

**Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg**
(Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Andreas Marneros)



**Der Langzeitverlauf akuter vorübergehender Psychosen
im Vergleich zur Schizophrenie –
eine prospektive Parallelgruppenstudie mit drei Erhebungszeitpunkten**

Habilitation

zur Erlangung des akademischen Grades
eines habilitierten Doktors der Medizin (Dr. med. habil.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Dr. med. Frank Werner Pillmann
geboren am 1. Februar 1961 in Herne

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. Dr. h.c. Andreas Marneros, Halle/Saale
2. Prof. Dr. med. Christoph Mundt, Heidelberg
3. Prof. Dr. med. Volker Arolt, Münster

Datum der Verteidigung: 11. Januar 2006

urn:nbn:de:gbv:3-000010083

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000010083>]

Referat

Zielsetzung: In einer prospektiven Studie mit drei Messzeitpunkten wurden Langzeitverlauf und -ausgang bei einer Kohorte von Patienten mit akuten vorübergehenden Psychosen (AVP, ICD-10: F23) untersucht und mit einer Kontrollgruppe aus schizophrenen Patienten verglichen. Dabei sollte die Frage beantwortet werden, ob zwischen beiden Gruppen Unterschiede bestehen, die eine nosologische Differenzierung rechtfertigen.

Patienten und Methodik: Zwischen 1993 und 1997 wurden 42 wegen einer AVP-Episode stationär behandelte Patienten identifiziert. Diese Patienten wurden im Durchschnitt 2,5, 5 und 7 Jahre nach der Indexaufnahme bzw. 12 Jahre nach der Erstmanifestation katamnestisch untersucht, ebenso nach Alter und Geschlecht parallelisierte Kontrollen mit positiver Schizophrenie. Verwendet wurden ein standardisiertes Interview zur Erfassung soziobiographischer Parameter sowie internationale validierte und standardisierte Instrumente zur Erfassung von Psychopathologie und sozialem Funktionsniveau.

Wesentliche Ergebnisse: In Ergänzung und Erweiterung bereits publizierter Ergebnisse zum frühen Verlauf dieser Kohorte konnte nunmehr gezeigt werden, dass akute vorübergehende Psychosen im Langzeitverlauf im Hinblick auf globales Funktionsniveau, soziale Anpassung und Symptomatik stabil bleiben. Im Gegensatz dazu zeigten schizophrene Kontrollen longitudinal eine leichte, aber signifikante Verschlechterung. Weiterhin traten Unterschiede in der Rezidivneigung hervor, die im Frühverlauf noch nicht zu erkennen waren: Obwohl die Rezidivrate in beiden Gruppen in den ersten zwei Jahren hoch war, konnte im Langzeitausgang eine Subgruppe von Patienten mit AVP identifiziert werden, die auch ohne Medikation in Remission zu bleiben scheint. Die Wahrscheinlichkeit eines solchen Ausgangs war signifikant höher als bei den Kontrollen mit Schizophrenie. Prädiktoren des Verlaufs konnten sowohl bei AVP als auch bei schizophrenen Psychosen identifiziert werden und wiesen viele Gemeinsamkeiten, aber auch Unterschiede auf. Depressive Episoden im Verlauf und der Verlust der beruflichen Integration sind wichtige therapeutische Herausforderungen bei AVP.

Schlussfolgerungen: Akute vorübergehende Psychosen in der Definition der ICD-10 stellen eine klinisch und prognostisch valide diagnostische Kategorie dar, jedoch keine scharf abgegrenzte nosologische Krankheitsentität. Syndromaler Wechsel im longitudinalen Verlauf kommt in mehr als der Hälfte der Fälle vor. Es gibt – im Gegensatz zur Schizophrenie – jedoch keine eindeutigen Hinweise auf einen kontinuierlichen Verschlechterungsprozess im Verlauf.

Bibliographische Beschreibung

Pillmann, Frank

Der Langzeitverlauf akuter vorübergehender Psychosen im Vergleich zur Schizophrenie – eine prospektive Parallelgruppenstudie mit drei Erhebungszeitpunkten
Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 140 S., 2005

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Überblick.....	1
1.2	Akute vorübergehende psychotische Störungen und Schizophrenie – zwei ungleiche Schwestern	3
1.2.1	Der Zugang über die Konzeptgeschichte: ein kurzer Überblick.....	3
1.2.2	Akute vorübergehende psychotische Störungen und Schizophrenie in der ICD-10.....	4
1.2.3	Akute vorübergehende Psychosen und das psychotische Kontinuum	10
1.2.4	Pathogenetische Modelle psychotischer Erkrankungen.....	12
1.2.5	Pathogenetische Modelle: Was ist bei akuten vorübergehenden Psychosen anders?	15
1.3	Bisherige Verlaufsuntersuchungen bei akuten vorübergehenden Psychosen und Schizophrenie: Probleme und Befunde	17
1.3.1	Methodische Fragen der Verlaufsforschung.....	17
1.3.2	Die Frage der Reliabilität und der diagnostischen Stabilität	20
1.3.3	Bisherige Verlaufsuntersuchungen zu schizophrenen Psychosen	21
1.3.4	Bisherige Verlaufsuntersuchungen zu akuten vorübergehenden Psychosen	26
1.3.5	Therapeutische Aspekte	30
1.3.6	Die Prädiktion von Verlauf und Ausgang.....	31
1.3.6.1	Allgemeines zur Prädiktorforschung bei psychotischen Störungen	31
1.3.6.2	Einzelne Prädiktoren	32
1.3.6.3	Akute vorübergehende Psychosen und Verlaufsprädiktion.....	34
2	Fragestellungen der vorliegenden Arbeit.....	34
3	Probanden und Methoden	36
3.1	Rekrutierung der Probanden.....	36
3.2	Nachuntersuchungen	38
3.2.1	Identifikation der Patienten.....	38
3.2.2	Erste Nachuntersuchung	38
3.2.3	Zweite Nachuntersuchung	39
3.2.4	Dritte Nachuntersuchung	41
3.2.5	Charakteristika von Ausfällen (Drop-outs).....	42
3.3	Untersuchungsinstrumente	42
3.3.1	Soziobiographisches Interview	42
3.3.2	Definitionen spezieller Aspekte des Ausgangs.....	43
3.3.3	Prämorbidie Anpassung	43
3.3.4	Familienanamnese	44
3.3.5	Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry	44
3.3.6	Erfassung von Krankheitsepisoden.....	45

3.3.7	Global Assessment Scale	46
3.3.8	Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)	47
3.3.9	Disability Assessment Schedule	48
3.3.10	Typologien des Ausgangs: Medikationsfreie Stabilität und der „ungünstige Ausgang“ ..	49
3.4	Interrater-Reliabilität	49
3.5	Statistische Verfahren	50
4	Ergebnisse	53
4.1	Charakteristika der Stichproben	53
4.2	Verlauf: Rezidive im Beobachtungszeitraum	55
4.3	Diagnostische Stabilität	56
4.4	Der Ausgang von akuten vorübergehenden Psychosen und positiver Schizophrenie im Vergleich	59
4.5	Zusammenhang der Ausgangsmaße	66
4.6	Die <i>zeitliche</i> Variabilität des Verlaufs im Längsschnitt	68
4.6.1	Das globale Funktionsniveau im Längsschnitt	68
4.6.2	Die Symptomatik im Längsschnitt	69
4.6.3	Die soziale Behinderung im Längsschnitt	72
4.6.4	Die Autarkie im Längsschnitt	73
4.6.5	Die berufliche Integration im Längsschnitt	74
4.6.6	Partnerschaftsstatus im Längsschnitt	76
4.6.7	Die Behandlungsparameter im Längsschnitt	77
4.6.8	Die Rezidivhäufigkeit im Längsschnitt	78
4.7	Die <i>interindividuelle</i> Variabilität des Verlaufs	79
4.7.1	Die Variabilität des Verlaufs – gibt es Patienten, die ohne Medikation stabil bleiben? ..	79
4.7.2	Die Variabilität des Verlaufs – akute vorübergehende Psychosen mit ungünstigem Ausgang	80
4.8	Prädiktoren des Ausgangs	83
4.8.1	Prädiktoren des globalen Funktionsniveaus	83
4.8.2	Prädiktoren medikationsfreier Stabilität bei akuten vorübergehenden Psychosen	87
4.8.3	Prädiktoren eines ungünstigen Ausgangs	89
4.8.4	Prädiktoren der Frühberentung	92
4.8.5	Prädiktoren der Entwicklung im Längsschnitt	95
5	Diskussion und Schlussfolgerungen	98
5.1	Limitationen der Studie	98
5.2	Vergleich von akuten vorübergehenden Psychosen und Schizophrenie im Hinblick auf den Ausgang	101
5.3	Rezidive im Verlauf	104

5.4	Diagnostische Stabilität.....	106
5.5	Progression der Erkrankung im longitudinalen Verlauf.....	108
5.6	Soziale Anpassung im Verlauf.....	110
5.7	Akute vorübergehende Psychosen mit medikationsfreier Remission	112
5.8	Prädiktoren des Verlaufs	113
5.9	Klinische Implikationen	116
5.10	Überlegungen zum psychotischen Kontinuum	118
5.11	Interpretation der Ergebnisse im Rahmen pathogenetischer Konzepte.....	119
5.12	Weiterer Forschungsbedarf	122
6	Zusammenfassung	123
7	Literaturverzeichnis	124
8	Thesen.....	137
9	Tabellarischer Lebenslauf.....	141
10	Erklärung	142
11	Dank	143

Verzeichnis der Abkürzungen

AVP	Akute vorübergehende psychotische Störung
DSM	Diagnostisches und Statistisches Manual
WHO/DAS	Mannheimer Skala zur Erfassung sozialer Behinderung (Disability Assessment Schedule)
DUP	Duration of untreated psychosis / Dauer der unbehandelten Psychose
GAF	Global Assessment of Functioning
GAS	Global Assessment Scale
HASBAP	Halle-Studie zu kurzdauernden akuten Psychosen (Halle Study of Brief and Acute Psychoses)
ICD-10	International Classification of Diseases, 10th revision
Mw.	Mittelwert
n.s.	Nicht signifikant
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PS	Positive Schizophrenie
Std.	Standardabweichung
WHO	World Health Organisation / Weltgesundheitsorganisation

1 Einleitung

1.1 Überblick

Verlauf und Prognose psychotischer Erkrankungen sind auch heute noch ein zentrales Forschungsthema (Andreasen 1998, Häfner und an der Heiden 1999, Möller et al. 2002). Ergebnisse der Verlaufsforschung bei Psychosen haben Implikationen für klassifikatorische und nosologische Fragen, für klinische und therapeutische Problemstellungen und schließlich auch für die Überprüfung von Theorien zu Ätiologie und Pathogenese psychotischer Störungsbilder. Die umfangreichsten Daten aus nationalen und internationalen Studien liegen zur Schizophrenie vor, zunehmend rücken jedoch auch nicht-schizophrene psychotische Störungen in den Fokus des Interesses (Jablensky 2001, Benazzi 2003, Marneros 2003, Schatzberg 2004). Zum Verlauf akuter vorübergehender Psychosen wurden nur wenige empirische Studien durchgeführt, obwohl der historische Kern dieser Störungsgruppe ebenso alt ist wie das Konzept der Schizophrenie (Jablensky 2001, Pillmann und Marneros 2003). Zwischen akuten vorübergehenden Psychosen und Schizophrenie bestehen enge konzeptionelle Verbindungen, wobei der Langzeitverlauf als wichtigstes externes Validierungskriterium für die Abgrenzung von akuten vorübergehenden Psychosen und Schizophrenie gilt (Jablensky 2001, Marneros und Pillmann 2004). Ein direkter Vergleich des Langzeitverlaufs von akuten vorübergehenden Psychosen und Schizophrenie liegt daher nahe.

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die longitudinale Untersuchung einer Gruppe von Patienten mit akuten vorübergehenden Psychosen und der Vergleich mit einer hinsichtlich Alter und Geschlecht parallelisierten Gruppe von Patienten mit schizophrenen Psychosen. Die vorliegende Arbeit ist aus der Halle-Studie zu kurzdauernden akuten Psychosen (Halle Study of Brief and Acute Psychoses, HASBAP) hervorgegangen. Merkmale der Untersuchung sind eine prospektive Anlage, wiederholte katamnestische Untersuchungen zu drei Zeitpunkten innerhalb von 7 Jahren nach der Indexepisode (die zur Aufnahme in die Studie führte), die Verwendung standardisierter Instrumente und die Erfassung von Verlauf und Ausgang auf verschiedenen Ebenen. Das Design der Studie erlaubt Antworten auf Fragen des klinischen Verlaufs, des Behandlungsverlaufs, der diagnostischen Stabilität, der sozialen Konsequenzen und des Ausgangs. Die umfassende Erhebung auch prä-morbider Charakteristika gestattet die Identifikation von Prädiktoren unterschiedlicher Aspekte des Ausgangs bei akuten vorübergehenden und schizophrenen Psychosen. Die Ergebnisse der Studie werden sowohl im Hinblick auf klinische Implikationen für Prognose und Behandlung diskutiert, als auch im Hinblick auf Fragen der Klassifikation, der Nosologie und der Pathogenese psychotischer Erkrankungen.

Teilauswertungen der HASBAP Studie einschließlich der ersten beiden Nachuntersuchungszeitpunkte wurden an anderer Stelle veröffentlicht (Marneros et al. 2000, 2002a, 2003a, 2003b, Pillmann et al. 2001, 2002a, 2002b, 2003a, 2003b, 2003c, Marneros und Pillmann 2004, Pillmann und Marneros

2005a, 2005b, Röttig et al. 2005). Einige dieser Ergebnisse wurden auch hier berücksichtigt und integriert. Die gegenwärtige Arbeit ergänzt und erweitert die bisher veröffentlichten Befunde in mehrfacher Hinsicht: Entscheidend ist, dass eine dritte Nachuntersuchung durchgeführt wurde. Dadurch war es möglich, prospektiv den Ausgang und Verlauf über einen Zeitraum von 7 Jahren nach der Indexepisode zu analysieren und Subgruppen zu untersuchen, die sich erst im Langzeitausgang ergeben. Weiterhin konnte nun erstmals die zeitliche Dynamik des Verlaufs als Veränderung über mehrere Nachuntersuchungszeitpunkte hinweg untersucht werden. Schließlich wird erstmals der wichtige Aspekt der Prädiktion des Verlaufs untersucht.

Der hier verfolgte Ansatz ist klinisch-deskriptiv. Er bedarf u.a. der Ergänzung durch genetische, neuropsychologische und bildgebende Verfahren. Die Bedeutung klinisch-deskriptiver Forschung sollte allerdings nicht unterschätzt werden. Sie liefert den Rahmen, in dem theoretisch oder methodisch komplexere Ansätze erst ihre Bedeutung haben (Andreasen 1998).

In der folgenden Einleitung werden, ausgehend von kurz gehaltenen Hinweisen auf die historische Entwicklung, die bisherigen Kenntnisse zu den akuten vorübergehenden Psychosen und zu ihrem Verhältnis zur Schizophrenie dargestellt. In den folgenden Abschnitten wird die theoretische Bedeutung akuter vorübergehender Psychosen vor dem Hintergrund aktueller Kontroversen um die Nosologie und Pathogenese von Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis erörtert. Es folgt eine Zusammenfassung des derzeitigen Standes der Verlaufsforschung zur Schizophrenie und zu akuten vorübergehenden Psychosen.

Bei der Diskussion des aktuellen Kenntnisstandes ist zu beachten, dass manche älteren Verlaufsstudien, aber auch einige aktuelle neurobiologische Untersuchungen und theoretische Darstellungen keinen scharfen Unterschied zwischen schizophrenen Psychosen im engeren Sinne und verwandten Störungsbildern machen. Akute vorübergehende ebenso wie schizoaffective Psychosen werden von diesen Autoren unter einen weiten Schizophreniebegriff subsumiert. Es wird daher in den folgenden Darstellungen jeweils darauf hingewiesen werden, welche Stichprobe den einzelnen Untersuchungen zu Grunde liegt, und auf welche Störungsbilder sich die Aussagen der jeweiligen Autoren beziehen. Aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie wird deutlich werden, dass die Differenzierung von akuten vorübergehenden und schizophrenen Psychosen zumindest heuristisch gerechtfertigt ist.

1.2 Akute vorübergehende psychotische Störungen und Schizophrenie – zwei ungleiche Schwestern

1.2.1 Der Zugang über die Konzeptgeschichte: ein kurzer Überblick

Die „akuten vorübergehenden psychotischen Störungen“ umfassen eine Gruppe von psychotischen Erkrankungen, die durch einen akuten Beginn der psychotischen Episode, eine rasche und vollständige Remission sowie (fakultativ) durch eine reaktive Auslösung charakterisiert sind. Sie erfüllen weder die Kriterien einer affektiven Erkrankung noch die einer Schizophrenie (Dilling et al. 1991). Als die Weltgesundheitsorganisation Anfang der 90er Jahre die Kategorie der „akuten vorübergehenden psychotischen Störung“ unter der Codierung F23 in die offizielle psychiatrische Nomenklatur einführte, wies das zu Grunde liegende diagnostische Konzept bereits eine mehr als hundertjährige Geschichte auf (Pillmann und Marneros 2003, Marneros und Pillmann 2004). Insbesondere diejenigen Subgruppen akuter vorübergehender Psychosen, für die ein symptomreiches, rasch wechselndes, „polymorph“ genanntes Erscheinungsbild kennzeichnend ist, gehen historisch auf eine Reihe von Krankheitsdefinitionen zurück, deren Gebrauch teilweise zeitlich und regional beschränkt blieb (Vaillant 1964, Perris 1986, Pichot 1986, Sigmund 1998, Pillmann und Marneros 2003).

