

FRÜHERKENNUNG VON PSYCHOSEN
IN DER KLINISCHEN PRAXIS

—

EIN KOMBINIERTER PSYCHOPATHOLOGISCHER UND
NEUROKOGNITIVER ANSATZ

Inauguraldissertation der Philosophisch-humanwissenschaftlichen
Fakultät der Universität Bern zur Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von
Chantal Michel
Cressier FR, Zürich ZH

Bern, Juni 2014

Von der Philosophisch-humanwissenschaftlichen Fakultät der Universität Bern auf Antrag

von

Prof. Dr. Claudia Roebbers (Hauptgutachterin, Universität Bern) und

PD Dr. Frauke Schultze-Lutter (Zweitgutachterin, Universität Bern) angenommen

Bern, den 03.11.2014

Der Dekan: Prof. Dr. Achim Conzelmann

*Für meine Eltern,
Titi und Martin.*

Inhaltsverzeichnis

1. Vorgelegte Artikel.....	5
2. Zusammenfassung.....	6
3. Generelle Einleitung.....	7
4. Früherkennung von Psychosen.....	8
4.1. Die ‚ultra-high risk‘ Kriterien.....	8
4.2. Die Basissymptomkriterien.....	9
4.3. Übertragbarkeit in die klinische Praxis.....	11
5. Neurokognition in der Früherkennung von Psychosen.....	12
6. Risikostratifizierung für individuelle Psychoseprädiktion.....	13
7. Diskussion.....	14
7.1. Zusammenfassung der wichtigsten Resultate.....	14
7.2. Ausblick.....	15
8. Literaturverzeichnis.....	17
9. Anhangs Verzeichnis.....	22
Anhang A: Artikel 1.....	22
Anhang B: Artikel 2.....	22
Anhang C: Selbstständigkeitserklärung.....	22

1. Vorgelegte Artikel

- (1) Schultze-Lutter F, Schimmelmann BG, Ruhrmann S, **Michel C.** ,A Rose Is a Rose Is a Rose‘, but At-Risk Criteria Differ. *Psychopathology*. 2013;46:75-87.
- (2) **Michel C**, Ruhrmann S, Schimmelmann BG, Klosterkötter J, Schultze-Lutter F. A Stratified Model for Psychosis Prediction in Clinical Practice. *Schizophr Bull*. 2014;40(6):1533-1542.

2. Zusammenfassung

Die Früherkennung von Psychosen wird heute als vielversprechendster Ansatz zur Reduktion der mit diesem Krankheitsbild verbundenen gravierenden Kosten betrachtet. In den letzten 20 Jahren wurden hierfür zwei Kriterienansätze entwickelt, von denen vor allem die ‚ultra-high risk‘-Kriterien jedoch eine Vielzahl von Operationalisierungen über die Zeit und über die hierfür entwickelten und verwendeten Erhebungsinstrumente erfahren haben. Während diese Unterschiede sicherlich auch zu einer Heterogenität in den Stichproben und damit in den Studienergebnissen beigetragen haben, bleiben sie dennoch in der Regel in Reviews und Metaanalysen unberücksichtigt. Diese Heterogenität kritisch aufzuzeigen war daher Ziel des ersten für diese kumulative Dissertation vorgelegten Artikels; dies nicht zuletzt, da gerade für den Transfer in die klinische Praxis die valideste Operationalisierung gewählt werden sollte. Der Fokus auf den Transfer in die Klinik und damit auf die Einzelfallbeurteilung stand auch im Mittelpunkt des zweiten für die kumulative Dissertation vorgelegten Artikels. Hierin wurde erstmals in der Forschung zur Früherkennung von Psychosen von der gängigen Praxis des Vergleichs von Gruppenmittelwerten abgewichen und stattdessen ein gemäss Normen Defizit-basiertes Modell zur Prädiktionsfähigkeit von neurokognitiven Defiziten für eine spätere Psychose berechnet. Dieser Fokus auf normbasierte Daten wird in Zukunft auch erlauben, gemischte Altersgruppen von Kindern, Adoleszenten und jungen Erwachsenen, wie sie in der Früherkennung von Psychosen üblich sind, ohne altersbedingte Rohwertverzerrungen gemeinsam zu betrachten.

3. Generelle Einleitung

In den vergangenen Jahrzehnten wurden grosse Fortschritte in der Behandlung von Psychosen erzielt, dennoch sind die individuellen und gesellschaftlichen Belastungen und Folgen, die mit psychotischen Erkrankungen verbunden sind, immer noch enorm (Rössler et al., 2005). Psychosen entstehen dabei meist nicht akut, sondern ihnen geht in der Regel eine mehrjährige Prodromalphase voraus (Häfner et al., 1995; Schaffner et al., 2012), in der es bereits zu Abweichungen im Denken und in der Wahrnehmung, negativen, affektiven und abgeschwächten positiven Symptomen sowie deutlichen psychosozialen Funktionseinbussen kommt (Schultze-Lutter & Ruhrmann, 2008). Zudem konnte wiederholt gezeigt werden, dass sowohl die Dauer der unbehandelten Psychose, d.h. die Zeitspanne zwischen dem Auftreten erster psychotischer Symptome bis zum Beginn der Therapie, als auch die Dauer der unbehandelten Erkrankung inklusive der Prodromalphase, also die Zeitspanne zwischen dem Auftreten erster Anzeichen einer psychischen Erkrankung bis zum Behandlungsbeginn für eine Psychose, prädiktiv für einen negativen Verlauf sind (Marshall et al., 2005; Schimmelmann et al., 2008; Keshavan et al., 2003). Zur Verringerung der negativen Folgen psychotischer Störungen für Individuum und Gesellschaft wird daher heute die indizierte Prävention als vielversprechendster Ansatz angesehen (McGlashan & Johannessen, 1996; McGorry, 1998; WHO, 2004).

Im Gegensatz zur universellen und selektiven Prävention, die unausgelesen auf die Allgemeinbevölkerung bzw. auf symptom- und beschwerdefreie Risikogruppen gerichtet sind, zielt die indizierte Prävention auf Personen ab, die zwar noch nicht das Vollbild der Erkrankung zeigen, aber bereits spezifische Symptome des Frühverlaufs und damit ein klinisch erhöhtes Risiko für die zukünftige Erkrankung aufweisen (WHO, 2004). Die indizierte Prävention fokussiert somit auf hilfeschuchende Personen mit ersten psychischen Beschwerden und setzt als Basis eine reliable und valide Früherkennung von Psychosen voraus (Schultze-Lutter & Ruhrmann, 2008).

