7.20)	25.48 (9.53)	10.15 (5.36)	12.91 (5.86)	24.89
	75	Non-Remitter	26.18 (7.23)	22.32 (9.43)	9.57 (3.90)	13.14 (7.64)	29.01
<b>Gesamt N</b>	<b>954</b>		<b>23.33</b>	<b>22.04</b>	<b>10.42</b>	<b>13.81</b>	<b>23,14</b>

**Tabelle 6: 2-Jahres-Follow-up-Studien mit FES-Patienten – T1/T2-Werte**

PANSS-Pos- und -Neg-Werte werden als Mittelwerte (M) und Standardabweichung (SD) angegeben, das Alter der Patienten als Mittelwert in Jahren.

Bei zweizeiligen Angaben: 1. Zeile „Remitter“, 2. Zeile „Non-Remitter“.

Autor (Jahr)	N		PANSS-Pos T1 M (SD)	PANSS-Neg T1 M (SD)	PANSS-Pos T2 M (SD)	PANSS-Neg T2 M (SD)	Alter Ø
Schooler et al. (2005) (61)	266	Remitter	20.50	22.00	13.90	17.20	25.40
	267	Non-Remitter	20.00	21.00	13.00	16.80	25.20
Tarrier et al. (2004) (72)	433		21.80 (3.50)	17.40 (6.80)	12.00 (4.30)	12.80 (4.30)	25.90
Melle et al. (2008) (73)	281	Remitter	14.46 (4.39)	18.64 (6.67)	9.13 (4.97)	15.54 (6.48)	26.43
		Non-Remitter	16.35 (4.18)	22.74 (9.95)	9.06 (4.02)	19.19 (9.06)	30.73
Wunderink et al. (2009) (74)	125	Remitter	9.20 (2.50)	11.60 (5.50)	8.70 (1.90)	8.50 (2.00)	25.70
		Non-Remitter	10.60 (3.00)	14.10 (5.00)	11.40 (4.30)	13.70 (5.90)	
Perkins et al. (2004) (75)	191	Remitter	11.30	16.00	12.70	14.70	22.38
		Non-Remitter	13.00	17.60	14.70	16.90	
<b>Gesamt N</b>	<b>1563</b>		<b>17.99</b>	<b>18.95</b>	<b>12.02</b>	<b>15.28</b>	<b>25,73</b>

Die PANSS-Pos/ -Neg-Mittelwerte der 1-Jahres-Follow-up-Studien mit dem Eingangszeitpunkt T0 lagen bei 25.63/ 21.38. Zum Zeitpunkt T2 lag der Mittelwert bei 13.64/ 14.98.

Im Vergleich zu den T0-Ergebnissen wurde bei der einzigen verwertbaren T1-Studie ein deutlich erniedrigter Ausgangswert von 15.20/ 16.90 ermittelt; der Nachuntersuchungswert zum Zeitpunkt T2 lag bei 12.70/ 14.10. Unter der Berücksichtigung, dass der maximale PANSS-Pos/ -Neg-Score bei 49/ 49 Punkten liegt, sind selbst die T0-Eingangswerte allenfalls im mittleren Bereich anzusiedeln.

Vergleichbar stellt sich die Situation bei den 2-Jahres-Follow-up-Studien dar:

PANSS-Pos/ -Neg-Mittelwert: zum Zeitpunkt T0 23.33/ 22.04  
zum Zeitpunkt T2 10.42/ 13.81.  
PANSS-Pos/ -Neg-Mittelwert: zum Zeitpunkt T1 17.99/ 18.95  
zum Zeitpunkt T2 12.02/ 15.28

In allen Studien (1-Jahres- und 2-Jahres-Follow-up) gehen sowohl die PANSS-Pos- und -Neg-Werte deutlich zurück. Erwartungsgemäß liegen die Erstuntersuchungsergebnisse zu T1 (nach der Entaktualisierung) niedriger als zum Zeitpunkt T0 (Akuität).

Das Durchschnittsalter aller Ersterkrankten der 1-Jahres-Follow-up-Studien lag bei 25.46 Jahren; das der Ersterkrankten in den 2-Jahres-Follow-up-Studien bei 26.37.

### 3. Zielsetzung und Hypothesen

Eine differenzierte Untersuchung des Ersterkrankungsprogramms einer psychiatrischen Klinik hinsichtlich seiner Effektivität in Bezug auf den Behandlungserfolg ist in vielerlei Hinsicht von großem Interesse: Ist ein solches Programm geeignet, die Rezidivprophylaxe zu verbessern und die Compliance zu erhöhen? Kann es die Rückfallrate minimieren? Neben der Verbesserung der Lebensqualität und der Leidensminderung für die Betroffenen wären mit einer Steigerung des Behandlungserfolges auch Kostensenkungen im Gesundheitswesen (Abnahme der Behandlungstage und Reduktion der Gesamtkosten pro Patient) verbunden (81).

Im Rahmen dieser Promotionsschrift soll das Ersterkrankungsprogramm der Friedrich von Bodelschwingh-Klinik hinsichtlich seiner Wirksamkeit auf den Erkrankungsverlauf untersucht werden. Darüber hinaus sollen valide Verlaufsprädiktoren bereits in einer frühen Phase der Erkrankung (Erstmanifestation) identifiziert werden. Wenn es gelänge, solche Prädiktoren zu definieren, ließe sich der anschließende Behandlungsverlauf individuell modifizieren. Insbesondere wäre ein gezieltes und flexibles therapeutisches Eingehen auf Patienten mit ungünstigem prognostischem Profil möglich, um Behandlungsabbrüche und damit verbundene Schwierigkeiten und Komplikationen zu verhindern. Der Schwerpunkt der diagnostischen Verfahren des Ersterkrankungsprogramms liegt auf der Neuropsychologischen Testuntersuchung (NPU) und auf der PANSS. Während der Untersuchung sollen Daten zu drei Zeitpunkten erhoben werden:

- 1) T0: unmittelbar nach der stationären Aufnahme, verbunden mit der Akuität der Symptomatik;
- 2) T1: unmittelbar vor der Entlassung, verbunden mit der Entaktualisierung;
- 3) T2: Nachuntersuchung nach zwei Jahren.

In der vorliegenden Studie werden neben den klinischen Parametern (NPU und PANSS) auch weitere wichtige Outcome-Parameter (GAF [Global Assessment of Functioning; Maß für das psychosoziale Funktionsniveau], Compliance, Rezidivanzahl), die zu einem späteren Zeitpunkt erhoben wurden, ausgewertet und in Beziehung zu den ermittelten Verlaufsprädiktoren gesetzt.

Im Folgenden werden die Hypothesen zusammengefasst:

### **Hypothese 1**

HO: Die in der Literatur beschriebenen Störungen des verbalen Gedächtnisses und des Arbeitsgedächtnisses bei FES-Patienten (Bodnar et al. [40]; Williams et al. [102]) können mit dem RBMT-(Rivermead Behavioural Memory Test)-Subtest und dem HAWIE-(Hamburg-Wechsler-Intelligenztest)-Subtest (Zahlennachsprechen) nicht nachvollzogen werden.

H1: Das verbale Gedächtnis und das Arbeitsgedächtnis können als signifikanter Verlaufsprädiktor bei FES-Patienten betrachtet werden.

### **Hypothese 2**

HO: Durch weitere Tests der NPU (siehe Hypothese 1) und die PANSS-Erhebung lassen sich keinerlei signifikante Verlaufsprädiktoren ableiten.

H1: Durch weitere Tests der NPU und die PANSS-Erhebung lassen sich schon zum Zeitpunkt T0 und T1 signifikante Verlaufsprädiktoren nachweisen. Bei besseren NPU-Ergebnissen und entsprechenden Verbesserungen der PANSS wird ein günstigerer Verlauf vorausgesagt.

## **4. Patienten und Methoden**

### **4.1 Patienten**

Insgesamt wurden in der vorliegenden Studie die Daten von 76 Patienten ausgewertet. Die vorgestellten Daten wurden im Zeitraum von Januar 2008 bis Dezember 2011 erhoben. Bei allen Patienten wurde die Diagnose einer Schizophrenie durch erfahrene Psychiater nach den operationalisierten Kriterien des ICD-10 gestellt. 47 Patienten wurden als schizophrene Ersterkrankte (FES-Gruppe) in der Friedrich von Bodelschwing-Klinik behandelt.

Als Vergleichsgruppe dienten 29 Patienten mit einer minimalen Krankheitsdauer von drei Jahren. Die Testung der Ersterkrankten erfolgte zu Beginn (T0) und am Ende des (teil-)stationären Aufenthaltes (T1) sowie frühestens sechs und spätestens 24 Monate nach der Diagnosestellung (T2). Die 29 länger Erkrankten der Vergleichsgruppe wurden überwiegend aus der PIA rekrutiert. In dieser Gruppe wurden zwei Testzeitpunkte (T1 und T2) festgelegt, wobei T1 den Erstuntersuchungszeitpunkt markiert und T2 die Nachuntersuchung in dem zweijährigen Zeitfenster.

Als Einschlusskriterien galten neben der Diagnose einer Schizophrenie nach ICD-10, eine Testungsfähigkeit sowie ein Alter zwischen 18 und 65 Jahren. Ausschlusskriterien waren das Vorliegen einer Intelligenzminderung, einer organischen psychischen Störung und einer primären Suchterkrankung, die mit einer drogeninduzierten Symptomatik einherging.

Neurologische Erkrankungen wurden ausgeschlossen. Alle Patienten erhielten Antipsychotika, überwiegend atypische Neuroleptika.

### **4.2 Methoden**

Das PANSS-Rating wurde durch erfahrene fachärztlich supervidierte Stationsärzte, die regelmäßig an einem klinikinternen PANSS-Training teilnahmen, durchgeführt und war Teil des klinischen Alltags. Bei allen tagesklinischen Patienten sowie den Patienten der PIA (unter Einschluss von 27 der 29 Patienten der Vergleichsgruppe) erfolgte das Rating durch den Verfasser der vorliegenden Dissertation, der als Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie in der Tagesklinik und der Ambulanz beschäftigt ist. Das

Rating fand zu den Zeitpunkten T0 (Aufnahmezeitpunkt), T1 (Entlassung) und T2 (Nachuntersuchung) für die FES-Gruppe statt. Die Daten für die Vergleichsgruppe wurden zu T1 (keine floride Symptomatik) und T2 erhoben.

Die NPU wurde durch eine im Hause beschäftigte erfahrene Psychologin durchgeführt.

Die GAF- und die Compliance-Einschätzung erfolgten überwiegend durch den Verfasser. Es wurde ein Rating zu den Zeitpunkten T1 und T2 angestrebt.

Möglich war auch ein Fremdrating durch niedergelassene Ärzte oder durch die Analyse von fremdanamnestischen Angaben.

#### 4.2.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Die PANSS ist ein Fremdbeurteilungsinstrument zur Erfassung der Psychopathologie schizophrener Erkrankter und basiert auf einer Einschätzung des Patienten über einen Zeitraum der letzten sieben Tage. In einem ca. 30-minütigen Rating werden insgesamt 30 Symptome über eine siebenstufige Skala bewertet (1 = nicht vorhanden bis 7 = extrem). Die PANSS beinhaltet eine Positivskala mit sieben Items (formale Denkstörungen, Wahn, Halluzinationen, Erregung, Größenwahn, Feindseligkeit und Misstrauen), eine Negativskala mit ebenfalls sieben Items (Affektverarmung, emotionale Isolation, mangelnde Beziehungsfähigkeit, soziale Isolation, erschwertes abstraktes Denkvermögen, mangelnde Spontaneität, stereotypes Denken) und eine psychopathologische Globalskala mit 16 weiteren Items (z.B. Angst, Schuldgefühle, Gespanntheit, Manieriertheit, Depression, psychomotorische Verlangsamung, Hostilität, ungewöhnliche Denkinhalte, geminderte Urteilsfähigkeit, Impulskontrollstörung, Selbstbezogenheit und leibliche Befindlichkeitsstörungen). Die 1987 von Kay et al. (82) entwickelte PANSS gehört weltweit zu den maßgeblichen Skalen zur Erfassung der Psychopathologie von Patienten mit Schizophrenie. Sie ist durch gute Reliabilitäts- und Validitätswerte gekennzeichnet. Ferner deckt sie eine große Spannbreite von Symptomen der Schizophrenie ab und beschreibt fünf Dimensionssyndrome (Positiv-, Negativ-, Depressions-, Kognitionssyndrom sowie eine Erregungskomponente). Faktorenanalytische Studien heben die variable Dominanz der fünf Dimensionssyndrome im Zeitverlauf der schizophren Erkrankung hervor (83; 114).



Für die vorliegende Studie wurden im Rahmen der PANSS nur die Positiv- (PANSS-Pos) und Negativsyndrome (PANSS-Neg) erhoben, die globale PANSS wurde nicht durchgeführt.

#### 4.2.2 Global Assessment of Functioning (GAF)

Zur Erfassung des allgemeinen Funktionsniveaus der Patienten wurde die GAF-Skala der Achse V des DSM-IV (84) verwendet. Auf der GAF-Skala werden die psychischen, sozialen oder beruflichen Funktionsbereiche der Patienten beurteilt. Der GAF-Wert liegt zwischen 1-100; der Wert 0 beschreibt eine unzureichende Information. Die GAF-Werte werden in Bereiche, wie z.B. 100-91 oder 10-1 eingeteilt. Ein GAF von 50-41 beschreibt bereits eine ernste Symptomatik oder eine deutliche Beeinträchtigung der sozialen, beruflichen und schulischen Leistungsfähigkeit (z.B. die Unfähigkeit, eine Arbeitsstelle zu behalten). Für alle 47 FES-Patienten wurde neben der Erhebung des GAF-T1 eine Erhebung des GAF-Outcome zur Einschätzung des weiteren Krankheitsverlaufes angestrebt. Diese Testung erfolgte direkt zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (T2). Wenn keine direkten Daten erhoben werden konnten, wurde auf ein Fremdrating vonseiten der ambulant behandelnden Ärzte zurückgegriffen.

#### 4.2.3 Neuropsychologische Untersuchung (NPU)

1) Zu Beginn der kognitiven Testbatterie stand der Mehrfachwahl-Wortschatz-Test (MWT) als Verfahren zur Abschätzung der kristallinen Intelligenz. Der MWT wurde als Intelligenz-Kurztest von Lehrl (85) aus dem Wortschatztest des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests (HAWIE) entwickelt. Der MWT-B (MWT Version B) besteht aus 37 Zeilen mit jeweils vier sinnfreien Buchstabenkombinationen (Nonsense-Wörter) und einem Wort. Die Probanden sollen das „sinnhafte“ Wort inmitten der vier anderen Nonsense-Wörter erkennen, wobei dieses sinnhafte Wort im Laufe des Tests immer schwieriger wird. Der Test schätzt das prämorbid Nivea u verbaler Intelligenz ein. Ein hoher Punktwert entspricht einem guten Ergebnis.

2) Wortflüssigkeitstests (engl. verbal fluency; [86]) messen neben der sprachlichen Leistung die Fähigkeit zum divergenten Denken, das heißt die Verbreiterung und

Verzweigung des Denkens in unterschiedliche Richtungen und gelten als Maß für Frontalhirnfunktionen. In der vorliegenden Arbeit kamen zwei Untertests zum Einsatz, wie sie auch im Regensburger-Wortflüssigkeits-Test (RWT) angewandt wurden. Die semantisch-kategorielle Wortflüssigkeit wird gemessen, indem die Patienten aufgefordert werden, jeweils zweimal innerhalb einer Minute aus einem Untertest (Vornamen, Tiere, Lebensmittel, Berufe, Hobbys) entsprechende Worte aufzuzählen. Die formallexikalische Wortflüssigkeit wird über fünf mögliche Untertests bestimmt, in denen ebenfalls innerhalb einer Minute Wörter mit fünf (möglichen) verschiedenen (S-, P-, M-, K-, B-Wörter) Anfangsbuchstaben benannt werden. In der von uns genutzten Version mussten die Patienten bei der Messung der semantisch-kategoriellen Wortflüssigkeit nur die Kategorie Tiere und bei der formal-lexikalischen Wortflüssigkeit nur die S-Wörter aufzählen. Der Score entspricht der Anzahl der gültigen Einfachnennungen. Es werden Prozenstränge bezüglich Alter, Geschlecht und Bildungsjahre gebildet.

3) Beim Trailmaking-Test (TMT) handelt es sich um einen Test zur Messung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, wobei die Merkmalsbereiche Symbolerfassung, Überblicksgewinnung und Umstellfähigkeit von Bedeutung sind (87). Der TMT setzt sich aus zwei Teilen zusammen: In Teil A (Messung der kognitiven Geschwindigkeit und visuell-räumlichen Ausrichtung) wird der Proband angewiesen, möglichst schnell und fehlerfrei die auf einem DIN-A4-Blatt gedruckten, von 1 bis 25 durchnummerierten, in zufälliger Anordnung über das Blatt verteilten Kreise zu verbinden. In Teil B (geteilte Aufmerksamkeit/ Aufmerksamkeitswechsel) werden vor allem die kognitive Flexibilität und exekutive Funktionen gemessen. Dieser zweite Teil, besteht ebenfalls aus 25 zufällig angeordneten Kreisen, die mit den Zahlen 1 bis 13 und den Buchstaben A bis L gekennzeichnet sind. Die Kreise mit den Zahlen und Buchstaben müssen in alternierender Folge und unter Zeitdruck fehlerfrei verbunden werden. Als Ergebnis wird die Zeit gewertet, welche inklusive Fehlverbesserung benötigt wird. Hohe Werte bedeuten ein schlechteres Ergebnis.

4) Beim „Zahlennachsprechen“ handelt es sich um einen Untertest aus dem Verbalteil des HAWIE für Erwachsene, der das Kurzzeitgedächtnis prüft (88). Es müssen vorgelesene Zahlenreihen von zunehmender Länge in einem ersten Teil vorwärts und in einem zweiten Teil rückwärts nachgesprochen werden. Der Proband soll sich bis zu neun Ziffern lange Zahlenfolgen merken und nachsprechen. Erfasst werden Komponenten des Kurzzeitgedächtnisses, der Aufmerksamkeit, Konzentration, sowie beim Wiedergeben in umgekehrter Reihenfolge zusätzlich Arbeitsgedächtnisfunktionen.

5) Ein weiterer „Arbeitsgedächtnistest“ ist der Buchstaben-Zahlen-Test (BZT), bei dem es um das mentale Sortieren von Buchstaben-Zahlen-Folgen geht. Er ist ein Untertest des HAWIE für Erwachsene. Zahlen-Buchstaben-Kombinationen werden je dreimal in gleicher Länge geprüft, dann kommen weitere, die mit jeder Aufgabenkombination länger und komplexer werden. Der Proband muss die Zahlen in aufsteigender Folge und anschließend die Buchstaben in alphabetischer Folge wiederholen. Der Abbruch erfolgt, wenn alle drei Versuche einer Aufgabe nicht oder falsch gelöst wurden.

6) Über die Überprüfung der Fähigkeit des stringenten „Geschichtennacherzählens“ konnten neben Störungen des episodischen Gedächtnisses auch Hinweise auf Auffassungsstörungen erfasst werden. Zur Anwendung kam ein Untertest des RBMT. Der RBMT (89) erfasst alltagsrelevante Gedächtnisprobleme und gibt Hinweise auf Beeinträchtigungen des episodischen Gedächtnisses. Im Rahmen der Studie wurde der Untertest „Geschichtennacherzählen“ benutzt: Eine kurze detailreiche Geschichte wird vorgelesen und der Patient wird aufgefordert, sie im direkten Anschluss möglichst genau wiederzugeben. Zu den beiden Untersuchungszeitpunkten (T1 und T0) wurden jeweils zwei verschiedene Geschichten (Story A/ B oder C/ D) vorgelesen. Pro Geschichte konnten maximal 21 Punkte (Items) vergeben werden.

7) Das verbale Paarassoziationslernen aus der WMS-III (Wechsler Memory Scale Version III) (90) ist ebenfalls ein Gedächtnistest. Dem Patienten werden acht Wortpaare vorgelesen. Anschließend wird immer ein Begriff des Paares vorgegeben und soll dann mit dem passenden zweiten Begriff ergänzt werden. Die Wortpaarliste wird dann über

drei Durchgänge hinweg eingeübt. Zur Auswertung wird die Anzahl der richtig wiedergegebenen Wörter (max. 24) addiert (Summenscore der richtigen Antworten). Der Test ist in zwei Phasen unterteilt: Im ersten Teil erfolgt die unmittelbare Wiedergabe der Wortpaare, im zweiten Teil wird, durch eine Zeitverzögerung von 20 Minuten bis zur Wiedergabe, die Langzeitgedächtnisfunktion getestet. Die Auswertung erfolgt altersnormiert.

#### 4.2.4 Compliance

Die Compliance-Einschätzung der Patienten erfolgte durch den Verfasser oder durch andere Ärzte zum Zeitpunkt T2. Es wurde zwischen 1. voll compliant, 2. teilweise compliant und 3. in compliant unterschieden.

#### 4.2.5 Erstdiagnose und Behandlungsprogramm

Bei der Aufnahme der FES-Patienten in die Friedrich von Bodelschwingh-Klinik erfolgt nach der Erhebung des psychopathologischen Befundes und einer leitlinienorientierten Erstdiagnostik (Labor, Bildgebung etc.) eine Erfassung der schizophrenen Symptomatik mit Hilfe der PANSS. Alle Ersterkrankte werden, soweit es das klinische Bild zulässt und die Patienten damit einverstanden sind, neuropsychologisch untersucht (NPU). Die Patienten erhalten auf der störungsspezifischen Station der Friedrich von Bodelschwingh-Klinik, aber auch in der Tagesklinik ein störungsspezifisches Therapieangebot. Allerdings soll besonders FES-Patienten ein tragfähiges und nachhaltiges Erkrankungs- und Behandlungskonzept vermittelt werden. Im Rahmen des Therapieangebotes wird eine manualgeleitete Psychoedukation für Schizophrene (91) und eine störungsspezifische Psychotherapie im Sinne eines sozialen Interaktions- und Kompetenztrainings (SIT) angeboten. Weitere Therapieverfahren sind das Metakognitive-Training (115) mit seinen diversen Modulen wie z.B. Attributionsstile, voreiliges Schlussfolgern, Urteilssicherung bei Fehlerinnerungen, „theory of mind“ und das computergestützte Hirnleistungstraining (COGPACK). Allerdings kam das Metakognitive-Training erst gegen Ende 2011 zum Einsatz und stand somit für die überwiegende Zahl der untersuchten Patienten noch nicht zu Verfügung. Zusätzliche Angebote sind das Aufmerksamkeits- und Konzentrationstraining für schizophrene

Patienten sowie die Ergotherapie. Das Soziale Interaktionstraining (SIT) und das Aufmerksamkeits-/Konzentrationstraining (AKT) sind Bestandteile des Integrierten Psychologischen Therapieprogramms für schizophrene Erkrankte (IPT), die aufeinander aufbauen (116).