Als wichtigste dieser Vorläufer der akuten vorübergehenden Psychosen sind zu nennen die zykliden Psychosen im Sinne Kleists und Leonhards und deren Unterformen (Angst-Glücks-Psychose, Verwirrtheitspsychose, Motilitätspsychose), die Emotionspsychosen Störrings, das Bouffée délirante der französischen Psychiatrie und die atypischen Psychosen japanischer Autoren. Zahlreiche weitere Krankheitseinheiten überschneiden sich konzeptuell und terminologisch mehr oder weniger mit den Psychosen der hier gemeinten Art; über 200 verwandte Störungsdefinitionen wurden identifiziert (Tappe 1995). Ein Überblick über die wechselhafte Geschichte des Konzepts der akuten vorübergehenden Psychosen findet sich in Pillmann und Marneros (2003).

Allen Konzepten kurzdauernder akuter Psychosen ist das Postulat gemeinsam, dass diese Störungsbilder durch eine günstigere Prognose gekennzeichnet sind und sich von als typisch angesehenen, regelhaft zu chronischen Zustandsbildern führenden psychotischen Erkrankungen unterscheiden (Pillmann und Marneros 1998). Die pathogenetischen Konzepte, die diese Abgrenzung begründen sollen, unterscheiden sich erheblich. Seit dem Siegeszug des Dementia-praecox/Schizophrenie-Konzepts von Emil Kraepelin und Eugen Bleuler war es die Krankheit „Schizophrenie“, die die typische psychotische Störung mit Chronifizierungstendenz darstellte, von der sich die kurzdauernden akuten Psychosen mit ihrer günstigen Prognose abheben sollten. Dies galt, obwohl Bleuler vorsichtig von der „Gruppe der Schizophrenien“ sprach und den geistigen Abbau nicht mehr zum diagnostischen Kriterium machte (Pillmann und Möller 2004). Die Schizophrenie blieb die „Geisteskrankheit“ schlechthin mitsamt der damit verbundenen Vorstellung eines ungünstigen

Verlaufs. Die Einführung operationalisierter Diagnostik mit den internationalen Klassifikationen DSM-III und ICD-10 führte zu einer internationalen Vereinheitlichung der Diagnostik und zu einer – gewünschten – Einengung der Definition der Schizophrenie. Ein ungünstiger Ausgang galt dabei erneut, wenn auch weniger ausgeprägt als bei Kraepelin, als validierendes Merkmal für das Konstrukt „Schizophrenie“ (Westermeyer und Harrow 1984, Mason et al. 1996).

Für die meisten Autoren schloss der Begriff der Schizophrenie pathophysiologische Überlegungen ein, die einen irreversiblen biologisch-degenerativen Prozess postulierten. Dies trifft nicht nur für Kraepelins Dementia praecox zu, sondern auch für spätere neurobiologisch argumentierende Autoren wie Karl Kleist, der in der Schizophrenie eine „Systemdegeneration“ sah (Kleist 1923), es trifft aber auch zu für Psychopathologen wie Henry Ey, der von der „Destructuration de conscience“ sprach (Ey 1952, 1954); es trifft auch zu für die klinische Psychopathologie von Kurt Schneider, der Schizophrenie als Krankheit im Sinne eines biologisch-somatischen Krankheitsbegriffs einordnete (Schneider 1950). Es trifft schließlich auch zu für aktuelle pathogenetische Konzepte der Schizophrenie, mit Einschränkungen (siehe unten) auch für das Konzept der „neurodevelopmental disorder“ (Murray und Lewis 1987).

Kurzdauernde akute Psychosen waren hingegen für die meisten Autoren mit einem anderen pathogenetischen Prozess verknüpft als die Schizophrenie. Die Vorstellungen darüber, welcher Natur dieser andere pathogenetische Prozess sein sollte, gingen allerdings stark auseinander und umfassten u.a. Psychogenese, Reaktivität, metabolische Imbalance, hereditäre (im Gegensatz zu neuropathologischer) Degeneration und Instabilität von Hirnstammstrukturen (Pillmann und Marneros 2003). Durch ihre Sonderstellung warfen die akuten vorübergehenden Psychosen von Anfang an klinische, nosologische und ätiologische Fragen auf, die bis heute nicht abschließend beantwortet sind.

Seit mehr als hundert Jahren haben somit Psychiater verschiedener Regionen versucht, akute vorübergehende Psychosen in den jeweiligen diagnostischen Konzepten von eher chronisch verlaufenden Erkrankungen, insbesondere der Schizophrenie, abzugrenzen. Ein wichtiges Element, um die Validität einer solchen Differenzierung zu sichern, ist der Nachweis von stabilen Unterschieden im Langzeitverlauf beider Gruppen. Es ist diese Forschungsfrage, an der die vorliegende Untersuchung ansetzt.

1.2.2 Akute vorübergehende psychotische Störungen und Schizophrenie in der ICD-10

Das diagnostische Konzept der akuten vorübergehenden Psychosen, das der vorliegenden Untersuchung zu Grunde liegt, wurde 1992 mit der 10. Revision der Internationalen Klassifikation

psychischer Störungen der WHO, ICD-10, offiziell eingeführt. Im Vorfeld hatten insbesondere die skandinavischen Länder, aber auch Psychiater aus Entwicklungs- bzw. Schwellenländern die Berücksichtigung dieser Kategorie gefordert (Strömgen 1986, Wig und Parhee 1987). Eine allgemeine Beschreibung der akuten vorübergehenden Psychosen wurde in den Diagnostischen Leitlinien der ICD-10 gegeben (WHO 1992, deutsch Dilling et al. 1991). Operationalisierte diagnostische Kriterien wurden bald darauf in den Forschungskriterien festgeschrieben (WHO 1993, deutsch Dilling 1994).

In den klinisch-diagnostischen Leitlinien sind die akuten vorübergehenden Psychosen wie folgt charakterisiert: Es handelt sich um **akut auftretende psychotische Zustandsbilder** mit Wahngedanken, Halluzinationen oder zerfahrenem Denken. Der akute Beginn wird definiert als Wechsel von einem Zustand ohne psychotische Symptome in einen eindeutig abnormen psychotischen Zustand innerhalb von 2 Wochen oder weniger. Fakultativ besteht ein rasch wechselndes und unterschiedliches Erscheinungsbild, das „polymorph“ genannt wird und in mehreren Ländern als charakteristisch für akute psychotische Zustandsbilder betrachtet wurde (Sigmund und Mundt 1999). Das Vorhandensein typischer schizophrener Symptome ist nicht obligat, wird aber als qualifizierendes Merkmal verwendet. Wie die Autoren der ICD-10 bemerken, scheint ein akuter Beginn mit einer guten Prognose verbunden zu sein (Dilling et al. 1991). Möglicherweise ist die Prognose auch um so besser, je abrupter der Beginn ist. Aus diesem Grunde wird ein **abrupter Beginn** (innerhalb von 48 Stunden) als besonderes Merkmal gesondert kodiert.

Eine vollständige Besserung erfolgt in der Regel nach zwei oder drei Monaten, oft bereits nach wenigen Wochen oder nur Tagen. Die ICD-10-Definition legt als **maximale Dauer einen Zeitraum von 3 Monaten** fest. Schizophrenientypische Symptomatik darf allerdings nicht länger als 4 Wochen vorliegen, um die Abgrenzung zu schizophrenen Psychosen sicherzustellen. Nach den klinisch-diagnostischen Leitlinien entwickeln nur wenige Patienten mit diesen Störungen anhaltende und behindernde Beschwerdebilder. Es wird jedoch festgestellt, dass der gegenwärtige Kenntnisstand leider keine frühe Prognosestellung für den kleinen Teil von Patienten ohne rasche Besserung erlaube (Dilling et al. 1991).

Hinsichtlich des Vorliegens einer **akuten Belastung** verhielten sich die Autoren der ICD-10 neutral. Gerade in diesem Punkt existieren starke Differenzen zwischen den traditionellen Vorläuferkonzepten der akuten vorübergehenden Psychosen (siehe oben). Die Verbindung mit akuter Belastung kann daher mit der fünften Stelle der Klassifikation angegeben werden. Die Kriterien einer akuten Belastung sind in der ICD-10 eng gefasst: Eine Verbindung mit akuter Belastung ist dann anzunehmen, wenn die ersten psychotischen Symptome innerhalb von etwa zwei Wochen nach einem oder mehreren Ereignissen auftreten, die für die meisten Personen des betreffenden Kulturkreises unter ähnlichen Umständen belastend wären. Als typische Ereignisse nennt die ICD-10 Trauerfälle,

unerwarteten Partnerverlust, überraschenden Verlust des Arbeitsplatzes, Heirat oder psychische Traumen durch Kriegshandlungen, Terrorismus und Folter (Dilling et al. 1991).

Die operationalisierte Definition der akuten vorübergehenden Psychosen, wie sie in den Forschungskriterien (Dilling 1994) niedergelegt ist, findet sich in Tabelle 1.

Tabelle 1. Diagnostische Kriterien der akuten vorübergehenden Psychosen in der ICD-10 (F23).

G1. Akuter Beginn von Wahngedanken, Halluzinationen und unverständlicher oder zerfahrener Sprache oder jegliche Kombination von diesen Symptomen. Das Zeitintervall zwischen dem ersten Auftreten der psychotischen Symptome und der Ausbildung des voll entwickelten Störungsbildes sollte nicht länger als zwei Wochen betragen.

G2. Wenn vorübergehende Zustandsbilder mit Ratlosigkeit, illusionärer Verknennung oder Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen vorkommen, erfüllen sie nicht die Kriterien für eine organisch bedingte Bewusstseinsstörung wie sie unter F05 A. beschrieben wird.

G3. Die Störung erfüllt nicht die Kriterien für eine manische (F30), eine depressive (F32) oder eine rezidivierende depressive Episode (F33),

G4. Kein Nachweis eines vorangegangenen Konsums psychotroper Substanzen, die gravierend genug wäre, die Kriterien für eine Intoxikation (F1x.0), einen schädlichen Gebrauch (F1x.1), ein Abhängigkeitssyndrom (F1x.2) oder ein Entzugssyndrom (F1x.3 und F1x.4) zu erfüllen. Ein kontinuierlicher und im Wesentlichen unveränderter Alkoholkonsum oder Substanzgebrauch in einer Menge oder Häufigkeit, die die Betroffenen gewohnt sind, schließt die Diagnose F23 nicht aus. Das klinische Urteil und die Erfordernisse des in Frage kommenden Forschungsprojekts sind hier ausschlaggebend.

G5. Häufigstes Ausschlusskriterium: Kein Nachweis einer organischen Gehirnerkrankung (F0) oder schweren metabolischen Störung, die das zentrale Nervensystem betreffen (Geburt oder Wochenbett sind hier nicht gemeint).

Eine spezifische Symptomatik, die in der Definition der Gesamtgruppe der akuten vorübergehenden Psychosen keine Rolle spielt, wurde für die Einteilung in 6 Untergruppen herangezogen. Die ICD-10 unterscheidet folgende Unterformen von akuten vorübergehenden Psychosen:

- a) Akute polymorphe psychotische Störung ohne Symptome einer Schizophrenie (F23.0)
- b) Akute polymorphe psychotische Störung mit Symptomen einer Schizophrenie (F23.1)
- c) Akute schizophreniforme psychotische Störung (F23.2)
- d) Sonstige akute vorwiegend wahnhaft psychotische Störungen (F23.3)
- e) Sonstige akute vorübergehende psychotische Störungen (F23.8)
- f) Nicht näher bezeichnete akute vorübergehende psychotische Störung (F23.9)

Alle diese Unterformen müssen die allgemeinen Kriterien für eine akute vorübergehende Psychose erfüllen. Bei der **„akuten polymorphen psychotischen Störung ohne Symptome einer Schizophrenie“** (F23.0) muss zusätzlich eine besondere, „polymorph“ genannte Symptomkonstellation vorliegen, die eine rasch wechselnde produktive Symptomatik („mehrere Formen von Halluzinationen oder Wahnphänomenen, die in Art und Ausprägungsgrad von Tag zu Tag oder während desselben Tages wechseln“) und ein wechselndes affektives Zustandsbild einschließt. Schizophrene Symptome (siehe unten) dürfen, wenn überhaupt, nur sehr kurz vorliegen. Es wird angenommen, dass diese Unterform das engste Korrelat der „Bouffée délirante“ und der zykliden Psychosen darstellt.

Die **„kurze polymorphe psychotische Störung mit Symptomen einer Schizophrenie“** (F23.1) weist zusätzlich zu den eben genannten Kriterien während des größten Teils der Zeit auch schizophreientypische Symptome auf. Als solche Symptome gelten u.a. psychotische Störungen des Ich-Erlebens, Kontrollwahn oder Beeinflussungswahn, kommentierende oder dialogische Stimmen, Neologismen, Zerfahrenheit oder katatone Symptome (siehe Tabelle 3, Seite 9). Die schizophrene Symptomatik darf nicht länger als einen Monat andauern, da sonst eine schizophrene Psychose zu diagnostizieren ist.

Patienten mit einer **„akuten schizophreniformen psychotischen Störung“** (F23.2) zeigen ebenfalls Symptome einer schizophrenen Psychose, aber ohne das oben beschriebene polymorphe Erscheinungsbild aufzuweisen. Die Symptomatik darf auch in dieser Gruppe nicht länger als 4 Wochen andauern.

Bei den **„sonstigen akuten vorwiegend wahnhaften psychotischen Störungen“** (F23.3) handelt es sich um akute psychotische Störungen, bei denen verhältnismäßig stabile Wahnphänomene oder Halluzinationen die hauptsächlichen klinischen Zeichen darstellen, die aber nicht die Kriterien der Schizophrenie erfüllen. Verfolgungswahn oder Beziehungswahn sollen häufig sein, Halluzinationen sind in der Regel akustisch (Stimmen, die direkt zu dem Patienten sprechen).

Die Bezeichnung **„sonstige akute vorübergehende psychotische Störungen“** (F23.8) ist schließlich eine Sammelkategorie für andere akute psychotische Störungen, die unter den bisherigen Kategorien nicht zu klassifizieren sind, wie beispielsweise akute psychotische Zustandsbilder, bei denen eindeutige Wahnphänomene oder Halluzinationen auftreten, die aber nur kurze Zeit andauern.

Die Kategorie **„nicht näher bezeichnete akute vorübergehende psychotische Störung“** (F23.9) entspricht schließlich der in der ICD-10-Klassifikation vorgesehenen Restkategorie für Störungsbilder, die die genannten Kriterien für die akuten vorübergehenden Psychosen erfüllen, jedoch nicht die einer spezifischen Unterform.

Tabelle 2. Untergruppen der akuten vorübergehenden Psychosen

Für alle Untergruppen gilt folgendes Kriterium
A. Die allgemeinen Kriterien für eine akute vorübergehende psychotische Störung (F23) müssen erfüllt sein.
F23.0: Akute polymorphe psychotische Störung ohne Symptome einer Schizophrenie
B. Die Symptomatologie wechselt rasch in Art und Schwere von Tag zu Tag und während desselben Tages.
C. Jede Art von Halluzinationen oder Wahnideen besteht mindestens mehrere Stunden lang zu irgendeiner Zeit nach Auftreten der Störung.
D. Gleichzeitig auftretende Symptome von mindestens zwei der folgenden Syndrome: <ul style="list-style-type: none"> • emotionale Aufgewühltheit mit intensiven Glücksgefühlen oder Ekstase, oder überwältigende Angst oder deutliche Reizbarkeit; • Ratlosigkeit oder Verknennung von Personen und Orten; • Antriebssteigerung oder Antriebsschwäche von deutlichem Ausmaß.
E. Schizophrene Symptome (F20 G1.1, G1.2) kommen, wenn überhaupt, nur sehr kurz, zu Beginn vor, d.h. das Kriterium F23.1 B. wird nicht erfüllt.
F. Die Dauer der Störung beträgt nicht mehr als drei Monate.
F23.1: Akute polymorphe psychotische Störung ohne Symptome einer Schizophrenie
B. Einige der für die Schizophrenie (F20.0 - F20.3) typischen Symptome müssen während des größten Teils der Zeit seit Beginn der Störung vorhanden sein. Wenn auch die spezifischen Kriterien nicht vollständig erfüllt sein müssen, sollte doch mindestens eins der Symptome von F20 G1.1a bis G1.2c nachweisbar sein.
C. Die schizophrene Symptomatik (F23.1, B.) dauert nicht länger als einen Monat an.
F23.2: Akute schizophreniforme psychotische Störung
B. Es liegen relativ stabile Wahnideen und/oder Halluzinationen vor, die aber nicht die Kriterien für eine Schizophrenie (F20.0 - F20.3) erfüllen.
C. Die Störung erfüllt nicht die Kriterien für die akute polymorphe psychotische Störung (F23.0).
D. Die Gesamtdauer der Störung beträgt nicht mehr als drei Monate.
F23.3: Sonstige akute vorwiegend wahnhaft psychotische Störungen
B. Die Kriterien für Schizophrenie (F20.0 - F20.3) müssen, außer den Zeitkriterien, erfüllt sein.
C. Die Störung erfüllt nicht die Kriterien B., C. und D. für die akute polymorphe psychotische Störung (F23.0).
D. Die Gesamtdauer der Störung beträgt nicht mehr als einen Monat.
F23.8: Sonstige akute vorübergehende psychotische Störungen
Alle sonstigen akuten psychotischen Störungen, die unter F23.0-F23.3 nicht zu klassifizieren sind, wie z.B. akute psychotische Zustände mit eindeutigen Wahngedanken oder Halluzinationen für nur eine kurze Zeit, sollten hier klassifiziert werden. Auch Zustände nicht näher zu differenzierender Erregung sollten hier verschlüsselt werden, wenn genauere Informationen über die psychische Verfassung der Patienten nicht erhältlich sind, ausgenommen sind organisch bedingte Störungen.
F23.9: Nicht näher bezeichnete akute vorübergehende psychotische Störung

Schizophrene Psychosen sind ebenfalls in der ICD-10 definiert und in den Diagnosegruppen F20.0 bis 20.9 kodiert (siehe Tabelle 3). In der Umgrenzung dieses Störungsbildes wollten die Autoren der ICD-10 einerseits eine zu weite Fassung der Diagnose vermeiden, die viele Patienten mit mehr oder weniger unspezifischen Auffälligkeiten einbezogen hätte; andererseits sollte die Diagnose Schizophrenie nicht auf schwere Verläufe im Sinne des alten Dementia-praecox-Konzepts eingengt werden.