Die in diesem Rahmen angesiedelte Dissertationsschrift verfolgt das Ziel, einen Überblick über die zwei gegenwärtig hauptsächlich verwendeten, psychopathologischen Ansätze zur Früherkennung von Psychosen zu geben (Kap. 4.1. und 4.2.) sowie aufzuzeigen, inwiefern diese evidenzbasiert sind und in die klinische Praxis übertragen werden können (Artikel 1, Kap.4.3.). Für diese bisher bereits breit verwendeten Ansätze werden zur Förderung der Vorhersagegüte zunehmend weitere Prädiktoren, insbesondere neurokognitive, geprüft. Ein kurzer Überblick zu neurokognitiven Befunden in der Früherkennung von Psychosen wird in Kapitel 5 gegeben. Neben den oftmals unterschiedlichen, verwendeten Testverfahren ist dabei eine Übertragung in die klinische Praxis, also auf die Beurteilung eines Einzelfalles, durch Verwendung von Stichproben-abhängigen Gruppenmittelwerten erschwert, obwohl eine Vielzahl der verwendeten Testverfahren Normen zu ihrer Beurteilung anbieten. Basierend auf den bisherigen Befunden zu Psychopathologie und Neurokognition wurde daher erstmals ein normbasiertes, kombiniertes Vorhersagemodell für die klinische Praxis erstellt, das zudem eine Risikostratifizierung erlaubt (Artikel 2, Kap.6). Abschliessend fasst die Synthese die Ergebnisse der beiden Artikel zusammen, integriert sie (Kap. 7.1.) und zeigt künftige Fragestellungen auf (Kap. 7.2.).

4. Früherkennung von Psychosen

Aktuell werden zwei sich gegenseitig ergänzende Kriterienansätze für das Vorliegen eines erhöhten Risikos zur Entwicklung einer erstmanifesten Psychose diskutiert: die ‚ultra-high risk‘ (UHR) Kriterien (Phillips et al., 2000) und die Basissymptomkriterien (Schultze-Lutter et al., 2012). Die durchschnittliche Übergangsrate in eine psychotische Erstmanifestation beider Ansätze liegt innerhalb der ersten 12 Monaten bei jeweils etwa 20% (Fusar-Poli et al., 2013), und beide Ansätze weisen mässige bis sehr gute Sensitivitäts- und Spezifitätswerte für die Vorhersage einer Psychose auf (Chuma & Mahadun, 2011). Insbesondere für die Basissymptomkriterien gibt es bereits empirische Hinweise, dass die Übergangsraten im Verlauf von zehn Jahren und besonders stark in den nachfolgenden zwei Jahren noch bis zu einer Rate von knapp 80% steigen können (Schultze-Lutter et al., 2012), während für die UHR-Kriterien eine 10-Jahres-Übergangsrate von 35% angenommen wird (Nelson et al., 2013).

4.1. Die ‚ultra-high risk‘ Kriterien

Die UHR-Kriterien, die ursprünglich für die Früherkennung einer Psychosen binnen eines Jahres vor dem Übergang definiert wurden, werden hauptsächlich durch attenuierte (abgeschwächte) psychotische Symptome (APS) vertreten (Artikel 1, Schultze-Lutter et al., 2013). APS greifen einerseits auf positive Prodromalsymptome aus dem DSM-III (R) und andererseits auf teils überlappende Merkmale der schizotypischen Persönlichkeitsstörung nach DSM-IV zurück (Schultze-Lutter & Ruhrmann, 2008) und sind damit durch psychotisch anmutende Wahrnehmungs- und Denkveränderungen gekennzeichnet, die wegen relativ intakter Realitätsprüfung noch nicht das klinische Vollbild eines Wahns oder einer Halluzination erfüllen (Tabelle 1). Neben den APS kommen kurzzeitig vorhandene, spontan remittierende psychotische Symptome (engl.: brief limited intermittent psychotic symptoms, BLIPS) zur Anwendung (Tabelle 1), zu denen manifeste Wahnideen, Halluzinationen oder formale Denkstörungen zählen, die jedoch nur vorübergehend und unterhalb der für die DSM-IV-Diagnose einer Kurzen Psychotischen Störung definierten Zeitkriterien vorhanden sind und spontan remittieren (Tabelle 1). Somit gibt es keinen qualitativen, sondern lediglich einen temporalen Unterschied zwischen BLIPS und psychotischen Symptomen, die für die Diagnose einer manifesten Psychose herangezogen werden. Zusätzlich ergänzt werden die Kriterien der APS und BLIPS durch das ‚state-trait‘ Kriterium, das auf Befunden der genetischen Risikoforschung basiert und dieses mit einem deutlichen Funktionsabfall verbindet (Tabelle 1). Vorwiegend beschreibt der ‚trait‘-Risikofaktor hierbei entweder das Vorliegen eines biologisch Verwandten ersten Grades mit einer psychotischen Störung oder die eigene Erkrankung an einer schizotypischen Persönlichkeitsstörung. Der ‚state‘-Faktor bezieht sich auf das signifikante Absinken des psychosozialen Funktionsniveaus innerhalb des letzten Jahres gegenüber dem höchsten Funktionsniveau des vergangenen Jahres.