Das AKT kann als basales Therapieangebot (Kognitive Differenzierung, verbale Kommunikation) gerade bei den (ersterkrankten) Patienten mit hoher Akuität als Einstieg in die Behandlung genutzt werden, während das SIT schon eine gewisse Symptomreduktion und kritische Realitätsprüfung voraussetzt (z.B. soziale Fertigkeiten, interpersonales Problemlösen). Neben weiteren spezifischen und allgemeintherapeutischen Angeboten und Maßnahmen trägt das sozio- und milieutherapeutische Setting der Station im besonderen Maße dazu bei, eine ruhige Atmosphäre zu schaffen und vor Reizüberflutungen zu schützen. Es besteht eine helle Raumgestaltung. Die Patienten können zahlreiche Funktionsräume (Ergotherapie, Physiotherapie, psychologisch/ärztliche Gruppentherapie, Aufenthaltsräume, inklusive Fernsehraum, Küche etc.) nutzen. Es existieren keine Gruppenschlafräume, stattdessen 1-Bett- und 2-Bettzimmer. Jedes Zimmer verfügt über eigene sanitäre Anlagen (Bad, Dusche) und bietet ausreichend Raum für Rückzugsmöglichkeiten. In der Klinik gibt es zudem keine Aufnahmestation; die Patienten werden den jeweiligen störungsspezifischen Stationen zugewiesen. Damit unterscheidet sich die Station der Friedrich von Bodelschwing-Klinik deutlich von einer klassischen Aufnahmestation, bei der akute Patienten mit den unterschiedlichsten Erkrankungen angetroffen werden („Hexenkessel“). Da einige der schizomanischen Patienten auf der störungsspezifischen Station 3 (affektive Erkrankungen) behandelt werden, trägt dieser Umstand zu einer weiteren atmosphärischen Entspannung bei.

Das Pflegepersonal ist aktiv am therapeutischen Angebot beteiligt. Angewandt wird das System der Bezugspflege.

In der Klinik wird eine moderne, evidenzbasierte Pharmakotherapie durchgeführt. Regelmäßiges Drug-Monitoring dient der Compliance-Überprüfung. Für die weiterführenden Behandler besteht das Angebot, ein Drug-Monitoring der FES-Patienten über die Ambulanz durchführen zu lassen. Bezogen auf die laufende Studie wurden die behandelnden Ärzte über die Möglichkeit der neuropsychologischen

Nachuntersuchung informiert. Durch die Verzahnung der unterschiedlichen Behandlungsbereiche (voll-, teilstationär und Ambulanz) soll eine effektive Behandlungsversorgung erreicht werden, die bei den Betroffenen die Krankheitseinsicht fördert, die Compliance und Adherence verbessert, das Rückfallrisiko verringert und bei einem Rezidiv eine schnellstmögliche Intervention erlaubt.

#### 4.2.6 Compliance verbessernde Maßnahmen und Compliance-Kontrolle

Im Allgemeinen bezeichnet der Begriff Compliance ein kooperatives Verhalten im Rahmen der Therapie („Therapietreue“). Die WHO (92) definiert fünf Faktoren, die auf die Compliance eines Patienten einwirken können:

- 1) sozio-ökonomische Faktoren,
- 2) patientenabhängige Faktoren,
- 3) krankheitsbedingte Faktoren,
- 4) therapiebedingte Faktoren,
- 5) Gesundheitssystem- und therapeutenabhängige Faktoren.

Zu einer effektiven Therapie gehört die Ausführungsqualität (engl. quality of execution), die angibt, wie exakt sich der Patient an bestimmte Behandlungsvorgaben hält (93), und die Persistenz. Mit der Persistenz wird der Zeitraum zwischen der ersten Einnahme eines Medikamentes und dem Abbruch der fortlaufenden Einnahme nach einer ärztlichen Verordnung beschrieben. Um die Therapietreue oder eine mangelnde Compliance zumindest ansatzweise erfassen zu können, unterscheidet man zwischen direkten und indirekten Methoden der Compliance-Messung. Als direkte Methode gilt die Messung der Plasmakonzentration eines Medikamentes (therapeutisches Drug-Monitoring). Den indirekten Methoden können Tablettenzählen (engl. pill counting), Patiententagebücher, Patientengespräche, Medikationsprofil und elektronische Beobachtungssysteme (wie z.B. ein Medication Event Monitoring System [MEMS], also ein integrierter Mikrochip an einer Medikamentenbox) zugerechnet werden. Diese Methoden sind jedoch störanfällig und erlauben, je nach Verfahren, unterschiedliche Manipulationsmöglichkeiten durch die Patienten. Für die Verbesserung der Compliance sind im Behandlungsverlauf daher unterschiedliche Maßnahmen aufeinander abzustimmen.

Schon während der vollstationären Behandlung in der Friedrich von Bodelschwing-Klinik findet eine spezifische Psychoedukation auch im Hinblick auf die Psychopharmakotherapie statt, die dann in der Tagesklinik fortgeführt wird. Zu einer positiven Verhaltensbeeinflussung gehört auch das „Cue-dosing“, bei dem die Medikamenteneinnahme mit einer Routinehandlung verknüpft wird.

Der Einsatz von Dosierspendern ist eine Compliance sichernde Maßnahme (63). Vor allem in der Tagesklinik wird deswegen ein sogenanntes Medikamententraining durchgeführt und der Gebrauch von Dosierspendern vermittelt und kontrolliert. Unter Anwesenheit von geschultem Personal stellt jeder Patient seine laufende Medikation der kommenden Woche damit zusammen. Die Dosierspender werden schließlich täglich vom behandelnden Personal ausgeteilt. Dieses Vorgehen erlaubt es dem Personal, wenn auch eingeschränkt, die regelmäßige Einnahme zu kontrollieren (pill counting).

In der gesamten Behandlungszeit findet ein regelmäßiges Drug-Monitoring statt. Die Serumspiegelmessungen der voll- und teilstationären Patienten werden regelmäßig (zweiwöchentlich) durchgeführt. Die Ergebnisse werden darüber hinaus sowie im Hinblick auf die jeweilige Behandlungsrelevanz mit jedem Patienten besprochen. Die Ergebnisse fließen in die anschließende Behandlung in der PIA ein, was somit eine Behandlungskontinuität gewährleistet.

Für die vorliegende Untersuchung wurden bei den FES-Patienten, aber auch bei der Vergleichsgruppe regelmäßige Serumspiegelkontrollen zur Compliance-Kontrolle durchgeführt und in die Auswertung der Studie berücksichtigt. So wurde dokumentiert, ob die gemessenen Konzentrationen der Antipsychotika im jeweiligen Referenzbereich lagen. Bei den Patienten der Ambulanz ist von einer monatlichen Messung auszugehen. Bei einigen Patienten, die schon früh von einem niedergelassenen Psychiater oder Nervenarzt weiterbehandelt wurden, wurde in Absprache mit dem jeweiligen Behandler zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung in der PIA eine Serumspiegelmessung durchgeführt und das Ergebnis dem Patienten und seinem Arzt mitgeteilt.

#### 4.2.7 Parameter der Untersuchung

Folgende soziodemographische Parameter der Patienten der FES- und Vergleichsgruppe wurden erhoben:

- 1) Alter,
- 2) Geschlecht ,
- 3) Anzahl der Bildungsjahre,
- 4) Schulabschluss.

Den Hauptteil der Untersuchung bildeten die NPU anhand der ausgewählten Testverfahren und die PANSS-Erhebung.

Ferner wurden Outcome-Verlaufskategorien erfasst. Als Parameter dienten:

- a) das allgemeine Funktionsniveau über eine GAF-Bestimmung,
- b) die Anzahl der Rezidive; erfasst als Verschlechterung der Psychopathologie (PANSS) im Zeitverlauf, entweder während einer erneuten stationären Aufnahme oder im Rahmen der ambulanten PIA-Behandlung,
- c) das Compliance-Rating: Bei zahlreichen Patienten, bei denen keine eigenen Daten vorhanden waren, wurde auf eine Fremdeinschätzung durch niedergelassene Psychiater und Nervenärzte zurückgegriffen.

Die Daten sollten während der Untersuchung zu drei Zeitpunkten erhoben werden:

- 1) T0: Unmittelbar nach der stationären Aufnahme, verbunden mit der Akuität der Symptomatik;
- 2) T1: unmittelbar vor der Entlassung, verbunden mit der Entaktualisierung;
- 3) T2: Nachuntersuchung in dem Zweijahres-Zeitfenster.

#### 4.2.8 Darstellung der Stichprobe – Statistische Auswertung

Zur Darstellung der Stichproben wurden für die soziodemographischen Parameter Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen berechnet. Für die Darstellung nominaler und ordinaler Parameter wurden Kreuztabellen angelegt, dies galt auch für klinische und Outcome-Parameter. Um die Mittelwerte der FES- und der Vergleichsgruppe zu den drei unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten (T0, T1, T2)



miteinander vergleichen zu können, wurde für die Längsschnittdaten der t-Test für gepaarte Stichproben eingesetzt. Eine graphische Darstellung erfolgte mit Hilfe von Box-Plots. Gruppenunterschiede wurden anhand von t-Tests für unabhängige Stichproben überprüft. Um signifikante Zusammenhänge zwischen klinischen und Outcome-Parametern darzustellen, wurde der Pearson'sche Korrelationskoeffizient (bivariat) berechnet und eine Signifikanztestung durchgeführt.

Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0.05$  festgelegt. Nicht signifikante Effekte werden im Text des Ergebnisteils nicht gesondert hervorgehoben. Zur statistischen Datenverarbeitung wurde SPSS 17 für Windows verwendet.

### **4.3 Ethik**

Unweigerlich werden bei einer Studie mit an Schizophrenie erkrankten Patienten ethische Fragen aufgeworfen. Diese betreffen die Einsichts- und vor allem Einwilligungsfähigkeit, aber auch Risiken und gegebenenfalls Nachteile, die sich aus einer „Studienteilnahme“ ergeben. Bei der vorliegenden Analyse stellen alle NPU-, die PANSS- und GAF-Erhebungen und das Erfassen soziodemographischer Daten bei den 47 Ersterkrankten eine reguläre ärztlich-klinische Leistung dar, die im Rahmen des Erstdiagnoseprogramms der Klinik durchgeführt werden. Bei den Nachuntersuchungen handelt es sich somit um eine reguläre ambulante (besonders im Rahmen der PIA) ärztlichen Leistung und Versorgung. Durch Rückmeldung an den behandelnden Arzt können die Ergebnisse in die weitere Behandlungsplanung mit einfließen. Nachteilige Effekte für die 29 Patienten der Vergleichsgruppe sind ebenfalls nicht zu erwarten.

Alle Patienten wurden wiederholt über Ablauf, Art der Untersuchung sowie deren zeitlichen Umfang aufgeklärt. Insbesondere wurden die Patienten ausdrücklich darauf hingewiesen, dass sie ohne Angaben von Gründen und ohne Nachteile für sie eine weitere Untersuchung ablehnen können. Aufgrund des Routinecharakters der durchgeführten Maßnahmen im Rahmen der Schizophreniebehandlung, wurde darauf verzichtet, der Ethikkommission einen entsprechenden Antrag zu stellen.

## **5. Ergebnisse**

### **5.1 Darstellung der FES-Gruppe und der Vergleichsgruppe**

#### 5.1.1 Durchgeführte Untersuchungen

Es wurden die Daten von 47 ersterkrankten Patienten, die sich in dem zweijährigen Untersuchungszeitraum befanden, erfasst und ausgewertet. Acht Patienten konnten nicht nachuntersucht werden, da sie sich noch nicht im entsprechenden Zeitfenster der Nachuntersuchung (T2) befanden. Von diesen 39 FES-Patienten wurde bei 35 zum Zeitpunkt T0 (kurz nach der stationären Aufnahme) sowie bei 30 zum Zeitpunkt T1 (unmittelbar vor der Entlassung) der PANSS erhoben (siehe Tabelle 7). Ferner wurden bei allen 47 Ersterkrankten zum Zeitpunkt T1 eine NPU sowie Messungen zur Remission durchgeführt. Zum Zeitpunkt T1 wurden darüber hinaus der GAF (GAF-T1) und der Medikamentenspiegel bestimmt.

Da 17 Patienten weitere Untersuchungen ablehnten oder den Kontakt gänzlich abbrechen (Drop-out), konnte für diese Gruppe zum Zeitpunkt T2 keine Nachuntersuchung erfolgen.

Bei 18 Patienten wurde zum Zeitpunkt T2 die PANSS und die NPU durchgeführt; vier waren nur zu einer erneuten PANSS-Erhebung bereit.

Auch zum Zeitpunkt T2 wurden Daten zur GAF, zum Medikamentenspiegel, zur Compliance und zur Anzahl der Rezidive erfasst und ausgewertet.

Die Vergleichsgruppe setzte sich aus 29 Patienten zusammen, die schon seit mindestens drei Jahren schizophren erkrankt waren. Bei 23 Personen dieser Gruppe wurden zum Zeitpunkt T1 die PANSS und die NPU durchgeführt, bei sechs Patienten wurde nur die PANSS erhoben (siehe Tabelle 7). Zwölf Patienten wurden zum Zeitpunkt T2 neuropsychologisch nachuntersucht.

Insgesamt konnte bei 25 Patienten zum Zeitpunkt T2 die PANSS ausgewertet werden. Lediglich bei vier Patienten konnten keine Daten mehr erhoben werden.

**Tabelle 7: Untersuchte Parameter und Patientenzahlen**

	<b>Zeitpunkt T0</b>	<b>Zeitpunkt T1</b>	<b>Zeitpunkt T2</b>
FES-Gruppe (N = 47; 39 + 8)*	PANSS (N = 35)	PANSS (N = 30) NPU (N = 47) GAF (N = 39) (Teil-)Remission (N = 47) Med.-Spiegel (N = 39)	PANSS (N = 22) NPU (N = 18) GAF (N = 32) Compliance-Rating (N = 32) Med.-Spiegel (N = 21)
Vergleichsgruppe (N = 29)		PANSS (N = 29) NPU (N = 23)  Med.-Spiegel (N = 26)	PANSS (N = 25) NPU (N = 12) Compliance-Rating (N = 29) Med.-Spiegel (N = 12)

\* FES-Gruppe im Zeitfenster (N = 39)

### 5.1.2 Soziobiographische Daten

In Tabelle 8 sind die soziobiographischen Daten der Patienten der FES-Gruppe aufgeführt.

**Tabelle 8: Soziobiographische Daten der Patienten der FES-Gruppe**

Angegeben sind absolute Werte sowie die Anteile in %. Für das Alter und die Bildungsjahre erfolgen die Angaben als Mittelwerte (M) und Standardabweichung (SD).

(Abk.: Abi = Abitur; Hos = Hochschulabschluss; HS = Hauptschulabschluss; RS = Realschulabschluss; m = männlich; w = weiblich)

<b>Sub-Gruppen</b>	<b>Gesamt FES-T1 (N = 47) (39 + 8)</b>	<b>FES-T2 Follow-up (N = 22) (18 + 4)</b>	<b>Drop-out (N = 17)</b>
Geschlecht w/m	17 w (36.17 %) 30 m (63.83 %)	10 w (45.45 %) 12 m (54.55 %)	7 w (41.18 %) 10 m (58.82 %)
Schulabschluss	HS 4 (8.54 %) RS 17 (36.17 %) Abi 20 (42.55 %) Hos 6 (12.76 %)	HS 3 (13.63 %) RS 6 (27.27 %) Abi 9 (40.90 %) Hos 4 (18.18 %)	HS 1 (5.88 %) RS 7 (41.17 %) Abi 7 (41.17 %) Hos 2 (11.76 %)
	M (SD)	M (SD)	M (SD)
Alter (Jahre)	30.02 (10.5)	31.95 (11.35)	28.59 (9.87)
Bildungsjahre	13.19 (2.57)	13.86 (2.85)	12.65 (2.23)

Auffallend war das relativ hohe Alter der Ersterkrankten (M > 30 Jahre) und der recht hohe Bildungsstatus, dargestellt anhand des Schulabschlusses (über 50 % der Patienten hatten Abitur) sowie anhand der Anzahl der Bildungsjahre (M = 13.19 Jahre).

Die Patienten der Follow-up-Gruppe (FES-T2) waren durchschnittlich um etwa zwei Jahre älter (31.95 vs. 30.02 Jahre) als der Durchschnitt aller Ersterkrankten und über drei Jahre älter als der Durchschnitt der Drop-out-Patienten (31.95 vs. 28.59).

Der Mittelwert der Bildungsjahre der FES-T2-Gruppe lag über dem der „Abbrecher-Gruppe“ (13.86 vs. 12.65 Jahre). Das Geschlechterverhältnis war gegenüber der Drop-out-Gruppe bei der Follow-up-Gruppe etwas ausgewogener, trotzdem überwogen, wie in der FES-T1-Gruppe, die männlichen Patienten.

Bei acht der 47 ersterkrankten Patienten – allesamt männlich – konnte die Nachuntersuchung nicht durchgeführt werden, da sie sich noch nicht im entsprechenden Zeitfenster befanden; bei vier der 22 Patienten der Follow-up-Gruppe wurde nur eine PANSS Untersuchung durchgeführt.

Das Durchschnittsalter lag bei diesen acht FES-T1-Patienten bei 27.75 (9.81) Jahren. Der Mittelwert der Bildungsjahre lag bei 12.5 (2.2) Jahren. Drei Patienten hatten einen Realschulabschluss, vier Abitur und ein Patient hatte einen Hochschulabschluss.

In Tabelle 9 sind die soziobiographischen Daten der Patienten der Vergleichsgruppe aufgeführt.

### **Tabelle 9: Soziobiographische Daten der Patienten der Vergleichsgruppe (VG)**

Angegeben sind absolute Werte sowie die Anteile in %. Für das Alter und die Bildungsjahre erfolgen die Angaben als Mittelwerte (M) und Standardabweichung (SD).

(Abk.: Abi = Abitur; Hos = Hochschulabschluss; HS 0 Hauptschulabschluss; RS = Realschulabschluss; m = männlich; w = weiblich)

<b>Sub-Gruppen</b>	<b>Gesamt VG-T1 (N = 29) (23 NPU+ 6)</b>	<b>VG-T2 NPU (N = 12)</b>
Geschlecht w/m	13 w (44.83 %) 16 m (55.17 %)	4 w (33.33 %) 8 m (66.66 %)
Schul- Abschluss	HS 2 (6.89 %) RS 13 (44.82 %) Abi 12 (41.37 %) Hos 2 (6.89 %)	HS 1 (8.33 %) RS 7 (58.33 %) Abi 4 (33.33 %) Hos 0 (0 %)
	M (SD)	M (SD)
Alter (Jahre)	34.62 (10.61)	33.83 (7.71)
Bildungsjahre	12.61 (2.23)	12.25 (2.30)

Das durchschnittliche Alter der Vergleichsgruppe lag erwartungsgemäß über dem der FES-Gruppe (34.62 vs. 30.02 Jahre). Daten zur mittleren Erkrankungsdauer der chronischen Patienten lagen nicht vor. Es überwogen männliche Patienten.

Die Anzahl der Bildungsjahre wiederum lag leicht unter dem der Patienten der FES-Gruppe (12.61 vs. 13.19 Jahre).

### 5.1.3 Darstellung des Behandlungssettings

In den nachfolgenden Tabellen ist das Behandlungssetting der Patienten der FES-Gruppe dargestellt. In Tabelle 10 ist die Verteilung der Patienten auf die verschiedenen „störungsspezifischen“ Stationen der Friedrich von Bodelschwingh-Klinik aufgeführt.

**Tabelle 10: Behandlung der Patienten der FES-Gruppe nach Stationen**

Station	Anzahl der Patienten
Station 1 = gerontopsychiatrische Station	2 (4.25 %)
Station 2 = Schwerpunkt Schizophrenie	34 (72.34 %)
Station 3 = affektive Erkrankung	3 (6.38 %)
Station 4 = Suchterkrankungen	3 (6.38 %)
Tagesklinik	5 (10.63 %)

Über 72 % der Ersterkrankten wurden auf der Schizophrenie-Station 2 behandelt und fast 11 % wurden direkt in die Tagesklinik aufgenommen und hier weiter behandelt.

Tabelle 11 zeigt die Anteile der teil- und poststationären Behandlungen der Patienten der FES-Gruppe.

**Tabelle 11: Teil- und poststationäre Behandlung der Patienten der FES-Gruppe**

Abk.: PIA = Psychiatrische Institutsambulanz; TK = Tagesklinik

	FES-T1 (N = 47)	FES-T2-Follow-up (N = 22)	Drop-out (N = 17)
TK	36	21	8
PIA im Anschluss	17	14	0

Von den 47 FES-T1-Patienten waren 36 im Anschluss an den vollstationären Aufenthalt oder als Direktaufnahme in tagesklinischer Behandlung und 17 Patienten in der PIA. 21 von 22 Follow-up-Patienten wurden in der Tagesklinik behandelt und über die Hälfte dieser Gruppe anschließend in der PIA. Lediglich acht der 17 Drop-out-Patienten waren tagesklinische Patienten und keiner der Patienten besuchte im Anschluss die PIA.

Von den acht Patienten, die für die T2 Nachuntersuchung nicht im Zeitfenster lagen, hatten sieben eine anschließende Behandlung in der Tagesklinik, drei wurden in der PIA weiter behandelt.

27 der 29 Patienten der Vergleichsgruppe wurden im Verlauf ihrer Krankheitsgeschichte auch in der Tagesklinik der Friedrich von Bodelschwingh-Klinik behandelt.

Alle Follow-up-Patienten (N = 12) waren PIA-Patienten und elf Patienten waren früher tagesklinische Patienten.

## 5.2 Klinische Parameter

### 5.2.1 PANSS-Untersuchungen der FES-Gruppe

Die nachfolgende Tabelle 12 zeigt die durchschnittlichen PANSS-Werte der FES-Gruppe zum Zeitpunkt T0 und T1. Dabei werden der PANSS-Pos-Werte und der PANSS-Neg-Werte getrennt untersucht.

**Tabelle 12: PANSS-Pos- und PANSS-Neg-Werte der FES-Patienten zu den Zeitpunkten T0 und T1**

Angegeben sind Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD).