Tabelle 3. Diagnostische Kriterien der Schizophrenie nach ICD-10 (F20) (Forschungskriterien)

G1. Während der meisten Zeit innerhalb eines Zeitraumes von mindestens einem Monat (oder während einiger Zeit an den meisten Tagen) sollte eine psychotische Episode mit entweder mindestens einem der unter 1. aufgezählten Syndrome, Symptome und Anzeichen oder mit mindestens zwei der unter 2. aufgezählten Symptome und Anzeichen bestehen.

1. Mindestens eines der folgenden Merkmale:

- a. Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung, Gedankenentzug oder Gedankenausbreitung;
 - b. Kontrollwahn, Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten, deutlich bezogen auf Körper- oder Gliederbewegungen oder bestimmte Gedanken, Tätigkeiten oder Empfindungen; Wahnwahrnehmung;
 - c. kommentierende oder dialogische Stimmen, die über die Patienten reden oder andere Stimmen, die aus bestimmten Körperteilen kommen;
 - d. anhaltender kulturell unangemessener, bizarrer Wahn, wie der, das Wetter kontrollieren zu können oder mit Außerirdischen in Verbindung zu stehen.
-

2. Oder mindestens zwei der folgenden Merkmale:

- a. Anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität, täglich während mindestens eines Monats, begleitet von flüchtigen oder undeutlich ausgebildeten Wahngedanken ohne deutliche affektive Beteiligung oder begleitet von langanhaltenden überwertigen Ideen;
 - b. Neologismen, Gedankenabreißen oder Einschreibungen in den Gedankenfluss, was zu Zerfahrenheit oder Danebenreden führt;
 - c. katatone Symptome wie Erregung, Haltungsstereotypien oder wächserne Biegsamkeit (Flexibilitas cerea), Negativismus, Mutismus und Stupor;
 - d. „negative“ Symptome wie auffällige Apathie, Sprachverarmung, verflachte oder inadäquate Affekte. (Es muss sichergestellt sein, dass diese Symptome nicht durch eine Depression oder eine neuroleptische Medikation verursacht werden.)
-

G2. Häufigste Ausschlusskriterien:

- 1. Wenn die Patienten ebenfalls die Kriterien für eine manische Episode (F30) oder eine depressive Episode (F32) erfüllen, müssen die oben unter G1.1. und G1.2. aufgelisteten Kriterien vor der affektiven Störung aufgetreten sein.
 - 2. Die Störung kann nicht einer organischen Gehirnerkrankung (im Sinne von F00-F09) oder einer Alkohol- oder Substanzintoxikation (F1x.0), einem Abhängigkeitssyndrom (F1x.2) oder einem Entzugssyndrom (F1x.3, F1x.4) zugeordnet werden.
-

Die wesentlichen Elemente der ICD-10-Definition schizophrener Psychosen sind daher einerseits das Vorhandensein eindeutiger psychotischer Symptomatik und andererseits ein klares Dauerkriterium,

das einen symptomatischen Zeitraum von 4 Wochen fordert und die Abgrenzung von akuten vorübergehenden Psychosen erlaubt. Die psychotische Symptomatik ist in klaren Symptomlisten operationalisiert, wobei in Anlehnung an das Konzept der Symptome ersten Ranges nach Kurt Schneider (1950) zwei Gruppen von Symptomen unterschieden werden. Organische und substanzinduzierte Störungsbilder müssen in jedem Fall ausgeschlossen werden. Die Forderung einer psychotischen Symptomatik von mindestens 4 Wochen Dauer erhöht die Reliabilität der Diagnosestellung und führt dazu, dass die Diagnose einer schizophrenen Psychose das Vorhandensein eines gravierenden psychopathologischen Zustandes impliziert.

Die Autoren der ICD-10 stellen mit Nachdruck fest, dass der Verlauf der Schizophrenie große Unterschiede zeigt und keineswegs unvermeidlich chronisch oder sich verschlechternd ist (Dilling et al. 1991). Eine chronische Progredienz ist deshalb auch kein Kriterium der Diagnose. Im Gegensatz zu den Klassifikationen des Diagnostischen und Statistischen Manuals der amerikanischen psychiatrischen Vereinigung (DSM-III und folgende Ausgaben) fordert die ICD-10 auch nicht eine Gesamtkrankheitsdauer von mindestens 6 Monaten. Über die akute Episode hinaus enthält die ICD-10 keine Festlegung des Verlaufs. Trotzdem wird davon ausgegangen, dass sich in einem Teil der Fälle im Verlauf kognitive Defizite entwickeln (Dilling et al. 1991).

1.2.3 Akute vorübergehende Psychosen und das psychotische Kontinuum

Die Limitationen, die mit einer rein kategorialen Betrachtungsweise im Bereich der funktionellen Psychosen verbunden sind, wurden früh erkannt. Im Jahre 1913 verglich Hoche in einem Vortrag auf der Jahresversammlung des Deutschen Vereins für Psychiatrie in Kiel die damalige Diskussion über klassifikatorische Fragen mit dem Versuch, eine trübe Flüssigkeit dadurch zu klären, dass man sie von einem Gefäß in ein anderes umgießt (Hoche 1913). Nach Kurt Schneider (1950) gibt es im Gebiet der endogenen Psychosen keine Differenzialdiagnose, sondern nur eine Differenzialtypologie. Diese Feststellungen sind durch die klinische Erfahrung beeinflusst, dass zwischen allen von den verschiedenen Klassifikationssystemen postulierten Krankheitseinheiten zahlreiche Zwischen- und Übergangsformen existieren (Mundt 1995). Das Fehlen einer scharfen Grenze zwischen den angenommenen Krankheitseinheiten in der Psychiatrie wurde weiterhin durch die Erfolglosigkeit der Versuche untermauert, für einzelne Krankheiten spezifische biologische Befunde zu finden. Auch genetisch besteht zwischen den Krankheitsbildern eine deutliche Überlappung, so dass genetische Befunde letztlich gegen die Annahme scharf getrennter Krankheitseinheiten sprechen (Faraone et al. 1999). Mit der in den 50er Jahren beginnenden pharmakologischen Ära in der Psychiatrie kam schließlich die Erkenntnis hinzu, dass auch Psychopharmaka nicht diagnosespezifisch, sondern

syndromspezifisch wirksam sind. All diese Entwicklungen führten zu Konzepten, die dem Begriff des „psychotischen Kontinuums“ verpflichtet sind (Marneros et al. 1995).

Im Bereich schizophrener Psychosen wurde die Hypothese eines schizophrenen Spektrums aufgestellt, das neben der „klassischen Schizophrenie“ eine Reihe von verwandten Störungen umfasst, die, so wurde postuliert, mit schizophrenen Psychosen im engeren Sinne eine spezifische Diathese gemeinsam haben, wenn auch in quantitativ verminderter Form (Reich 1976). Als Spektrum-Störungen der Schizophrenie gelten z.B. schizoaffective Erkrankungen, atypische Psychosen und die schizotype Störung (Maier et al. 1994, Faraone et al. 1999). Das Konzept der Spektrum-Störungen wird gestützt durch den Nachweis von neuropsychologischen Auffälligkeiten bei Personen mit Spektrum-Störungen, die demjenigen Störungsprofil ähneln, das man bei manifest an Schizophrenie Erkrankten findet (Tien et al. 1992). Die Frage, ob es ein Kontinuum zwischen schizophrenen Psychosen und nicht-schizophrenen psychotischen Erkrankungen gibt, wird nach wie vor kontrovers diskutiert (Schatzberg 2004).

Bereits Kraepelin konzipierte die „Manisch-depressive Erkrankung“ als Spektrum, ohne diesen Begriff zu benutzen. Später war George Winokur ein wichtiger Vertreter eines affektiven Spektrums (Winokur 1972). Die Abgrenzung bipolarer von unipolaren Erkrankungen, deren konzeptuelle Geschichte weit zurückreicht (Marneros und Angst 2000), wurde für die moderne Psychiatrie durch Angst (1966) und Perris (1966) empirisch belegt. In der Folge zeigte sich, dass auch bipolare Störungen trotz ihrer relativen Eigenständigkeit gegenüber den unipolaren affektiven Erkrankungen (Winokur 1995) keine homogene Krankheitseinheit darstellen. Die klassische Kategorie der bipolaren Störungen wurde durch den Begriff der Bipolar-II-Störungen erweitert (Dunner et al. 1976). Mittlerweile wurde der Begriff des bipolaren Spektrums weiter ausgedehnt und umfasst bei einzelnen Autoren nicht nur affektive Störungen mit unterschiedlichen Kombinationen maniformer, dysphorischer oder depressiver Komponenten, sondern weist auch Verbindungen zu Auffälligkeiten des Temperaments sowie zu einzelnen Persönlichkeitsstörungen auf, z.B. zu Teilaspekten der emotional-instabilen Persönlichkeitsstörung vom Borderline-Typ (Marneros 2001, Akiskal 2002, Erfurth und Arolt 2003).

Schizoaffective Psychosen, bei denen affektive und schizophren-psychotische Syndrome in Kombination oder zeitlicher Folge auftreten, stehen der klinischen Trennung von affektiven und schizophrenen Psychosen entgegen (Marneros 2003). Vielfach wurde gezeigt, dass schizoaffective Psychosen als Gruppe in zahlreichen klinischen Aspekten zwischen schizophrenen und affektiven Psychosen stehen (Marneros et al. 1991c). Die Heterogenität schizoaffectiver Psychosen spricht allerdings gegen eine Konzeptualisierung schizoaffectiver Psychosen als weitere, dritte Krankheitseinheit neben affektiven und schizophrenen Störungen. So existieren konsistente Unterschiede zwischen schizodominanten und affektdominanten schizoaffectiven Psychosen, ebenso

zwischen unipolaren und bipolaren schizoaffectiven Psychosen. Diese Unterschiede spiegeln einerseits die Differenzen zwischen schizophrenen und affectiven Erkrankungen wider, andererseits die zwischen unipolaren und bipolaren affectiven Störungen (Faraone et al. 1999). Die komplexen Beziehungen schizoaffectiver Psychosen sowohl zum schizophrenen Spektrum als auch zum affectiven Spektrum sprechen für eine Brückenfunktion schizoaffectiver Psychosen zwischen beiden Bereichen (Marneros 2003).

Vor dem Hintergrund der allgegenwärtigen Phänomene von Übergangs- und Mischformen sowie longitudinaler Instabilität im Bereich der nicht-organischen Psychosen ist nicht zu erwarten, dass akute vorübergehende Psychosen eine isoliert dastehende nosologische Einheit „sui generis“ darstellen. Vielmehr stellt sich die Frage, welche spezifischen Beziehungen zwischen akuten vorübergehenden Psychosen einerseits und den als Spektrum beschriebenen Prägnanztypen funktioneller Psychosen andererseits bestehen, also zum schizophrenen Spektrum und zum affectiven Spektrum uni- bzw. bipolarer Ausprägung (Pillmann und Marneros 2005b). Zu dieser Frage, also zur Frage der nosologischen Position akuter vorübergehender Psychosen liegen bisher jedoch kaum Untersuchungen vor. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sollen also auch im Hinblick darauf interpretiert werden, welche Schlussfolgerungen sie zur Position akuter vorübergehender Psychosen im schizophrenen bzw. affectiven Spektrum zulassen.

1.2.4 Pathogenetische Modelle psychotischer Erkrankungen

Thesen zur Pathogenese psychotischer Erkrankungen im Allgemeinen sowie schizophrener und akuter vorübergehender Psychosen im Besonderen sind in zahlreichen Varianten vorgebracht worden. Ihre umfassende Darstellung ist im Rahmen der vorliegenden Arbeit weder notwendig noch möglich. Allerdings spielt die Frage der beteiligten pathogenetischen Mechanismen für die Abgrenzung von akuten vorübergehenden Psychosen einerseits und schizophrenen Psychosen andererseits durchaus eine Rolle (Pillmann und Marneros 2003). Der Nachweis unterschiedlicher pathogenetischer Mechanismen würde eine nosologische Heterogenität endogener Psychosen untermauern. Die Annahme lediglich quantitativer Unterschiede zwischen schizophrenen und akuten vorübergehenden Psychosen würde hingegen durch den Nachweis identischer pathogenetischer Mechanismen gestützt. Da pathogenetische Theorien Implikationen für den klinischen Verlauf haben, müssen sie sich auch an den Ergebnissen klinischer Verlaufsstudien messen lassen. Im Folgenden werden daher Theorien zur Pathogenese psychotischer Erkrankungen auszugsweise dargestellt, soweit sich aus ihnen Hypothesen zum Verlauf schizophrener bzw. akuter vorübergehender Psychosen ableiten lassen.

Für Kraepelin war die Entwicklung hin zu einem „geistigen Schwächezustand“ definierendes Element der „Dementia praecox“:

„Als Dementia praecox bezeichnen wir die Entwicklung eines einfachen, mehr oder weniger hochgradigen geistigen Schwächezustandes unter den Erscheinungen einer acuten oder subacuten Geistesstörung“ (Kraepelin 1896, S. 426).

Pathophysiologisch konnte Kraepelin sich eine solche ungünstige Entwicklung kaum anders als organisch begründet vorstellen:

„Meist vollzieht sich dieser Vorgang unter lebhaften Krankheitserscheinungen auf den verschiedensten Gebieten des Seelenlebens; dabei pflegt aber der Schwachsinn sich schon sehr bald deutlich geltend zu machen, um im weiteren Verlauf immer mehr in den Vordergrund zu treten. Dieses Verhalten weist, wie ich denke, darauf hin, dass wir es hier höchst wahrscheinlich mit organischen Veränderungen im Gehirne zu thun haben [...]“ (Kraepelin 1896, S. 425).

Die von Kraepelin und später insbesondere von Kleist vertretene Meinung, dass der Dementia praecox/Schizophrenie ein degenerativer Hirnprozess zugrunde liegt, wurde bereits von Bleuler hinsichtlich ihrer Allgemeingültigkeit in Frage gestellt (Pillmann und Möller 2004).

Seit Mitte der 80er Jahre wurde Schizophrenie von einer Reihe von Autoren als **Hirnentwicklungsstörung (neurodevelopmental disorder)** aufgefasst (Murray und Lewis 1987, Marengo und Weinberger 2000). Nach dieser Hypothese resultieren schizophrene Psychosen – oder eine Untergruppe schizophrener Psychosen – aus einer neuronalen Entwicklungsstörung, deren Ursachen früh im Leben gesetzt werden, u.a. durch eine Hirnschädigung in der pränatalen oder perinatalen Periode. Die Anomalien der frühen Hirnentwicklung legen die Grundlage für das Risiko, später im Leben an einer klinisch manifesten schizophrenen Psychose zu erkranken (Weinberger und McClure 2002). Diese Theorie wird u. a. gestützt durch den Nachweis einer erhöhten Häufigkeit von Geburtskomplikationen, durch Befunde von diskreten somatischen Auffälligkeiten, den Nachweis von neurologischen, kognitiven und Verhaltensauffälligkeiten lange vor dem manifesten Ausbruch der Erkrankung, den fehlenden Nachweis von degenerativen Veränderungen in Post-mortem-Untersuchungen und schließlich durch die Zeitstabilität hirnstruktureller Veränderungen in den frühen computertomographischen Längsschnittstudien (Smith et al. 1998, Davies et al. 1998, Arolt et al. 1998, Marengo und Weinberger 2000, Heaton et al. 2001). Verallgemeinernd wurde auf das Vorliegen einer „statischen Enzephalopathie“ geschlossen (Goldberg et al. 1993).

Die Hypothese der „statischen Enzephalopathie“ widerspricht jedoch der klinischen Erfahrung, dass es zumindest bei einer Teilgruppe schizophrener Patienten im Krankheitsverlauf zu einer deutlichen

Verschlechterung des Funktionsniveaus und zur Herausbildung eines mehr oder weniger charakteristischen defizitären Zustandes kommt, der als schizophrener Defekt, Residualzustand oder als persistierende Alteration bezeichnet wurde (Mundt 1983, Marneros et al. 1998). Auch eine Reihe von klinischen Studien belegt eine Verschlechterung der Symptomatik im Langzeitverlauf (Davidson et al. 1995, Waddington und Youssef 1996, Scully et al. 1997). In den letzten Jahren hat die **neurodegenerative Theorie der Schizophrenie** daher einen erneuten Aufschwung erlebt (Lieberman et al. 1996, DeLisi 1997, Woods 1998, Davis et al. 1998, Lieberman 1999). Sie wurde u.a. durch neuere bildgebende Befunde nahegelegt, die auf ein Fortschreiten hirmorphologischer Veränderungen mit der Dauer der Erkrankung zu zeigen scheinen (DeLisi 1997, Davis et al. 1998, Lieberman et al. 2001). Man kann die Daten aus bildgebenden Untersuchungen dahingehend zusammenfassen, dass es inzwischen gute Belege dafür gibt, dass bei schizophrenen Patienten ein übermäßiger Verlust an Hirngewebe eintritt, nachdem das maximale Hirnvolumen erreicht worden ist. Ein wesentlicher Befund, der für diese Interpretation spricht, ist die Erweiterung der das Hirn umgebenden Liquorräume bei schizophrenen Psychosen. Dies legt nahe, dass die Veränderungen im Hirnvolumen eingetreten sind, nachdem der Schädel seine maximale Größe erreicht hat (Woods 1998, McGrath et al. 2003).