Tabelle 1 Die ‚ultra-high risk‘ Kriterien nach dem ‚Structured Interview for Psychosis Risk Syndromes‘ (SIPS; McGlashan et al., 2010)

<p>A. Attenuierte psychotische Symptome (APS)</p> <p>Vorliegen von mindestens einem der folgenden attenuierten psychotischen Symptome das im vergangenen Monat mehrfach über mindestens eine Woche aufgetreten ist und ein erstmaliges Auftreten binnen der vergangenen 12 Monate oder deutliche Zunahme der Ausprägung (v.a. stärkere Verhaltensrelevanz, schwächere Distanzierung) im gleichen Zeitraum hatte:</p> <ul style="list-style-type: none">• Beziehungsideen• Eigentümliche Vorstellungen oder magisches Denken• Paranoide Ideen / erhöhtes Misstrauen• Größenideen• Ungewöhnliche Wahrnehmungserlebnisse• Eigenartige Denk- und Sprechweise
<p>B. Kurze, transiente psychotische Symptome (BLIPS)</p> <p>Vorliegen von mindestens einem der folgenden kurzen, limitierten, intermittierenden psychotischen Symptome, das in den vergangenen 3 Monaten erstmals und im vergangenen Monat mindestens an einem Tag für einige Minuten und an nicht mehr als vier Tagen pro Woche in einem Monat für eine Stunde oder mehr aufgetreten und jeweils wieder spontan remittiert ist:</p> <ul style="list-style-type: none">• Wahn• Halluzinationen• Formale Denkstörungen
<p>C. ‚State-Trait‘ Kriterium</p> <p>Vorliegen eines genetischen Risikofaktors (erstgradiger biologischer Angehöriger mit diagnostizierter nicht-organischer Psychose oder schizotype Persönlichkeitsstörung beim Patienten) und Vorliegen einer anhaltenden Reduktion im psychosozialen Funktionsniveau gemessen an einem Abfall im ‚Global Assessment of Functioning‘ (GAF) Gesamtwert um mindestens 30% binnen der vergangenen zwölf Monate.</p>

4.2. Die Basissymptomkriterien

Ausgehend von Ergebnissen von Langzeitstudien an schizophren Erkrankten entwickelte Gerd Huber in den 1950er Jahren das Basissymptom-Konzept (Huber, 1986). Von den Betroffenen wurden retrospektiv Veränderungen berichtet, die schon Jahre oder Jahrzehnte vor der ersten psychotischen Episode auftraten. Diese milden, meist subklinischen Störungen des Antriebs, der Belastbarkeit, des Affekts, der Denk- und Sprachprozesse, der Wahrnehmung, der Motorik und zentral-vegetativer Funktionen, die Huber als ersten bewusst erlebbaren Ausdruck der zugrundeliegenden somatischen Störung auffasste, wurden von ihm unter dem Terminus technicus „Basis“-Symptome beschrieben

(Huber et al., 1979) und bereits in den 1980er Jahren mit der Perspektive ihrer Nutzbarkeit für eine Früherkennung erstmals operationalisiert (Gross et al., 1987).

Die prospektive Überprüfung der Basissymptome als etwaige spezifische Prädiktoren einer psychotischen Erstmanifestation erfolgte erstmals in der ‚Cologne Early Recognition‘ Studie (Klosterkötter et al., 2001; Schultze-Lutter et al., 2007). Nach Prüfung der diagnostischen Güte der einzelnen Basissymptome ergaben sich zwei teils überlappende Kriterienansätze (Tabelle 2) mit unterschiedlichen Sensitivitäts-Spezifitäts-Relationen: (1) das Risikokriterium Kognitiv-perzeptive Basissymptome (engl.: ‚cognitive-perceptive basic symptoms‘; COPER) und (2) das Hochrisikokriterium Kognitive Störungen (engl.: ‚cognitive disturbances‘; COGDIS) (Schultze-Lutter et al., 2007). Über einen Zeitraum von knapp zehn Jahren zeigten beide Kriterienansätze befriedigende Gütekriterien. COPER ist dabei mit einer Sensitivität von 83% und einer Spezifität von 54% etwas weniger konservativ als COGDIS, das im gleichen Zeitraum eine Sensitivität von 67% und eine Spezifität von 83% aufwies (Schultze-Lutter et al., 2012).

Tabelle 2: Basissymptomkriterien gemäss dem ‚Schizophrenia Proneness Instrument, Adult version‘ (SPI-A; Schultze-Lutter et al., 2007)

Risikokriterium kognitiv-perzeptive Basissymptome (COPER)

Vorliegen von mindestens einem der folgenden zehn Basissymptome mit einem mehrfachen Auftreten über einen Zeitraum von mindestens einer Woche und einem erstmaligen Auftreten vor mindestens 12 Monaten:

- Gedankeninterferenz*
- Zwangähnliches Perseverieren bestimmter Bewusstseinsinhalte
- Gedankendrängen, -jagen*
- Gedankenblockierung*
- Störung der rezeptiven Sprache*
- Störung der Diskriminierung von Vorstellungen und Wahrnehmungen, Phantasie- und Erinnerungsvorstellungen
- Eigenbeziehungstendenz*
- Derealisation
- Optische Wahrnehmungsstörungen, exkl. Überempfindlichkeit und Verschwommensehen
- Akustische Wahrnehmungsstörungen, exkl. Überempfindlichkeit

Hochrisikokriterium Kognitive Störungen (COGDIS)

Vorliegen von mindestens zwei der folgenden neun Basissymptome mit einem mehrfachen Auftreten über einen Zeitraum von mindestens einer Woche:

- Gedankeninterferenz*
- Gedankendrängen, -jagen*
- Gedankenblockierung*
- Störung der rezeptiven Sprache*
- Störung der expressiven Sprache
- Störung der Symbolerfassung
- Eigenbeziehungstendenz*
- Unfähigkeit, die Aufmerksamkeit zu spalten
- Fesselung durch Wahrnehmungsdetails

* Basissymptome, die in beide Kriterien aufgenommen wurden

4.3. Übertragbarkeit in die klinische Praxis

International werden heute am häufigsten die UHR-Kriterien (Yung et al., 1998; McGlashan et al., 2010) verwendet (Tabelle 1). Für die Erfassung der UHR-Kriterien werden hauptsächlich das ‚Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States‘ (CAARMS; Yung et al., 2006a) und das ‚Structured Interview for Psychosis Risk Syndromes‘ (SIPS; McGlashan et al., 2010) benutzt. Erste Ergebnisse prospektiver Studien zu den UHR-Kriterien hatten zunächst sehr hohe Übergangsraten innerhalb der ersten 12 Monate von durchschnittlich fast 37% ergeben (z.B. Yung et al., 2003; Mason et al., 2004; Miller et al., 2002). Diese vielversprechenden Ergebnisse schienen auf den ersten Blick eine solide Basis für eine Übertragung der Resultate in die klinische Praxis zu sein. In den folgenden Jahren wurde allerdings ein erheblicher Rückgang der ein- bis zweijährigen Übergangsraten berichtet (Yung et al., 2007), was möglicherweise auf eine verbesserte Überweisungs- und Behandlungspolitik zurückführbar sein könnte (Yung et al., 2006b; Wiltink et al., 2013). Daneben können aber auch Unterschiede in den Definitionen und Operationalisierungen der verwendeten UHR-Kriterien ein Grund für die sinkenden Übergangsraten sein (vgl. Artikel 1, Schultze-Lutter et al., 2013).