<b>FES (N = 39)</b>	<b>FES-T0 (N = 35)</b>	<b>FES-T1 (N = 30)</b>
	M (SD)	M (SD)
PANSS-Pos	28.29 (5.63)	14.43 (4.49)
PANSS-Neg	25.00 (5.78)	18.13 (3.74)

39 Patienten waren bei der Auswertung der vorliegenden Analyse im Nachuntersuchungszeitfenster. Alle Daten, die in Tabelle 12 eingegangen sind, beziehen sich auf diese FES-Gruppe (N = 39). Kurze Zeit nach der Aufnahme (T0)

wurde die PANSS-Messung bei 35 Patienten durchgeführt, zum Entlassungszeitpunkt erfolgte die Untersuchung bei insgesamt 30 Patienten. Sowohl die PANSS-Pos- als auch die PANSS-Neg-Werte liegen zum Zeitpunkt T1 unter denen des Zeitpunkts T0. Die Schwere der mit der PANSS-Pos abgefragten Symptome hat sich um etwa die Hälfte reduziert (28.29 vs. 14.43). Die PANSS-Neg-Werte haben dagegen etwas weniger deutlich abgenommen (25.00 vs. 18.13).

Tabelle 13 zeigt die Unterschiede der PANSS-Pos- und PANSS-Neg-Werte für den Zeitpunkt T0 in den Subgruppen FES-Follow-up und FES-Drop-out.

**Tabelle 13: Unterschiede der PANSS-Pos- und PANSS-Neg-Werte zwischen den Untergruppen FES-Follow-up und FES-Drop-out zum Zeitpunkt T0 (Aufnahme)**

Angegeben sind Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD).

	<b>Follow-up (N = 22)</b>	<b>Drop-out (N = 17)</b>
	M (SD)	M (SD)
PANSS-Pos	28.59 (5.26)	24.47 (8.23)
PANSS-Neg	25.73 (4.82)	22.24 (6.86)

Die PANSS-Pos- und PANSS-Neg-Werte lagen in der Follow-up-Gruppe verglichen mit denen der Drop-out Gruppe höher (PANSS-Pos: 28.59 vs. 24.47; PANSS-Neg: 25.73 vs. 22.24). Die Patienten der Follow-up-Gruppe stellten sich vom klinischen Bild bei Aufnahme (T0) mit einer stärker ausgeprägten Symptomatik dar. Wie die folgende Tabelle 14 zeigt, näherten sich beide Gruppen zum Entlassungszeitpunkt an (PANSS-Pos: 14.45 vs. 14.46; PANSS-Neg: 18.68 vs. 17.61).

**Tabelle 14: Unterschiede der PANSS-Pos- und PANSS-Neg-Werte zwischen den Untergruppen FES-Follow-up und FES-Drop-out zum Zeitpunkt T1 (Entlassung)**

Angegeben sind Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD).

	<b>Follow-up (N = 22)</b>	<b>Drop-out (N = 17)</b>
	M (SD)	M (SD)
PANSS-Pos	14.45 (3.53)	14.46 (4.05)
PANSS-Neg	18.68 (4.32)	17.61 (2.84)

Die PANSS-Pos- und PANSS-Neg-Werte der FES-Gruppe zum Zeitpunkt T2 sind in Tabelle 15 dargestellt.

**Tabelle 15: PANSS-Pos- und PANSS-Neg-Werte der FES-Gruppe zum Zeitpunkt T2 (Nachuntersuchung)**

Angegeben sind Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD).

	<b>Follow-up T2 (N = 22)</b>
	M (SD)
PANSS-Pos	12.91 (4.63)
PANSS-Neg	16.41 (5.96)

In der Nachuntersuchung zeigte sich ein weiterer Rückgang der PANSS-Werte, diese fortschreitende Verbesserung war besonders bei den PANSS-Neg-Werten deutlich.

Um die Mittelwerte der Follow-up-Gruppe zu den drei unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten (T0, T1, T2) vergleichen zu können, wurde für die Längsschnittdaten der t-Test für gepaarte Stichproben eingesetzt (siehe Tabelle 16).



**Tabelle 16: T-Test für gepaarte Stichproben der PANSS-Pos- und PANSS-Neg-Werte der FES-Follow-up-Gruppe zu den Zeitpunkten T0, T1, T2**

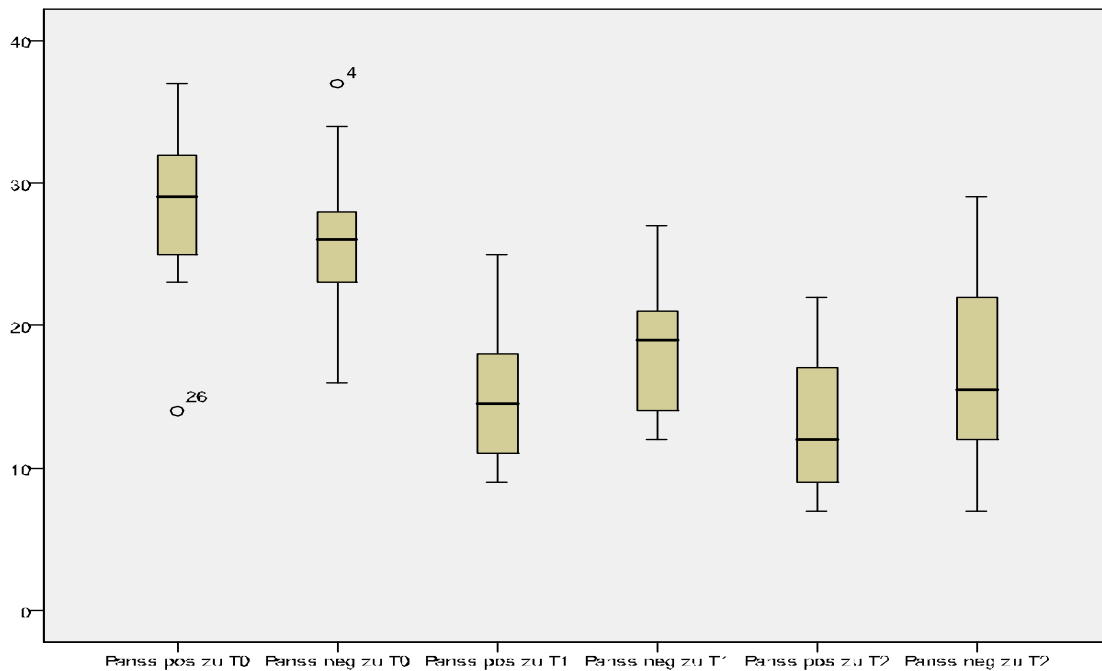
Abk.: Df = Degree of Freedom; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung; T = T-Wert

	Gepaarte Differenzen					T	df	Signifikanz
	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwerts	95 % Konfidenzintervall der Differenz				
				Untere	Obere			
PANSS-Pos-T0/ PANSS-Pos-T1	14.148	5.985	1.152	11.780	16.516	12.283	26	.000 **
PANSS-Neg-T0/ PANSS-Neg-T1	7.051	5.931	1.141	4.765	9.457	6.230	26	.000 **
PANSS-Pos-T1/ PANSS-Pos-T2	1.545	3.674	.783	-.083	3.174	1.973	21	.062
PANSS-Neg-T1/ PANSS-Neg-T2	2.273	3.930	.838	.530	4.015	2.712	21	.013 *

\*\*p<0.01; \*p<0.05

Die PANSS-Pos- und PANSS-Neg-Werte veränderten sich statistisch signifikant zwischen den Zeitpunkten T0 und T1. Diese Entwicklung spiegelte den Rückgang der klinischen Symptomatik während des stationären Aufenthaltes wider. Bei der Nachuntersuchung zum Zeitpunkt T2, die im Durchschnitt nach 18.1 Monaten erfolgte, waren nur die PANSS-Neg-Werte weiter signifikant zurückgegangen.

Die nachfolgende Graphik stellt noch einmal die PANSS-Pos- und PANSS-Neg-Werte der FES-Follow-up-Gruppe zu den Zeitpunkten T0, T1 und T2 dar (siehe Abbildung 1).



**Abb. 1: PANSS-Pos- und PANSS-Neg-Werte der FES-Follow-up-Gruppe zu den Zeitpunkten T0, T1 und T2**

Box-Plot-Darstellung: Der schwarze Balken in den Boxen gibt den Median an. Die Boxen selber umfassen den Interquartilabstand. Die Länge des Whiskers beträgt das 1.5-Fache des Interquartilabstandes. Ausreißer sind mit Kreisen dargestellt.

Auch hier wird der rapide Abfall der PANSS-Pos- und PANSS-Neg-Werte von T0 nach T1 deutlich. Im weiteren Untersuchungsverlauf (von T1 nach T2) konnte nur noch der PANSS-Neg weiter gesenkt werden. Die PANSS-Pos-Werte unterschieden sich dagegen zu den Zeitpunkten T1 und T2 kaum voneinander.

### 5.2.2 PANSS-Untersuchungen der Vergleichsgruppe

Die nachfolgende Tabelle 17 zeigt die durchschnittlichen PANSS-Werte, die die Patienten der Vergleichsgruppe zum Zeitpunkt T1 und T2 erreichten. Dabei werden die PANSS-Pos- und die PANSS-Neg-Werte getrennt untersucht.

**Tabelle 17: PANSS-Pos- und PANSS-Neg-Werte der Patienten der Vergleichsgruppe (VG) zum Zeitpunkt T1 und T2**

Angegeben sind Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD).

	<b>VG-T1 (N = 29)</b>	<b>VG-T2 (N = 25)</b>
	M (SD)	M (SD)
PANSS-Pos	13.05 (4.08)	13.24 (4.02)
PANSS-Neg	15.60 (3.44)	17.88 (4.29)

Zwischen T1 und T2 liegen im Durchschnitt 16.8 Monate. Besonders die PANSS-Pos-Werte befanden sich schon zum Zeitpunkt T1 auf einem recht niedrigen Niveau (13.05) und blieben im Verlauf stabil (T2: 13.24). Abweichend davon stiegen die PANSS-Neg-Werte im Untersuchungszeitraum an (von 15.60 zum Zeitpunkt T1 auf 17.88 zum Zeitpunkt T2).

Um die Mittelwerte der Vergleichsgruppe zu den beiden Untersuchungszeitpunkten (T1, T2) vergleichen zu können, wurde für die Längsschnittdaten der t-Test für gepaarte Stichproben eingesetzt (siehe Tabelle 18).

**Tabelle 18: T-Test für gepaarte Stichproben der PANSS-Pos- und PANSS-Neg-Werte der Vergleichsgruppen zu den Zeitpunkten T1 und T2**

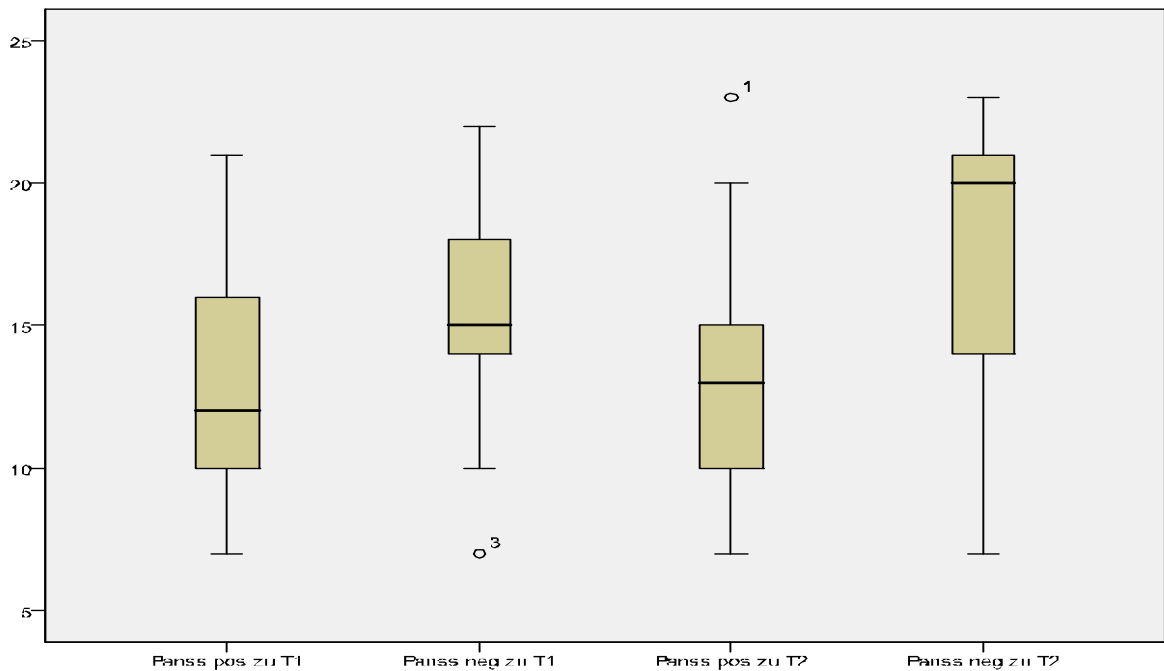
Abk.: Df = Degree of Freedom; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung; T = T-Wert

	Gepaarte Differenzen					T	df	Signifikanz
	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz				
				Untere	Obere			
PANSS-Pos-T1/ PANSS-Pos-T2	-.200	2.843	.569	-1.374	.974	-.352	24	.728
PANSS-Neg-T1/ PANSS-Neg-T2	-2.280	2.731	.546	-3.407	-1.153	-4.174	24	.000 **

\*\*p<0.01

Aus der Tabelle wird deutlich, dass sich der PANSS-Neg-Wert von T1 nach T2 signifikant erhöhte.

Die nachfolgende Graphik stellt noch einmal die PANSS-Pos- und PANSS-Neg-Werte der Vergleichsgruppe zu den Zeitpunkten T1 und T2 dar (siehe Abbildung 2).



**Abb. 2: PANSS-Pos- und PANSS-Neg-Werte der Vergleichsgruppe zu den Zeitpunkten T1 und T2**

Box-Plot-Darstellung: Der schwarze Balken in den Boxen gibt den Median an. Die Boxen selber umfassen den Interquartilabstand. Die Länge des Whiskers beträgt das 1,5-Fache des Interquartilabstandes. Ausreißer sind mit Kreisen dargestellt.

Auch aus der Darstellung im Box-Plot wird ersichtlich, dass der PANSS-Neg-Wert vom Zeitpunkt T1 nach T2 deutlich ansteigt.

### 5.2.3 Neuropsychologische Untersuchungen (NPU)

Bei den 47 Patienten der FES-Gruppe wurde während ihres Klinikaufenthaltes eine NPU durchgeführt. Da acht Patienten die Zeitkriterien der Nachuntersuchung noch nicht erfüllen konnten, beziehen sich sämtliche Untersuchungsdaten und Verfahren auf die 39 Patienten des FES-T1 und FES-T2-Kollektivs. Nachfolgend werden in Tabelle 19 zur besseren Veranschaulichung die Testergebnisse aller 47 Patienten gemeinsam mit den entsprechenden Normwerten dargestellt.

**Tabelle 19: Neuropsychologische Untersuchungsergebnisse (NPU) der gesamten FES-Gruppe (N = 47) zum Zeitpunkt T1**

In der rechten Spalte sind die zum Teil altersnormierten Normwerte (Mittelwerte [M] und Standardabweichungen [SD]) eingetragen.

Abk.: BZT = Buchstaben-Zahlen-Test; IQ = Intelligenzquotient, MWT = Mehrfachwahl-Wortschatz-Test; RBMT = Rivermead Behavioural Memory Test; RWT: Regensburger-Wortflüssigkeitstest; SDW = Z-Wert; TMT = Trailmaking-Test; WMS-III = Wechsler Memory Scale Version III

	<b>Total-FES-T1 (N = 47)</b>	<b>Normen für Altersgruppe</b>
	M (SD)	M (SD)
MWT-B	103.26 (8.06)	M=100 (15) = IQ-Wert
RWT Buchstaben (Anzahl pro 2 Minuten)	21.07 (6.14)	25 (6) = Wortanzahl
RWT kategorial (Anzahl pro 2 Minuten)	29.87 (8.24)	40 (8) = Wortanzahl
TMT-A (sec) TMT-A (SDW)	31.09 (10.35) -0.22 (1.03)	30.2 (10.4) = Sekunden
TMT-B (sec) TMT B (SDW)	77.00 (29.00) -0.80 (1.50)	64.0 (23.4) = Sekunden
BZT (IQ)	93.04 (14.51)	M=100 (15) = IQ-Wert
Zahlenspanne rückwärts	6.76 (2.27)	26-34 Jahre: 6.5 (1.6) 35-44Jahre. 7 (2.1) = (Zahlenreihe/Ziffern)
RBMT 1/Story A	9.07 (3.50)	9.76 (3.96) = Wort-Punktanzahl
RBMT 2/Story B	10.00 (3.70)	9.76 (3.96) = Wort-Punktanzahl
WMS-III (Wortpaare)	19.62 (2.96)	26-34 Jahre: 21.0 (2.4) 35-44 Jahre: 20.9 (2.3) = Richtige Wortanzahl

Die Patienten der FES-Gruppe schnitten bei der kategorialen Wortflüssigkeit unterdurchschnittlich ab. Das Resultat entspricht in etwa einem Prozentrang von 13.

Im TMT-A erzielten die Patienten der FES-Gruppe verglichen mit den Normwerten nur unerheblich niedrigere Ergebnisse, was eine geringfügige Verlangsamung ihrer kognitiven Geschwindigkeit widerspiegelte. Im unteren Normbereich mit fast einer Standardabweichung lagen der TMT-B (geteilte Aufmerksamkeit) und der BZT-IQ.

Die Testergebnisse des MWT-B, der Zahlenspanne, der WMS-III (Wortpaare) und des RBMT-Subtest (Story A leicht unterhalb des Mittelwertes) waren unauffällig.

Tabelle 20 zeigt die NPU der verschiedenen Subgruppen zum Untersuchungszeitpunkt T1.

**Tabelle 20: Neuropsychologische Untersuchungsergebnisse (NPU) der verschiedenen Untersuchungsgruppen zum Zeitpunkt T1**

Angegeben sind die Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD).

Abk.: BZT = Buchstaben-Zahlen-Test; IQ = Intelligenzquotient, MWT = Mehrfachwahl-Wortschatz-Test; RBMT = Rivermead Behavioural Memory Test; RWT: Regensburger-Wortflüssigkeitstest; SDW = Z-Wert; TMT = Trailmaking-Test; WMS-III = Wechsler Memory Scale Version III

	<b>FES-T1 (N = 39)</b>	<b>Follow-up (N = 18)</b>	<b>Drop-out (N = 17+4)</b>	<b>VG-T1 (N = 23)</b>
	M (SD)	M (SD)	M(SD)	M (SD)
MWT-B	102.94 (8.30)	104.82 (9.12)	101.57 (7.82)	99.12 (5.50)
RWT Buchstaben Anzahl pro 2 Min.	21.63 (5.34)	21.86 (4.88)	21.47 (5.56)	21.55 (5.93)
RWT kategorial Anzahl pro 2 Min	29.84 (8.71)	29.67 (7.38)	29.28 (10.50)	32.59 (6.65)
TMT A sec	31.48 (10.47)	32.09 (8.65)	31.00 (11.96)	29.95 (9.50)
TMT A SDW	-0.25 (1.04)	-0.24 (0.83)	-0.27 (1.23)	-0.08 (0.97)
TMT B sec	78.21 (30.22)	82.59 (34.25)	75.28 (25.63)	78.59 (25.08)
TMT B SDW	-0.82 (1.53)	-0.98 (1.61)	-0.85(1.44)	-1.01 (1.56)
BZT-IQ	93.29 (13.86)	94.05 (15.38)	93.5 (12.47)	91.14 (13.36)
Zahlenspanne rückwärts	6.79 (2.29)	6.84 (2.75)	6.68(1.73)	7.05 (2.03)
RBMT 1	8.51 (3.69)	9.00 (3.03)	8.35 (3.71)	8.07 (2.64)
RBMT 2	9.52 (3.58)	8.93 (3.88)	10.15(3.3)	8.55 (3.13)
WMS-III(Wortpaare)	19.72 (2.93)	19.05 (3.47)	20.03 (2.31)	19.72 (3.02)

Die vier Patienten, die zum Zeitpunkt T2 eine NPU-Verlaufsuntersuchung ablehnten, deren PANSS-Score aber erhoben werden konnte, werden hier in der Drop-out-Gruppe geführt. In der rechten Spalte sind die Werte der Vergleichsgruppe zum Zeitpunkt T1 dargestellt.

Bei den FES-Patienten konnten keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Subgruppen gefunden werden. Im TMT-B schnitt die Follow-up-Gruppe (SD = -0.98) gegenüber der Drop-out-Gruppe (SD = -0.85) geringfügig schlechter ab. Keine Unterschiede fanden sich in der Wortflüssigkeit, TMT-A und Zahlenspanne rückwärts. Bei recht niedrigen BZT-IQ-Werten beider Untergruppen hatten die Patienten der Follow-up-Gruppe leicht höhere Werte, Gleiches galt für den MWT-B-Wert. Hinsichtlich der Story A des RBMT (Geschichtenerzählen) schnitten die Patienten der Follow-up-

Gruppe besser ab. Dieses Verhältnis kehrte sich bei Story B um, hier waren die Patienten der Drop-out-Gruppe leistungsstärker. In Bezug auf die verbale Paarerkenung gab es ebenfalls geringfügig bessere Ergebnisse für die Patienten der Drop-out-Gruppe.

Bei den Patienten der Vergleichsgruppe war der TMT-A weniger verlangsamt als bei den Patienten der FES-Subgruppen und ergab somit ein besseres Testresultat. Die MWT-B- und BZT-IQ-Werte lagen dagegen bei den Patienten der Vergleichsgruppe im Vergleich zur FES-Gruppe niedriger. Bis auf die Ergebnisse zum Test der Wortflüssigkeit (kategorial) waren alle weiteren Testergebnisse bei den Patienten der Vergleichsgruppe geringfügig schlechter als bei denen der FES-Gruppe.

Tabelle 21 listet die Daten der NPU der Follow-up-FES-Subgruppe und der Vergleichsgruppe für die Zeitpunkte T1 und T2 auf.

**Tabelle 21: Neuropsychologische Untersuchungsergebnisse (NPU) der FES-Follow-up-Gruppe (N = 18) und der Vergleichsgruppe (VG; N = 12) zum Zeitpunkt T1 und T2**

Angegeben sind die Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD).