Nur wenige Studien sind in der Lage, Aussagen zu treffen über den genauen Zeitverlauf sozialer und kognitiver Beeinträchtigungen *bevor* psychotische Symptomatik offen erkennbar wird. Beispielhaft ist die Studie von Rabinowitz et al. (2000), die Daten zu Intelligenz, sozialer Anpassung und Verhalten bei gemusterten männlichen israelischen Adoleszenten mit psychiatrischen Registerdaten verglichen. Später schizophren erkrankte Probanden unterschieden sich von den übrigen Gemusterten durch schlechtere Werte in der Kurzform eines Intelligenztests und insbesondere durch eine schlechtere soziale Anpassung (Effektstärke der kognitiven Parameter 0,40-0,58). Bemerkenswerterweise nahm der Unterschied zwischen (später) schizophren Erkrankten und Kontrollen in Abhängigkeit von der zeitlichen Nähe der Untersuchung zur Ersthospitalisation über mehrere Jahre stetig zu. Aus dieser und vergleichbaren Untersuchungen kann geschlossen werden, dass es im Mittel bereits mehrere Jahre vor der Erstmanifestation einer schizophrenen Psychose zu einer zunehmenden Verschlechterung kommt, die sich in den kognitiven Funktionen, insbesondere aber auch in Einbußen der sozialen Anpassung bemerkbar macht.

Eine zunehmende Anzahl von Autoren versuchte in den letzten Jahren, **das Modell der Hirnentwicklungsstörung mit der Annahme eines progredienten Prozesses zu verbinden** (McGrath et al. 2003). Davies et al. (1998) postulierten eine Interaktion zwischen „neurodevelopmental lesions“ einerseits und Prozessen der Reifung und der Involution andererseits. Woods (1998) sprach von einer „progressive neurodevelopmental disorder“. Auch Waddington et al. (1997) versuchten, „neurodevelopmentale“ und neurodegenerative Theorieansätze zu integrieren

(Waddington et al. 1998). Sie vermuten, dass Hirnregionen, deren strukturelle Integrität bereits früh in der Hirnentwicklung beeinträchtigt wurde, vulnerabler für physiologische Altersprozesse sind, auf die sie mit funktioneller Verschlechterung reagieren. Diesen Prozess bezeichneten sie als passive Progression im Gegensatz zu einem aktiven Krankheitsprozess (Waddington et al. 1997). DeLisi vertritt die Hypothese, dass die Basis des schizophrenen Krankheitsprozesses in defekten Genen zu suchen ist, die die Geschwindigkeit des Hirnwachstums regeln und im Laufe der individuellen Entwicklung periodisch aktiviert werden (DeLisi 1997). Dieser Prozess sei verantwortlich für kortikale Entwicklungsstörungen pränatal und in der frühen Kindheit, er werde erneut aktiviert durch die Bildung neuronaler Verknüpfungen während der Adoleszenz und schließlich auch im Rahmen der Gehirnalterung während des Erwachsenenalters. Nach DeLisi bleibt der Prozess also aktiv und progredient (DeLisi 1997).

Fasst man die derzeit aktuellen Modelle zur Pathogenese schizophrener Erkrankungen zusammen, ist von der Kombination einer neuronalen Entwicklungsstörung mit einem späteren, meist schleichend verlaufenden Verschlechterungsprozess auszugehen. Für beides sind auch klinische Korrelate in longitudinalen Untersuchungen zu erwarten. Von Ausnahmen abgesehen (z.B. Kleist 1960) wird meist nicht diskutiert, inwieweit die genannten pathogenetischen Modelle für die Schizophrenie spezifisch sind oder allgemein für psychotische Erkrankungen zutreffen. Im Kontext der vorliegenden Untersuchung ist von Bedeutung, ob auch akute vorübergehende Psychosen in die genannten Modelle einzubeziehen sind, oder ob hier andere pathogenetische Mechanismen wirksam werden.

1.2.5 Pathogenetische Modelle: Was ist bei akuten vorübergehenden Psychosen anders?

Historische Konzepte akuter vorübergehender Psychosen haben, soweit sie zu dieser Frage Stellung nehmen, überwiegend *unterschiedliche* pathogenetische Mechanismen für schizophrene Psychosen einerseits und für die Vorläufer der akuten vorübergehenden Psychosen andererseits angenommen (Pillmann und Marneros 2003). Unter diesem Aspekt soll zunächst diskutiert werden, inwieweit aktuelle pathogenetische Modelle der Schizophrenie auch Gültigkeit für akute vorübergehende Psychosen beanspruchen, um anschließend die Frage zu stellen, inwieweit Langzeituntersuchungen für die Frage der Pathogenese von Bedeutung sind.

Vielen Autoren, die in einem neuropathologisch-degenerativen Prozess die wesentliche Ursache der Schizophrenie sahen, erschien es evident, dass akuten psychotischen Episoden mit guter Prognose ein anderer pathogenetischer Mechanismus zu Grunde liegen muss. Vorgeschlagen wurden z.B. metabolische Faktoren (Pepplinkhuizen et al. 2003) oder die Instabilität spezifischer Hirnstrukturen (exemplarisch Kleist 1921, 1923). Ein vor allem in der skandinavischen psychiatrischen Literatur

verankerter Theoriestrang will akute vorübergehende Psychosen den psychogenen bzw. reaktiven Störungen zuordnen (Strömngren 1986, Pillmann 2004). Obwohl keine dieser genannten alternativen pathogenetischen Annahmen bis heute allgemein anerkannt ist, wird ein neuropathologisch-degenerativer Prozess als Grundlage akuter vorübergehender Psychosen doch weitgehend abgelehnt (Pillmann und Marneros 2003). Wenn die Befunde zutreffen, dass bei einem Teil schizophrener Psychosen ein progredienter Prozess klinischer Verschlechterung anzutreffen ist, wäre für akute vorübergehende Psychosen zu erwarten, dass diese nicht oder jedenfalls nur selten von diesem Prozess betroffen sind.

Es ist aber auch bezweifelt worden, dass die Hypothese der neuronalen Entwicklungsstörung auf akute vorübergehende Psychosen anwendbar ist. In diesem Sinne bezeichneten Murray et al. (1992) Schizophrenie im ursprünglichen kraepelinschen Sinn als kongenitale Erkrankung, die die Folge einer gestörten Hirnentwicklung während der fötalen und neonatalen Lebensphase sei. Diese Form sei durch strukturelle Hirnschäden, kognitive Beeinträchtigungen, Überwiegen des männlichen Geschlechts, frühen Beginn und ungünstigen Ausgang gekennzeichnet. Hingegen seien psychotische Erkrankungen mit Beginn im späteren Erwachsenenalter wahrscheinlich heterogenen Ursprungs, wobei ein Teil dieser Störungen einen phasenhaften Verlauf, größere Häufigkeit bei Frauen, mehr positive Symptome, wenig negative Symptome und ätiologische Gemeinsamkeiten mit den affektiven Psychosen habe. Für die letztgenannte Gruppe, die augenfällige Überschneidungen mit den akuten vorübergehenden Psychosen aufweist, verneinen die Autoren den Ursprung in einer Hirnentwicklungsstörung (Murray et al. 1992).

Van Os et al. (1998) stellten die Hypothese auf, dass psychotische Erkrankungen sich anhand eines psychopathologischen Spektrums charakterisieren lassen, an dessen einem Ende Indikatoren einer Hirnentwicklungsstörung zu finden sind (Funktionsstörungen bereits in der Kindheit, Ventrikel-erweiterungen, Negativsymptomatik etc.) während das andere Ende des Spektrums u.a. durch belastende Lebensereignisse und Vorherrschen affektiver Symptomatik gekennzeichnet ist (vgl. MacCabe et al. 2002).

Für klinische Untersuchungen ist aus diesen Überlegungen die Hypothese ableitbar, dass sich akute vorübergehende Psychosen sowohl im Hinblick auf Anzeichen für eine neuronale Entwicklungsstörung als auch bezüglich Hinweisen auf einen progredienten degenerativen Prozess von schizophrenen Psychosen unterscheiden. Hinsichtlich klinischer Parameter sollten akute vorübergehende Psychosen im Vergleich zur Schizophrenie demnach eine unauffällige prämorbidie Anpassung aufweisen und im Verlauf Hinweise auf eine progrediente Verschlechterung vermissen lassen. Die Überprüfung solcher Hypothesen erfordert longitudinal angelegte Untersuchungen.

1.3 Bisherige Verlaufsuntersuchungen bei akuten vorübergehenden Psychosen und Schizophrenie: Probleme und Befunde

1.3.1 Methodische Fragen der Verlaufsforschung

Die Verlaufsforschung bei psychotischen Erkrankungen hat eine Anzahl von Problemen zu bewältigen, die eine zunehmende Verfeinerung der Methodik zur Folge hatten. Dieses komplexe Gebiet kann hier nur stark zusammenfassend erörtert werden, für eine detailliertere Behandlung methodischer Probleme der Verlaufsforschung sei auf die Arbeiten von Häfner und an der Heiden (2000) verwiesen.

Heterogenität des Ausgangs und die Bedeutung der Einschlusskriterien

Der Verlauf schizophrener Psychosen ist heterogen (Carpenter und Kirkpatrick 1988). So wiesen die von McGlashan (1988) zusammengefassten US-amerikanischen und kanadischen Verlaufsstudien trotz Benutzung eines einheitlichen Kriteriums eine weite Streuung des Ausgangs auf, die vermutlich auf Unterschiede in den untersuchten Kohorten zurückzuführen ist. Mit dem gleichen Kriterium für einen global günstigen Ausgang, nämlich einen Wert von mindestens 61 im „Global Assessment Schedule“ fanden Breier et al. (1991) in einer Langzeitstudie des National Institute of Mental Health nur bei 3% der Patienten einen günstigen Ausgang, während 68% der Patienten in der Vermont Longitudinal Study von Harding et al. (1987a, 1987b) einen günstigen Ausgang hatten.

Ein Teil der Varianz in den Untersuchungen zum Langzeitausgang psychotischer Erkrankungen ist auf unterschiedliche Einschlusskriterien zurückzuführen. Generell hat sich gezeigt, dass eine enger gefasste Schizophrenie-Definition (strengere Kriterien für Symptomatik und Dauer) mit einem ungünstigen Ausgang assoziiert ist (Westermeyer und Harrow 1984, Hegarty et al. 1994). Angst (1988) äußerte sich in einem im Schizophrenia Bulletin veröffentlichten Artikel sogar skeptisch zu der Frage, ob Langzeituntersuchungen schizophrener Psychosen diagnostische Fragen beantworten können. Anhand eines umfangreichen Literaturüberblicks stellte er dar, wie ein weites bzw. enges Schizophreniekonzept die Häufigkeit eines günstigen bzw. ungünstigen Ausgangs beeinflusst. Der beste Prädiktor von Verlauf und Ausgang sei der bisherige Verlauf (Angst 1988). Pointiert stellte er fest: „Es ist eine vergebliche Hoffnung, dass Langzeituntersuchungen Hinweise für Diagnostik und Klassifikation der Schizophrenie liefern könnten, weil deren Ergebnisse vollständig durch die Auswahl der Fälle aufgrund der benutzten Konzepte bestimmt sind.“ (Angst 1988, S. 508, Übersetzung vom Verfasser).

Das Problem variabler und schlecht vergleichbarer Einschlusskriterien ist durch die Vereinheitlichung und „Operationalisierung“ der Diagnostik im DSM-III (und den folgenden Auflagen) und der ICD-10 wesentlich abgemildert worden (APA 1980, WHO 1993). Beide Instrumente beinhalten formalisierte

diagnostische Algorithmen, die von beobachtbaren Symptomen ausgehend klare Ein- und Ausschlusskriterien festlegen. Eine weitgehende Vergleichbarkeit zwischen Untersuchungen aus unterschiedlichen Zentren, Ländern und Kontinenten ist damit hergestellt.

Das Problem der Stichprobenrepräsentativität

Das Problem der Schaffung homogener Stichproben ist jedoch allein durch die Einführung einer international vergleichbaren, reliablen Diagnostik noch nicht gelöst. Unterschiedliche Rekrutierungswege z.B. über die Inanspruchnahme spezifischer Behandlungseinrichtungen, führen zu Unterschieden in den Populationen, aus denen die Stichproben gewonnen werden. Auch bei einheitlichen diagnostischen Kriterien können so stark unterschiedlich zusammengesetzte Stichproben zustande kommen. Gefordert sind also möglichst repräsentative Stichproben, deren Zusammensetzung der Zusammensetzung aller entsprechenden Erkrankungsfälle in der Bevölkerung entspricht. Die konsequenteste Methode zur Gewinnung einer repräsentativen Stichprobe besteht in der aktiven Erfassung aller erstmalig aufgetretenen Erkrankungsfälle in einem definierten zeitlichen und räumlichen Rahmen (Riecher-Rössler und Rössler 1998). Solche epidemiologischen Ersterkrankungsstudien, für die die Mannheimer ABC-Studie ein Beispiel ist, erfordern allerdings einen beträchtlichen logistischen, personellen und materiellen Aufwand. Es liegen zur Schizophrenie nur wenige epidemiologische Ersterkrankungsstudien vor. Zu akuten vorübergehenden Psychosen kommt die jüngst veröffentlichte Studie von Singh et al. (2004) diesem Ideal nahe, weist aber aus anderen Gründen eine eingeschränkte Repräsentativität auf (siehe unten S. 20).

Mehrdimensionale Erfassung des Ausgangs

Insbesondere in zusammenfassenden Darstellungen ist versucht worden, den Ausgang psychotischer Erkrankungen global und dichotom als „günstig“ bzw. „ungünstig“ zu klassifizieren (Hegarty et al. 1994). Es wurde jedoch gezeigt, dass die Häufigkeit eines günstigen bzw. ungünstigen Ausgangs hochgradig von den verwendeten Definitionen abhängt (Ruggeri et al. 2004). Darüber hinaus ist die Korrelation verschiedener Parameter zur Beschreibung des Ausgangs unzureichend (Schwartz et al. 1975). Besonders problematisch ist das Kriterium der (Re-)Hospitalisierung im Verlauf. Es ist zwar relativ einfach, mit geringem Aufwand und reliabel zu erheben (z.B. auch im Rahmen von Registerstudien), als „administratives“ Ausgangskriterium zeigt es jedoch wenig Korrelation mit anderen Maßen (Harrison et al. 1996).

Inzwischen besteht in der psychiatrischen Verlaufsforschung Einigkeit, dass Verlauf und Ausgang psychischer Störungen nicht als eindimensionale Größe beschrieben werden können. Es ist notwendig, zur Erfassung des Ausgangs mehrere standardisierte Instrumente anzuwenden, die unterschiedliche Ebenen des Ausgangs parallel erfassen (Häfner und an der Heiden 1999). Zu differenzieren ist

zwischen dem klinischen und symptombezogenen Ausgang, dem allgemeinen Funktionsniveau, Rezidiven im Verlauf und verschiedenen Aspekten des sozialen Ausgangs einschließlich der sozialen Anpassung, der beruflichen Leistungsfähigkeit und des Partnerschaftsstatus (Brown 1966, Strauss und Carpenter 1977, van Os et al. 1996, Häfner und an der Heiden 1999). Messwerte des Ausgangs in all diesen Bereichen sind zwar häufig korreliert, können aber beim einzelnen Patienten dissoziieren (Strauss und Carpenter 1972).

Einfluss der Behandlung

Ein weiterer wichtiger Umstand resultiert aus der Tatsache, dass ein über längere Zeit unbehandelter Verlauf einer psychotischen Erkrankung nur in Einzelfällen beobachtet wird. Generell ist also davon auszugehen, dass Behandlungsparameter einen schwer abzuschätzenden Einfluss auf Symptomentwicklung und Verlaufparameter haben. Der Verlauf psychotischer Erkrankungen unter Behandlungsbedingungen (Gaebel et al. 1981) erlaubt somit keine sicheren Rückschlüsse auf den „wahren“ natürlichen Verlauf der Erkrankung (Waddington et al. 1997). Diese Einschränkung betrifft alle zeitgenössischen Verlaufsstudien und ist letztlich nicht zu umgehen. Sie muss jedoch berücksichtigt werden, wenn aus aktuellen Untersuchungen gewonnene Ergebnisse mit historischen Studien verglichen werden sollen oder wenn es um den Vergleich von Studien aus Regionen mit unterschiedlichen kulturellen und sozioökonomischen Bedingungen bzw. Versorgungssystemen geht.