Trotz der sinkenden kurzzeitigen Übergangsraten wurde vor dem Hintergrund der sich immer klarer abzeichnenden Behandlungsbedürftigkeit von hilfeschuchenden Patienten mit APS 2009 der Vorschlag gemacht, ein auf APS basierendes Risikosyndrom für Psychosen in die fünfte Fassung des Diagnostischen und Statistischen Manuals psychischer Störungen (DSM-5) aufzunehmen (Woods et al., 2009). Dieser Vorschlag wurde 2011 (Carpenter, 2011) wegen der nicht zwangsläufig in eine Psychose mündenden Verläufe in das Konzept eines eigenständigen Störungsbildes umformuliert und 2013 schliesslich die Entscheidung gefällt, ein ‚Attenuated Psychosis Syndrome‘ nicht in den Haupttext, sondern in die Sektion III des DSM-5 als ‚condition for further study‘ aufzunehmen (APA,

2013). Letztlich wurde die Entscheidung gegen eine Aufnahme des ‚Attenuated Psychosis Syndrome‘ in den Haupttext des DSM-5 vor allem aufgrund einer gescheiterten praxisorientierten Reliabilitätsprüfung des Syndroms gefällt (Yung et al., 2012). Die Definition des ‚Attenuated Psychosis Syndromes‘ orientiert sich dabei eng an der Operationalisierung der APS im Rahmen der UHR-Kriterien nach der SIPS (Tabelle 1), ohne dass es zuvor jemals zu einem Vergleich der unterschiedlichen Operationalisierung der UHR-Kriterien gekommen wäre (Artikel 1, Schultze-Lutter et al., 2013). Die meist mangelnde Berücksichtigung dieser Operationalisierungsdifferenzen verschleiert wohlhmöglich systematische Unterschiede zwischen den einzelnen Stichproben und könnte folglich die Ursache der heterogenen Befunde sein (Artikel 1, Schultze-Lutter et al., 2013). Für eine Übertragung in die klinische Praxis bedarf es jedoch nicht nur reliabler, sondern auch bestmöglich valider Konstrukte zur Früherkennung, damit eine Verbesserung und Weiterentwicklung von Interventionen erfolgen kann (Artikel 1, Schultze-Lutter et al., 2013; Fusar-Poli et al., 2014; Stafford et al., 2013).

5. Neurokognition in der Früherkennung von Psychosen

Unter neurokognitiven Störungen werden Beeinträchtigungen in der Informationsaufnahme und –verarbeitung sowie der Verarbeitungsgeschwindigkeit verstanden. Diese relativ basalen Beeinträchtigungen führen meist zu Störungen der Aufmerksamkeit und der Daueraufmerksamkeit, zu Gedächtnisstörungen sowie Störungen der Handlungsplanung und –ausführung (Özgürdal & Juckel, 2008). Einbussen in neurokognitiven Funktionen gelten auch als ein Kernmerkmal schizophrener Erkrankungen (Garety et al., 2001; Kapur et al., 2003). Diese entwickeln und verstärken sich oft in den Jahren vor der ersten psychotischen Manifestation und den ersten Jahren danach, bevor sie bei chronischen Verläufen ein deutliches und stabiles Defizitmuster bilden (Lewandowski et al., 2011; Bora & Murray, 2014). Bereits bei Patienten mit einem erhöhten Psychoserisiko konnten in Querschnittsuntersuchungen Auffälligkeiten in den Bereichen Intelligenz, Verarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen und Gedächtnis gefunden werden (Fusar-Poli et al., 2012; Giuliano et al., 2012; Pukrop et al., 2012; De Herdt et al., 2013). Dabei lagen die Leistungen der Risikopatienten im Gruppenmittelwertvergleich etwa zwischen derjenigen von gesunden Personen und schizophren Erkrankten (Fusar-Poli et al., 2012; De Herdt et al., 2013). Querschnittsbefunde mit Berücksichtigung des Übergangs zeigen dabei, dass Risikopatienten mit einem späteren Übergang im meist kurzfristigen Beobachtungszeitraum bereits bei der Erstuntersuchung schlechtere neurokognitive Leistungen hatten als Patienten ohne Übergang (Fusar-Poli et al., 2012; Giuliano et al., 2012; Pukrop et al., 2012; De Herdt et al., 2013). Darüber hinaus waren neurokognitive Auffälligkeiten auch mit einem späteren niedrigeren psychosozialen Funktionsniveau verbunden (Lin et al., 2011; Meyer et al., 2014). Obwohl vor allem Einbussen im verbalen Gedächtnis und der verbalen Flüssigkeit (Fusar-Poli et al., 2012) sowie eine herabgesetzte Verarbeitungsgeschwindigkeit (Cannon et al., 2006) mit dem Beginn einer Psychose in Verbindung

gebracht wurden, existiert eine hohe Variabilität bezüglich der berichteten neurokognitiven Auffälligkeiten über einzelne Studien hinweg, und bis jetzt konnte kein reliabler neurokognitiver Vulnerabilitätsindikator für die klinische Anwendbarkeit im Einzelfall gefunden werden (Fusar-Poli et al., 2014).