Abk.: BZT = Buchstaben-Zahlen-Test; IQ = Intelligenzquotient, MWT = Mehrfachwahl-Wortschatz-Test; PR = Prozentrang; RBMT = Rivermead Behavioural Memory Test; RWT: Regensburger-Wortflüssigkeitstest; SDW = Z-Wert; TMT = Trailmaking-Test; WMS-III = Wechsler Memory Scale Version III

	<b>Follow-up-T1 (N = 18)</b>	<b>Follow-up-T2 (N = 18)</b>	<b>VG-T1 (N = 12)</b>	<b>VG-T2 (N = 12)</b>
	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)
MWT-B	104.82 (9.12)		97.55 (5.12)	
RWT Buchstaben Anzahl pro 2 Min	21.86 (4.88) ca. PR 28	21.29 (7.54) PR 28	21.33 (5.14) PR 28	*25.25 (7.71) ca. PR 59
RWT kategorial Anzahl pro 2 Min	29.67 (7.38) ca. PR 13	28.50 (6.94) ca. PR 13	33.00 (7.01) ca. PR 25.8	34.25 (8.13) ca. PR 29
TMT-A sec	32.09 (8.65)	31.00(12.94)	28.08 (5.76)	31.58 (8.86)
TMT-A SDW	-0.24 (0.83)	-0.12 (1.16)	0.18 (0.59)	-0.19 (1.00)
TMT-B sec	82.59 (34.25)	83.89 (37.64)	72.83 (23.06)	73.67 (34.09)
TMT-B SDW	-0.98 (1.61)	-1.00 (1.53)	-0.60 (1.30)	-0.46 (1.44)
BZT-IQ	94.05 (15.38)	95.83 (15.07)	92.02 (15.14)	93.33 (15.86)
Zahlenspanne rückwärts	6.84 (2.75)	6.84 (2.75)	7.00 (1.95)	6.67 (2.77)
RBMT 1	9.00 (3.03)	8.18 (3.20)	8.08 (2.87)	6.92 (2.67)
RBMT 2	8.93 (3.88)	6.71 (3.92)	8.04 (2.37)	5.54 (2.53)
WMS-III(Wortpaare)	19.05 (3.47)	18.47 (3.90)	18.25 (3.38)	19.16 (2.91)

\*p < 0.05

Die Auswertung der Längsschnittdaten erfolgte wieder über den t-Test für gepaarte Stichproben. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten T1 und T2 konnten nur für die Vergleichsgruppe bei der Analyse der formallexikalischen Wortflüssigkeit (RWT Buchstaben: 21.33 [5.14] vs. 25.25 [7.71];  $p < 0.05$ ) festgestellt werden. Bis auf diese Ausnahme zeigten sich in beiden Gruppen bei den neuropsychologischen Leistungen keine signifikanten Verlaufseffekte.

#### 5.2.4 Compliance

Die Compliance der Patienten zum Zeitpunkt T2 wurde in voll, teilweise und nicht compliant eingestuft. Insgesamt konnten von 32 Patienten der FES-Gruppe Daten erhoben werden (siehe Tabelle 22). Somit war es möglich, neben den 22 Patienten der Follow-up-Gruppe auch zehn Drop-out-Patienten zu analysieren. 25 Patienten wurden vom Verfasser der vorliegenden Arbeit geratet. Fünf Patienten wurden durch externe Behandler geratet und bei zwei Patienten konnten fremdanamnestische Informationen eingeholt werden.

Von den 29 Patienten der Vergleichsgruppe wurden 25 Patienten direkt vom Autor dieser Studie geratet, einer nach einem telefonischen Kontakt, einer durch Fremdrating der ambulanten Behandler. Zwei Patienten wurden über fremdanamnestische Informationen geratet.

**Tabelle 22: Compliance der Patienten der FES-Gruppe zum Zeitpunkt T2**

Compliance	FES-Gruppe N = 32
Voll	15
Teilweise	11
Nicht	6

14 der 15 als voll compliant eingestuften Patienten entstammen der Gruppe der 22 Follow-up-Patienten. Zehn dieser complianten Patienten hatten wiederum eine anschließende PIA-Behandlung.

In Tabelle 23 ist die Compliance der Vergleichsgruppe dargestellt.



**Tabelle 23: Compliance der Patienten der Vergleichsgruppe (VG) zum Zeitpunkt T2**

Compliance:	VG N = 29
Voll	15
Teilweise	14
Nicht	0

### 5.2.5 Medikamentenspiegel

Die Neuroleptika-Serumspiegel der FES-Gruppe und der Vergleichsgruppe wurden zu den Zeitpunkten T1 und T2 bestimmt und mit den bei korrekter Einnahme zu erwartenden Serumspiegeln (Referenzbereich) verglichen. Tabelle 24 zeigt die Anzahl und Anteile der Patienten, deren Serumspiegel im Referenzbereich lagen.

**Tabelle 24: Anzahl der Patienten der FES- und der Vergleichsgruppe (VG) mit Neuroleptika-Serumspiegel im Referenzbereich zu den Zeitpunkten T1 und T2**

Angegeben sind absolute Werte und Anteile in %.

	FES-T1 (N = 47)	FES-T2 (N = 22)	VG-T1 (N = 29)	VG-T2 (N = 12)
Ref.-Bereich	33 (70.21 %)	17 (77.27 %)	24 (82.75 %)	12 (100 %)
Nicht durchgeführt	8 (17.02 %)	1 (4.54 %)	3 (10.34 %)	0
Kein	6 (12.76%)	4 (18.18 %)	2 ( 6.89 %)	0

Zum Zeitpunkt T2 war der prozentuale Anteil der Patienten mit einem Medikamentenspiegel im Referenzbereich in beiden Gruppen gestiegen. Von den 17 Patienten der FES-T2-Gruppe mit einem Medikamentenspiegel im Referenzbereich wurden 12 (71 %) aus der PIA rekrutiert.

Somit hatten von allen PIA-Patienten der FES-Gruppe (N = 14), die zu diesem Zeitpunkt untersucht wurden, 85.7 % einen ausreichenden Serumspiegel. Alle Patienten der Nachuntersuchungsgruppe der Vergleichsgruppe, die sich zu 100 % aus der PIA rekrutierten, hatten ebenfalls einen im Referenzbereich liegenden Serumspiegel. Auffällig war darüber hinaus, dass auch zum Zeitpunkt T1 in beiden Gruppen bei mindestens 70 % der Patienten entsprechende Referenzwerte erreicht wurden.

## 5.2.6 Global Assessment of Functioning (GAF-T1 und GAF-T2)

Tabelle 25 zeigt die von den Patienten der FES-Gruppe und der Vergleichsgruppe erzielten GAF-Werte zu den Zeitpunkten T1 und T2.

**Tabelle 25: GAF-Rating der FES-Gruppe (Subgruppendarstellung) und der Vergleichsgruppe (VG) zu T1 und T2.**

Angegeben sind Mittelwerte (M) und Standardabweichung (SD).

	GAF-T1		GAF-T2	
	M (SD)		M(SD)	
FES-Gruppe (T1) N = 39	59.8 (14.43)		FES-Gruppe (T2) N = 32	60.4 (14.79)
Follow-up-Gruppe (T1) N = 22	62.1 (17.19)		Follow-up-Gruppe (T2) N = 22	61.6 (16.92)
Drop-out-Gruppe (T1) N = 17	58.9 (7.7)			
VG (T1) N = 29	58.1 (11.14)		VG (T2) N = 29	57.1 (12.05)

Bei 32 FES-Patienten konnten GAF-T2-Werte erhoben werden, alle 22 Patienten der Follow-up-Gruppe sowie drei Patienten der Drop-out-Gruppe wurden vom Verfasser (zudem Behandler von 21 der 22 Follow-up-Patienten) eingeschätzt, sieben Probanden durch externe Behandler.

In der Vergleichsgruppe wurden 26 Patienten vom Autor geratet und drei Patienten durch externe Behandler.

Die GAF-Einschätzung zum Zeitpunkt T2 wurde in der überwiegenden Anzahl der Fälle zwischen 16 und 18 Monaten nach dem GAF-T1 durchgeführt.

Bei sieben Patienten der FES-Gruppe sowie bei einem Teil der Patienten der Vergleichsgruppe erfolgte die Einschätzung erst nach 24 Monaten.

Die GAF-Werte waren über den gesamten Längsschnitt stabil. Das psychosoziale Funktionsniveau war am höchsten bei der Follow-up-Gruppe und am niedrigsten in der Vergleichsgruppe. Letztere hatte auch zwischen T1 und T2 einen größeren Rückgang der Punkte im GAF-Rating zu verzeichnen. Insgesamt waren jedoch die Unterschiede im Längsschnitt-Vergleich und zwischen den Gruppen gering.

### 5.2.7 Remission in der FES-Gruppe zum Zeitpunkt T1

Der Anteil der Patienten der FES-Gruppe mit Voll- und Teilremissionen zum Zeitpunkt der Entlassung (T1) ist in Tabelle 26 dargestellt.

**Tabelle 26: Grad der Remission bei den Patienten der FES-Gruppe, N = 47**

Angegeben sind absolute Zahlen und Anteile in %

	Häufigkeit	Prozente
Komplette Remission	12	25.5
Teilremission der Positivsymptomatik	3	6.4
Teilremission der Negativsymptomatik	9	19.1
Teilremission (Positiv-u. Negativsymptomatik)	23	48.9
Keine Besserung	0	0.0
<b>Gesamt</b>	<b>47</b>	<b>100</b>

Zwölf Patienten (25.5 %) zeigten zum Entlassungszeitpunkt eine Vollremission. Bei knapp der Hälfte der Patienten (48.9 %) war eine Teilremission sowohl der Positiv- als auch der Negativsymptomatik zu verzeichnen. Bei drei Patienten verbesserte sich nur die Positivsymptomatik, bei neun Patienten nur die Negativsymptomatik.

### 5.2.8 Anzahl der Rezidive in der FES-Gruppe und in der Vergleichsgruppe

Tabelle 27 zeigt die Zahl der Rezidive in der FES-Gruppe zum Zeitpunkt T2.

**Tabelle 27: Anzahl der Rezidive der Patienten der FES-Gruppe zum Zeitpunkt T2 (N = 22)**

Angegeben sind absolute Zahlen und Anteile in %.

Rezidivanzahl	Rezidivrate	Davon Absetzrezidive
0	9 (40.9 %)	
1	9 (40.9 %)	7 (77,8 %)
2	4 (18.2%)	4 (100 %)
3	0	

41 % der FES-Patienten blieben innerhalb des zweijährigen Beobachtungszeitraumes ohne Rezidiv. Die auftretenden Rezidive dieser Gruppe waren überwiegend Absetzrezidive, das heißt, die Medikation wurde ohne ärztliche Absprache beendet.

Bei den 14 in der PIA behandelten Ersterkrankten traten keine Absetzrezidive auf. Entweder waren diese Patienten rezidivfrei oder sie hatten ein Rezidiv – trotz ausreichender medikamentöser Compliance.

Bei der Drop-out-Untergruppe ließen sich keine Angaben erheben.

Tabelle 28 zeigt die Zahl der Rezidive in der Vergleichsgruppe, die zum Zeitpunkt T2 detektiert wurden.

**Tabelle 28: Anzahl der Rezidive der Patienten der Vergleichsgruppe innerhalb von zwei Jahren (N = 29)**

Angegeben sind absolute Zahlen und Anteile in %.

Rezidivanzahl	Rezidivrate	Davon Absetzrezidive:
0	6 (20.7 %)	
1	14 (48.3 %)	2 (14,3 %)
2	5 (17.2 %)	3 (60 %)
3	4 (13.8 %)	1 (25 %)
4	0	

Im Vergleich zur FES-Gruppe waren deutlich weniger Patienten der Vergleichsgruppe rezidivfrei (41 % vs. 21 %); die Rezidivanzahl war erhöht. Dieses Ergebnis steht offensichtlich in Zusammenhang mit dem chronifizierten Erkrankungsverlauf der Probanden. Insgesamt traten aber weniger Absetzrezidive auf.

Die Absetzrezidivrate war bei den zwölf Patienten der Vergleichsgruppe zum Zeitpunkt T2 am niedrigsten (siehe Tabelle 29).

**Tabelle 29: Rezidive der Patienten der Vergleichsgruppe bei der Nachuntersuchung zum Zeitpunkt T2 (N = 12)**

Angegeben sind absolute Zahlen und Anteile in %.

Rezidivanzahl	Rezidivrate	Davon Absetzrezidive:
0	2 (16.7 %)	
1	7 (58.3 %)	0
2	1 (8.3 %)	1 (100%)
3	2 (16.7 %)	0
4	0	

**5.3 Korrelationen zwischen klinischen und neuropsychologischen Parametern**

**5.3.1 Korrelation zwischen PANSS-T0 und NPU-T1 in der FES-Gruppe**

Mit der Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson (bivariat) und der Signifikanztestung wurde untersucht, inwieweit ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Psychopathologie der FES-Patienten bei der Aufnahme (T0), gemessen an der PANSS (PANSS-Neg und PANSS-Pos), und der NPU dieser Patienten zum Zeitpunkt der Entlassung (T1) bestand (siehe Tabelle 30).

**Tabelle 30: Korrelation zwischen PANSS-T0 und NPU-T1 in der FES-Gruppe**

		<b>PANSS pos,T0</b>	<b>PANSS Neg,T0</b>
RWT Buchstaben (Anzahl pro 2 Minuten)	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) N	.095 .594 34	-.284 .104 34
RWT kategorial (Anzahl pro 2 Minuten)	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) N	-.335 .053 34	-.367* .033 34
TMT-A (sec)	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) N	.025 .886 35	.315 .065 35
TMT-B (sec)	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) N	.119 .497 35	.375* .026 35
Zahlenspanne vorwärts	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) N	-.035 .853 30	.006 .973 30
Zahlenspanne rückwärts	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) N	-.059 .758 30	-.117 .540 30
BZT	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) N	-.120 .500 34	-.396* .021 34
RBMT 1	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) N	-.099 .585 33	-.210 .240 33
RBMT 2	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) N	-.195 .277 33	-.257 .149 33
WMS-III (Wortpaare)	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) N	-.013 .941 33	-.066 .716 33

\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0.05 (2-seitig) signifikant

Die Untersuchungsergebnisse können dahingehend interpretiert werden, dass ein hoher PANSS-Neg-Wert zum Aufnahmezeitpunkt im weiteren Verlauf der Erkrankung zu signifikant schlechteren Ergebnissen im TMT-B, BZT und bei der Testung der kategorialen Wortflüssigkeit führte.

### 5.3.2 Korrelation zwischen NPU-T1 und dem GAF-T2 bzw. der Compliance-Einschätzung (T2) in der FES-Gruppe

Tabelle 31 zeigt die Korrelationsanalyse der verschiedenen durchgeführten Subtests im Rahmen der NPU-T1 mit dem psychosozialen Funktionsniveau (GAF), und der Compliance-Einschätzung bei den Patienten der FES-Gruppe zum Zeitpunkt T2.

Die Testung der Wortflüssigkeit beinhaltete die formallexikalische (RWT-Buchstaben) und die semantisch-kategorielle (RWT-kategorial) Wortflüssigkeit des RWT. Die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit wurde zusammengefasst über den TMT (TMT-A und TMT-B) gemessen. Das Arbeitsgedächtnis wurde über den Untertest Zahlennachsprechen (Zahlenspanne: vorwärts und rückwärts) des HAWIE erfasst. Der RBMT wurde mit seinen Untertests (Story A und B) zur Erfassung des episodischen Gedächtnisses angewandt.

**Tabelle 31: Korrelation zwischen NPU-T1 und GAF-T2/Compliance-T2 in der FES-Gruppe**

Korrelationen			
		Compliance-Einschätzung T2	GAF-T2
Wortflüssigkeit	Korrelation nach Pearson	0.181	0.153
	Signifikanz (2-seitig)	0.330	0.410
	N	31	31
Informationsverarbeitungs-Geschwindigkeit	Korrelation nach Pearson	-0.318	-0.181
	Signifikanz (2-seitig)	0.076	0.321
	N	32	32
Arbeitsgedächtnis	Korrelation nach Pearson	0.395 (*)	0.087
	Signifikanz (2-seitig)	0.037	0.661
	N	28	28
Episodisches Gedächtnis	Korrelation nach Pearson	0.259	0.380 (*)
	Signifikanz (2-seitig)	0.166	0.038
	N	30	30

\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Die Testergebnisse zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem RBMT-Untertest und einem GAF-Outcome nach zwei Jahren.

Das bedeutet, dass die Patienten, die zum Zeitpunkt T1 gute Gedächtnisleistungen beim Geschichtennacherzählen erbrachten, nach zwei Jahren auch ein höheres psychosoziales Funktionsniveau besaßen.

Die Compliance zum Zeitpunkt T2 korrelierte signifikant mit der Testung des Arbeitsgedächtnisses (Zahlenspanne vorwärts und rückwärts) zum Zeitpunkt T1. Die Compliance der Patienten mit guten Arbeitsgedächtnisleistungen zum Entlassungszeitpunkt wurde nach zwei Jahren höher eingeschätzt als die der Patienten mit schlechteren Arbeitsgedächtnisergebnissen.

### 5.3.3 NPU-T1-Ergebnisse der Patienten mit Remission bzw. Teilremission zum Zeitpunkt T1

Zum Entlassungszeitpunkt wurden die NPU-Ergebnisse der Patienten mit einer vollständigen Remission (N = 12) mit denen der Patienten verglichen, die lediglich eine Teilremission zeigten (N = 35; siehe Tabelle 32).

**Tabelle 32: NPU-Ergebnisse der FES-Patienten mit einer vollständigen Remission (N = 12) und Teilremission (N = 35) zum Zeitpunkt T1**

Angegeben sind Mittelwerte, Standardabweichung und Standardfehler des Mittelwertes. Vollremission = 1; Teilremission = .00

	Remission 0=Teil 1=Voll	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
MWT-B	.00	35	102.8		1.5
	1.00	12	104.7	8.7	1.7
Alter				6.0	
	.00	35	29.9		1.9
	1.00	12	30.5	11.2	2.5
RWT Buchstaben Anzahl Worte (2 min.)				8.5	
	.00	34	20.2		.9
	1.00	12	23.4	5.5	2.2
				7.5	



	Remission 0=Voll 1=Teil	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
RWT kategorial Anzahl Worte (2min.)	.00	34	29.5	8.3	1.4
	1.00	12	30.9	8.3	2.4
TMT-A (sec)	.00	35	32.3	10.8	1.8
	1.00	12	27.7	8.4	2.4
TMT-B (sec)	.00	35	80.5	27.9	4.7
	1.00	12	65.0	29.7	8.6
Zahlenspanne vorwärts	.00	32	8.4	2.1	.4
	1.00	10	8.0	2.3	.7
Zahlenspanne rückwärts	.00	32	6.7	2.1	.4
	1.00	10	7.1	2.8	.9
BZT Anzahl der Richtigen	.00	34	9.9	2.9	.5
	1.00	12	11.0	1.9	.6
RBMT 1/ *** Story A	.00	33	8.2	3.5	.6
	1.00	12	11.3	2.3	.7
RBMT 1/ Story B	.00	33	9.6	3.4	.6
	1.00	12	11.1	4.3	1.2
WMS-III (Wortpaare): Anzahl Richtige	.00	34	19.5	3.0	.5
	1.00	9	20.2	2.6	.9

Story A :\*\*\*p<0.005

FES-Patienten, die zum Zeitpunkt T1 eine komplette Remission zeigten, hatten signifikant bessere Gedächtnisleistungen im Geschichtennacherzählen (RBMT-Untertest-Story A) als diejenigen Patienten mit einer Teilremission.

### 5.3.4 Korrelation zwischen PANSS-T1 und den Zweijahres-Outcome-Parametern: Medikamentenspiegel, Rezidive und GAF der FES-Gruppe

Tabelle 33 zeigt die Korrelationsanalyse der verschiedenen PANSS-pos- und PANSS-neg-Messungen zum Zeitpunkt T1 mit der Anzahl der Rezidive, dem Medikamentenspiegel, gemessen über das Erreichen des jeweiligen Referenzbereiches und dem psychosozialen Funktionsniveau (GAF) zum Zeitpunkt T2 der FES-Gruppe.

**Tabelle 33: Korrelation zwischen PANSS-T1 und Rezidivanzahl, Medikamentenspiegel, GAF zu T2**

FES-Gruppe		Rezidiv in 2 Jahren	Medikamentenspiegel zu T2	GAF zu T2
PANSS-Pos-T1	Korrelation nach Pearson		-.059	-.467**
	Signifikanz (2-seitig)	.960	.751	.008
	Quadratsummen und Kreuzprodukte	-4.032	-23.161	-84.355
	Kovarianz	-.134	-.772	-2.812
	N	30	30	30
PANSS-Neg-T1	Korrelation nach Pearson	-.137	-.194	-.549**
	Signifikanz (2-seitig)	.461	.297	.001
	Quadratsummen und Kreuzprodukte	-58.710	-74.548	-97.806
	Kovarianz	-1.957	-2.485	-3.260
	N	30	30	30

\*\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Tabelle 34 zeigt die Korrelationsanalyse zwischen der Anzahl der Rezidive, dem Medikamentenspiegel und dem psychosozialen Funktionsniveau (GAF) zum Zeitpunkt T2.

**Tabelle 34: Korrelation zwischen Rezidivanzahl, Medikamentenspiegel und GAF zu T2**

FES-Gruppe		Rezidiv in 2 Jahren	GAF
Med.spiegel zu T2	Korrelation nach Pearson	-.802**	-.180
	Signifikanz (2-seitig)	.000	.274
	Quadratsummen und Kreuzprodukte	445.154	-35.923
	Kovarianz	11.715	-.945
	N	39	39
GAF	Korrelation nach Pearson	-.016	
	Signifikanz (2-seitig)	.923	
	Quadratsummen und Kreuzprodukte	-3.538	
	Kovarianz	-.093	
	N	39	

\*\* . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

PANSS-Pos-Werte und stärker noch PANSS-Neg-Werte korrelierten signifikant negativ mit den GAF-Werten. Ein hoher PANSS-Wert zum Entlassungszeitpunkt (T1) korreliert mit einem entsprechend niedrigen psychosozialen Funktionsniveau. Daneben bestand eine signifikante Korrelation zwischen dem Medikamentenspiegel und dem Auftreten von Rezidiven. Ein Serummedikamentenspiegel unterhalb des Referenzbereiches ging einher mit einer höheren Anzahl von Rezidiven im Untersuchungszeitraum.

## **6. Diskussion**

### **6.1 Patienten**

Die Anzahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten war mit 39 für die FES-Gruppe und 29 für die Vergleichsgruppe recht klein. Bei der Betrachtung der soziobiologischen Charakteristika der beiden Gruppen fällt das relativ hohe Ersterkrankungsalter mit durchschnittlich 30 Jahren auf (Follow-up fast 32 Jahre). Nach den Angaben in der Literatur liegt das frühe Ersterkrankungsalter zwischen dem 18. und 35. Lebensjahr, „mit einem durchschnittlichen Prädilektionsalter bei Männern von 21 Jahren und Frauen von 26 Jahren“ (94). Mehr als die Hälfte erkrankten vor dem 30. Lebensjahr.

Darüber hinaus besaßen die Probanden einen hohen Bildungsstatus. Möglicherweise wirkt in dem eher bürgerlichen Bezirk Wilmersdorf eine bessere psychosoziale Einbindung und Ausbildung als protektiver Faktor, sodass der Krankheitsausbruch verhindert oder verzögert wird.