Zeitliche Variabilität und der Begriff des „Ausgangs“

Schließlich impliziert der allgemein benutzte Begriff des „Ausgangs“ die Existenz eines definierbaren Endzustandes. Ein solcher Endzustand ist aber in der Realität nicht sicher zu bestimmen. Vielmehr können auch nach langem Krankheitsverlauf Veränderungen in günstige oder ungünstige Richtung prinzipiell stattfinden und werden tatsächlich auch beobachtet. In der Forschungspraxis bedeutet die Bestimmung des „Ausgangs“ immer die Erfassung von Zustandsparametern zu einem bestimmten Zeitpunkt (Marneros et al. 1991c). Eine vollständige Charakterisierung des Ausgangs einer Erkrankung erfordert daher die Berücksichtigung des longitudinalen Aspekts und die wiederholte prospektive Erfassung von Ausgangsparametern mit identischen Instrumenten. Das Erfordernis mehrerer Messzeitpunkte wird weiter unterstrichen durch die beschriebenen Unklarheiten über die zeitliche Entwicklung psychotischer Erkrankungen (siehe S. 21). Bisher erfüllen aber nur relativ wenige Studien das Kriterium einer prospektiv und longitudinal angelegten, standardisierten Untersuchung mit mehreren Messzeitpunkten.

Die methodischen Anforderungen an aktuelle und zukünftige Verlaufsstudien (und damit auch an die vorliegende Untersuchung) können mit den Worten von Bailer et al. (1996b) wie folgt zusammengefasst werden: „Diese Studien sollten prospektiv angelegt sein und nach Möglichkeit mehr

als zwei Messzeitpunkte zur Abbildung des Verlaufs aufweisen. Ferner sollten im Sinne eines Mehrebenenansatzes sowohl Prädiktoren als auch Outcome-Kriterien auf mehreren Ebenen simultan erfasst werden. Alle Variablen sollten mit reliablen und validen Untersuchungsinstrumenten erhoben werden“ (Bailer et al. 1996b, S. 35).

1.3.2 Die Frage der Reliabilität und der diagnostischen Stabilität

Valide Aussagen über den Langzeitverlauf einer Erkrankung setzen eine reliable Diagnosestellung bei Studieneinschluss voraus. Im Rahmen der Feldstudien zur ICD-10 wurden Reliabilitätsuntersuchungen durchgeführt, die in diesem Zusammenhang relevant sind. So fanden Albus et al. (1990) in der deutschen Feldstudie für die Diagnose einer akuten vorübergehenden Psychose (F23) eine Interrater-Reliabilität von 0,82 (kappa nach Cohen). Die internationale Feldstudie ergab einen kappa-Wert von 0,74 für die Gesamtgruppe (F23) und Werte zwischen 0,42 und 0,67 auf der Ebene der Subtypen (Sartorius et al. 1995). Insgesamt kann von einer hinreichend hohen Reliabilität der ICD-10-Kriterien für akute vorübergehende Psychosen ausgegangen werden.

Insbesondere für Studien, die wie die vorliegende Untersuchung einem vergleichenden Ansatz folgen, ergibt sich zusätzlich das Problem der diagnostischen Stabilität. Aussagen über den Zusammenhang einer spezifischen Diagnose mit dem späteren Verlauf werden in Frage gestellt, wenn die Diagnose zeitlich instabil und damit nicht reliabel zu stellen ist. Absolute diagnostische Stabilität ist indessen bei dem generell variablen Verlauf psychischer Erkrankungen nicht zu erwarten (Horgan 1981, Angst 1986, Marneros et al. 1991c). Dies gilt insbesondere für akute vorübergehende Psychosen, die gegenüber anderen affektiven und psychotischen Störungen vor allem durch Ausschlusskriterien abgegrenzt werden (Marneros und Pillmann 2004). Die Erfüllung eines Ausschlusskriteriums im weiteren Verlauf kann Anlass für eine spätere diagnostische Neubewertung sein.

Zur diagnostischen Stabilität liegen Daten aus einigen wenigen Katamnesestudien vor. Im Rahmen der Nottinghamer Ersterkrankungsstudie wurden zwischen 1992 und 1994 insgesamt 168 Erstmanifestationen psychotischer Erkrankungen in einem definierten Einzugsgebiet identifiziert (Amin et al. 1999, Singh et al. 2000, Singh et al. 2002, Singh et al. 2004). Ein (sehr hoher) Anteil von 19% der Stichprobe erfüllte die ICD-10-Kriterien einer akuten vorübergehenden Psychose, wobei ungewöhnlicherweise Männer überwogen (21 von 32 Patienten). Im 3-Jahres-Verlauf erwies sich die Diagnose bei Frauen zu 74% stabil, bei den männlichen Patienten aber nur zu 14% (Singh et al. 2002, Singh et al. 2004). Die geringe diagnostische Stabilität bei den Männern in Verbindung mit der ungewöhnlich hohen Häufigkeit der Diagnosestellung deutet darauf hin, dass – möglicherweise durch

Besonderheiten der Grundgesamtheit oder des Rekrutierungsverfahrens – schon beim Studieneinschluss ein hoher Anteil Fehldiagnosen bei den männlichen Probanden zu verzeichnen war.

Jørgensen et al. (1997) führten 1-Jahres-Nachuntersuchungen bei 51 Patienten mit akuten vorübergehenden Psychosen durch (Einzelheiten siehe unten, S. 27). Sie fanden bei fast der Hälfte der Patienten (48%) einen Diagnosewechsel, meist hin zu einer affektiven Störung (28%) oder Schizophrenie (15%). Allerdings hatten nur 33% der Patienten im Nachbeobachtungszeitraum ein Rezidiv. Ein Teil der Diagnosewechsel scheint also auf eine retrospektive Umbewertung der Indexepisode zurückzuführen zu sein. Dies gilt auch für die Studie von Singh et al (2004). Grundsätzlich sollten Diagnosewechsel aufgrund von Ungenauigkeit bzw. begrenzter Reliabilität der Diagnostik von solchen Diagnosewechseln unterschieden werden, die auf den Verlauf der Erkrankung selbst zurückzuführen sind („echte“ Diagnosewechsel) (Amin et al. 1999).

Keine der vorliegenden Studien stützt somit die Vorstellung von akuten vorübergehenden Psychosen als Krankheitseinheit im strengen Sinne, also in dem Sinne, dass durch diese Diagnose eine scharf umrissene Patientengruppe erfasst wird, die im weiteren Verlauf immer nur gleichartige Krankheitsepisoden erlebt. Für die Konzeption der HASBAP ergab sich die Konsequenz, für die Einschlussdiagnose die in der Indexepisode erfüllten diagnostischen Kriterien zu Grunde zu legen und die Frage, inwieweit im Verlauf ein Syndromwechsel stattfindet, als offene Forschungsfrage zu behandeln. Die bisherigen Auswertungen der HASBAP zeigten in der Tat, dass es im longitudinalen Verlauf zu affektiven und schizoaffectiven Episoden kommen kann, vereinzelt manifestiert sich im Verlauf auch das Vollbild einer schizophrenen Psychose (Pillmann et al. 2002b, Marneros et al. 2003b, Marneros und Pillmann 2004). Für die vorliegende Untersuchung ergibt sich daraus die Fragestellung, ob auch bei der nun weiter verlängerten Nachbeobachtungszeit die longitudinale Stabilität der Diagnose „akute vorübergehende psychotische Störung“ ausreichend hoch ist, um die klinische und wissenschaftliche Anwendbarkeit zu gewährleisten.

1.3.3 Bisherige Verlaufsuntersuchungen zu schizophrenen Psychosen

Verlauf und Ausgang schizophrener Psychosen sind Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen, deren Ergebnisse in Übersichtsarbeiten zusammengefasst wurden (Angst 1988, Marneros et al. 1991c, Davidson und McGlashan 1997, Riecher-Rössler und Rössler 1998, an der Heiden und Häfner 2000, Gaebel und Frommann 2000). Eine angemessene Erörterung auch nur der wichtigsten dieser Studien würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen. Im folgenden sollen daher nur exemplarisch einige Forschungsergebnisse kritisch referiert werden. Langzeitstudien mit multiplen

Nachuntersuchungszeitpunkten erfahren wegen der Relevanz für die vorliegende Untersuchung eine gründlichere Behandlung.

Wegweisend für die Verlaufsforschung bei schizophrenen Psychosen waren **drei große europäische Verlaufsstudien** von Manfred Bleuler (1972) in Zürich, von Ciompi und Müller (1976) in Lausanne und von Huber et al. (1979) in Bonn. In wesentlichen Punkten kamen die drei unabhängig voneinander durchgeführten Untersuchungen zu übereinstimmenden Ergebnissen. Sie zeigten, dass schizophrene Psychosen einen heterogenen Verlauf haben, dass nur eine Minderzahl (< 10%) einen „katastrophalen“ Verlauf nimmt (Bleuler 1972, Ciompi 1980) und dass bei etwa einem Viertel der Patienten mit einem günstigen Ausgang zu rechnen ist (Huber et al. 1980). Statistisch gesehen verschlimmerte sich etwa vom 5. Jahr nach der Erkrankung an über Jahrzehnte hin das Befinden der Kranken nicht mehr wesentlich, wobei in diese „statistische“ Aussage unterschiedliche Individualverläufe eingehen: „Freilich kommt es oft vor, daß sich eine schizophrene Psychose noch lange nach Krankheitsbeginn chronisch oder im Zuge akuter Schübe verschlimmert, doch kommen ebenso häufig späte Besserungen vor“ (Bleuler et al. 1976, S. 479). Diesen Studien lag ein breites diagnostisches Konzept der Schizophrenie zu Grunde, das – dem hierarchischen Prinzips Jaspers' (1965) folgend – auch solche Krankheitsbilder einschloss, die heute eher als schizoaffective Psychosen klassifiziert werden (Marneros et al. 1991c). Auch akute vorübergehende Psychosen sind von Huber, Bleuler und Ciompi nicht gesondert betrachtet worden, sondern waren in ihren Stichproben schizophrener Psychosen mit enthalten.

Die von der Weltgesundheitsorganisation initiierten internationalen Studien, insbesondere die **International Pilot Study of Schizophrenia** (WHO 1979) und die 10-Länder-Studie **Determinants of Outcome of Severe Mental Disorder** (DOSMED, Jablensky et al. 1992), konnten im Wesentlichen die Befunde der europäischen Verlaufsstudien bestätigen (Leff et al. 1992). Neben einem transkulturellen Ansatz führten die WHO-Studien wichtige methodische Verbesserungen ein, so wurden standardisierte Instrumente entwickelt und in der DOSMED auch die Repräsentativität der Stichproben erhöht. Ein wichtiges, inzwischen mehrfach repliziertes Ergebnis der WHO-Studien war, dass schizophrene Patienten in Entwicklungsländern einen besseren Ausgang haben als schizophrene Patienten in den Industrieländern (Leff et al. 1992). McGlashan (1988) fasste die Ergebnisse von 10 **nordamerikanischen Verlaufsstudien** zur Schizophrenie zusammen, die in den 25 Jahren zuvor veröffentlicht wurden. Die Schlussfolgerungen entsprechen weitgehend den Ergebnissen der europäischen Studien.

Von Bedeutung waren weiterhin Untersuchungen, die den Verlauf schizophrener Erkrankungen mit anderen Kategorien affektiver und psychotischer Erkrankungen verglichen. Exemplarisch ist die **Köln-Studie** von Marneros et al. (1991c) zu nennen, die in der Tradition der europäischen Verlaufsstudien steht, aber einige der methodischen Verbesserungen der WHO-Studien inkorporierte.

Marneros et al. (1991c) untersuchten Verlauf und Ausgang bei 148 Patienten mit schizophrenen Psychosen, 101 Patienten mit schizoaffektiven Psychosen und 106 Patienten mit affektiven Psychosen und fanden klare Hinweise für einen im Vergleich ungünstigen Ausgang schizophrener Psychosen sowie für eine Mittelstellung schizoaffektiver Psychosen. Ähnliche Befunde wurden auch von anderen Arbeitsgruppen erhoben (Tsuang et al. 1979, Tsuang und Dempsey 1979).

Detaillierte Daten zum Frühverlauf schizophrener Psychosen erhob die Arbeitsgruppe um Häfner in der sogenannten **ABC** (Age, Begin and Course)-**Studie** (Häfner et al. 1998b). Eine repräsentative Stichprobe von 267 erkrankten schizophrenen Patienten (weites diagnostisches Konzept) wurde mit einem speziell entwickelten Instrument untersucht (Interview für die retrospektive Erfassung des Erkrankungsbeginns und -verlaufs bei Schizophrenie und anderen Psychosen, Häfner et al. 1992). Es konnte gezeigt werden, dass bei 73% der Patienten dem Ausbruch der schizophrenen Psychose ein mehrjähriges unspezifisches Prodromalstadium vorausgeht. Patienten und ihre Bezugspersonen hatten im Mittel schon 4-5 Jahre vor Erstaufnahme unter der Diagnose einer schizophrenen Psychose die ersten psychischen Veränderungen bemerkt, insbesondere depressive Syndrome und Negativsymptomatik. Soziale Behinderung trat bei 57% der Patienten bereits 2-4 Jahre vor der ersten stationären Aufnahme in Erscheinung (Häfner et al. 1999).

Prospektive Studien mit multiplen Follow-up-Punkten

Von besonderem Interesse für die vorliegende Studie sind eine Reihe von Untersuchungen, die jeweils eine definierte Kohorte von Patienten über mehrere Jahre hinweg prospektiv nachverfolgten und vergleichbare Daten zu mehreren Messzeitpunkten erhoben. Diese Kohorten sind generell weniger umfangreich als die bisher referierten Studien, ihre Ergebnisse sind aber von direkter Bedeutung für die vorliegende Untersuchung.

Edwards et al. (1999) untersuchten im Rahmen der australischen **Royal-Park-Studie** die Entwicklung von Negativsymptomatik bzw. eines Defizitsyndroms innerhalb der ersten 12 Monate bei einer diagnostisch gemischten Stichprobe von Patienten mit schizophrenen, schizoaffektiven und affektiven Psychosen und fanden eine hochgradige Abhängigkeit von den benutzten Kriterien, eine deutliche Fluktuation zwischen mehreren Messzeitpunkten, jedoch keine eindeutige Zunahme der Defizitsymptomatik über diesen kurzen Zeitraum. Die Studie weist darauf hin, dass ein Defizitsyndrom sich oft früh im Krankheitsverlauf entwickelt und dass Negativsymptomatik der Manifestation der psychotischen Symptomatik vorausgehen kann.

Anhand von Fallregistern in Australien, den USA, Dänemark und Großbritannien untersuchten **Eaton et al.** (1992a, 1992b) die Häufigkeit erneuter stationärer Krankenhausaufnahmen nach einer ersten stationären Behandlung wegen Schizophrenie. Die Autoren stellten fest, dass in allen untersuchten

Regionen die Wahrscheinlichkeit einer Rehospitalisierung von Aufnahme zu Aufnahme geringer wurde. Sie schlussfolgerten, dass der Verlauf schizophrener Psychosen eher als progrediente Verbesserung (amelioration) denn als Verschlechterung (deterioration) zu charakterisieren sei. Da persistierende Alterationen jedoch selten zu Hospitalisierungen führen und Krankenhausaufnahmen als „administrativer“ Parameter nur ein indirektes Maß des Ausgangs sind, können weitgehende Schlussfolgerungen aus diesem Befund nicht gezogen werden.

In der **Chicago Follow-up-Studie** untersuchten Harrow et al. (1997) eine Gruppe von ursprünglich 276 Patienten longitudinal (meist früh im Krankheitsverlauf rekrutiert), wobei sie bei drei über 7,5 Jahre verteilten Nachuntersuchungen 74 Patienten mit Schizophrenie (nach DSM-III), 74 Patienten mit „anderen psychotischen Erkrankungen“ und 128 nicht-psychotische Patienten vergleichen konnten. Bis zur 5-Jahres-Untersuchung wiesen mehr als 50% der Stichprobe einen ungünstigen Ausgang auf. Die Rehospitalisierungsrate nahm während des Nachbeobachtungszeitraums signifikant ab (Carone et al. 1991). Patienten mit Schizophrenie zeigten bei allen drei Nachuntersuchungszeitpunkten eine signifikant schlechtere Funktionsfähigkeit als die übrigen Gruppen (Carone et al. 1991). Im Verlauf zeigten sich bei den meisten Patienten mit Schizophrenie keine gravierenden Einbußen im Niveau sozialer Aktivität. Patienten mit Schizophrenie zeigten nur eine langsamere Besserung im Vergleich zu den anderen Gruppen (Carone et al. 1991). Schließlich berichteten die Autoren über den 10-Jahres-Verlauf (Harrow et al. 2000). Der Arbeit ist zu entnehmen, dass die schizophrenen Patienten vom zweiten zum vierten Follow-up hinsichtlich der globalen Anpassung (Levenstein-Klein-Pollak-Skala) eine leichte, aber kontinuierliche Verschlechterung aufwiesen. Eine gravierende Verschlechterung ist in den ersten 10 Jahren nach Erstmanifestation nicht festzustellen, ein diskret ausgeprägter Verschlechterungsprozess aber auch nicht auszuschließen.

Pfohl und Winokur (1982, 1983) unternahmen eine **retrospektive Aktenauswertung** des detaillierten Verlaufs bei einer Gruppe von 52 schizophrenen Patienten eines hebephrenen oder katatonen Subtyps. Die Patienten waren im Rahmen der „Iowa 500-Studie“ erfasst worden. Es lagen jährliche Berichte vor, die es den Autoren ermöglichten, die Entwicklung einer Reihe von Symptomen über 25 Jahre nach der Erstmanifestation zu beobachten. Hauptbefund ist, dass die Prävalenz von akustischen Halluzinationen und Verfolgungswahn im Anschluss an die Ersthospitalisierung kontinuierlich abnahm, während die Prävalenz von Antriebslosigkeit, schwerer Beeinträchtigung der sozialen Interaktionen, Abflachung des Affekts und Desorientiertheit in den Folgejahren zunahm. Bei der „Negativsymptomatik“ erfolgte der größte Anteil der Zunahme im Jahr der Ersthospitalisierung, in geringerem Umfang – und je nach Symptom – aber bis zu 15 Jahre danach. Abgeflachter Affekt trat im Mittel erst 5 Jahre nach der Ersthospitalisation auf.