6. Risikostratifizierung für individuelle Psychoseprädiaktion

Zur verbesserten Abschätzung des individuellen Risikos einer Erkrankung werden in der Medizin - vor allem in der Krebsforschung - statistische Methoden zur Risikostratifizierung (von lateinisch *stratum* „Schicht“, *facere* „machen“) benutzt. Dabei werden Risikofaktoren erfasst, von denen bekannt ist, dass sie im Zusammenhang mit dem Fortschreiten einer Erkrankung stehen. Mit Hilfe regressionsanalytischer Methoden werden über diese Faktoren prognostische Indizes berechnet, die zur Erstellung von Subgruppen (Schichten) verwendet werden können und eine differenzierte und progressive Abschätzung des Krankheitsbeginns erlauben. In der Früherkennung von Psychosen werden ebenfalls vermehrt solche Ansätze verwendet, mit dem Ziel zu einer möglichst genauen Abschätzung des individuellen Risikos zur Entwicklung einer Psychose zu gelangen (Ruhrmann et al., 2010; Piras et al., 2014). Dabei zeigten Ergebnisse neuerer Studien, die COGDIS in Kombination mit den UHR-Kriterien als Einschlusskriterien für potentiell prodromale Patienten verwendeten, dass die Kombination von APS und COGDIS besonders für die Vorhersage von Psychosen geeignet ist (Ruhrmann et al., 2010; Schultze-Lutter et al., 2014), da die Kombination beider Ansätze die Sensitivität und Genauigkeit der individuellen Risikoabschätzung erhöht.

Neben solchen Ansätzen werden zur Reduktion der unaufgeklärten Varianz vermehrt zusätzliche Prädiktoren gesucht, die die Vorhersage eines Übergangs verbessern (Ruhrmann et al., 2012). Hierbei richtet sich das Augenmerk vor allem auf neurobiologische (van Tricht et al., 2014; Bodatsch et al., 2011; Koutsouleris et al., 2012; Job et al., 2006) und neurokognitive Parameter (Lin et al., 2013; Riecher-Rössler et al., 2009; Nieman et al., 2014). Bisherige Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Kombination von Psychopathologie und Neurokognition sowohl einen Beitrag zu der Vorhersage einer Psychose (Lin et al., 2013; Riecher-Rössler et al., 2009) und funktioneller Defizite leisten kann (Lin et al., 2011; Meyer et al., 2014). Trotz solch vielversprechender Ergebnisse bleibt jedoch der Nutzen für die Vorhersage im Einzelfall limitiert, da die Befunde auf Stichproben-abhängigen und daher zwischen den Studien variierenden Mittelwerten und Standardabweichungen basieren und daher keinen reliablen Richtwerte oder Normen zur Interpretation einzelner Testergebnisse in der klinischen Praxis bieten.

Die Verwendung von Richtwerten und Normen zu diagnostischen Zwecken ist sowohl in der Medizin als auch in der Psychologie gängige Praxis. Die Verwendung von Normen erlaubt es, ein einzelnes Untersuchungsergebnis relativ zur Verteilung in einer Referenzstichprobe zu interpretieren und ermöglicht es dem Kliniker festzustellen, ob dieses Ergebnis von der Mehrheit der Bezugsstichprobe

abweicht. Solche durch Normen definierten Defizite (z.B. in neurokognitiven Tests) werden durchaus bereits in der klinischen Praxis benutzt (z.B. in der ADHS- oder Demenz-Diagnostik) und könnten auch einen wesentlichen Beitrag zur individuellen Risikoabschätzung hinsichtlich einer Psychoseentwicklung leisten. Vor diesem Hintergrund wurde der zweite der vorgelegten Artikel verfasst. Dabei war es das Ziel, basierend auf bisherigen Ergebnissen ein Risikostratifizierungsmodell zu entwickeln, das einerseits auf etablierten Risikokriterien und andererseits auf neurokognitiven Defiziten gemäss den verfügbaren Testnormen basiert (Artikel 2, Michel et al., 2014).

7. Diskussion

Dieses Kapitel soll nochmals die wichtigsten Ergebnisse der beiden vorgelegten Artikel zusammenfassen, integrieren (Kap.7.1.) und künftige Fragestellungen aufzeigen (Kap. 7.2.).

7.1. Zusammenfassung der wichtigsten Resultate

(1) Schultze-Lutter F, Schimmelmann BG, Ruhrmann S, Michel C. ‚A Rose Is a Rose Is a Rose‘, but At-Risk Criteria Differ. *Psychopathology*. 2013;46:75-87.

Unser Review hat aufgezeigt, dass neben einer veränderten und verbesserten Überweisungs- und Behandlungspolitik auch die Operationalisierung der hauptsächlich verwendeten UHR-Kriterien zur Früherkennung einer Psychose eine mögliche, bislang nicht berücksichtigte Rolle bei deren Übergangsraten spielt. Dabei besteht eine grosse Variabilität in der Definition und Operationalisierung nicht nur über verschiedene Erhebungsinstrumente (z.B. SIPS und CAARMS) hinweg, sondern teils auch zwischen verschiedenen Versionen eines Erhebungsinstruments. Dies nimmt einerseits einen Einfluss auf die Genauigkeit der Vorhersage einer Psychose und schränkt andererseits die Reliabilität der UHR-Kriterien in der klinischen Praxis ein. Insgesamt gesehen zeigten die UHR-Kriterien gemäss der SIPS in unserem Review die grösste Konstanz und damit hinsichtlich der für diese Operationalisierung vorliegenden Studienergebnisse die breiteste Evidenz. Obwohl die SIPS auch massgeblich für die auf APS basierte Definition des ‚Attenuated Psychosis Syndromes‘ war, rieten wir in der damals noch aktuellen Diskussion um seine Aufnahme in das DSM-5 dennoch zur Vorsicht. Zum einen fehlen gezielte Vergleiche der Operationalisierungen hinsichtlich ihrer prädiktiven Güte für die Vorhersage von Psychosen im Sinne eines Risikosyndroms, zum anderen ist die für ein ‚Attenuated Psychosis Syndrome‘ im Sinne eines eigenständigen Störungsbildes angeführte generelle Krankheitswertigkeit in Bezug auf etwaige Unterschiede zwischen den Operationalisierungen nicht untersucht worden.

(2) **Michel C, Ruhrmann S, Schimmelmann BG, Klosterkötter J, Schultze-Lutter F.** A Stratified Model for Psychosis Prediction in Clinical Practice. *Schizophr Bull.* 2014; 40(6):1533-1542.