### **6.2 Klinischer Verlaufparameter PANSS; Vergleich der Referenzstudien mit der FES-Gruppe der Friedrich von Bodelschwingh-Klinik**

In der vorliegenden Studie wurde der klinische Parameter PANSS in drei verschiedenen Untersuchungszeiträumen (T0, T1, T2) erhoben. Die Auswertung der Referenzstudien basierte nur auf zwei Hauptuntersuchungszeiträumen (T0/T1 und T2) (siehe Kapitel 2.6).

Der PANSS-Pos in den 1-Jahres-Follow-up-Studien zum Zeitpunkt T0 lag im Mittel bei 25.63 Punkten. Bei Emsley et al. (50) wurde die höchste Punktzahl mit 26.6 gemessen, bei Kahn et al. (68) die niedrigste mit 22.0 Punkten.

Der PANSS-Neg lag im Mittel bei 21.38 Punkten. Mit 26.2 war der PANSS-Neg bei Ceskova et al. (67) am höchsten und der niedrigste Wert wurde von Emsley et al. (50) mit 19.9 ermittelt.

Die Daten der eigenen Studie zum Zeitpunkt T0 ordnen sich mit einem PANSS-Pos von 28.29 Punkten und PANSS-Neg von 25.0 Punkten im oberen Bereich der Referenzstudien ein. Die Probanden der vorliegenden Studie zeigten eine schwerere Positiv- und Negativsymptomatik.

Die PANSS-Pos/-Neg-Mittelwerte dieser Einjahres-Follow-up-Studiengruppe ergaben für den Nachuntersuchungszeitraum T2 13.64/14.98 Punkte (eigene Studie: 12.91/16.41 Punkte).

Besonders hohe PANSS-Werte ermittelten Ceskova et al. (67) (17.0/24.8).

Für den Erstuntersuchungszeitraum T1 lag die Spannweite der PANSS-Pos/-Neg-Punkte in den Studien zwischen 12.1/17.0 (Saleem et al. [64]) und 22.3/20.7 (Gaebel et al. [58]).

Mit 14.43/18.31 Punkten war die im Rahmen der vorliegenden Untersuchung analysierte FES-Gruppe eher dem günstigeren unteren Bereich zuzuordnen.

Zu dem Nachuntersuchungszeitraum T2 gehen die PANSS-Pos/-Neg-Mittelwerte dieser Studiengruppe (1-Jahres-Follow-up-Studien mit FES-Patienten – T1/T2-Werte) deutlich zurück: 12.7/15.1.

Ein besonders niedriger PANSS-Score wurde bei Bachmann et al. (66) bei den Remittern gemessen: 8.0/9.8. Faerden et al. (65) hingegen ermittelten einen PANSS-Pos/-Neg von 12.7/15.10.

Die Patienten der eigenen Studie hatten zu T2 einen PANSS-Score von 12.91/16.41.

Die Spannweite der Zweijahres-Follow-up-Studien mit PANSS-Messungen zum Zeitpunkt T0 lag zwischen 26.8 (79) und 18.0 Punkten (77) (PANSS-Pos) sowie zwischen 25.4 (80) und 20.0 Punkten (77) (PANSS-Neg). Als Mittelwert für die PANSS-Pos/-Neg-Werte konnten 23.33/22.04 Punkte ermittelt werden. Die Mittelwerte der vorliegenden Studie betragen 28.29/25.0 Punkte und liegen damit über denen der Vergleichsstudien.

Der PANSS-Pos/-Neg-Mittelwert dieser Zweijahres-Follow-up-Studien mit dem Zeitpunkt der Erstuntersuchung T0, ergab für den Nachuntersuchungszeitraum T2 10.42/13.81 Punkte. Verglichen mit dem Score von 12.91/16.41 der eigenen Studie, wurde in den Vergleichsstudien ein stärkerer Rückgang der Symptomatik gemessen. Allerdings zeigten die eigenen Patienten zum Zeitpunkt T0 eine stärker ausgeprägte Symptomatik, gemessen an der PANSS: 28.29/25.0 vs. 23.33/22.04.

Der PANSS-Pos-Mittelwert der Zweijahres-Follow-up-Studien mit dem Erstuntersuchungszeitraum (T1) lag mit 17.99 Punkten deutlich über dem Wert von

14.43 Punkten der FES-Gruppe der Friedrich von Bodelschwingh-Klinik. Der PANSS-Neg-Mittelwert war dagegen vergleichbar (18.95 vs.18.13 Punkte der eigenen Studie).

Die PANNS-Spannbreite der Studien reicht von sehr niedrig: 9.2/11.6 (74), 11.30/16.0 (75) bis in den mittleren Bereich: 14.46/18.64 (73), 20.5/22.0 (61), 21.8/17.4 (72), 22.34/18.51 (52).

Zum Zeitpunkt T2 wurde ein PANSS-Pos/Neg-Mittelwert von 12.02/15.28 (eigene Studie: 12.91/16.41) gemessen. Die Spannbreite der PANSS-Pos-Werte dieser Studiengruppe lag zwischen 8.7 (74) und 14.7 (75) Punkten, der PANSS-Neg zwischen 8.5 (74) und 19.2 (73) Punkten.

Verglichen mit den Referenzstudien wurden zum Aufnahmezeitpunkt T0 in der eigenen Studie oftmals höhere Werte gemessen; die eigenen PANSS-Pos/ Neg-Punkte lagen im oberen Bereich der Vergleichsstudien. Zum Entlassungszeitraum T1 konnte ein deutlicher Rückgang gemessen werden. Die Werte lagen im günstigeren unteren Bereich. Der weitere Verlauf ergab für die 1-Jahres-Studien, die 2-Jahres-Studien und für die eigene Untersuchung, einen sich fortsetzenden Rückgang der Psychopathologie, gemessen an der PANSS. Die Werte der verschiedenen Studien nähern sich somit an; der eigene PANSS-Neg-Score ist aber nun im oberen Bereich der Referenzstudien angesiedelt.

Im Mittel waren die Ersterkrankten der Friedrich von Bodelschwingh-Klinik deutlich älter als die Patienten der Referenzstudien (30.02 Jahre bei der vorliegenden Studie vs. 25.46 Jahre bei den Einjahres-Follow-up-Studien bzw. 26.37 Jahre bei den Zweijahres-Follow-up-Studien).

### **6.3 Vergleich der Sekundärprophylaxe der Klinik mit konkurrierenden und alternativen Behandlungskonzepten**

#### **6.3.1 Home-Treatment**

Die primäre Krankenhausbehandlung von FES-Patienten wird in jüngster Zeit zunehmend durch alternative Ansätze ersetzt. In diesem Kontext sind in erster Linie die „Krisenpensionen“ und das Konzept des Home-Treatments zu nennen, bei dem speziell geschulte Kriseninterventionsteams die Ersterkrankten aufsuchen und sie abhängig von ihren Bedürfnissen bis zu 24 Stunden am Tag betreuen.

In Dänemark wurden erkrankte Patienten untersucht, die mit drei unterschiedlichen Versorgungskonzepten behandelt wurden: 1. eine krankenzentrierte Behandlung inklusive Ambulanzbehandlung, 2. die Regelbehandlung (dies bedeutet in Skandinavien eine Behandlung in öffentlichen Versorgungszentren) und 3. eine Behandlung durch ein spezialisiertes Interventionsteam. Offensichtlich zeigten die Patienten des Interventionsteams gemessen an der Inanspruchnahme von Krankenhaus-Bettentagen und Tagen in Kriseninterventionszentren im Untersuchungszeitraum einen günstigeren Verlauf (7).

In Großbritannien untersuchten Jones und Jordan (6) in einer landesweiten Studie die Implementierung der Kriseninterventionsteams und des Home-Treatments in Wales. Zum Einsatz kamen 18 multiprofessionelle Teams, deren Schwerpunkt auf spezialisierte Krankenpflege („nurse“) und Sozialarbeit lag. Nicht alle Teams waren mit einem Psychiater („consultant“) oder einem spezialisierten Therapeuten besetzt. Die Teams, die in Stadtregionen aktiv und multiprofessionell ausgerichtet waren (unter Einschluss eines Psychiaters oder Therapeuten), schnitten am effektivsten ab. Die Leitlinien des britischen Gesundheitssystems empfehlen eine Teamgröße von 10-14 Mitarbeitern auf 150.000 Einwohner. Allerdings konnten nur 40 % der untersuchten Kriseninterventionsteams diese Mindestgröße erreichen. Besonders der ländliche Bereich blieb unterversorgt. Auch von der angestrebten „Rund-um-die-Uhr-Betreuung“ (24 hours services) musste in Abhängigkeit von den lokalen Gegebenheiten und aufgrund von Kostenfaktoren abgewichen werden. Das minimale Betreuungsfenster erstreckte sich von 9-21 Uhr. Die Autoren jener Studie bewerten die zukünftige Entwicklung des Home-Treatments als positiv, da diese Behandlungsform zum einen mit einer Kompetenzerweiterung der Pflege einhergeht („expansion of nursing roles“) und zum anderen als Modell für Entwicklungsländer dienen kann, die ihre knappen Ressourcen bündeln müssen. Eine direkte Vergleichsuntersuchung mit einem krankenzentrierten Behandlungssystem fand darin jedoch nicht statt.

Eine weitere Studie verglich Ersterkrankte, die von einem speziellen Interventionsteam oder von einem „Standardteam“ der öffentlichen Gesundheitsversorgung betreut und behandelt wurden. Die Arbeit des Interventionsteams hatte stärker unterstützenden Charakter und war speziell auf präventive und psychoedukative

Maßnahmen ausgerichtet. Atypische Antipsychotika sollten nur in der niedrigsten effektiven Dosierung verabreicht werden. In der Abschlussbewertung der beiden Patientengruppen zeichneten sich die Patienten des Interventionsteams durch eine bessere Compliance aus, sie konnten häufiger ihre Arbeit aufnehmen, achteten mehr auf ihre Frühwarnzeichen, hatten weniger Rückfälle und zeigten weniger depressive Symptome (8).

Obwohl Hinweise über eine Überlegenheit spezialisierter Behandlungsansätze gegenüber einer Standardbehandlung vorliegen, „wird diese Frage in methodenkritischeren Metaanalysen als noch nicht endgültig geklärt betrachtet, da viele Studien zu kleine Stichproben umfassen, methodische Mängel aufweisen und zum Teil inkonsistente Ergebnisse erbrachten. Über diese generelle Frage nach der Wirksamkeit und Kosteneffizienz spezialisierter Behandlungsansätze hinaus ist auch weitgehend offen, welche spezifischen Wirkungsfaktoren solcher Programme zu einer Überlegenheit gegenüber der Standardbehandlung führen.“ (9)

Hier ist in erster Linie an solch unspezifische Faktoren wie die Behandlungskontinuität und erhöhte Kontaktfrequenz zu denken.

Insgesamt ist die Informationslage zu den Ausschlusskriterien für ein Home-Treatment derzeit noch unzureichend. So bleibt die Frage offen, wie mit krankheitsuneinsichtigen, aber behandlungsbedürftigen Patienten zu verfahren ist und welchem Behandlungszweig sie letztendlich zugewiesen werden sollen.

Die Konstruktion eines Gegensatzes zwischen stationärer „Standardbehandlung“ und „spezialisierten Interventionsteams“ kann insofern zu kurz greifen, da dadurch vielfältige Kombinationsmöglichkeiten ausgeschlossen werden: z.B. die Kombination aus spezialisiertem Behandlungsansatz, stationärer Behandlung und aufsuchender Betreuung.

### 6.3.2 Integrierte Versorgung

Von anderen Behandlungskonzepten abzugrenzen, ist auch die „Integrierte Versorgung“. Bei diesem Behandlungskonzept kooperieren der voll- und teilstationäre Klinikbereich, die PIA und niedergelassene Nervenärzte. Ziel ist es darin, eine (Re-)Hospitalisierung der Patienten zu verhindern. Kissling (95) verweist in diesem



Zusammenhang auf Defizite in der psychiatrischen ambulanten Regelversorgung. Er bemängelt die fehlende Zeit („Zehn Minuten pro Patient pro Monat“), das Fehlen von Psychoedukation und Compliance verbessernde Maßnahmen wie auch die unzureichenden sozialpsychiatrischen und ergotherapeutischen Angebote.

Zwar empfehlen Leitlinien zur Behandlung an Schizophrenie erkrankter Patienten eine Psychoedukation, doch im Jahre 2005 wurde sie für weniger als 20 % der stationären Patienten angeboten (81). In der Friedrich von Bodelschwingh-Klinik nehmen alle voll- und teilstationären Patienten an einer störungsspezifischen Psychoedukation teil, die einen wichtigen Baustein des Behandlungskonzepts der Einrichtung darstellt.

Kissling (95) stellt seine psychoedukativen Module in einen komplexen Maßnahmenkatalog für Compliance verbessernde Maßnahmen im Rahmen seines integrierten „Münchener Modells“, bei dem insbesondere die PIA (OASE = Optimierte Ambulanz für schizophrene Ersterkrankte) eine wichtige Rolle spielt. Die Psychoedukation hat hier für Ersterkrankte eine besondere Bedeutung. Sie wird auch in der Depotklinik verwendet, in der die Compliance und Rezidivprophylaxe durch den frühen Einsatz einer Depotmedikation bei FES-Patienten verbessert werden soll (95).

### 6.3.3 Friedrich von Bodelschwingh-Klinik

Auch die Friedrich von Bodelschwingh-Klinik verfügt mit ihren störungsspezifischen Behandlungsschwerpunkten, die stationäre, teilstationäre und ambulante Spezialangebote beinhalten, über Maßnahmen und Angebote, die auf eine sekundärprophylaktische Wirksamkeit abzielen. Dies gilt zudem für ihren kooperativen Ansatz, der niedergelassene Ärzte und komplementäre Einrichtungen mit einbezieht.

Mit 17 von 39 FES-Patienten war die Abbrecherquote in der vorliegenden Untersuchung recht hoch. Von diesen Drop-out-Patienten standen keine Angaben zur Rezidivhäufigkeit zur Verfügung. Jedoch belegen die Daten der Follow-up-Gruppe (22 Patienten), dass diese Patienten von dem Behandlungskonzept profitieren konnten. Aus dieser Gruppe blieben 41 % der Patienten über einen Zeitraum von zwei Jahren rezidivfrei. In der Literatur findet sich eine vergleichbare Quote für 1-Jahres-

Katamnesen, für 2-Jahres-Katamnesen sind dies eher günstige Verläufe, die aber noch in der von der Literatur angegebenen Bandbreite zwischen 20 und 50 % liegen (52;97).

21 der 22 Follow-up-Patienten wurden in der Tagesklinik behandelt und 14 waren anschließend in der PIA. Offensichtlich gelingt es, über dieses Behandlungskonzept einen engen Kontakt zum Patienten herzustellen und eine verbesserte Betreuung zu ermöglichen. Dies konnte auch durch den Vergleich der Absetzrezidivquoten aufgezeigt werden. 41 % der Follow-up-Patienten (gleicher prozentualer Anteil wie die Gruppe der rezidivfreien Patienten) hatten innerhalb der 24 Monate ein Rezidiv, dabei handelte es sich überwiegend (78 %) um Absetzrezidive. Bei den FES-Patienten, die über die PIA behandelt wurden, kamen Absetzrezidive nicht vor.

Zimmermann et al. (97) untersuchten in einer naturalistischen 1-Jahres-Follow-up-Studie Ersterkrankte und Patienten mit chronischen Krankheitsverläufen (die aber nicht getrennt voneinander untersucht wurden) und erfassten die Abnahme der Symptomatik (PANSS-Gesamtscore) während der Akutbehandlung (Response), die längerfristige Symptomfreiheit in der postakuten Phase (Remission) und die Häufigkeit von Rehospitalisierungen. In der Literatur übliche Responseraten für Ersterkrankte liegen bei über 50 % in den 1-Jahres-Katamnesen. Die Remissionsquote liegt zwischen 22 und 60 % (51). Demgegenüber erzielten Zimmermann et al. (97) Responseraten von nur 23.5 % und Remissionsquoten von 10.3 %. Damit konnte nur bei einem kleinen Anteil der Patienten eine Rehospitalisierung vermieden werden. Die Autoren begründen ihre geringen Erfolge mit einem höheren Anteil von chronischen Patienten in ihrer Studie.

Bei den chronisch Kranken der vorliegenden Untersuchung (Vergleichsgruppe) hatten nur 21 % innerhalb des Untersuchungszeitraums von zwei Jahren kein Rezidiv; bei der Untergruppe, die sich auf eine Nachuntersuchung einließ, lag dieser Wert bei 17 %.

#### **6.4 Compliance**

Auf das Problem der Ausführungsqualität und der Persistenz bei der Compliance-Überprüfung wurde in Kapitel 4.2.6 hingewiesen. Zur Analyse und Verlaufskontrolle der Compliance wurde die direkte Methode der Serumspiegelmessung der verabreichten Neuroleptika angewandt. In der Regel war diese Kontrolle bei den voll- und teilstationären Patienten engmaschig (mindestens 14-tägig), in der PIA wurde die

Kontrolle monatlich durchgeführt. Zum Entlassungszeitpunkt T1 gab es einen hohen Anteil von Ersterkrankten (70 %), deren Spiegel im Referenzbereich lag. Bei 17 % wurde keine Kontrolle durchgeführt, da diese FES-Patienten aus Kapazitätsgründen nicht auf der störungsspezifischen Station 2 oder in der Tagesklinik behandelt wurden und auf den anderen Stationen kein regelmäßiges Drug-Monitoring durchgeführt wurde. Zum Nachuntersuchungszeitraum T2 stieg die Zahl der FES-Patienten mit einem effektiven Spiegel auf 77 % an. Die in der PIA weiterbehandelten, ersterkrankten Patienten hatten im gesamten Untersuchungszeitraum überwiegend einen ausreichenden Medikamentenspiegel (85.7 %). Über die Ersterkrankten, die nach der Entlassung nicht in der Ambulanz weiter behandelt wurden, lassen sich über den gesamten Zeitraum keine verlässlichen Aussagen bezüglich einer regelmäßigen Medikamenteneinnahme und einer effektiven Compliance machen. Über den Einschluss des Fremdratings durch externe Behandler konnten zumindest für 32 der 39 Ersterkrankten auch zum Zeitpunkt T2 Compliance-Einschätzungen ausgewertet werden. Somit ging zumindest ein Teil der Drop-out-Patienten in die Auswertung mit ein. 15 der 32 Patienten wurden als voll compliant eingestuft, wobei wiederum 14 aus der Nachuntersuchungsgruppe stammten und überwiegend in der PIA weiterbehandelt wurden (N = 10 entspricht 67 % aller voll compliant Patienten). Sechs Patienten wurden als eindeutig incompliant eingeschätzt. Offensichtlich wurden Patienten, die sich auf ein Behandlungskonzept einließen, das neben der voll- und teilstationären Behandlung noch eine anschließende PIA-Betreuung beinhaltete, auch nach zwei Jahren als insgesamt höher compliant eingeschätzt.

Der Vergleich der klinischen Parameter (PANSS) zwischen Follow-up- und der Drop-out-Gruppe ergab für die Untersuchungszeitpunkte T0 und T1, dass die spätere Nachuntersuchungsgruppe bei Aufnahme eine stärker ausgeprägte klinische Symptomatik besaß als die Abbrechergruppe, wobei sich zum Entlassungszeitpunkt die Werte wieder angleichen. Die Patienten der Follow-up-Gruppe erschienen somit zu Behandlungsbeginn, vereinfacht dargestellt, als „kränker“ und zeigten mit dem Rückgang der Symptomatik (Responder und Remitter) eine höhere Compliance. Es ließ sich daraus schließen, dass eine frühe (also bessere) Response zu einem günstigeren Verlauf führt. Sie ließen sich überwiegend auf das Behandlungsangebot der Klinik ein

und konnten somit davon profitieren. Diejenigen Patienten, die ein ungünstigeres Response- und Remissionsprofil, oft verbunden mit einer unzureichenden Compliance, besaßen, konnten das Behandlungskonzept nicht annehmen.

## **6.5 Drop-out**

Auch wenn ein Behandlungsabbruch im klinischen und ambulanten Alltag nicht immer mit einer unzureichenden Compliance gleichzusetzen ist, so ist es doch von besonderem Interesse, die Drop-out-Rate der Friedrich von Bodelschwingh-Klinik mit der Rate anderer Studien zu vergleichen. Es ist davon auszugehen, dass nicht alle Patienten, die den Kontakt zu der Klinik abbrachen, auf eine angemessene Behandlung verzichteten. Möglicherweise führten sie diese bei einem niedergelassenen Psychiater weiter, zu dem aber kein Kontakt bestand. Doch mit dem Kontaktabbruch entzogen sie sich jedenfalls einer kritischen Bewertung (auch wenn dies durch das spätere Fremdrating der Compliance durch niedergelassene Ärzte etwas ausgeglichen werden konnte).

Die Drop-out-Raten von zehn Studien mit FES-Patienten, die im Zeitraum zwischen 2002 und 2012 publiziert wurden, sind in der nachfolgenden Tabelle 35 zum Vergleich dargestellt.

**Tabelle 35: Vergleich der Drop-out-Raten in der Literatur**

Autor (Jahr)	N	Drop-out-Anteil in Prozent
Whitty et al. (2008) (56)	162	20 %
White et al. (2009) (98)	109	30 %
Schennach et al. (2012) (99)	474	51 %
Perkins et al. (2004) (75)	263	27 %
Gaebel et al. (2002) (96)	363	57 %
Gaebel et al. (2010) (58)	498	54 %
Nordentoft et al. (2010) (7)	578	43 %
Bachmann et al. (2008) (66)	62	36 %
Petersen et al. (2008) (70)	547	33 %
Emsley et al. (2007) (100)	462	47 %

Die Drop-out-Raten liegen je nach Studie zwischen 20 und 57 %. Die Rate der vorliegenden Arbeit von 43 % (N = 39) ist im Vergleich im oberen Bereich anzusiedeln. Als ursächlich für den Drop-out wurde bei der überwiegenden Anzahl der Studien ein Kontaktabbruch vonseiten der Patienten angegeben.

Segarra et al. (80) berichteten, dass über 48 % der Studienabbrecher nicht mehr auf eine Kontaktaufnahme reagierten. 15 % dieser Patienten hatten von Anfang an eine niedrige Compliance und ließen sich nur unzureichend auf die Studienbedingungen ein, bei 15 % der Patienten führte ein Ortswechsel zum Abbruch. Bachmann et al. (66) nannten neben der direkten Ablehnung und den Kontaktabbruch auch Nebenwirkungen der Pharmakotherapie als einen möglichen Grund für das Drop-out. Weitere Ursachen waren starker Drogen- und Substanzmissbrauch.