Multiple Nachuntersuchungen liegen auch für Subpopulationen der WHO-Studien vor. Für die **Washingtoner Teilstichprobe der International Pilot Study of Schizophrenia** wurden

Nachuntersuchungen nach 2, 5 und 11 Jahren durchgeführt (Strauss und Carpenter 1972, Hawk et al. 1975, Carpenter und Strauss 1991). Für die schizophrenen Probanden kam es beim 11-Jahres-Follow-up gegenüber dem 2- und 5-Jahres-Follow-up zu keinen gravierenden Veränderungen. Bei einzelnen Patienten anzutreffende Verbesserungen und Verschlechterungen hielten sich die Waage. Ein-, Zwei- und Dreizehn-Jahres-Katamnesen liegen aus der **Nottinghamer Teilstichprobe der DOSMED** vor (Mason et al. 1995, 1996). Eine Einteilung nach Verlaufsformen (vgl. Ciompi 1980) ergab als häufigsten Subtyp die Kombination eines chronischen Beginns mit einfachem (nicht-episodischem) Verlauf hin zu einem mittelschweren bis schweren Endzustand (33,3%), am zweithäufigsten war die Kombination eines akuten Beginns mit episodischem Verlauf und Ausgang in Heilung (recovery) oder leichter Residualsymptomatik (28,6%). Im Vergleich der sozialen Behinderung zwischen 2- und 13-Jahres-Follow-up zeigte sich eine leichte, statistisch nicht signifikante Verschlechterung mit der Zeit, so stieg z.B. der Anteil mit schlechter sozialer Anpassung von 31,8% nach 2 Jahren auf 43,2% nach 13 Jahren (Mason et al. 1996).

Im Rahmen der **Mannheimer S3-Studie** wurde eine repräsentative Stichprobe ersthospitalisierter Patienten mit Psychosen aus dem schizophrenen Spektrum über einen 5-Jahres-Zeitraum hinweg mit den gleichen Instrumenten untersucht (6, 12, 24, 36 und 60 Monate nach der Indexerhebung). Bis zum 3-Jahres-Zeitpunkt blieben sowohl Symptomparameter als auch soziale Behinderung weitgehend stabil, wenn auch auf interindividuell stark streuendem Niveau (Bailer et al. 1996b, 1996c). Zu beachten ist, dass die dieser Untersuchung zu Grunde liegende Kohorte auch Patienten einschloss, die zwar schizophrene Symptomatik ersten Ranges aufwiesen, aber nicht die Dauerkriterien einer schizophrenen Psychose nach DSM-III oder ICD-10 erfüllten. Es kann also davon ausgegangen werden, dass ein quantitativ nicht zu beziffernder Anteil der Studienpatienten als akute vorübergehende psychotische Störung zu klassifizieren gewesen wäre. In einer weiteren Studie der gleichen Arbeitsgruppe (Mannheimer Langzeitstudie der Schizophrenie, an der Heiden et al. 1995) konnte ein 14-Jahres-Follow-up bei 56 von ursprünglich 70 Patienten durchgeführt werden, die ursprünglich erstmals wegen einer schizophrenen Psychose stationär behandelt worden waren. Der Vergleich des Ausgangs nach 14 Jahren mit den Querschnittsbefunden 12 Monate und 5 Jahre nach Erstbehandlung ergab keine wesentlichen Veränderungen in der Häufigkeit von Symptomatik und Funktionsbeeinträchtigung im Langzeitverlauf, allerdings eine deutliche Zunahme von sozialer Behinderung.

Zum Ergebnis eines teils gleichbleibenden, teils leicht verschlechtertem Funktionsniveaus im Langzeitverlauf schizophrener Psychosen kamen auch die indische **Madras-Studie** (Thara et al. 1994, Eaton et al. 1995, Thara und Eaton 1996, Thara und Srinivasan 1997) und die „**Iowa Prospective Longitudinal Study of recent-onset psychoses**“ (Flaum et al. 1992, Gupta et al. 1997).

Fasst man die bisherigen Studien zum Verlauf schizophrener Psychosen zusammen, kann es als vielfach gesichert gelten, dass ein erheblicher Anteil von Patienten mit schizophrenen Psychosen im Verlauf einen Zustand erreichen, der durch mehr oder minder ausgeprägte persistierende Alterationen gekennzeichnet ist, die sich in psychopathologischen Symptomen, neuropsychologischen Defiziten und psychosozialen Behinderungen zeigen. Nach gegenwärtigem Kenntnisstand sind häufig Störungen der Entwicklung bereits in der frühen Kindheit nachweisbar, deren Spezifität allerdings niedrig und deren Ausprägung meistens gering ist, so dass eine breite Überlappung mit gesunden Kontrollen besteht. In den Monaten und Jahren, bevor ein Patient erstmals die diagnostischen Kriterien einer schizophrenen Psychose erfüllt, treten prodromale Symptome auf, je nach Erkrankungsalter, in der Adoleszenz als Abbruch einer normentsprechenden Entwicklung, im Erwachsenenalter als Einbuße eines bereits erreichten Leistungsniveaus. Wenn das syndromale Vollbild erreicht ist, kann erstmals die Diagnose einer schizophrenen Psychose gestellt werden. Die meisten Autoren gehen davon aus, dass der überwiegende Teil persistierender Alterationen in den ersten fünf Jahren nach der Erstmanifestation eingetreten ist, zusätzliche Verschlechterungen wurden jedoch noch für einen längeren Zeitraum nach der Erstmanifestation gefunden. In longitudinaler Sicht weisen schizophrene Psychosen somit einen hinsichtlich Ausmaß und Zeitpunkt variablen, für die diagnostische Gruppe insgesamt jedoch charakteristischen Verschlechterungsprozess auf. Ein wesentliches Ziel der vorliegenden Studie ist der Vergleich akuter vorübergehender und schizophrener Psychosen hinsichtlich dieses Verschlechterungsprozesses.

1.3.4 Bisherige Verlaufsuntersuchungen zu akuten vorübergehenden Psychosen

Im Gegensatz zur umfangreichen Literatur zu Verlauf und Ausgang schizophrener Psychosen liegen zu akuten vorübergehenden Psychosen nur wenige Verlaufsstudien vor. Die wenigen publizierten Studien werden im Folgenden referiert.

Jørgensen führte 1984-1992 in Dänemark eine **retrospektive Verlaufsstudie** zu erkrankten Patienten mit wahnhaften Erkrankungen unterschiedlicher diagnostischer Zuordnung durch (Jørgensen und Jensen 1994a, 1994b, 1994c, Jørgensen 1994a, 1994b). Anhand retrospektiv gestellter ICD-10-Diagnosen konnten auch Aussagen über eine Untergruppe mit akuten vorübergehenden Psychosen getroffen werden. Untersuchungen wurden bei der Aufnahme in die Studie durchgeführt sowie 1986, 1988 und 1992. Parameter des Ausgangs schlossen das „Global Assessment of Functioning“ gemäß DSM-III ein (APA 1980). Von 88 Patienten wurden 17 als akute vorübergehende Psychosen gewertet (neben 43 Patienten mit Schizophrenie, 19 mit affektiven Störungen und 9 mit anhaltender wahnhafter Störung). Bei Betrachtung der nachuntersuchten Patienten (n = 75) hatten die AVP-Patienten einen relativ guten Ausgang gemäß GAF, der im Bereich der affektiven Störungen lag und deutlich oberhalb

der Werte schizophrener Patienten. Im „Disability Assessment Schedule“ ergaben sich ähnliche Differenzen (Jørgensen 1994b). Diagnosewechsel fanden in der Gruppe der akuten vorübergehenden Psychosen kaum statt: von der Gesamtgruppe wechselten 8 Patienten zwischen Index und 8-Jahres-follow-up die Diagnose (Jørgensen 1994b), von den AVP-Patienten blieben 87% diagnostisch stabil (Jørgensen 1995). Zu den Limitationen der Studie gehören insbesondere die retrospektive Diagnosestellung und eine unvollständige Charakterisierung der diagnostischen Gruppen (über Geschlecht, Alter etc. der diagnostischen Untergruppen wird nichts mitgeteilt). Der Anteil an F23-Diagnosen erscheint sehr hoch (17 von 88 wahnhaften Patienten).

Dieselbe Arbeitsgruppe führte eine **prospektive Verlaufsstudie zu akuten vorübergehenden Psychosen** durch (Jørgensen et al. 1996, 1997). Die Untersuchung wurde maßgeblich vom Konzept der reaktiven Psychosen geleitet. Die Ausgangsstichprobe bestand aus 51 Patienten (39 weiblich, 12 männlich) mit akuter vorübergehender Psychose nach ICD-10-Forschungskriterien (WHO 1993), kein Patient erfüllte die Kriterien einer organisch bedingten psychischen Störung, einer substanzinduzierten psychischen Störung, einer Schizophrenie oder einer affektiven Störung. DSM-IV-Diagnosen wurden mit dem „OPCRIT“-System gestellt (McGuffin et al. 1991). Weitere benutzte Instrumente waren die McGlashan-Skala für das letzte Jahr, die Achsen IV und V aus dem DSM-IV (GAF bzw. Anwesenheit eines Stressors). Das mittlere Alter betrug bei Indexepisode 37 Jahre, bei erster Episode 33 Jahre. 69% der Patienten gehörten zum polymorphen Subtyp. 12 Monate nach Aufnahme wurden Nachuntersuchungen mittels persönlicher Interviews (n = 43) oder Telefoninterviews (n = 3) durchgeführt (Jørgensen et al. 1997). Es wurde erneut eine diagnostische Klassifikation nach ICD-10 und DSM-IV-Kriterien durchgeführt. In der Zeit bis zur Nachuntersuchung hatten 15 Patienten (33%) ein Rezidiv erlitten. Die Rediagnose nach ICD-10 und DSM-IV ergab eine hohe Anzahl von Diagnosewechseln, 7 Patienten wurden nunmehr einer schizophrenen Psychose und 13 einer affektiven Störung zugeordnet.

Sajith et al. (2002) führten eine **Kohortenstudie in Pondyerry (Indien)** durch. Sie rekrutierten zwischen April 1997 und März 1998 58 Patienten, die die ICD-10-Forschungskriterien für eine akute vorübergehende Psychose, Subtyp akute polymorphe psychotische Störung, erfüllten. Weitere Einschlusskriterien waren ein Alter zwischen 15 und 60 Jahren, Ersterkrankung an einer psychotischen Störung, Ausschluss einer organischen Störung oder eines Substanzmissbrauchs. Die Mehrzahl der Patienten war weiblich (71,1%), das mittlere Alter betrug 26,9 Jahre. Nachuntersuchungen wurden nach einem Monat, drei Monaten, sechs Monaten und drei Jahren durchgeführt und umfassten demographische, klinische und diagnostische Daten sowie die „Global Assessment of Functioning Scale“. Für 45 Patienten lagen Daten aus der Drei-Jahres-Katamnese vor. Zu diesem Zeitpunkt behielten 33 Patienten (73,3%) ihre Indexdiagnose einer akuten polymorphen psychotischen Störung. Von diesen hatten 24 keine weitere Episode erlebt. Zehn Patienten (22,2%)

wurden als bipolare affektive Störung rediagnostiziert, bei zwei Patienten (4,4%) erfolgte eine Revision der Diagnose hin zu einer nicht weiter spezifizierten nicht-organischen Psychose. Eine kürzere Dauer der Indexepisode (< 1 Monat) und ein abrupter Beginn (< 48 Stunden) prädizierten diagnostische Stabilität im Hinblick auf die Diagnose einer akuten vorübergehenden Psychose. Patienten, die diagnostisch stabil blieben, hatten einen signifikant besseren Ausgang (erfasst mit dem GAF) als Patienten mit Diagnosewechsel.

Erst kürzlich wurde die Studie von **Singh et al.** (2004) publiziert, die aus einer in **Nottingham** durchgeführten Ersterkrankungsstudie hervorgegangen ist (Amin et al. 1999, Singh et al. 2000, 2002). Die Autoren verfolgten den 3-Jahres-Verlauf bei 168 Patienten mit der Erstmanifestation einer psychotischen Erkrankung, darunter 33 Patienten, die ursprünglich als akute vorübergehende Psychosen diagnostiziert worden waren (Amin et al. 1999, Singh et al. 2000, 2002). Aus der Drei-Jahres-Katamnese wurden Daten zur diagnostischen Stabilität, zu Rezidivraten und zu verschiedenen Ausgangs-Parametern berichtet, die mit der „Strauss-Carpenter Outcome Scale“, dem „Global Assessment of Functioning“ und der „Scale for the Assessment of Negative Symptoms“ erfasst wurden (Singh et al. 2002, 2004). Der Ausgang der AVP-Patienten ähnelte dem bei Patienten mit affektiven Psychosen und war signifikant günstiger als bei schizophrenen Probanden (Singh et al. 2004). Keine Unterschiede bestanden allerdings in Rezidiv- bzw. Rehospitalisierungsraten. Die Studie ist bemerkenswert wegen ihres epidemiologischen Ansatzes in der Patientenrekrutierung und wegen des komparativen Designs. Ihre wichtigste Limitation liegt in der atypischen Stichprobe mit deutlichem Überwiegen männlicher Patienten mit einer hohen Rate an diagnostischer Instabilität (siehe S. 20). Die Autoren mutmaßen selbst, dass viele der männlichen Probanden zu Beginn eine falsch-positive Diagnose einer akuten vorübergehenden Psychose hatten. Nach Ausschluss der diagnostisch instabilen Patienten verbleiben allerdings nur 11 auswertbare Patienten (3 Männer, 8 Frauen), was die statistischen Aussagemöglichkeiten stark einschränkt.

Einen Sonderweg ging die **Arbeitsgruppe um Susser**, indem sie nicht die ICD-10-Kriterien verwendeten, sondern modifizierte Kriterien zur Erfassung von kurzen akuten psychotischen Störungen (Susser und Wanderling 1994, Susser et al. 1995a, 1995b, 1998). Diese Ergebnisse sind also nur begrenzt mit der ICD-10-Kategorie der akuten vorübergehenden Psychosen zu vergleichen, sollen ihrer Bedeutung wegen aber hier referiert werden. Susser et al. (1994) reanalysierten Daten der multinationalen WHO-Studie „Determinants of Outcome of Severe Mental Disorder“ (DOSMED), die den 2-Jahres-Verlauf von Patienten mit psychotischen Störungen untersuchte. Die Autoren definierten die Kategorie der „**Non-affective Acute Remitting Psychoses**“ (**NARP**), gekennzeichnet durch Beginn innerhalb 1 Woche ohne Prodrome und komplette Remission (Susser und Wanderling 1994). Die Eigenständigkeit dieser Kategorie begründeten sie mit einer 10-fach höheren Inzidenz in Entwicklungsländern, einer größeren Häufigkeit bei Frauen und mit dem Fehlen der für schizophrene

Psychosen typischen Differenz im Ersterkrankungsalter ($m < f$) (Susser und Wanderling 1994). Im Jahr 1995 publizierten Susser et al. eine Arbeit über „brief psychoses“, die auf den Daten des Suffolk County Mental Health Project in New York beruht, einer 24-Monate-follow-up-Studie von 221 Erstaufnahmen psychotischer Patienten. Aus der Ursprungsgruppe wurden die 20 Patienten (9%), die beim 6-Monats-Follow-up eine Remission hatten, als „brief psychoses“ ausgewählt; 7 davon erfüllten das ICD-10-Kriterium für akuten Beginn und wurden als „acute brief psychoses“ bezeichnet. Diese Untergruppe zeichnete sich aus durch hohen Frauenanteil (6/7) und guten Ausgang nach 24 Monaten (Susser et al. 1995a). In einer anderen Arbeit berichtete die gleiche Arbeitsgruppe über 20 Patienten mit „acute brief psychoses“ aus Nordindien, die nach 12 Jahren nachuntersucht werden konnten und mit 43 anderen Patienten mit remittierenden akuten Psychosen verglichen wurden (Susser et al. 1998). Die diagnostischen Kriterien waren nun modifiziert und umfassten insbesondere die Forderung einer Rezidivfreiheit in den zwei Jahren nach Erstmanifestation. Die 20 Patienten mit akuten kurzdauernden Psychosen hatten einen exzellenten Ausgang. Psychosen, die zwar kurz waren, aber nicht das Kriterium eines akuten Beginns erfüllten, wurden häufiger chronisch und wurden von Susser deshalb nicht in die Definition einbezogen. Als Konsequenz aus seinen Befunden fordert Susser eine modifizierte Definition von akuten vorübergehenden Psychosen in einer zukünftigen Revision der ICD (Susser et al. 1996, 1998).