Ebenfalls mit Augenmerk auf die praktische Umsetzung war das Ziel des zweiten Artikels die Entwicklung eines verbesserten und stratifizierten Vorhersagemodells für Psychosen, das auf den Einzelfall angewendet werden kann. In einem ersten Schritt wurde mit Hilfe von Cox-Regressionsanalysen ein Prädiktionsmodell entwickelt, das auf einem Defizit in der Verarbeitungsgeschwindigkeit gemäss der verwendeten Testnormen und einer Kombination etablierter Risikokriterien (APS+COGDIS) basiert. In einem zweiten Schritt wurde mit Clusteranalysen eine Risikostratifizierung in vier verschiedene Klassen vorgenommen. In einem letzten Schritt wurden mit Kaplan-Meyer-Analysen die unterschiedlichen Wahrscheinlichkeiten jeder Risikoklasse für die Entwicklung einer Psychose berechnet. Die unterste Risikoklasse, die keinen Übergang in eine Psychose aufwies, war gekennzeichnet durch die Abwesenheit eines Defizits in der Verarbeitungsgeschwindigkeit und der Kombination von APS+COGDIS. Das geringfügig erhöhte Risiko für die Entwicklung einer Psychose hatten Patienten, die lediglich ein eher unspezifisches Defizit in der Verarbeitungsgeschwindigkeit hatten. Dies war gefolgt von Patienten, die die Kombination der Risikokriterien APS+COGDIS, nicht aber ein Defizit in der Verarbeitungsgeschwindigkeit aufwiesen. Das höchste Risiko für eine Psychose innerhalb des zweijährigen Beobachtungszeitraums hatten diejenigen Patienten, die sowohl ein Defizit in der Verarbeitungsgeschwindigkeit gemäss den Testnormen als auch die Kombination von APS+COGDIS hatten. Die in der Früherkennung von Psychosen erstmalige Verwendung von Testnormen bei der Verrechnung etwaiger neurokognitiver Defizite ermöglicht nicht nur, dass dieses Modell in einer unabhängigen Stichprobe einfach überprüft werden kann, sondern lässt sich durch die Unabhängigkeit von Stichprobenkennwerten (Mittelwert, Standardabweichung) bei der Definition neurokognitiver Defizite auch auf den Einzelfall in der klinischen Praxis übertragen.

7.2. Ausblick

In unserer Übersichtsarbeit zu den unterschiedlichen UHR Operationalisierungen (Artikel 1, Schultze-Lutter et al., 2013) konnten wir aufzeigen, dass die Operationalisierung der verwendeten Risikokriterien neben anderen Faktoren für das beobachtete Absinken der Übergangsraten in eine Psychose verantwortlich sein kann. Damit gilt es auch in Zukunft bestehende und bereits weitgehend etablierte Ansätze zur Psychosefrüherkennung weiter zu evaluieren und deren Übertragbarkeit in die klinische Praxis zu verbessern. Dabei steht nach wie vor der direkte Vergleich von Operationalisierungen für die Erfassung vorgeblich gleicher Risikokriterien vor allem hinsichtlich der UHR-Kriterien aus. Der Bedarf für eine genauere Evaluation besteht gleichermassen auch für das „Attenuated Psychosis Syndrome“ trotz oder auch gerade wegen seiner Definition als eigenständiges Störungsbild, bei dem jeder Ausgang von der kompletten Remission über Persistenz bis hin zur

7. Diskussion

Progression in eine Psychose möglich ist. Anders als bei dem Fokus auf den Übergang in eine Psychose wäre hier zu ermitteln, welche der APS-Operationalisierungen die höchste Krankheitswertigkeit etwa im Sinne der höchsten neurokognitiven oder psychosozialen Funktionseinbussen hat.

Neben dieser Reliabilitätsproblematik wurde in letzter Zeit vor allem im Hinblick auf Studien in der Allgemeinbevölkerung die Frage nach entwicklungsbezogenen Besonderheiten dieser Kriterien bei Kindern und Jugendlichen gestellt (Schultze-Lutter et al., 2011). Insbesondere wahrnehmungsbezogene Auffälligkeiten wie etwa (attenuierte) Halluzinationen scheinen bei Kindern nur fraglich klinische Signifikanz zu besitzen (Kelleher et al., 2012; Bartels-Velthuis et al., 2011). In Zukunft sollte dieser Aspekt in der Forschung noch stärker berücksichtigt werden. Ein erster Ansatz ist etwa die Entwicklung des spezifisch für diese junge Altersgruppe konzipierten ‚Schizophrenia Proneness Instrument, Child and Youth version‘ (SPI-CY; Schultze-Lutter & Koch, 2010). Ein weiterer vielversprechender Ansatz zur Berücksichtigung entwicklungsbedingter Besonderheiten ist die Verwendung bestehender Testnormen etwa bei neurokognitiven oder anderen psychologischen Testverfahren (z.B. zur Erfassung von Stressverarbeitung und Kompetenz- und Kontrollüberzeugung; Schmidt et al., 2014); diese sind oftmals bereits altersadjustiert und tragen so der Entwicklung über Kindheit und Adoleszenz Rechnung. Während die übliche Berechnung von Rohwert-basierten Gruppenmittelwerten vor allem in den in der Früherkennung oftmals altersgemischten Stichproben zwischen meist 12 und 30 Jahren zu systematischen Verzerrungen führt, kann durch die Verwendung von Normen solch ein Altersbias vermieden werden. Einen Beitrag zur Aufdeckung etwaiger Alterseinflüsse auf die Früherkennung von Psychosen wird auch die „Binational Evaluation of At-Risk Symptoms in Children and Adolescents“ (BEARS-Kid) Studie (<http://p3.snf.ch/project-144100>) leisten, in deren Konzeption die oben genannten Ergebnisse bereits eingeflossen sind.