In einigen Studien wurde über Schwierigkeiten in der Datenerhebung berichtet. So gaben Gaebel et al. (58) an, dass bis zu 50 % der Patienten den DAI (Drug Attitude Inventory) nicht komplett ausfüllten. Zimmermann et al. (97) verwiesen in ihrer Studie auf eine Ausschöpfungsrate in ihrer 1-Jahres-Katamnese von nur 61 %. Hauptgründe

für die Nichtteilnahme waren eine direkte Ablehnung und ein Ortswechsel. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen Drop-out-Patienten und Teilnehmern für die untersuchten Variablen PANSS, GAF und Alter.

Auch in der vorliegenden Studie waren die direkte Ablehnung einer weiteren Untersuchung, aber auch der gänzliche Kontaktabbruch vonseiten eines jeweiligen Patienten die beiden wichtigsten Ursachen für einen Drop-out. Häufig standen Ablehnung und Kontaktabbruch in Zusammenhang mit einer geminderten Krankheitseinsicht und unzureichender Compliance.

## **6.6 PANSS und NPU als Verlaufsprädiktoren**

Die Auswertung der Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigt erwartungsgemäß, dass bei den FES-Patienten der PANSS-Pos und PANSS-Neg zwischen den Zeitpunkten T0 und T1 signifikant abnahm. Diese Entwicklung spiegelt den stationären Behandlungserfolg als Rückgang der Akuität wider.

Die Nachuntersuchungsgruppe (FES-Patienten zum Zeitpunkt T2) besaß bei der Aufnahme in die Klinik (T0) eine stärker ausgeprägte Symptomatik (gemessen an der PANSS) als die „Abbrecher-Untergruppe“. In der Literatur wurde bereits darauf hingewiesen, dass mit der Akuität des Einsetzens der ersten psychotischen Episode, also mit der raschen Entwicklung einer floriden produktiv-psychotischen Symptomatik, die Langzeitprognose günstiger ist (25).

Zum Entlassungszeitpunkt (T1) glichen sich die Werte dieser beiden Subgruppen aber an. Auf die Entlassung aus der stationären Betreuung folgte für die FES-Patienten ein signifikanter Rückgang des PANSS-Neg (18.68 vs. 16.41 Punkte). Diese Befunde können als weitere Hinweise auf Remissions- und Stabilisierungseffekte gewertet werden.

Ein hoher PANSS-Neg-Wert zum Zeitpunkt T0 korrelierte im Verlauf der Krankenhausbehandlung signifikant mit schlechteren Ergebnissen im TMT-B, BZT und in der kategorialen Wortflüssigkeit in der NPU zum Zeitpunkt T1 und kann als Prädiktor für kognitive Beeinträchtigungen in der NPU zum Entlassungszeitpunkt gelten.

Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit den Ergebnissen von Schüpbach et al. (101), die bei schizophrenen Ersterkrankten in einer 2-Jahres-Follow-up-Studie die Korrelation

zwischen Negativsymptomatik und kognitiven Defiziten untersuchten. Kognitive Beeinträchtigungen bezogen sich auf das verbale Lernen, die Aufmerksamkeit, den Sprachfluss sowie sensomotorische Fähigkeiten und das Arbeitsgedächtnis. Als Methode zur Messung der Positiv- und Negativsymptomatik wurde allerdings statt der PANSS die SAPS (Scale for the Assessment of Positive Symptoms) und die SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms) eingesetzt. Die Studie konnte aufzeigen, dass Patienten mit einer deutlichen Negativsymptomatik kognitive Defizite aufwiesen und dass frühe Verbesserungen der Negativsymptomatik bei Ersterkrankten mit einer verbesserten Denkleistung über einen Zeitraum von 2 Jahren signifikant korrelierten.

Darüber hinaus stellt der PANSS zum Entlassungszeitpunkt T1 einen Prädiktor für den weiteren Krankheitsverlauf dar. Die PANSS-Pos- und besonders die PANSS-Neg-Werte korrelierten signifikant mit dem Outcome nach zwei Jahren. Ein hoher PANSS-Wert zum Zeitpunkt T1 (besonders ein hoher PANSS-Neg-Wert) bedeuteten für die Patienten in der Regel ein niedriges psychosoziales Funktionsniveau, gemessen als GAF-T2.

Diese Befunde decken sich mit den Angaben aus der Literatur:

Eine ausgeprägte Negativsymptomatik zu Beginn der Erkrankung wird als ein wichtiger Prädiktor für einen ungünstigen Verlauf gewertet (56; 98). Auch wenn zur Messung der Positiv- und Negativsymptomatik in einer Studie (98) die SAPS und SANS zur Anwendung kamen, kann diese Aussage zum Vergleich mit den eigenen Studienergebnissen herangezogen werden.

Weitere signifikante Verlaufsprädiktoren für ein ungünstiges Outcome waren zusätzlich ein niedriges prämorbid funktionelles Niveau und eine lange DUP (98).

Petersen et al. (70) untersuchten FES auf Prädiktoren für einen günstigen Verlauf (Vollremission). 17 % der Patienten waren nach zwei Jahren vollremittiert. Als signifikante Verlaufsprädiktoren für eine Vollremission konnten eine kurze DUP, ein gutes prämorbid funktionelles Niveau, geringer Drogenkonsum und eine niedrige Negativsymptomatik zu Beginn der Erkrankung ermittelt werden. Eine hohe Negativsymptomatik war mit einem ungünstigeren Outcome verbunden.

Eine weitere Studie untersuchte ebenso FES auf Prädiktoren für ein günstiges Outcome (66). Bei 67.5 % der Patienten trat nach einem Jahr eine Remission ein. Insbesondere eine Subgruppe verschlechterte sich in der Psychopathologie bzw. zeigte im Verlauf keinen Abfall des PANSS-Scores. Diejenigen Patienten, die im Verlauf einen hohen PANSS-Neg-Score beibehielten, hatten im Vergleich zu den anderen Patienten mit PANSS-Rückgang, eine niedrigere Medikamenten-Compliance, waren subjektiv unzufriedener und hatten, vergleichbar mit der eigenen Studie, ein deutlich niedrigeres psychosoziales Funktionsniveau (GAF).

Bei der Vergleichsgruppe konnte im Verlauf T1–T2 ein stabiler und vergleichsweise niedriger PANSS-Pos-Wert festgestellt werden. Der PANSS-Neg-Score veränderte sich dagegen signifikant in Richtung einer schwerer ausgeprägten Symptomatik. Nicht auszuschließen sind bei diesen Patienten weitere Chronifizierungstendenzen. Möglicherweise handelte es sich bei dieser Entwicklung aber auch um Nebenwirkungen der Pharmakotherapie. Zehn der zwölf Patienten aus der Nachuntersuchungsgruppe waren unter anderem auf Clozapin eingestellt. Über die restlichen 17 Patienten waren bezüglich der Pharmakotherapie keine ausreichenden Angaben zu ermitteln.

Die Ersterkrankten unterschieden sich bei der NPU in den beiden Untergruppen (Follow-up und Drop-out) nicht wesentlich voneinander. In den Tests zu den Bereichen der kategorialen Wortflüssigkeit, des Arbeitsgedächtnisses (BZT), der kognitiven Geschwindigkeit und besonders der geteilten Aufmerksamkeit schnitten die Patienten unterdurchschnittlich ab (bzw. lagen im unteren Normbereich).

Auch hier bestätigen sich bereits veröffentlichte Daten in der Literatur (siehe auch Kapitel 2.5). Beeinträchtigungen der Wortflüssigkeit können schon früh im Krankheitsverlauf auftreten, oft schon vor der eigentlichen Krankheitsmanifestation (Wortflüssigkeit als Prädiktor für einen ungünstigen Krankheitsverlauf bei „Ultra-High-Risk“-Patienten) (38).

Neben Störungen im Bereich der exekutiven Funktionen, besonders Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeit (33), wurden Verschlechterungen des Arbeitsgedächtnisses in der frühen Krankheitsphase festgestellt (35).

Arbeitsgedächtnisstörungen und Störungen im Bereich des verbalen Lernens als Prädiktoren für ungünstige klinische Verläufe konnten identifiziert werden (40; 102).



Eine Studie hob verbale Gedächtnisstörungen und Arbeitsgedächtnisstörungen bei Ersterkrankten als Prädiktoren für ein ungünstiges psychosoziales Outcome (Arbeitsfähigkeit und Lebensqualität) hervor (102).

In der vorliegenden Studie zeigten Patienten, die zum Zeitpunkt T1 voll remittierten, signifikant bessere Leistungen im Bereich des verbalen Gedächtnisses in Bezug auf die Inhalte der nachzuerzählenden Geschichte (RBMT-Subtest) als solche Patienten, die nur teilremittierten.

Das Arbeitsgedächtnis (Zahlenspanne vor- und rückwärts) zum Entlassungszeitpunkt korrelierte signifikant mit einer erhöhten Compliance zum Zeitpunkt T2; die verbalen Gedächtnisfunktionen (RBMT-Subtest) korrelierten signifikant mit dem GAF-Outcome nach zwei Jahren. Das Arbeitsgedächtnis kann somit als Prädiktor für ein späteres compliantes Verhalten angesehen werden, das verbale Gedächtnis als Prädiktor für einen günstigen Verlauf des psychosozialen Funktionsniveaus. Gute Ergebnisse beim Geschichtennacherzählen (RBMT-Subtest) gehen mit einer entsprechend hohen psychosozialen Leistungsfähigkeit im weiteren Verlauf einher.

Hinsichtlich der Vergleichsgruppe der chronisch Kranken wurden bis auf die kategoriale Wortflüssigkeit und dem TMT-A geringfügig schlechtere Ergebnisse bei der NPU gemessen.

Im Längsschnitt ließ sich für die NPU bei den Patienten der FES-Gruppe kein Verlaufseffekt aufzeigen. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten T1 und T2 konnten nur für die Vergleichsgruppe bei der formallexikalischen Wortflüssigkeit festgestellt werden. Die deutliche Besserungstendenz in diesem Bereich bei den chronisch Kranken bleibt erklärungsbedürftig. Es ist zu vermuten, dass Aspekte der Wortflüssigkeit nicht nachhaltig durch die Erkrankung beeinträchtigt und Reparationsvorgänge im Zeitverlauf wirksam werden. Störungen der verbalen Gedächtnisfunktionen und der Umstellfähigkeit waren bei den chronisch Kranken im gesamten Untersuchungszeitraum stärker ausgeprägt.

## **6.7 Diskussion der Hypothese 1**

In der vorliegenden Studie wurde als Testverfahren zur Messung verbaler Gedächtnisfunktionen der RBMT-Subtest eingesetzt. Um Hinweise zu erhalten,

inwieweit dieses Untersuchungsinstrument in anderen Untersuchungen zur Anwendung kam, wurde ein systematischer Review herangezogen (103), der sich zwar vorrangig mit Störungen exekutiver Funktionen und Maßnahmen der Behandlung und Rehabilitation befasste, gleichzeitig aber einen ausgezeichneten Überblick über die angewandten neuropsychologischen Untersuchungsmethoden bot. Insgesamt wurden in dem Review die Daten von 184 Artikeln, die ab 2001 veröffentlicht wurden, ausgewertet. Davon kamen 33 Artikel in die engere Auswahl, da sie sechs neuropsychologische Domänen (IQ, Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, episodisches Gedächtnis, Verarbeitungsgeschwindigkeit, exekutive Funktionen) und deren Untersuchungsmethoden beschrieben. In 55 % der Studien wurde das Arbeitsgedächtnis und in 66 % das episodische Gedächtnis untersucht. Häufig angewandt wurden der Hopkins Verbal Learning Test, die WMS-III, der Rey Auditory Verbal Learning Test und der World List Memory Test.

Nur Ruiz et al. (104) verwendeten den auch hier benutzten RBMT. In dieser Studie wurde die Effektivität kognitiver Trainingsprogramme (Einzel- vs. Gruppentherapie) bei schizophrenen Patienten untersucht. Ein Teil der Probanden nahm an der ITP (integrierte Psychotherapie für Schizophrene) in Form der Einzeltherapie teil, bei einem anderen Teil wurde ein gruppentherapeutisches Setting durchgeführt. Bei den Patienten kam vor und nach dem Therapieprogramm eine neuropsychologische Testuntersuchung zum Einsatz: Exekutive Funktionen wurden mit dem WCST untersucht, das Arbeitsgedächtnis mit der WAIS-III und das episodische Gedächtnis mit dem RBMT (104).

Die Autoren heben hervor, dass mit dem RBMT das Alltagsgedächtnis besonders objektiv und valide gemessen werden kann (104). Bei den Gruppenteilnehmern verbesserten sich im Verlauf die exekutiven Funktionen, im einzeltherapeutischen Setting die Aufmerksamkeit. Beim episodischen Gedächtnis wurden keine relevanten Veränderungen gemessen. Da in jener Studie, anders als in der vorliegenden Arbeit, nicht zwischen FES und schon länger Erkrankten unterschieden wurde, lassen sich die Ergebnisse nicht direkt vergleichen.

Das Arbeitsgedächtnis wurde in der vorliegenden Untersuchung über einen Untertest des HAWIE (Zahlennachsprechen) erfasst. Damit sollte analysiert werden, ob

Beeinträchtigungen des Gedächtnisses (episodisches Gedächtnis, Arbeitsgedächtnis) das spätere Outcome prädizieren. Der Fokus lag dabei, aufgrund der zur Verfügung stehenden Ergebnisse, auf dem psychosozialen Funktionsniveau (GAF).

In der Wahl der Testverfahren zeigten sich in den verschiedenen Studien deutliche Unterschiede, was den Vergleich erschwert.

Bodnar et al. (40) untersuchten 151 schizophrenen Ersterkrankte bezüglich ihres klinischen Outcomes. Die Autoren konnten für einen sechsmonatigen Untersuchungszeitraum Defizite im Bereich des Arbeitsgedächtnisses und besonders des verbalen Gedächtnisses als wichtige frühe kognitive Marker und Prädiktoren für ungünstige klinische Verläufe (gemessen durch SAPS: Assessment of Positive Symptoms und SANS: Assessment of Negative Symptoms) identifizieren. Als Messinstrument für das verbale Gedächtnis wurde die WMS-III angewandt, für das Arbeitsgedächtnis ebenfalls ein Subtest der WMS-III. Insgesamt wurden sechs kognitive Bereiche und Dimensionen untersucht. Das verbale Gedächtnis sowie das Arbeitsgedächtnis waren bei den Patienten mit einem späteren schlechteren Outcome im Vergleich zu den günstigeren Verläufen und der gesunden Kontrolle signifikant beeinträchtigt.

In der vorliegenden Untersuchung erwies sich der RBMT-Subtest (alltagspraktische Geschichten nacherzählen) ebenfalls als ein geeignetes Instrument, um früh (T1) Aussagen über verbale Gedächtnisfunktionen zu erhalten, die den weiteren Verlauf und das Outcome prädizieren. Die Testergebnisse zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Messung des episodischen Gedächtnisses und einem GAF-Outcome nach zwei Jahren. FES-Patienten, die in der Lage waren, sich die Inhalte einer vorgetragenen Geschichte besser zu merken, hatten nach zwei Jahren ein höheres psychosoziales Funktionsniveau (GAF-Rating zu T2) als die Patienten, die in dieser Kategorie schlechter abschnitten.

Bodnar et al. (40) hoben die verbalen Gedächtnisfunktionen und das Arbeitsgedächtnis als Prädiktoren für frühe ungünstige Krankheitsverläufe hervor. In der vorliegenden Studie konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen guten Arbeitsgedächtnisleistungen zum Zeitpunkt T1 und einer hohen Compliance nach zwei Jahren festgestellt werden.

Williams et al. (102) untersuchten 156 FES-Patienten und 112 Patienten einer gesunden Kontrollgruppe mit der computerbasierten kognitiven Testbatterie „IntegNeuro“ im Hinblick auf kognitive Beeinträchtigungen als Prädiktoren für das psychosoziale Outcome. Mit der „IntegNeuro“ wurden folgende kognitive Dimensionen erfasst: Verarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, verbales Gedächtnis, Wortflüssigkeit und exekutive Funktionen. Darüber hinaus wurden mit der Testbatterie auch „soziale Kognitionen“, wie emotionale Intelligenz und Negativität, unter der z.B. Neurotizismus subsumiert wurde, untersucht. Die Lebensqualität wurde mit dem „Quality of Life-BREF“ der WHO gemessen und das psychosoziale Funktionsniveau mit der „Social and Occupational Functioning Assessment Scale“ des DSM-IV. Im Vergleich zu der gesunden Kontrolle zeigten FES-Patienten in fast allen Dimensionen signifikante Defizite, besonders betroffen waren aber das Arbeitsgedächtnis und das verbale Lernen. Die Testung des verbalen Lernens über die IntegNeuro-Batterie entspricht in weiten Teilen dem Rey Auditory Verbal Learning and Memory Test. Beim psychosozialen Funktionsniveau wurde in der Dimension Lebensqualität das verbale Gedächtnis als signifikanter Prädiktor für die Arbeitsfähigkeit (engl. capacity for work) bestimmt, das Arbeitsgedächtnis korrelierte signifikant mit der Befähigung zu einer angemessenen Freizeitgestaltung (engl. opportunity for leisure activities).

Die Nullhypothese  $H_0$ , die davon ausgeht, dass die Hypothesen vorangegangener Studien nicht bestätigt werden, kann somit verworfen werden.

Durch die vorliegende Untersuchung mit dem RBMT-Subtest und dem Zahlennachsprechen (HAWIE) konnten die Ergebnisse der Literatur (40;102) repliziert und bestätigt werden. Das episodische Gedächtnis und das Arbeitsgedächtnis können somit als signifikante Prädiktoren für das spätere Outcome angesehen werden.

## **6.8 Diskussion der Hypothese 2**

In der vorliegenden Studie konnte aufgezeigt werden, dass der PANSS-Neg-Score ein wichtiger und früher Verlaufsprädiktor für eine schizophrene Erkrankung darstellt. Ein hoher PANSS-Neg-Score bei Aufnahme in die Klinik (T0) korrelierte signifikant mit schlechteren Ergebnissen in der NPU zum Entlassungszeitpunkt (T1) und ein hoher PANSS-Neg-Score zum Zeitpunkt T1 mit einem niedrigen psychosozialen

Funktionsniveau (GAF) zum Zeitpunkt T2. Insgesamt deutete damit ein hoher PANSS-Neg-Score zum Entlassungszeitpunkt auf einen ungünstigen Krankheitsverlauf hin.

Bei der NPU zeigten die Testergebnisse eine Korrelation zwischen verbalem Gedächtnis und früher Remission. Patienten, die zum Zeitpunkt der Entlassung remittierten, zeigten signifikant bessere Ergebnisse im RBMT-Subtest als Patienten mit Teilremission.

Verbale Gedächtnisfunktionen korrelierten signifikant mit dem GAF-Outcome nach zwei Jahren. Patienten, die bei dem RBMT-Subtest gut abschnitten, besaßen auch nach zwei Jahren ein besseres psychosoziales Outcome und somit einen günstigeren Krankheitsverlauf.

Ferner konnte in der Studie ein signifikanter Zusammenhang zwischen guten Arbeitsgedächtnisleistungen zum Zeitpunkt T1 und einer hohen Compliance nach zwei Jahren festgestellt werden.

Mit dem erhöhten PANSS-Neg-Score, den verbalen Gedächtnisstörungen (RBMT-Subtest) und den Arbeitsgedächtnisstörungen (Zahlennachsprechen) stehen dem Kliniker damit wichtige Prädiktoren für den Krankheitsverlauf von FES-Patienten zur Verfügung.

Die H0-Hypothese, die davon ausgeht, dass sich durch die PANSS-Messung und die NPU keine signifikanten Verlaufsparemeter ableiten lassen, kann somit verworfen und die H1-Hypothese bestätigt werden.

## **6.9 Limitationen der vorliegenden Studie**

Von den 47 Ersterkrankten konnten aufgrund des gewählten Zeitfensters nur 39 Patienten in die geplante Nachuntersuchung (T2) eingeschlossen werden. Damit verringerte sich die bereits recht kleine Stichprobengröße weiter. Darüber hinaus lag die Abbrecherquote mit 43 % recht hoch. Durch die geringe Zahl an verwertbaren Datensätzen sinkt die statistische Aussagekraft der vorliegenden Untersuchung.

Um weitere Datensätze in die Untersuchung mit einschließen zu können, wurden Daten aus der Abbrechergruppe durch Fremdrating rekrutiert (Compliance-Einschätzung, GAF). Dadurch ergibt sich das Problem der Interrater-Reliabilität (auch Validität). Die verwendeten Tests basieren auf subjektiven Ratingskalen, sodass

unterschiedliche Ergebnisse aufgrund individueller Einschätzungen der durchführenden Ärzte nicht auszuschließen sind. Diese Bias-Problematik ergibt sich nicht nur bei den PANSS-Untersuchungen, sondern in besonderem Maße auch bei der Compliance- und GAF-Einschätzung. Bezüglich der Wertung der vorliegenden Ergebnisse sollten daher diese Einschränkungen berücksichtigt werden.

## **6.10 Folgerungen und Ausblick**

Patienten, die nach der voll- und teilstationären Behandlung eine nachfolgende Betreuung in der PIA erhielten, zeichneten sich nach zwei Jahren durch hohe Compliance-Werte und durch eine günstige (niedrige) Rezidivrate (z.B. kein Absetzrezidiv) aus. Der Friedrich von Bodelschwingh-Klinik gelingt es mit ihrem Behandlungskonzept, dieses Klientel an sich zu binden, sodass die oben beschriebenen sekundärprophylaktischen Maßnahmen effektiv eingesetzt werden können. Anders stellt sich der Sachverhalt bei den Patienten mit ungünstigen Krankheitsverläufen dar. Bezieht man das GAF- und Compliance-Fremdrating ein, lässt sich die hohe Drop-out-Rate von 43 % dahingehend interpretieren, dass es nicht gelingt, die Patienten mit einem ungünstigen Outcome für das Behandlungskonzept zu gewinnen. Daher sollte die Klinik vermehrt Anstrengungen unternehmen, Ersterkrankte mit ungünstiger Prognose frühzeitig zu identifizieren. Hilfreich wären in diesem Kontext Verlaufsprädiktoren. Die vorliegende Studie konnte den PANSS-Neg-Score, den RBMT-Subtest (Geschichtennacherzählen zum Nachweis von verbalen Gedächtnisstörungen) und einen Untertest des HAWIE (Zahlennachsprechen zum Nachweis von Arbeitsgedächtnisstörungen) als geeignete Instrumente für die Vorhersage von Krankheitsverläufen identifizieren. Durch den frühzeitigen Einsatz des RBMT-Subtests verfügt der Kliniker beispielsweise über ein Instrumentarium zur Prognose des späteren psychosozialen Funktionsniveaus. Entsprechend kann das Behandlungsangebot für die betroffenen Patienten modifiziert und ergänzt werden. Ersterkrankte sollten so früh wie möglich neben einer effektiven Pharmakotherapie spezielle psycho- und soziotherapeutische Behandlungen erhalten, die nicht nur auf den Rückgang der klinischen Symptomatik, sondern in besonderem Maße auch auf Compliance

verbessernde und die Krankheitseinsicht fördernde Maßnahmen (inklusive spätere PIA-Behandlung) abzielen.