Bei der Nachuntersuchung einer retrospektiv nach ICD-10-Forschungskriterien rediagnostizierten Kohorte von Patienten, die 1980-1982 stationär behandelt wurden, stellten **Jäger et al.** (2004) nach 15 Jahren bei 20% der Patienten mit akuten vorübergehenden Psychosen einen chronischen Verlauf fest, in der Gruppe mit Schizophrenie waren es 57%. Die gleiche Gruppe führte telefonische Katamnesen bei 73 Patienten durch, die 3-7 Jahre zuvor in der Münchner Psychiatrischen Universitätsklinik wegen einer akuten vorübergehenden Psychose nach ICD-10 behandelt worden waren (nur Erstaufnahmen) (Jäger et al. 2003). Die erhobenen Daten beinhalteten u.a. zwischenzeitliche Rezidive und soziale Behinderung zum Nachuntersuchungszeitpunkt. 58% der Patienten erlebten bis zur Nachuntersuchung ein Rezidiv, aber die meisten wiesen eine gute soziale Funktionsfähigkeit auf. Nur 12% der Stichprobe zeigten einen ausgeprägten Grad von sozialer Behinderung (Jäger et al. 2003). Die Ergebnisse werden von den Autoren im Hinblick auf die methodischen Grenzen einer Telefonkatamnese diskutiert (Jäger et al. 2003).

Die „**Halle Study of Brief and Acute Psychoses**“ (**HASBAP**) ist die bislang umfassendste Verlaufsstudie zu akuten vorübergehenden Psychosen. Ergebnisse aus früheren Stadien der Untersuchung wurden an anderer Stelle publiziert (Marneros und Pillmann 2004, Marneros et al. 2002a, 2003b, Pillmann et al. 2002b) und sollen an dieser Stelle nicht wiederholt werden. Soweit sie für die gegenwärtige Fragestellung von Bedeutung sind, werden die entsprechenden Befunde im Ergebnisteil berücksichtigt.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die wenigen vorliegenden Verlaufsstudien zu akuten vorübergehenden Psychosen vorwiegend Aussagen zur diagnostischen Stabilität und zum globalen Ausgang machen. Neben der Hallenser Studie weist nur die Studie von Singh et al. (2004) ein prospektives und komparatives Design auf, ihre Interpretierbarkeit ist aber durch eine offenbar atypische Stichprobe eingeschränkt. Obwohl sich aus den vorliegenden Studien einschließlich der bisherigen Ergebnisse der HASBAP (z.B. Pillmann et al. 2002b, Marneros et al. 2003b, Marneros und Pillmann 2004) Hinweise auf eine relativ gute Prognose akuter vorübergehender Psychosen im frühen Verlauf ergeben, fehlen prospektiv angelegte Langzeitstudien, die die Frage untersuchen, ob diese günstige Prognose auch longitudinal stabil bleibt. Diese Lücke soll durch die vorliegende Untersuchung geschlossen werden.

1.3.5 Therapeutische Aspekte

Im Kontext der vorliegenden Untersuchung ist weniger die Behandlung der akuten Episode als vielmehr der Aspekt der Langzeitbehandlung relevant. Hier zeigt sich, dass der Forschungsstand zur Langzeitbehandlung akuter vorübergehender Psychosen weit hinter den Erkenntnissen zur Langzeitbehandlung schizophrener Psychosen zurücksteht.

Für schizophrene Psychosen liegen anerkannte Richtlinien für die Langzeittherapie vor, die sich auf kontrollierte Therapiestudien und empirische Kenntnisse der Rezidivhäufigkeit im naturalistischen Verlauf stützen (Milner und Valenstein 2002). Die **Rezidivprophylaxe** mit Antipsychotika spätestens nach der zweiten Episode ist bei schizophrenen Psychosen mittlerweile therapeutischer Standard und in nationalen und internationalen Leitlinien verankert (Gaebel 1998, Lehman et al. 2004). Die Datenlage hinsichtlich der Langzeittherapie akuter vorübergehender Psychosen ist hingegen schlecht. Therapeutische Richtlinien für die Langzeitbehandlung akuter vorübergehender Psychosen fehlen weitgehend. Insofern Empfehlungen ausgesprochen wurden, entbehren sie weitgehend einer empirischen Grundlage. Auch in jüngeren Übersichtsarbeiten über die Langzeitbehandlung psychotischer Erkrankungen finden die akuten vorübergehenden Psychosen keine explizite Erwähnung (Bradford et al. 2003, Jeste und Dolder 2004).

Als naturalistische Verlaufsstudie kann die vorliegende Untersuchung keine Aussagen über die Wirksamkeit einer bestimmten Therapieform machen. Für die klinisch bedeutsame Frage, inwieweit bei akuten vorübergehenden Psychosen eine Langzeitbehandlung im Sinne einer Rezidivprophylaxe indiziert ist, können jedoch auch reine Beobachtungsdaten wichtige Hinweise geben. In der vorliegenden Untersuchung sollen daher der Langzeitverlauf der Rezidivneigung und der Behandlungsparameter im Hinblick auf therapeutische Implikationen untersucht werden.

1.3.6 Die Prädiktion von Verlauf und Ausgang

1.3.6.1 Allgemeines zur Prädiktorforschung bei psychotischen Störungen

Angesichts des heterogenen Verlaufs psychotischer Störungen hat die Frage, welche demographischen, sozialen, psychologischen und biologischen Parameter für Verlauf und Ausgang der Erkrankung prädiktiv sind, die Forschung seit langem beschäftigt (Strauss und Carpenter 1977, Pietzcker und Gaebel 1983, Hubschmid und Ciompi 1990, Harrison et al. 1996). Die Identifikation von Prädiktoren für Verlauf und Ausgang psychotischer Erkrankungen ist nicht nur in prognostischer Hinsicht von Bedeutung, sondern kann auch Hinweise geben, die für epidemiologische, pathogenetische und therapeutische Fragen von Bedeutung sind.

Für Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis liegen inzwischen eine Vielzahl von Untersuchungen vor, die biologische, soziodemographische und klinische Prädiktoren des Krankheitsverlaufs identifizieren (Übersichten in WHO 1979, Hubschmid und Ciompi 1990, Davidson und McGlashan 1997, Riecher-Rössler und Rössler 1998). Einige Faktoren (z.B. Geschlecht, prämorbid Anpassung und Akuität des Beginns) haben sich dabei als gut reproduzierbar erwiesen, andere (z.B. Ersterkrankungsalter) sind nach wie vor umstritten (Hubschmid und Ciompi 1990). Einen Überblick über die am häufigsten genannten Prädiktoren bietet Tabelle 4.

Tabelle 4. Prädiktoren von Verlauf und Ausgang psychotischer Störungen (nach Riecher-Rössler und Rössler 1998)

Günstig	Ungünstig
Höheres Ersterkrankungsalter	Früherer Beginn
Weibliches Geschlecht	Männliches Geschlecht
Verheiratet	Ledig/ohne Dauerbeziehung
Gesellige Primärpersönlichkeit	Schizoide Primärpersönlichkeit
Gute prämorbid Anpassung	Schlechte prämorbid Anpassung
Psycho-reaktiver Auslöser	Genetisches Risiko
Akuter Beginn der Symptome	Chronischer Beginn der Symptome
Affektive Symptome zu Beginn	Negative Symptome zu Beginn
Niedriges Niveau von „Expressed Emotions“ in der Familie	Hohes Niveau von „Expressed Emotions“ in der Familie
Wohnsitz in Entwicklungsland	Wohnsitz in Industrieland

In der Erwartung, dass sich die Prognosestellung durch Kombination mehrerer Faktoren verbessern lässt, wurden Prognoseskalen entwickelt, so z.B. die Strauss-Carpenter Prognostic Scale, die 14 Items berücksichtigt (Strauss und Carpenter 1974, Gaebel et al. 1981). Diese Bemühungen sind durch

Studien in Frage gestellt worden, in denen Einzelitems den Verlauf besser vorhersagten als Summenscores (Hubschmid und Ciompi 1990). Schließlich ist zu berücksichtigen, dass hinsichtlich unterschiedlicher Aspekte des Ausgangs auch unterschiedliche prognostische Faktoren wirksam sein können. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, hinsichtlich unterschiedlicher Zielkriterien nach spezifischen Prädiktoren zu suchen (Pietzcker und Gaebel 1983).

Im Folgenden wird auf einige Prädiktorvariablen gesondert eingegangen, die für Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis besondere Bedeutung haben. Schließlich wird der Kenntnisstand hinsichtlich der Prädiktoren für den Verlauf akuter vorübergehender Psychosen erörtert.

1.3.6.2 Einzelne Prädiktoren

Das **Geschlecht** hat sich in vielen Untersuchungen als Prädiktor des Verlaufs psychotischer Erkrankungen erwiesen (Leung und Chue 2000). Bei Frauen scheint der Verlauf schizophrener Psychosen günstiger zu sein als bei Männern (Leung und Chue 2000). Frauen haben in den meisten Studien weniger und kürzere Krankenhausaufenthalte und eine bessere soziale Anpassung (Jablensky et al. 1992). Es gibt Hinweise darauf, dass die prädiktive Kraft des Geschlechts besonders ausgeprägt ist, wenn eine weitgefaste Schizophreniedefinition zu Grunde gelegt wird, und dass nur geringe oder gar keine Geschlechterdifferenzen im Verlauf bestehen, wenn eine enge Schizophreniedefinition angewandt wird (Riecher-Rössler und Rössler 1998). Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass vor allem Patient(inn)en mit akuten vorübergehenden Psychosen für die prädiktive Bedeutung des Geschlechts verantwortlich sind.

Alter bei Erstmanifestation. Hinsichtlich der prädiktiven Bedeutung eines niedrigen Ersterkrankungsalters findet sich in der Literatur überwiegend die Meinung, dass früher Krankheitsbeginn einen ungünstigen Ausgang prädiziert (Harrison et al. 1996, 1997, DeLisi 1997). So war in der Studie von Eaton et al. (1992b) ein jüngeres Ersterkrankungsalter ein robuster Prädiktor einer späteren Wiederaufnahme. In der DOSMED-Studie (Jablensky et al. 1992) war ein Ersterkrankungsalter über 25 ein mäßiger Prädiktor eines günstigen Ausgangs. Hingegen fand sich in den großen Verlaufsstudien von Ciompi und Müller (1976) und Huber et al. (1979) kein Zusammenhang zwischen Ersterkrankungsalter und Ausgang. Marneros et al. (1991c) fanden lediglich eine Korrelation von jüngerem Alter bei Erstmanifestation und späterer Dauerhospitalisierung. Die skeptische Feststellung von Hubschmid und Ciompi (1990) scheint somit noch nicht entkräftet zu sein: „Die Frage, ob ein frühes Ersterkrankungsalter einen ungünstigen Verlauf voraussage, muß unserer Ansicht nach offengelassen werden“ (Hubschmid und Ciompi 1990, S. 362).

Die Güte der **prämorbidem psychosozialen Anpassung** hat sich in zahlreichen Studien als robuster und quantitativ überlegener Prädiktor des Ausgangs schizophrener Psychosen erwiesen (Tsuang und

Dempsey 1979, Cannon-Spoor et al. 1982, Gross et al. 1986, Marneros et al. 1991c, Bailer et al. 1996a, 1996c). Insbesondere der Partnerschaftsstatus hat sich in vielen Studien als bester Prädiktor erwiesen (Hubschmid und Ciompi 1990). Die Zusammenfassung der verschiedenen Bereiche der prämorbid Anpassung (Schule/Ausbildung, soziale Beziehungen, Sexualität) zu einem Globalwert hat sich bewährt (z. B. Premorbid Adjustment Scale, Cannon-Spoor et al. 1982).

Akuter Beginn. In den Untersuchungen von Strauss und Carpenter (1974) erwies sich bemerkenswerterweise bei den Voruntersuchungen „rapidity of onset of illness“ als nicht reliabel erfassbar, deswegen wurde Akuität des Beginns nicht in die prognostische Skala der Autoren aufgenommen. Andere Studien fanden jedoch konsistent, dass der akute Beginn (im Gegensatz zu einem schleichenden Beginn) einen günstigen Verlauf prädiziert, so z.B. die International Pilot Study of Schizophrenia (WHO 1979) und weitere Untersuchungen (Möller et al. 1986, Gross et al. 1986, Jablensky et al. 1992).

Symptomatik der Indexepisode. Neuere Studien haben nur eine geringe prädiktive Bedeutung der Symptome in der Indexepisode gefunden. Eine negative prädiktive Bedeutung von Symptomen ersten Ranges konnte in neueren Untersuchungen nicht bestätigt werden (Marneros et al. 1991c, Jablensky et al. 1992, Riecher-Rössler und Rössler 1998). Insgesamt ist die prädiktive Bedeutung vieler Symptome inkonsistent, auch die depressiver Symptomatik (Hubschmid und Ciompi 1990, Riecher-Rössler und Rössler 1998). Negative Symptome, insbesondere Affektverflachung, bereits zu Beginn der Erkrankung konnten jedoch in einigen Untersuchungen als Prädiktoren eines ungünstigen Ausgangs identifiziert werden (Carpenter et al. 1978, Carpenter und Strauss 1991, Marneros et al. 1991c, Jablensky et al. 1992)

Entwicklungs/Industrieland. Aus den WHO-Studien zur Epidemiologie und zum Verlauf schizophrener Psychosen haben sich konsistente Hinweise ergeben, dass der Verlauf schizophrener Erkrankungen in Entwicklungsländern günstiger ist als in Industrieländern (Jablensky et al. 1992, Leff et al. 1992). Dieser Befund hat sich auch in jüngeren Analysen bestätigt (Hopper und Wanderling 2000). Die Ursachen dieser regionalen Unterschiede sind bis heute nicht abschließend geklärt (Cooper und Sartorius 1977, Hopper und Wanderling 2000).

Lebensereignisse. Es gibt auch Belege dafür, dass belastende **Lebensereignisse** vor Beginn der Episode mit einer günstigen Prognose assoziiert sind (MacCabe et al. 2002). In einer prospektiven Studie von 111 ersterkrankten schizophrenen Patienten fanden Harder et al. (1981) einen Zusammenhang zwischen der Belastung durch Lebensereignisse zu Beginn und einem günstigen 2-Jahres-Ausgang. Auch Van Os et al. (1994) fanden in einer prospektiven Untersuchung einer Gruppe psychotischer Patienten über 42 Monate, dass Lebensereignisse mehrere Aspekte eines günstigen Ausgangs vorhersagten.

1.3.6.3 Akute vorübergehende Psychosen und Verlaufsprädiktion

Die definierenden Merkmale akuter vorübergehender Psychosen, nämlich akuter Beginn und vollständige Remission der akuten Episode, stellen selbst Prädiktoren eines günstigen Verlaufs dar (Marneros und Pillmann 2004). Andere Eigenschaften, die zwar nicht zur Definition akuter vorübergehender Psychosen gehören, aber empirischen Befunden zufolge häufig mit ihnen assoziiert vorkommen, sind ebenfalls Prädiktoren eines günstigen Verlaufs. Dies betrifft z.B. die höhere Prävalenz akuter vorübergehender Psychosen beim weiblichen Geschlecht und die meist gute prämorbid soziale Anpassung. Als Gruppe weisen die akuten vorübergehenden Psychosen insgesamt daher teils a priori (definitionsgemäß), teils a posteriori (empirisch gefunden) Merkmale auf, die als Prädiktoren eines günstigen Verlaufs gelten.

Kaum etwas ist jedoch darüber bekannt, welche Merkmale *innerhalb* der akuten vorübergehenden Psychosen valide Prädiktoren des Verlaufs darstellen. In früheren Auswertungen der HASBAP hatten sich Hinweise darauf gezeigt, dass der Subtyp der akuten schizophreniformen psychotischen Störung (ICD-10 F 23.2) mit einer höheren Wahrscheinlichkeit verbunden ist, im Follow-up Zeitraum die Diagnose einer ICD-10-Schizophrenie zu erfüllen (Marneros und Pillmann 2004). In der Studie von Harrison et al. (1996) erklärten die konventionellen Prädiktoren zwar einen großen Varianzanteil bei den ICD-10-Schizophrenien, bei breiteren Konzepten nahm die prädiktive Kraft jedoch ab (Harrison et al. 1996). Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass die in Populationen von schizophrenen Psychosen gefundenen Prädiktoren nicht ohne Weiteres auf akute vorübergehende Psychosen übertragbar sind. Studien, die Prädiktoren des Langzeitverlaufs von akuten vorübergehenden Psychosen untersucht haben, liegen nicht vor. In der vorliegenden Studie soll daher nach Prädiktoren des Langzeitverlaufs von akuten vorübergehenden Psychosen gesucht werden.