8. Literaturverzeichnis

- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
- Bartels-Velthuis AA, van de Willige G, Jenner JA, van Os J, Wiersma D. Course of auditory vocal hallucinations in childhood: 5-year follow-up study. *Br J Psychiatry*. 2011;199:296-302.
- Bodatsch M, Ruhrmann S, Wagner M, et al. Prediction of psychosis by mismatch negativity. *Biol Psychiatry*. 2011;69:959-966.
- Bora E, Murray RM. Meta-analysis of cognitive deficits in ultra-high risk to psychosis and first-episode psychosis: Do the cognitive deficits progress over, or after, the onset of psychosis? *Schizophrenia Bull*. 2014;40(4):744-55.
- Cannon M, Moffit TE, Caspi A, Murray RM, Harrington H, Poulton R. Neuropsychological performance at age of 13 years and adult schizophreniform disorder: prospective birth cohort study. *Br J Psychiatry*. 2006;189:463-464.
- Carpenter WT. Criticism of the DSM-V risk syndrome: a rebuttal. *Cogn Neuropsychiatry*. 2011;16:101-106.
- Chuma J, Mahadun P. Predicting the development of schizophrenia in high-risk populations: systematic review of the predictive validity of prodromal criteria. *Br J Psychiatry*. 2011;199:361-366.
- De Herdt A, Wampers M, Vancampfort D, et al. Neurocognition in clinical high risk young adults who did or did not convert to a first schizophrenic psychosis: a meta-analysis. *Schizophr Res*. 2013;149:48-55.
- Fusar-Poli P, Deste G, Smieskova R, et al. Cognitive functioning in prodromal psychosis: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69:562-571.
- Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A, et al. The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry*. 2013;70:107-120.
- Fusar-Poli P, Carpenter WT, Woods SW, McGlashan TH. Attenuated psychosis syndrome: ready for DSM-5.1? *Annu Rev Clin Psychol*. 2014;10:155-192.
- Garety PA, Kuipers E, Fowler D, Freeman D, Bebbington PE. A cognitive model of the positive symptoms of psychosis. *Psychol Med*. 2001;31:189-195.
- Giuliano AJ, Li H, Mesholam-Gately RI, Sorenson SM, Woodberry KA, Seidman LJ. Neurocognition in the psychosis risk syndrome: a quantitative and qualitative review. *Curr Pharm Des*. 2012;18:399-415.
- Gross G, Huber G, Klosterkötter J, Line M. *Bonner Skala für die Beurteilung von Basisymptomen (BSABS; Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms)*. Berlin: Springer-Verlag;1987.

8. Literaturverzeichnis

- Häfner H, Nowotny B, Löffler W, an der Heiden W, Maurer K. When and how does schizophrenia produce social deficits? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosc.* 1995;246:17-28.
- Huber G. Psychiatrische Aspekte des Basisstörungskonzepts. In: Stüllwold L, Huber G, eds. *Schizophrene Basisstörungen.* Berlin, Heidelberg: Springer; 1986:39-143.
- Huber G, Gross G, Schüttler R. *Schizophrenie. Verlaufs- und sozialpsychiatrische Langzeituntersuchung an den 1945-1959 in Bonn hospitalisierten schizophrenen Kranken.* Berlin: Springer; 1979.
- Job DE, Whalley HC, McIntosh AM, Owens DG, Johnstone EC, Lawrie SM. Grey matter changes can improve the prediction of schizophrenia in subjects at high risk. *BMC Med.* 2006;4:29.
- Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2003;160:13-23.
- Kelleher I, Keeley H, Corcoran P, et al. Clinicopathological significance of psychotic experiences in non-psychotic young people: evidence from four population-based studies. *Br J Psychiatry.* 2012;201:26-32.
- Keshavan MS, Haas G, Miedwald J, et al. Prolonged untreated illness duration from prodromal onset predicts outcome in first episode psychosis. *Schizophr Bull.* 2003;29:757-769.
- Klosterkötter J, Hellmich M, Steinmeyer EM, Schultze-Lutter F. Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58:158-164.
- Koutsouleris N, Gaser C, Patschurck-Kliche K, et al. Multivariate patterns of brain-cognition associations relating to vulnerability and clinical outcome in the at-risk mental states for psychosis. *Hum Brain Mapp.* 2012;33:2104–2124.
- Lewandowski KE, Cohen BM, Ongur D. Evolution of neuropsychological dysfunction during the course of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol Med.* 2011;41:225-241.
- Lin A, Wood SJ, Nelson B, et al. Neurocognitive predictors of functional outcome two to 13 years after identification as ultra-high risk for psychosis. *Schizophr Res.* 2011;132:1-7.
- Lin A, Yung AR, Nelson B, et al. Neurocognitive predictors of transition to psychosis: medium- to long-term findings from a sample at ultra-high risk for psychosis. *Psychol Med.* 2013;43:2349-2360.
- Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62:975-983.
- Mason O, Startup M, Halpin S, Schall U, Conrad A, Carr V. Risk factors for transition to first episode psychosis among individuals with 'at-risk mental states'. *Schizophr Res.* 2004;71:227-237.

- McGlashan TH, Johannessen JO. Early detection and intervention with schizophrenia: rationale. *Schizophr Bull.* 1996;22:201-22.
- McGlashan T, Walsh B, Woods S. *The Psychosis-Risk Syndrome. Handbook for Diagnosis and Follow-Up.* New York, NY: Oxford University Press; 2010.
- McGorry PD. "A stitch in time" ... the scope for preventive strategies in early psychosis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1998;248:22-31.
- Meyer EC, Carrión RE, Cornblatt BA, et al. The relationship of neurocognition and negative symptoms to social and role functioning over time in individuals at clinical high risk in the first phase of the North American Prodrome Longitudinal Study. *Schizophr Bull.* 2014; 40(6):1452-1461.
- Michel C, Ruhrmann S, Schimmelmann BG, Klosterkötter J, Schultze-Lutter F. A stratified Model for psychosis prediction in clinical practice. *Schizophr Bull.* 2014; 40(6):1533-1542.
- Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL, et al. Prospective diagnosis of the initial prodrome for schizophrenia based on the Structured Interview of Prodromal Syndromes: preliminary evidence of interrater reliability and predictive validity. *Am J Psychiatry.* 2002;159:863-865.
- Nelson B, Yuen HP, Wood SJ, et al. Long-term follow-up of a group at ultra high risk ("prodromal") for psychosis: the PACE 400 study. *JAMA Psychiatry.* 2013;70:793-802.
- Nieman DH, Ruhrmann S, Dragt S, et al. Psychosis prediction: stratification of risk estimation with information-processing and premorbid functioning variables. *Schizophr Bull.* 2014. 40(6):1482-1490.
- Özugürdal S, Juckel G. Verlauf kognitiver Störungen bei Schizophrenien. In: Kircher T, Gauggel S, eds. *Neuropsychologie der Schizophrenie.* Heidelberg: Springer; 2008:58-69.
- Phillips LJ, Yung AR, McGorry PD. Identification of young people at risk of psychosis: validation of Personal Assessment and Crisis Evaluation Clinic intake criteria. *Aust NZ J Psychiatry.* 2000;34(suppl):S164-S169.
- Piras S, Casu G, Casu MA, et al. Prediction and prevention of the first psychotic episode: new directions and opportunities. *Ther Clin Risk Manag.* 2014;10:241-253.
- Pukrop R, Ruhrmann S, Neurocognitive indicators of high-risk states for psychosis. In: Fusar-Poli P, Borgwardt S, McGuire P, eds. *Vulnerability to Psychosis – From Neuroscience to Psychopathology.* Hove, NY: Psychology Press; 2012:73-94.
- Riecher-Rössler A, Pflueger MO, Aston J, et al.. Efficacy of using cognitive status in predicting psychosis: a 7-year follow-up. *Biol Psychiatry.* 2009;66:1023-1030.
- Rössler W, Salize HJ, van Os J, Riecher-Rössler A. Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005;15:399-409.
- Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Salokangas RK, et al. Prediction of psychosis in adolescents and young adults at high risk: results from the prospective European prediction of psychosis study. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67:241-251.