An dieser Stelle soll auf die aktuelle Studie von Pitschel-Walz et al. (31) verwiesen werden, die besonders verbale Gedächtnisfunktionen als einen wichtigen („einzigen signifikanten“) Prädiktor für einen (späteren) effektiven Wissensstand nach durchgeführter Psychoedukation identifizieren konnte:

„Da selbst Patienten, die vor den psychoedukativen Maßnahmen eine Verschlechterung ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit erfuhren, nach 9 Monaten ein vergleichbares Krankheitswissen, eine vergleichbare Compliance und Wiederaufnahmeraten hatten wie diejenigen Patienten, die vor der Psychoedukation die deutlichsten Verbesserungen aufwiesen, scheint es sich zu lohnen, auch Patienten mit ausgeprägten kognitiven Defiziten in (modifizierte) psychoedukative Gruppen einzubeziehen“ (31).

Auf jeden Fall sollte das derzeitige erfolgreiche Behandlungskonzept und das Erstbehandlungsprogramm der Klinik fortgeführt werden. Da mit jedem neuen Ersterkrankten weitere Daten (PANSS-Erhebung, NPU) erhoben werden, kann die Untersuchung konsekutiv erweitert werden. Auf der Grundlage einer größeren Datenbasis ließen sich dementsprechend validere Aussagen treffen.

Darüber hinaus sollte in kontrollierten Studien geprüft werden, ob sich die Eignung des alltagspraktischen, in der Literatur jedoch offenbar selten angewandten RBMT-Subtests als Prädiktor für das spätere Outcome bestätigt.

## 7. Zusammenfassung

In der vorliegenden Untersuchung wurde das sekundärprophylaktische Behandlungskonzept für schizophrene Ersterkrankte (FES-Patienten) in der Friedrich von Bodelschwingh-Klinik hinsichtlich Compliance verbessernden sowie erhaltenden Maßnahmen untersucht. Darüber hinaus sollten früh einsetzbare, spezifische Marker oder Prädiktoren für den weiteren Krankheitsverlauf identifiziert werden. Bei 39 FES-Patienten wurden während des Klinikaufenthaltes eine neuropsychologische Untersuchung (NPU) zum Zeitpunkt T1 (Entlassung aus der stationären Behandlung, Entaktualisierung) durchgeführt sowie die Positive and Negative Syndroms Scale (PANSS-Pos, PANSS-Neg) zu T0 (Beginn der stationären Behandlung, Akuität) und T1 bestimmt. Die Nachuntersuchung (T2) fand in einem Zeitfenster von zwei Jahren bei insgesamt 22 (Follow-up) der 39 Patienten statt. Zusätzlich wurden Outcome-Parameter, wie der Global Assessment of Functioning (GAF), eine Compliance-Einschätzung und die Anzahl der Rezidive erhoben und mit den während des klinischen Aufenthaltes ermittelten Daten (PANSS, NPU, GAF, Compliance) in Beziehung gesetzt.

Als Vergleichsgruppe dienten 29 Patienten mit einem mindestens dreijährigen Krankheitsverlauf, die zum Zeitpunkt T1 untersucht wurden. Eine Nachuntersuchung T2 konnte bei 12 Patienten der Vergleichsgruppe in dem Zweijahres-Zeitfenster durchgeführt werden.

Es konnten folgende Ergebnisse ermittelt werden:

1. Bei FES-Patienten korrelierte ein hoher PANSS-Neg-Score zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme mit schlechteren Ergebnissen im Trailmaking-Test B (TMT-B), Buchstaben-Zahlen-Test (BZT) und im RWT (Regensburger-Wortflüssigkeitstest für kategoriale Wortflüssigkeit) zum Entlassungszeitpunkt. Daher können hohe PANSS-Neg-Werte als Prädiktoren für kognitive Beeinträchtigungen gewertet werden.
2. Der PANSS zum Entlassungszeitpunkt stellt einen Prädiktor für den weiteren Krankheitsverlauf dar. Der PANSS-Pos- und besonders der PANSS-Neg-Wert korrelierten signifikant mit dem Outcome nach zwei Jahren. Eine hohe



Negativsymptomatik zum Entlassungszeitpunkt prädizierte ein niedriges psychosoziales Funktionsniveau (GAF) nach zwei Jahren.

3. Die neuropsychologischen Leistungen der FES-Patienten zeigten keine wesentlichen Gruppen- und Verlaufseffekte. Bei den Ersterkrankten konnten zwischen den Erst- und Folgeuntersuchungen keine signifikanten Veränderungen festgestellt werden. Darüber hinaus bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der Follow-up- und Drop-out-Gruppe während der Erstuntersuchung. Bis auf Längsschnittverbesserungen bei der formallexikalischen Wortflüssigkeit konnten hinsichtlich der Gruppe der chronisch Erkrankten ebenfalls keine Verlaufseffekte nachgewiesen werden.
4. Verbale Gedächtnisfunktionen prädizieren das GAF-Outcome nach zwei Jahren: Patienten, mit guten Ergebnissen im RBMT-Subtest zeichneten sich nach zwei Jahren durch ein besseres psychosoziales Funktionsniveau aus. Ferner prädizieren gute Arbeitsgedächtnisleistungen zum Zeitpunkt der Entlassung eine hohe Compliance-Einschätzung nach zwei Jahren.
5. In Bezug auf das Compliance-Rating, die Serumspiegelkontrolle der Neuroleptika und die Rezidivanzahl im Untersuchungszeitraum konnten von den sekundärprophylaktischen Maßnahmen der Klinik eher Ersterkrankte mit einem günstigen Response- und Remissionsprofil profitieren und weniger Patienten mit einer ungünstigen Prognose.

## 8. Tabellarische Darstellung der Katamnesen der FES-Gruppe

N = 47	Alter	Stationärer Aufenthalt	GAF1	GAF2	PANSS-Pos/-Neg T0/T1/T2	Serumspiegel voll = stets im Ref.-Bereich	Rezidive	Nachuntersuchung	PIA ja/nein
1) Hr. K.	25 J.	2008 St. 2: 6 Monate. TK: 21/2 Monate	50-41	50-41	T0 (25/30) T1 (19/22) T2 (17/24)	voll	nach 6 Mon. 1 Rezidiv, nie Vollremission. Fraglich 2. Rezidiv nach 13 Mon., aber außerhalb des Zeitfensters. (Cave: Suchtverhalten und hier eher Angstsymptome)	24 Mon.	ja
2) Hr. Ö.	31 J.	2008 St. 3, 4 und TK: 4 Monate	80-71	80-71	T0 (30/16) T1 (13/18) T2 (13/11)	nicht durchgeführt	kein Rezidiv in den 2 Jahren	24 Mon.	ja
3) Fr. L.	41 J.	2008 St 2 und TK: 41/2 Monate	60-51	60-51	T0 (33/24)	voll	nicht bekannt	keine	nein
4) Fr. A.	34 J.	2008 St. 2 und TK: 21/2 Monate	90-81	90-81	T0 (35/37) T1 (15/14) T2 (11/14)	nicht durchgeführt	1 Rezidiv nach 8 Mon.	lehnte telefonisch Nachuntersuchung ab	nein
5) Fr. B.	26 J.	2008 St. 2 und TK: 10 Monate	60-51	60-51	T0 (32/34) T1 (14/14) T2 (8/14)	voll	1 Rezidiv nach 6 Mon. mit TK-Behandlung.	24 Mon.	ja
6) Fr. L.	24 J.	2008 St. 2 und TK: 4 Monate	90-81	90-81	T0 (25/24) T1 (9/16) T2 (9/8)	voll	1 Rezidiv nach 22 Mon.	24 Mon.	ja
7) Hr. F.	24 J.	2008 St 2 und TK: 4 Monate	70-61		T0 (23/24) T1 (9/15)	voll	unbekannt	keine	nein
8) Hr. B.	28 J.	2008 St2: 2 Monate	60-51		T0 (39/41)	voll	unbekannt	keine	nein
9) Hr. E.	30 J.	2008 St. 2 und TK: 3 Monate	90-81	90-81	T0 (32/28) T1 (9/14) T2 (7/7)	voll	1 Rezidiv nach 24 Mon.	20 Mon.	ja
10) Hr. S	33 J.	2008 St. 2 und TK	60-51	60-51	T0 (32/24) T1 (25/20) T2 (20/19)	voll	2 Rezidive innerhalb 24 Mon.	PANSS nach 12 Mon.	ja, verstarb an Suizid!

N = 47	Alter	Stationärer Aufenthalt	GAF1	GAF2	PANSS-Pos/-Neg T0/T1/T2	Serumspiegel voll = stets im Ref.-Bereich	Rezidive	Nachuntersuchung	PIA ja/nein
11) Fr. G	18 J.	2008 St. 2 und TK: 4 Monate	60-51	60-51	T0 (37/29) T1 (14/21) T2 (22/22)	voll; ambulant keine Compliance	2 Rezidive jeweils nach 5 und 8 Mon. (2/09 und 1/10)	20 Mon.	ja, späterer Abbruch
12) Hr. G.	23 J.	2008 TK: 1 Monat	50-41	50-41	T0 (36/27) T1 (15/26) T2 (10/20)	voll	2 Rückfälle innerhalb von 5 Mon.	24 Mon.	ja
13) Hr. K.	21 J.	2008 St. 2 und TK:	40-31	40-31	T0 (29/23) T1 (18/19) T2 (18/23)	voll	1. Rezidiv nach 7 Mon. (4/09), 2. Rezidiv nach 11 Mon.	19 Mon.	nein
14) Fr. W.	24 J.	2009 St. 2 und TK: 8 Monate	60-51	60-51	T0 (28/25) T1 (15/21) T2 (14/15)	voll	kein Rezidiv, auch keine Vollremission	24 Mon.	ja; verstarb 10/11 an den Folgen mult. Embolien!
15) Fr. S.	60 J.	2008 St. 2: 2 Monate	60-51		T0 (27/23)	voll	unbekannt	keine	nein
16) Fr. R.	51 J.	2009 St. 2 und TK: 3 Monate	80-71	80-71	T0 (25/26) T1 (10/19) T2 (9/13)	voll	kein Rezidiv innerhalb der 24 Mon.	20 Mon.	ja
17) Fr. W.	34 J.	2008 St. 2: 31/2 Monate	60-51	60-51	T0 (32/18)	nicht ausreichend	unbekannt	keine	nein
18) Hr. K.	27 J.	2008 St. 2: 11 Monate	60-51		T0 (32/14)	nicht ausreichend	unbekannt	keine	nein
19) Hr. T.	28 J.	2009 St. 2 und TK: 3 Monate	80-71	80-71	T0 (32/25) T1 (10/13)	voll	unbekannt	keine	nein
20) Fr. H.	39 J.	2010 St. 2: 20 Tage	90-81	90-81	T0 (29/18) T1 (18/12) T2 (9/12)	auf der St. 2 nicht durchgeführt; später in der TK: voll	1 Rezidiv nach 16 Mon.	17 Mon.	nein
21) Fr. K.	26 J.	2009 St. 2: 1 Monat	70-61		T0 (29/21)	voll	unbekannt	keine	nein

N = 47	Alter	Stationärer Aufenthalt	GAF1	GAF2	PANSS-Pos/-Neg T0/T1/T2	Serumspiegel voll = stets im Ref.-Bereich	Rezidive	Nachuntersuchung	PIA ja/nein
22) Hr. H.	28 J.	2009 St. 2: 2½ Monate	60-51		T0 (21/25)	auf Station: voll	unbekannt	keine	nein
23) Fr. T.	21 J.	2009 St. 3,2 und TK: 3 Monate	70-61	70-61	T0 (27/27) T1 (11/20) T2 (15/18)	voll, aber ambulant incompliant.	1. Rezidiv innerhalb 11 Mon. mit stat. Aufenthalt St. 2: 13.1.-28.1.10; 2. Rezidiv nach 26 Mon.	24 Mon.	nein
24) Hr. O.	18 J.	2009 St. 2 und TK: 6 Monate	70-61	70-61	T0 (29/18) T1 (11/17) T2 (9/12)	voll	1 Rezidiv nach 8 Mon., wurde aber über PIA abgefangen	10 Mon.	ja
25) Hr. K.	41 J.	2009 St. 2 und TK: 6 Monate	50-41	50-41	T0 (33/28), T2 (12/19)	voll	unbekannt	nur PANSS- Nachuntersuchung nach 6 Mon.	nein
26) Fr. K.	50 J.	2010 St. 3 und TK: 7 Monate	50-41	50-41	T1 (14/25), T2 (10/22)	voll	kein, aber nur Teilremission	14 Mon.	ja
27) Fr. K.	27 J.	2009 TK: 4 Monate	90-81	90-81	T0 (25/21) T1 (10/14) T2 (7/8)	voll	kein Rezidiv innerhalb von 24 Mon.	Nachuntersuchung nach 20 Mon. wurde zu T2 von NA Dr. Winzer geschickt	ja
28) Hr. A.	36 J.	2009 St. 1 und TK: 2½ Monate	30-21, fraglich	50-41	T0 (23/29) T1 (15/14) T2 (9/10)	auf St. 1 nicht durchgeführt; spätere stat. Messungen im Referenzbereich.	2 Rezidive innerhalb von 24 Mon.: nach 12 und 20 Mon.; 3. Rezidiv nach mehr als 28 Mon.: Cave: inzwischen Alkoholabhängigkeit	21 Mon.	nein

N = 47	Alter	Stationärer Aufenthalt	GAF1	GAF2	PANSS-Pos/-Neg T0/T1/T2	Serumspiegel voll = stets im Ref.-Bereich	Rezidive	Nachuntersuchung	PIA ja/nein
29) Hr. B.	29 J.	2009 St. 2 und TK: 6 Monate	60-51	60-51	T0 (21/27) T2 (18/25)	nicht durchgeführt	Rezidive unbekannt	PANSS-Nachuntersuchung nach 6 Mon.; NA Helbig wurde von uns zur NPU angeschrieben und über Telefon bezüglich Erstdiagnoseprogramm informiert. Pat. war nicht bereit.	nein
30) Hr. S.	40 J.	2009 St. 2: 3 Monate	50-41	50-41	T0 (26/20) T1 (20/20) T2 (18/16)	voll	1. Rezidiv nach ca. 14 Mon.; 2. Rezidiv außerhalb des Zeitfensters	16 Mon.	nein
31) Fr. P.	30 J.	2009 St. 2: 18 Tage	50-41	50-41	T0 (21/13)	nicht durchgeführt	Mündliche Mitteilung der Patientin über ein Rezidiv nach 12 Mon.	keine	nein, nur 2-3 lose PIA-Kontakte nach Entlassung
32) Hr. S.	24 J.	2009 TK: 1 Monat	50-41	50-41	T0 (33/31) T1 (18/21)	nicht durchgeführt	Unbekannt	telefonischer und brieflicher Kontakt mit NA Dr. Aurin, geringe Krankheitseinsicht und inkompliant.	nein
33) Hr. B.	30 J.	2010 St. 2 und TK: 6 Monate	60-51	60-51	T0 (23/27) T1 (16/22) T2 (13/29)	voll	kein	Nachuntersuchung nach 11 Mon.	ja
34) Hr. G.	61 J.	2010 TK: 3 Monate	50-41	50-41	T0 (33/26) T1 (19/27) T2 (21/23)	voll, aber unzureichende Krankheitseinsicht	kein Rezidiv, aber nur Teilremission	7 Mon.	ja
35) Hr. D.	19 J.	2010 St.2 : 1 Monat	60-51	60-51	T0 (18/23) T1 (15/17)	voll	unbekannt	keine, aber spätere Krisenintervention	nein

N = 47	Alter	Stationärer Aufenthalt	GAF1	GAF2	PANSS-Pos/-Neg T0/T1/T2	Serumspiegel voll = stets im Ref.-Bereich	Rezidive	Nachuntersuchung	PIA ja/nein
36) Hr. S.	19 J.	2010 St. 2 und TK: 4 Monate	70-61	70-61	T1 (16/16)	nicht durchgeführt	unbekannt, aber Kollegeninfo über Ausbildung	keine	nein
37) Fr. A.	19 J.	2010 St. 3 und TK: 4 Monate	70-61		T1 (13/21)	nicht durchgeführt	unbekannt	Teilremission, keine Nachuntersuchung	nein
38) Hr. B.	23 J.	2010 St. 2: 2 Monate	70-61	70-61	T1 (15/16)	nicht durchgeführt	unbekannt, aber Kollegenmitteilung über Rezidiv(außerhalb Zeitfenster)	keine	nein
39) Fr. K.	33 J.	2011 TK: 3 Monate	60-51	60-51	T1 (14/22)	nicht durchgeführt	unbekannt	keine, aber telef. Kontakt zur PIA	nein
40) Hr. B.	19 J.	2011 St. 2 und TK: 5 Monate	70-61		T0 (22/20)	voll, aber zuletzt keine Krankheitseinsicht und Entlassung gegen ärztlichen Rat.	unbekannt	keine	nein
41) Hr. M.	23 J.	2011 St. 4 und TK: 5 Monate	60-51		T1 (16/21)	voll	kein Rezidiv. Minussymptomatik	keine	ja
42) Hr. K.	35 J.	2011 TK: 5 Monate	70-61		T0 (16/21) T1 (11/21)	voll	Rezidive unbekannt	keine	nein
43) Hr. F.	46 J.	2011 St. 4: 3 Wochen	60-51		T0 (29-23)	nicht durchgeführt	Rückfall/Rezidiv nach 4 Mon. mit Aufenthalt vom 21.7.-28.7.11 auf der St. 2	keine; unzureichende Compliance/ Krankheitseinsicht	nein
44) Hr. R.	24 J.	2011 St. 2 und TK: 3 Monate	90-81		T0 (24/21)	voll	kein	keine	ja
45) Hr. K.	21 J.	2011 St. 2 und TK: 4 Monate	70-61		T0 (18/12)	unterhalb des Referenzbereiches; Patient war aber compliant und zeigte Krankheitseinsicht	unbekannt	keine	nein

<b>N = 47</b>	<b>Alter</b>	<b>Stationärer Aufenthalt</b>	<b>GAF1</b>	<b>GAF2</b>	<b>PANSS-Pos/-Neg T0/T1/T2</b>	<b>Serumspiegel voll = stets im Ref.-Bereich</b>	<b>Rezidive</b>	<b>Nachuntersuchung</b>	<b>PIA ja/nein</b>
46) Hr. S.	19 J.	2011 St. 2 und TK: 4 Monate	90-81		T0 (33/14)	voll	gute Remission	keine	nein
47) Hr. R.	35 J.	2011 St. 2 und TK: 4 Monate	80-71		T0 (28/11)	voll	zeigt sich compliant und krankheitseinsichtig; später Mitteilung durch Angehörige, dass die gesamte Medikation sofort nach Entlassung abgesetzt wurde	keine	nein

## 9. Literaturverzeichnis

- (1) Klosterkötter J., Schultze-Lutter F. [Is there a primary prevention of schizophrenic psychosis?]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2001 September; 69 Suppl 2:104-12.
- (2) Fuchs J., Steinert T. [Pathways to psychiatric care and duration of untreated psychosis in first-episode psychosis patients]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2002 January; 70(1):40-5.
- (3) Schaffner N., Schimmelmann B.G., Niedersteberg A., Schultze-Lutter F. [Pathways-to-Care for First-Episode psychotic patients – an overview of international studies]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2012 February; 80(2):72-8.
- (4) Maurer K., Häfner H. [Early diagnosis of schizophrenia]. *MMW Fortschr Med* 2007 March 29; 149(13):36-8.
- (5) Gaebel W., Pietzcker A., Poppenberg A. [Predictors of the course of schizophrenic diseases under neuroleptic long-term medication (author's transl)]. *Pharmacopsychiatria* 1981 September; 14(5):180-8.
- (6) Jones R., Jordan S., The implementation of crisis resolution home treatment teams in Wales: results of the national survey 2007-2008. *Open Nurs J* 2010; 4:9-19.
- (7) Nordentoft M., Ohlenschlaeger J., Thorup A., Petersen L., Jeppesen P., Bertelsen M. Deinstitutionalization revisited: a 5-year follow-up of a randomized clinical trial of hospital-based rehabilitation versus specialized assertive intervention (OPUS) versus standard treatment for patients with first-episode schizophrenia spectrum disorders. *Psychol Med* 2010 October; 40(10):1619-26.
- (8) Agius M., Shah S., Ramkissoon R., Murphy S., Zaman R. Three year outcomes of an early intervention for psychosis service as compared with treatment as usual for first psychotic episodes in a standard community mental health team. Preliminary results. *Psychiatr Danub* 2007 June; 19(1-2):10-9.
- (9) Wolwer W., Toeller V., Klingberg S., Gaebel W. [Specialised treatment in first episode schizophrenia: concepts and results]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2013 May; 81(5):276-83.
- (10) Häfner H., an der Heiden W. The course of schizophrenia in the light of modern follow-up studies: the ABC and WHO studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 249 Suppl 4:14-26.
- (11) Weinberger DR HP. Schizophrenia. [Third Edition]. 2011. West-Sussex, Wiley-Blackwell.
- (12) Häfner H., Maurer K., an der Heiden W. Schizophrenie – eine einheitliche Krankheit? Ergebnisse aus 25 Jahren ABC-Studie. *Nervenarzt* 2013. 84:1093-1103.
- (13) Zubin J., Steinhauer S.R., Day R., van Kammen D.P. Schizophrenia at the crossroads: a blueprint for the 80s. *Compr Psychiatry* 1985 May; 26(3):217-40.