- Ruhrmann S, Klosterkötter J, Bodatsch M, et al. Chances and risks of predicting psychosis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2012;262(suppl 2):S85-90.
- Schaffner N, Schimmelmann BG, Niedersteberg A, Schultze-Lutter F. Pathways-to-Care for first-episode psychotic patients--an overview of international studies. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2012;80:72-78.
- Schimmelmann BG, Huber CG, Lambert M, Cotton S, McGorry PD, Conus P. Impact of duration of untreated psychosis on pre-treatment, baseline, and outcome characteristics in an epidemiological first episode psychosis cohort. *J Psychiatr Res.* 2008;42:982-990.
- Schmidt SJ, Grunert VM, Schimmelmann BG, Schultze-Lutter F, Michel C. Differences in coping, self-efficacy, and external control beliefs between patients at-risk for psychosis and patients with first-episode psychosis. *Psychiatry Res.* 2014;219:95–102.
- Schultze-Lutter F, Addington J, Ruhrmann S, Klosterkötter J. *Schizophrenia Proneness Instrument, Adult version (SPI-A)*. Rome: Giovanni Fioriti Editore s.r.l.; 2007.
- Schultze-Lutter F, Ruhrmann S. *Früherkennung und Frühbehandlung von Psychosen*. Bremen: UNI-MED; 2008.
- Schultze-Lutter F, Koch E. *Schizophrenia Proneness Instrument, Child and Youth version (SPI-CY)*. Rome: Giovanni Fioriti Editore s.r.l.; 2010.
- Schultze-Lutter F, Resch F, Koch E, Schimmelmann BG. [Früherkennung von Psychosen bei Kindern und Adoleszenten—sind entwicklungsbezogene Besonderheiten ausreichend berücksichtigt?]. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother.* 2011;39:301-311.
- Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Fusar-Poli P, Bechdolf A, Schimmelmann BG, Klosterkötter J. Basic symptoms and the prediction of first-episode psychosis. *Curr Pharm Des.* 2012;18:351-357.
- Schultze-Lutter F, Schimmelmann BG, Ruhrmann S, Michel C. ‚A Rose Is a Rose Is a Rose‘, but At-Risk Criteria Differ. *Psychopathology.* 2013;46:75-87.
- Schultze-Lutter, Klosterkötter, Ruhrmann S. Improving the clinical prediction of psychosis by combining ultra-high risk criteria and cognitive basic symptoms. *Schizophr Res.* 2014;154:100-106.
- Stafford MR, Jackson H, Mayo-Wilson E, Morrison AP, Kendall T. Early interventions to prevent psychosis: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013;346:f185.
- van Tricht MJ, Ruhrmann S, Arns M, et al. Can quantitative EEG measures predict clinical outcome in subjects at Clinical High Risk for psychosis? A prospective multicenter study. *Schizophr Res.* 2014;153:42-47.
- WHO (World Health Organization). *Prevention of Mental Disorders. Effective interventions and policy options*. Genf: WHO; 2004.

8. Literaturverzeichnis

- Wiltink S, Velthorst E, Nelson B, McGorry PM, Yung AR. Declining transition rates to psychosis: the contribution of potential changes in referral pathways to an ultra-high-risk service. *Early Interv Psychiatry*. 2013;doi: 10.1111/eip.12105.
- Woods SW, Addington J, Cadenhead KS, et al. Validity of the prodromal risk syndrome for first psychosis: findings from the North American Prodrome Longitudinal Study. *Schizophr Bull*. 2009;35:894-908.
- Yung AR, Phillips LJ, McGorry PD, et al. Prediction of psychosis. A step towards indicated prevention of schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1998;172(suppl 33):14-20.
- Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, et al. Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk ("prodromal") group. *Schizophr Res*. 2003;60:21-32.
- Yung AR, Phillips LJ, Simmons MB, et al. *CAARMS. Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States*. Parkville Victory: The PACE Clinic, ORYGEN Research Centre, University of Melbourne, Department of Psychiatry; 2006a.
- Yung AR, Stanford C, Cosgrave E, et al. Testing the Ultra High Risk (prodromal) criteria for the prediction of psychosis in a clinical sample of young people. *Schizophr Res*. 2006b;84:57-66.
- Yung AR, Yuen HP, Berger G, et al. Declining transition rate in ultra high risk (prodromal) services: dilution or reduction of risk? *Schizophr Bull*. 2007;33:673-681.
- Yung AR, Woods SW, Ruhrmann S, et al. Whither the attenuated psychosis syndrome? *Schizophr Bull*. 2012;38:1130-1134.

Erklärung zur Dissertation

Hiermit bestätige ich, dass ich die Dissertation (Titel):

Früherkennung von Psychosen in der klinischen Praxis - ein kombinierter
psychopathologischer und neurokognitiver Ansatz

im Fach Psychologie in der Abteilung Entwicklungspsychologie der Philosophisch-
humanwissenschaftlichen Fakultät

unter der Leitung von Prof. Dr. Claudia Roebers

ohne unerlaubte Hilfe ausgeführt und an keiner anderen Universität zur Erlangung eines
akademischen Grades eingereicht habe.

Datum

Unterschrift