- (14) Brown A.S., Begg M.D., Gravenstein S., Schaefer C.A., Wyatt R.J., Bresnahan M. et al. Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2004 August; 61(8):774-80.
- (15) DeLisi L.E., Sakuma M., Maurizio A.M., Relja M., Hoff A.L. Cerebral ventricular change over the first 10 years after the onset of schizophrenia. *Psychiatry Res* 2004 January 15; 130(1):57-70.
- (16) Ebdrup B.H., Glenthøj B., Rasmussen H., Aggernaes B., Langkilde A.R., Paulson O.B. et al. Hippocampal and caudate volume reductions in antipsychotic-naïve first-episode schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 2010 March; 35(2):95-104.
- (17) Bogerts B., Meertz E., Schonfeldt-Bausch R. Basal ganglia and limbic system pathology in schizophrenia. A morphometric study of brain volume and shrinkage. *Arch Gen Psychiatry* 1985 August; 42(8):784-91.
- (18) Thome J. *Molekulare Psychiatrie. Theoretische Grundlagen, Forschung und Klinik.* 2005. Göttingen, Verlag Hans Huber.
- (19) Krystal J. Pharmacologic models of psychosis. Abi-Dargham ALMMB, editor. [Neurobiology of Mental Illness], 287-298. 2003. New York, Oxford University Press.
- (20) Gruber O., Falkai P. [From identification of neurofunctional systems to individualization of treatment for schizophrenic disorders]. *Nervenarzt* 2009 January; 80(1):12, 14, 16-2, 14, 18.
- (21) Kraepelin E. *Psychiatrie.* 4. Aufl. 1893. Leipzig, Abel (Meixner).
- (22) Bleuler E. *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien.* Leipzig-Wien: 1911.
- (23) Schneider K. *Klinische Psychopathologie.* 14 Aufl. 1992. Stuttgart-New York: Thieme.
- (24) WHO. *ICD-10, Version 2011.*
- (25) Möller H.J. *Psychiatrie und Psychotherapie.* Laux G DA, editor. [3. Aufl.]. 2005. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- (26) Jager M., Frasch K., Lang F.U., Becker T. [Deconstructing schizophrenia. Dimensional models or division into subtypes?]. *Nervenarzt* 2012 March; 83(3):345-54.
- (27) Huber G. *Psychiatrie. Lehrbuch für Studierende und Ärzte.* 1994. Stuttgart, Schattauer.
- (28) Zimbardo P.G. Psychology in the public service. *Am Psychol* 2002 June; 57(6-7):431-3.
- (29) Reischies F.M. *Psychopathologie. Merkmale psychischer Krankheitsbilder und klinische Neurowissenschaft.* 2007. Heidelberg, Springer.
- (30) Smith E.E., Jonides J. Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science* 1999 March 12; 283(5408):1657-61.

- (31) Pitschel-Walz G., Gsottschneider A., Frobose T., Kraemer S., Bauml J., Jahn T. [Neuropsychology of psychoeducation in schizophrenia: results of the Munich COGPIP study]. *Nervenarzt* 2013 January; 84(1):79-90.
- (32) Galderisi S., Davidson M., Kahn R.S., Mucci A., Boter H., Gheorghe M.D. et al. Correlates of cognitive impairment in first episode schizophrenia: the EUFEST study. *Schizophr Res* 2009 December; 115(2-3):104-14.
- (33) Kravariti E., Morgan K., Fearon P., Zanelli J.W., Lappin J.M., Dazzan P. et al. Neuropsychological functioning in first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2009 October; 195(4):336-45.
- (34) Becker H.E., Nieman D.H., Wiltink S., Dingemans P.M., van de Fliert J.R., Velthorst E. et al. Neurocognitive functioning before and after the first psychotic episode: does psychosis result in cognitive deterioration? *Psychol Med* 2010 October; 40(10):1599-606.
- (35) Jahshan C., Heaton R.K., Golshan S., Cadenhead K.S. Course of neurocognitive deficits in the prodrome and first episode of schizophrenia. *Neuropsychology* 2010 January; 24(1):109-20.
- (36) Gonzalez-Blanch C., Rodriguez-Sanchez J.M., Perez-Iglesias R., Pardo-Garcia G., Martinez-Garcia O., Vazquez-Barquero J.L. et al. First-episode schizophrenia patients neuropsychologically within the normal limits: evidence of deterioration in speed of processing. *Schizophr Res* 2010 June; 119(1-3):18-26.
- (37) Hilti C.C., Hilti L.M., Heinemann D., Robbins T., Seifritz E., Cattapan-Ludewig K. Impaired performance on the Rapid Visual Information Processing task (RVIP) could be an endophenotype of schizophrenia. *Psychiatry Res* 2010 May 15; 177(1-2):60-4.
- (38) Becker H.E., Nieman D.H., Dingemans P.M., van de Fliert J.R., de HL, Linszen D.H. Verbal fluency as a possible predictor for psychosis. *Eur Psychiatry* 2010 March; 25(2):105-10.
- (39) Zanelli J., Reichenberg A., Morgan K., Fearon P., Kravariti E., Dazzan P. et al. Specific and generalized neuropsychological deficits: a comparison of patients with various first-episode psychosis presentations. *Am J Psychiatry* 2010 January; 167(1):78-85.
- (40) Bodnar M., Malla A., Joober R., Lepage M. Cognitive markers of short-term clinical outcome in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry* 2008 October; 193(4):297-304.
- (41) Choi J.S., Chon M.W., Kang D.H., Jung M.H., Kwon J.S. Gender difference in the prodromal symptoms of first-episode schizophrenia. *J Korean Med Sci* 2009 December; 24(6):1083-8.
- (42) Leeson V.C., Sharma P., Harrison M., Ron M.A., Barnes T.R., Joyce E.M. IQ trajectory, cognitive reserve, and clinical outcome following a first episode of psychosis: a 3-year longitudinal study. *Schizophr Bull* 2011 July; 37(4):768-77.

- (43) Frangou S., Hadjulic M., Vourdas A. The Maudsley early onset schizophrenia study: cognitive function over a 4-year follow-up period. *Schizophr Bull* 2008 January; 34(1):52-9.
- (44) Gochman P.A., Greenstein D., Sporn A., Gogtay N., Keller B., Shaw P. et al. IQ stabilization in childhood-onset schizophrenia. *Schizophr Res* 2005 September 15; 77 (2-3):271-7.
- (45) Kumra S., Wiggs E., Bedwell J., Smith A.K., Arling E., Albus K. et al. Neuropsychological deficits in pediatric patients with childhood-onset schizophrenia and psychotic disorder not otherwise specified. *Schizophr Res* 2000 April 7; 42(2):135-44.
- (46) Oie M., Sundet K., Rund B.R. Neurocognitive decline in early-onset schizophrenia compared with ADHD and normal controls: evidence from a 13-year follow-up study. *Schizophr Bull* 2010 May; 36(3):557-65.
- (47) Cervellione K.L., Burdick K.E., Cottone J.G., Rhinewine J.P., Kumra S. Neurocognitive deficits in adolescents with schizophrenia: longitudinal stability and predictive utility for short-term functional outcome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007 July; 46(7):867-78.
- (48) White T., Ho B.C., Ward J., O'Leary D., Andreasen N.C. Neuropsychological performance in first-episode adolescents with schizophrenia: a comparison with first-episode adults and adolescent control subjects. *Biol Psychiatry* 2006 September 1; 60(5):463-71.
- (49) Frangou S. Cognitive function in early onset schizophrenia: a selective review. *Front Hum Neurosci* 2010; 3:79.
- (50) Emsley R., Rabinowitz J., Medori R. Time course for antipsychotic treatment response in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2006 April; 163(4):743-5.
- (51) Andreasen N.C., Carpenter W.T., Jr., Kane J.M., Lasser R.A., Marder S.R., Weinberger D.R. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 2005 March; 162(3):441-9.
- (52) Schennach-Wolff R., Jager M., Mayr A., Meyer S., Kuhn K.U., Klingberg S. et al. Predictors of response and remission in the acute treatment of first-episode schizophrenia patients – is it all about early response? *Eur Neuropsychopharmacol* 2011 May; 21(5): 370-8.
- (53) Leucht S., Beiteringer R., Kissling W. On the concept of remission in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2007 November; 194(4):453-61.
- (54) Ramirez N., Arranz B., Salavert J., Alvarez E., Corripio I., Duenas R.M. et al. Predictors of schizophrenia in patients with a first episode of psychosis. *Psychiatry Res* 2010 January 30; 175(1-2):11-4.

- (55) Bottlender R., Sato T., Jager M., Groll C., Strauss A., Moller H.J. The impact of duration of untreated psychosis and premorbid functioning on outcome of first inpatient treatment in schizophrenic and schizoaffective patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002 October; 252(5):226-31.
- (56) Whitty P., Clarke M., McTigue O., Browne S., Kamali M., Kinsella A. et al. Predictors of outcome in first-episode schizophrenia over the first 4 years of illness. *Psychol Med* 2008 August; 38(8):1141-6.
- (57) Faerden A., Nesvag R., Marder S.R. Definitions of the term 'recovered' in schizophrenia and other disorders. *Psychopathology* 2008; 41(5):271-8.
- (58) Gaebel W., Riesbeck M., von WM, Burns T., Derks E.M., Kahn R.S. et al. Drug attitude as predictor for effectiveness in first-episode schizophrenia: Results of an open randomized trial (EUFEST). *Eur Neuropsychopharmacol* 2010 May; 20(5):310-6.
- (59) Melle I., Johannessen J.O., Friis S., Haahr U., Joa I., Larsen T.K. et al. Course and predictors of suicidality over the first two years of treatment in first-episode schizophrenia spectrum psychosis. *Arch Suicide Res* 2010; 14(2):158-70.
- (60) Kiviniemi M., Suvisaari J., Pirkola S., Hakkinen U., Isohanni M., Hakko H. Regional differences in five-year mortality after a first episode of schizophrenia in Finland. *Psychiatr Serv* 2010 March; 61(3):272-9.
- (61) Schooler N., Rabinowitz J., Davidson M., Emsley R., Harvey P.D., Kopala L. et al. Risperidone and haloperidol in first-episode psychosis: a long-term randomized trial. *Am J Psychiatry* 2005 May; 162(5):947-53.
- (62) Boter H., Peuskens J., Libiger J., Fleischhacker W.W., Davidson M., Galderisi S. et al. Effectiveness of antipsychotics in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder on response and remission: an open randomized clinical trial (EUFEST). *Schizophr Res* 2009 December; 115(2-3):97-103.
- (63) Kampman O., Laippala P., Vaananen J., Koivisto E., Kiviniemi P., Kilku N. et al. Indicators of medication compliance in first-episode psychosis. *Psychiatry Res* 2002 May 15; 110(1):39-48.
- (64) Saleem M.M. First episode patients show impaired executive function assessed by the Cambridge neuropsychological test automated battery. Harte M.K., Marshall K.M., Neil J.C., editors. 21 [*European Neuropsychopharmacology*], 455. 2011.
- (65) Faerden A., Finset A., Friis S., Agartz I., Barrett E.A., Nesvag R. et al. Apathy in first episode psychosis patients: one year follow up. *Schizophr Res* 2010 January; 116(1):20-6.
- (66) Bachmann S., Bottmer C., Schroder J. One-year outcome and its prediction in first-episode schizophrenia – a naturalistic study. *Psychopathology* 2008; 41(2):115-23.

- (67) Ceskova E., Radovan P., Tomas K., Hana K. One-year follow-up of patients with first-episode schizophrenia (comparison between remitters and non-remitters). *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007 February; 3(1):153-60.
- (68) Kahn R.S., Fleischhacker W.W., Boter H., Davidson M., Vergouwe Y., Keet I.P. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008 March 29; 371(9618):1085-97.
- (69) Stauffer V.L., Case M., Kinon B.J., Conley R., Ascher-Svanum H., Kollack-Walker S. et al. Early response to antipsychotic therapy as a clinical marker of subsequent response in the treatment of patients with first-episode psychosis. *Psychiatry Res* 2011 May 15; 187(1-2):42-8.
- (70) Petersen L., Thorup A., Oehlenschlaeger J., Christensen T.O., Jeppesen P., Krarup G. et al. Predictors of remission and recovery in a first-episode schizophrenia spectrum disorder sample: 2-year follow-up of the OPUS trial. *Can J Psychiatry* 2008 October; 53(10):660-70.
- (71) Levine S.Z., Rabinowitz J., Case M., Ascher-Svanum H. Treatment response trajectories and their antecedents in recent-onset psychosis: a 2-year prospective study. *J Clin Psychopharmacol* 2010 August; 30(4):446-9.
- (72) Tarrier N., Lewis S., Haddock G., Bentall R., Drake R., Kinderman P. et al. Cognitive-behavioural therapy in first-episode and early schizophrenia. 18-month follow-up of a randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2004 March; 184:231-9.
- (73) Melle I., Larsen T.K., Haahr U., Friis S., Johannesen J.O., Opjordsmoen S. et al. Prevention of negative symptom psychopathologies in first-episode schizophrenia: two-year effects of reducing the duration of untreated psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2008 June; 65(6):634-40.
- (74) Wunderink L., Sytema S., Nienhuis F.J., Wiersma D. Clinical recovery in first-episode psychosis. *Schizophr Bull* 2009 March; 35(2):362-9.
- (75) Perkins D., Lieberman J., Gu H., Tohen M., McEvoy J., Green A. et al. Predictors of antipsychotic treatment response in patients with first-episode schizophrenia, schizoaffective and schizophreniform disorders. *Br J Psychiatry* 2004 July; 185:18-24.
- (76) Gutierrez F.M. Risperidone in the early treatment of first-episode psychosis: a two-year follow-up study. Segarra E.R., Gonzales-Pinto A.A., Martinez J.G., editors. 30, 142-152. 2002. *Actas Esp Psiquiatr*.
- (77) Koster A., Lajer M., Lindhardt A., Rosenbaum B. Gender differences in first episode psychosis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2008 December; 43(12):940-6.

- (78) Sim .K, Chan Y.H., Chua T.H., Mahendran R., Chong S.A., McGorry P. Physical comorbidity, insight, quality of life and global functioning in first episode schizophrenia: a 24-month, longitudinal outcome study. *Schizophr Res* 2006 December; 88(1-3):82-9.
- (79) Fraguas D., de Castro M.J., Medina O., Parellada M., Moreno D., Graell M. et al. Does diagnostic classification of early-onset psychosis change over follow-up? *Child Psychiatry Hum Dev* 2008 June; 39(2):137-45.
- (80) Segarra R., Ojeda N., Zabala A., Garcia J., Catalan A., Eguiluz J.I. et al. Similarities in early course among men and women with a first episode of schizophrenia and schizophreniform disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2012 March; 262(2):95-105.
- (81) Rummel-Kluge C., Pitschel-Walz G., Bauml J., Kissling W. Psychoeducation in schizophrenia – results of a survey of all psychiatric institutions in Germany, Austria, and Switzerland. *Schizophr Bull* 2006 October; 32(4):765-75.
- (82) Kay S.R., Opler L.A. The positive-negative dimension in schizophrenia: its validity and significance. *Psychiatr Dev* 1987; 5(2):79-103.
- (83) Rapado-Castro M., Soutullo C., Fraguas D., Arango C., Paya B., Castro-Fornieles J. et al. Predominance of symptoms over time in early-onset psychosis: a principal component factor analysis of the Positive and Negative Syndrome Scale. *J Clin Psychiatry* 2010 March; 71(3):327-37.
- (84) APA – American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- DSM-IV-TR*. [4th edition, Text Revision]. 2013. Washington, DC, American Psychiatric Association. 2000.
- (85) Lehrl S., Triebig G., Fischer B. Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short test to estimate premorbid intelligence. *Acta Neurol Scand* 1995 May; 91(5):335-45.
- (86) Horn W. Leistungsprüfsystem (LPS). Handanweisungen für die Durchführung, Auswertung und Interpretation. 1962. Göttingen, Verlag für Psychologie. Dr. C.J. Hogrefe.
- (87) Reitan R.M. The validity of the trail making test as an indicator of organic brain damage. [8:271-6]. 1958. Perceptual and Motor skills.
- (88) Tewes U. Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene-Revision 1991. 1991. Bern, Huber.
- (89) Wilson B. CJBA. Der Rivermead Behavioural Memory Test – RBMT. Deutsche Version: Beckers K. BUCA1, editor. 1985. Frankfurt/M., Harcourt Test Services.
- (90) Wechsler D. Wechsler Memory Scale – Third Edition. Manual. 1997. San Antonio, TX, Psychological Corporation.

- (91) Bäuml J., Pitschel-Walz G. Arbeitsbuch PsychoEduktion bei Schizophrenie (APES). Mit Manual für die Gruppenleitung. Stuttgart: Schattauer; 2005.
- (92) WHO Report. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. 2003.
- (93) Simons S. Therapietreue dauerhaft verbessern. Roth S., Jaehde U., editors. 47:4348-55. 152 [Pharmazeutische Zeitung]. 2007.
- (94) Gaebel W., Wölwer W. Schizophrenie. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 50 (2010). [Heft 50]. 2010.
- (95) Kissling W. Centrum für Disease Management an der Psychiatrischen Klinik der technischen Universität München. 2011.
- (96) Gaebel W., Janner M., Frommann N., Pietzcker A., Kopcke W., Linden M. et al. First vs multiple episode schizophrenia: two-year outcome of intermittent and maintenance medication strategies. Schizophr Res 2002 January 1; 53(1-2):145-59.
- (97) Zimmermann J., Wolter A., Krischke N.R., Preuss U.W., Wobrock T., Falkai P. [Response and remission in schizophrenic subjects]. Nervenarzt 2011 November; 82(11):1440-8.
- (98) White C., Stirling J., Hopkins R., Morris J., Montague L., Tantam D. et al. Predictors of 10-year outcome of first-episode psychosis. Psychol Med 2009 September; 39(9):1447-56.
- (99) Schennach R., Riedel M., Obermeier M., Jager M., Schmauss M., Laux G. et al. Remission and recovery and their predictors in schizophrenia spectrum disorder: results from a 1-year follow-up naturalistic trial. Psychiatr Q 2012 June; 83(2):187-207.
- (100) Emsley R., Rabinowitz J., Medori R. Remission in early psychosis: Rates, predictors, and clinical and functional outcome correlates. Schizophr Res 2007 January; 89(1-3):129-39.
- (101) Schüpbach D. Die Bedeutung der Negativsymptomatik für kognitive Defizite bei Patienten mit Erstmanifestation einer Schizophrenie. Harris M.S., Keshavan M.S., Sweeney J.A., editors. 158 [Schweiz Arch Neurol Psychiatr], 32-38. 2007.
- (102) Williams L.M., Whitford T.J., Flynn G., Wong W., Liddell B.J., Silverstein S. et al. General and social cognition in first episode schizophrenia: identification of separable factors and prediction of functional outcome using the IntegNeuro test battery. Schizophr Res 2008 February; 99(1-3):182-91.
- (103) Kluwe-Schiavon B., Sanvicente-Vieira B., Kristensen C.H., Grassi-Oliveira R. Executive functions rehabilitation for schizophrenia: a critical systematic review. J Psychiatr Res 2013 January; 47(1):91-104.

- (104) Ruiz J.C., Fuentes I., Roder V., Tomas P., Dasi C., Soler M.J. Effectiveness of the cognitive differentiation program of the integrated psychological therapy: group versus individual treatment. *J Nerv Ment Dis* 2011 December; 199(12):978-82.
- (105) Jablensky A., Sartorius N., Ernberg G., Anker M., Korten A., Cooper J.E., Day R., Bertelsen A. Schizophrenia manifestations, incidence and course in different cultures. A world health organisation ten-country study. *Psychol Med (Monograph Suppl 20)*, Cambridge University Press, Cambridge 1992.
- (106) Gottesmann I.I., Shields J. A critical review of recent adoption twin and family studies of schizophrenia: behavioral genetics perspectives. *Schizophrenia Bull* 2(1976), 360-401.
- (107) Sabri O., Erkwoh R., Schreckenberger M., Cremerius U., Schulz G., Dickmann C., Kaiser H.J., Steinmeyer E.M., Sass H., Buell U. Regional cerebral blood flow and negative/positive symptoms in 24 drug naïve schizophrenics. *J Nucl Med* 1997 Feb; 38(2):181-8.
- (108) Verdoux H., Liraud F., Bergey C., Assens F., Abalan F., van Os J. Is the association between duration of untreated psychosis and outcome confounded? A two year follow-up study of first-admitted patients. *Schizophrenia Res* 2001; 49:231-41
- (109) Andreasen N.C., Olsen S.A. Negative vs. positive Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39:789-794.
- (110) Andreasen N.C. (1983). The scale for the assessment of negative symptoms (SANS). University of Iowa, Iowa City; Andreasen N.C., Roy M.A. Positive and negative symptoms. In: Hirsch S.R., Weinberger D.R. *Schizophrenia* 28-45. Blackwell Science, Oxford 1995.
- (111) Maurer K., Häfner H. Early recognition of schizophrenia and the importance of its impact on course and outcome. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2007; 8(2)24-34.
- (112) Klosterkötter J. Indizierte Prävention schizophrener Erkrankungen. *Dtsch Ärzteblatt* 2008;105(30):532-9.
- (113) Maß R., Burek P.E., Wolf K. Prospektive Verlaufsbeschreibung psychopathologischer Symptome bei Schizophrenie. *Nervenarzt* 2013; 84:1104-1110.
- (114) Maß R., Schömig T., Hitschfeld K. Psychopathological syndromes of schizophrenia: Evaluation of the dimensional structure of the positive and negative syndrom scale. *Schizophrenia Bull* 2000 (26):176-177.
- (115) Moritz S., Veckenstedt R., Randjbar S., Vitzthum F. *MKT+Individualisiertes Metakognitives Therapieprogramm für Menschen mit Psychose*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2011.



- (116) Roder V., Brenner H.D., Kienzle N., Hodel B. Integriertes Psychologisches Therapieprogramm (IPT) für schizophrene Patienten. München Weinheim Psychologie Verlags Union. 1988, 6. Auflage 2008.
- (117) Juckel G., Witthaus H., Kaufmann C., Bohner G., Ozgürdal S., Gudlowski Y., Gallinat J., Ruhrmann S., Brüne M., Heinz A., Klingebiel R. Gray matter abnormalities in subjects at ultra-high risk for schizophrenia and first-episode schizophrenic patients compared to healthy controls. *Psychiatry Res.* 2009 Sep 30; 173(3):163-9. Epub 2009 Jul 17.

## 10. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Stefan Parisi, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Sekundärprophylaxe bei schizophrenen Ersterkrankungen – Evaluation eines Behandlungsprogramms selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## **11. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **12. Danksagung**

Ich danke zuerst meiner Frau Marie Schmitz für ihre immerwährende Unterstützung, Geduld und Motivation bei der vorliegenden Arbeit.

Meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Friedel Reischies danke ich herzlich für die Überlassung des Promotionsthemas und für die inhaltliche Anleitung und Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt Nicole Radzei, die diese Arbeit mit Rat, Kritik und wertvollen Anregungen begleitete und die als klinische Psychologin einen unverzichtbaren Beitrag leistete.

Für ihre Anregung, Beratung und Unterstützung danke ich auch Ina Büntjen sowie Dr. Arne Kuhlmei und Dr. Charlotte Heukamp.

Auch meine Eltern Christiane und Mario Parisi sollen an dieser Stelle nicht unerwähnt bleiben, da ich ohne ihre Unterstützung das Studium der Medizin nicht hätte bewerkstelligen können.