2 Fragestellungen der vorliegenden Arbeit

Die vorliegende Arbeit untersucht prospektiv und longitudinal den Langzeitverlauf von initial stationär behandelten Patienten mit einer akuten vorübergehenden Psychose (F23 nach ICD-10) im Vergleich zu nach Alter und Geschlecht parallelisierten Kontrollen mit positiver Schizophrenie (zur Definition von „positiver Schizophrenie“ siehe S. 37). Sie ergänzt und erweitert die bereits andernorts publizierten Daten zum frühen Verlauf dieser Kohorte (Marneros et al. 2002a, 2003b, Pillmann et al. 2002b, Marneros und Pillmann 2004). Betrachtet wird nun ein Katamnesezeitraum von 7 Jahren nach der Indexepisode (bzw. 12 Jahre nach der Erstmanifestation). In diesem Zeitraum wurden insgesamt drei Nachuntersuchungen mit standardisierten Instrumenten durchgeführt. Mit diesem Design sind nicht nur Aussagen zum Langzeitverlauf und Langzeitausgang möglich, sondern erstmals auch durch

prospektive, mehrzeitige Untersuchungen fundierte Aussagen zur longitudinalen Entwicklung klinischer Parameter in den Jahren nach der Indexepisode. Daraus ergeben sich die Fragestellungen der vorliegenden Arbeit:

1. Gibt es Unterschiede im *Langzeitverlauf* zwischen akuten vorübergehenden Psychosen und Schizophrenie, die eine Trennung beider Gruppen rechtfertigen? Wie hoch sind die Rezidivraten im Spätverlauf akuter vorübergehender Psychosen? Unterscheiden sie sich von den Rezidivraten schizophrener Psychosen? Welcher Anteil akuter vorübergehender Psychosen ist 7 Jahre nach der Indexepisode noch als diagnostisch stabil zu betrachten?
2. Gibt es Unterschiede im *Langzeitausgang* zwischen akuten vorübergehenden Psychosen und Schizophrenie, die eine Trennung beider Gruppen rechtfertigen? Sind die in früheren Stadien der Untersuchung gefundenen Unterschiede hinsichtlich Symptomatik, globalem Funktionsniveau, sozialer Behinderung, Partnerschaftsstatus, beruflicher Integration, Autarkie und Behandlung am Ende der Beobachtungszeit noch nachweisbar? Oder kommt es im Langzeitverlauf zu einer Annäherung der diagnostischen Gruppen?
3. Welche Entwicklung nehmen die genannten Parameter *im Längsschnitt*? Kommt es im Langzeitverlauf bei mehrzeitiger Untersuchung zu einer Verschlechterung oder zu einer Verbesserung hinsichtlich Symptomatik, sozialer Behinderung, beruflicher Integration etc.? Unterscheiden sich akute vorübergehende Psychosen in dieser Hinsicht von schizophrenen Psychosen?
4. Gibt es eine Teilgruppe von Patienten, die langfristig auch *ohne Medikation in Remission* bleiben? Unterscheidet sich die Häufigkeit dieser Patienten bei akuten vorübergehenden und schizophrenen Psychosen?
5. Welche *Prädiktoren* bestimmen den Ausgang akuter vorübergehender Psychosen? Gibt es unterschiedliche Prädiktoren für unterschiedliche Aspekte des Ausgangs? Unterscheiden sich die Prädiktoren des Ausgangs akuter vorübergehender Psychosen von denen des Ausgangs schizophrener Psychosen?
6. Welche *Konsequenzen* lassen sich aus den erhobenen Befunden für die klinischen, nosologischen und ätiologischen Fragen im Zusammenhang mit akuten vorübergehenden Psychosen ableiten?

3 Probanden und Methoden

Die vorliegende Arbeit ist aus der „Halle-Studie zu kurzdauernden akuten Psychosen“ (Halle Study of Brief Acute Psychoses, HASBAP) hervorgegangen. Die HASBAP ist eine prospektive, longitudinale Untersuchung einer klinischen Kohorte von Patienten mit akuten vorübergehenden Psychosen nach ICD-10. Als Kontrollgruppen wurden nach Alter und Geschlecht parallelisierte Gruppen von Patienten mit schizophrenen Psychosen sowie mit bipolaren schizoaffektiven Psychosen gebildet. Weiterhin wurde eine psychiatrisch gesunde Kontrollgruppe rekrutiert. Die Methodik der HASBAP kombiniert somit die Methoden einer prospektiven Verlaufsuntersuchung mit einem Fall-Kontroll-Design. Wie in der Einleitung begründet, ist die Frage der prospektiven Abgrenzbarkeit akuter vorübergehender Psychosen von der Schizophrenie von besonderem Interesse. Um zur Klärung dieser Frage beizutragen, fokussiert die gegenwärtige Arbeit auf den Vergleich des Langzeitverlaufs der Indexgruppe von AVP-Patienten mit dem der schizophrenen Kontrollen.

3.1 Rekrutierung der Probanden

Die AVP-Stichprobe umfasst alle Patienten, die zwischen dem 1.1.1993 und dem 31.12.1997 in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg mit einer „akuten vorübergehenden psychotischen Störung“ (ICD-10 F23) stationär behandelt wurden. Die Klinik ist im Stadtgebiet von Halle (Saale) gelegen und hat die Stadt und die umliegenden Landkreise als Einzugsbereich. Sie teilt sich die Vollversorgung dieses Gebietes mit einer weiteren stationären Einrichtung, die Aufnahmepolitik ist nicht-selektiv. Die Stichprobe der HASBAP kann also – in den Grenzen eines klinisch basierten Forschungsprojekts – als repräsentativ für stationär behandelte Patienten mit akuten vorübergehenden Psychosen angesehen werden.

Da die Diagnose einer akuten vorübergehenden Psychose die Kenntnis der Dauer der Episode voraussetzt, kann die Diagnose erst nach Remission der akuten Episode gesichert werden. Die Studiendiagnose wurde daher zweistufig gestellt. Alle Patienten mit der klinischen Entlassungsdiagnose einer akuten vorübergehenden Psychose wurden für den Einschluss in die Studie in Betracht gezogen. Die Diagnosen wurden nach Abklingen der akuten Episode anhand der ICD-10-Forschungskriterien überprüft. Nur Patienten, die die Forschungskriterien einer akuten vorübergehenden Psychose (Tabelle 1, siehe S. 6) erfüllten, wurden in die Studie aufgenommen.

Die Einteilung in Untergruppen wurde ebenfalls gemäß den ICD-10-Forschungskriterien vorgenommen (Tabelle 2, siehe S. 8).

Um zu differenzieren, ob der akute Beginn der Störung mit einem akuten belastenden Ereignis in Zusammenhang steht, wurde der ICD-10-Code für die fünfte Stelle herangezogen. Eine akute vorübergehende Psychose *mit akuter Belastung* wurde demnach diagnostiziert, wenn in den letzten zwei Wochen vor dem Auftreten der ersten psychotischen Symptome ein oder mehrere Ereignisse auftraten, die für die meisten Personen des betreffenden Kulturkreises unter ähnlichen Umständen belastend wären (siehe S. 5).

Weiterhin wurde entsprechend den in der ICD-10 vorgegebenen Kriterien ein abrupter Beginn festgestellt, wenn der Umschlag von einem nicht-psychotischen zu einem eindeutig psychotischen Zustand innerhalb von 48 Stunden erfolgte. Der Beginn wurde als akut klassifiziert, wenn dieser Zeitraum mehr als 48 Stunden, aber weniger als zwei Wochen betrug.

Für die Rekrutierung der Kontrollgruppen wurde eine Datenbank benutzt, die Diagnosen und demographische Daten aller Patienten beinhaltet, die während des gleichen Zeitraums stationär behandelt wurden. Für jeden Indexpatienten mit einer akuten vorübergehenden Psychose wurde ein Patient mit gleichem Geschlecht und der Diagnose einer akuten schizophrenen Episode rekrutiert. Es wurde jeweils derjenige Patient gewählt, der zum Indexpatienten die geringste Altersdifferenz aufwies. Zwei Mitarbeiter der Studie überprüften die Übereinstimmung der Diagnose mit den ICD-10-Forschungskriterien für Schizophrenie (Tabelle 3, siehe S. 9) anhand einer Checkliste. In die schizophrene Kontrollgruppe wurden, um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten, nur Patienten mit „positiver Schizophrenie“ aufgenommen, d.h. mit einer akuten schizophrenen Episode mit produktiver Symptomatik (Wahn oder Halluzinationen). Patienten mit chronisch-produktivem Verlauf oder mit einem schizophrenen Residuum (ICD-10 F20.5) waren ausgeschlossen. Durch diese Einschränkung wurde erreicht, dass AVP-Patienten und Kontrollen hinsichtlich der allgemeinen Merkmale „Vorliegen einer Episode mit produktiv-psychotischen Symptomen“ übereinstimmten.

Da bipolar schizoaffektive und psychisch gesunde Kontrollen nicht im Zentrum der vorliegenden Untersuchung stehen, wird auf eine nähere Beschreibung dieser Gruppen verzichtet. Detaillierte Angaben hierzu finden sich an anderer Stelle (Pillmann et al. 2002b, Marneros und Pillmann 2004).

Die Parallelisierung der Kontrollen mit den Indexpatienten („Matching“) konnte erfolgreich durchgeführt werden. Hinsichtlich der herangezogenen Kriterien (Geschlecht und Alter bei Indexepisode) unterschieden sich Indexpatienten und Kontrollen nicht signifikant (siehe S. 53).

3.2 Nachuntersuchungen

AVP-Patienten und Kontrollen wurden etwa 2½ Jahre nach der Indexepisode ein erstes Mal nachuntersucht. Zu diesem Zeitpunkt wurde auch die Vergleichsgruppe der psychisch gesunden Kontrollen untersucht. Eine zweite Nachuntersuchung von AVP-Patienten und klinischen Kontrollen fand etwa 5 Jahre nach der Indexepisode statt. Schließlich wurden AVP-Patienten und klinische Kontrollen nach etwa 7 Jahren ein drittes Mal nachuntersucht.

3.2.1 Identifikation der Patienten

Die Patienten wurden vor der Nachuntersuchung angeschrieben und/oder telefonisch kontaktiert. Bei mittlerweile verzogenen Patienten wurde mit Hilfe der Meldebehörden die neue Adresse ermittelt. Durch die relativ hohe Abwanderungsrate der Bevölkerung in der Studienregion waren häufig intensive Nachforschungen notwendig. Wir waren letztlich jedoch in der Lage, alle noch lebenden Patienten zu kontaktieren. Bei Patienten, die inzwischen verstorben waren, wurden Ursachen und Umstände des Todes recherchiert.

Alle Patienten wurden von Mitgliedern der Forschungsgruppe untersucht (vier psychiatrisch erfahrene Ärzte und eine klinische Psychologin). Mindestens zu einem Zeitpunkt wurde jeder Patient vom Verfasser dieser Arbeit persönlich untersucht. Da im Zuge der Interviews umfangreiche Daten zur Vorgeschichte, zur Symptomatik und zur Behandlung erhoben wurden, war eine Verblindung der Untersucher im Hinblick auf die Diagnose oder andere klinische Daten nicht durchführbar.

3.2.2 Erste Nachuntersuchung

Zum ersten Nachuntersuchungszeitpunkt konnte der Verbleib aller Patienten der Index- und Kontrollgruppe ermittelt werden. Wir führten Nachuntersuchungen bei allen noch lebenden Patienten durch, die dazu ihre Zustimmung gaben. Diese Nachuntersuchung fand im Mittel $2,5 \pm 1,3$ Jahre (Mittelwert \pm Standardabweichung) nach der Indexepisode oder $8,6 \pm 7,8$ Jahre nach der Erstmanifestation statt (Details siehe Tabelle 5).

Tabelle 5. Nachbeobachtungszeiten bei der ersten Nachuntersuchung

	AVP n=38	PS n=38	Statistische Analyse ¹
	Mw. ± Std.	Mw. ± Std.	p
Alter bei 1. Nachuntersuchung	42,8 ± 12,4	43,3 ± 12,1	0,858
Zeit von Erstmanifestation zu 1. Nachunt. (Jahre)	8,2 ± 8,3	8,9 ± 7,4	0,662
Zeit von Indexepisode zu 1. Nachunt. (Jahre)	2,2 ± 1,3	2,8 ± 1,3	0,048

¹ T-Test für unabhängige Stichproben

Beim ersten Nachuntersuchungszeitpunkt war einer der AVP-Patienten verstorben, drei lehnten die Untersuchung ab, die verbleibenden 38 Patienten wurden persönlich nachuntersucht. Von den PS-Patienten war einer durch Suizid verstorben, ein weiterer an einer natürlichen Ursache, zwei Patienten lehnten die Teilnahme ab. Tabelle 6 fasst die Anzahl der bei der ersten Nachuntersuchung in beiden Gruppen erreichten Patienten und die Gründe für eine Nichtteilnahme zusammen. Insgesamt nahmen an der ersten Nachuntersuchung 90,5% der ursprünglichen Stichprobe bzw. 93,8% der noch lebenden Patienten teil.

Tabelle 6. Vollständigkeit der ersten Nachuntersuchung

	AVP n (%)	PS n (%)
Nachuntersuchung durchgeführt	38 (90,5)	38 (90,5) ¹
Verstorben	1 (2,4)	2 (4,8)
Suizid		1 (2,4)
Andere Todesursache	1 (2,4)	1 (2,4)
Abgelehnt	3 (7,1)	2 (4,8)

¹ Bei einem Patienten konnte nur der gesetzliche Betreuer befragt werden.

Bei der ersten Nachuntersuchung wurden u.a. das soziobiographische Interview durchgeführt und die Schedules for Assessment in Neuropsychiatry, die Global Assessment of Functioning Scale und die Mannheimer Skala zur Erfassung sozialer Behinderung angewandt.

3.2.3 Zweite Nachuntersuchung

Um die weitere Evolution des Krankheitsverlaufs zu verfolgen, führten wir eine zweite Nachuntersuchung durch. Diese Nachuntersuchung fand im Mittel $4,9 \pm 1,4$ Jahre (Mittelwert \pm

Standardabweichung) nach der Indexepisode oder $10,5 \pm 7,3$ Jahre nach der Erstmanifestation statt (Tabelle 7).

Tabelle 7. Nachbeobachtungszeiten bei der zweiten Nachuntersuchung

	AVP n=38	PS n=34	Statistische Analyse ¹
	Mw. \pm Std.	Mw. \pm Std.	p
Alter bei 2. Nachuntersuchung	44,6 \pm 11,4	44,8 \pm 11,0	0,945
Zeit von Erstmanifestation zu 2. Nachunt. (Jahre)	10,2 \pm 7,6	10,8 \pm 7,1	0,722
Zeit von Indexepisode zu 2. Nachunt. (Jahre)	4,8 \pm 1,4	5,0 \pm 1,3	0,382

¹ T-Test für unabhängige Stichproben

Insgesamt nahmen 85,7% der ursprünglichen Stichprobe oder 92,3% aller noch lebenden Patienten an der zweiten Nachuntersuchung teil. 94,7% der beim ersten Zeitpunkt untersuchten Patienten konnten auch bei der zweiten Nachuntersuchung erfasst werden (d.h. die Ausfallrate von der ersten zur zweiten Nachuntersuchung war 5,3%). Bei der zweiten Nachuntersuchung waren zwei Patienten der AVP-Gruppe verstorben (natürlicher Tod) und zwei lehnten die Untersuchung ab. Bei der zweiten Nachuntersuchung stimmte ein AVP-Patient, der beim ersten Nachuntersuchungszeitpunkt die Teilnahme abgelehnt hatte, einem Telefon-Interview zu. Von den Patienten mit positiver Schizophrenie waren zwei durch natürlichen Tod und zwei durch Suizid verstorben, vier Patienten lehnten die Nachuntersuchung ab. Für eine Patientin waren nur Informationen von einem Informanten (gesetzlicher Betreuer) verfügbar (Tabelle 8).

Tabelle 8. Vollständigkeit der zweiten Nachuntersuchung

	AVP n (%)	PS n (%)
Nachuntersuchung durchgeführt	38 (90,5) ²	34 (81,0) ¹
Verstorben	2 (4,8)	4 (9,5)
Suizid		2 (4,8)
Andere Todesursache	2 (4,8)	2 (4,8)
Nachuntersuchung abgelehnt	2 (4,8)	4 (9,5)

¹ Bei einem Patienten konnte nur der gesetzliche Betreuer befragt werden.

² Ein Patient konnte lediglich telefonisch befragt werden.

Bei der zweiten Nachuntersuchung wurden u.a. eine modifizierte Version des soziobiographischen Interviews durchgeführt (Verlaufsversion) und die Schedules for Assessment in Neuropsychiatry, die Global Assessment of Functioning Scale und die WHO/DAS (Mannheimer Skala zur Erfassung sozialer Behinderung) angewandt (Beschreibung der Instrumente siehe S. 42ff).

3.2.4 Dritte Nachuntersuchung

Die dritte Nachuntersuchung fand im Mittel $7,0 \pm 1,5$ Jahre nach der Indexepisode bzw. $12,4 \pm 7,3$ Jahre nach der Erstmanifestation statt. Einzelheiten der Nachbeobachtungszeiten finden sich in Tabelle 9.

Tabelle 9. Nachbeobachtungszeiten bei der dritten Nachuntersuchung

	AVP n=35	PS n=31	Statistische Analyse ¹
	Mw. \pm Std.	Mw. \pm Std.	p
Alter bei 3. Nachuntersuchung	45,9 \pm 10,5	44,9 \pm 9,7	0,670
Zeit von Erstmanifestation zu 3. Nachunt. (Jahre)	12,3 \pm 7,8	12,5 \pm 6,8	0,916
Zeit von Indexepisode zu 3. Nachunt. (Jahre)	6,7 \pm 1,5	7,2 \pm 1,5	0,163

¹ T-Test für unabhängige Stichproben

Im Intervall seit der zweiten Nachuntersuchung war ein AVP-Patient an einer natürlichen Ursache verstorben, eine weitere Patientin hatte sich suizidiert. Soweit zu rekonstruieren war, erfolgte der Suizid nicht im Rahmen eines Rezidivs, sondern war überwiegend durch eine Partnerschaftsproblematik motiviert. Eine Patientin aus der PS-Gruppe war an einer natürlichen Ursache verstorben. Neun Patienten lehnten die Nachuntersuchung ab, zwei erklärten sich nur zu ausführlichen Telefon-Interviews bereit, für eine Patientin waren wiederum nur Informationen von einem Informanten (gesetzlicher Betreuer) verfügbar. Die verbleibenden Patienten wurden persönlich nachuntersucht. Somit konnten bei der dritten Nachuntersuchung Daten zu 78,6% der ursprünglichen Stichprobe bzw. zu 88,0% der noch lebenden Patienten erhoben werden. Tabelle 10 zeigt die Details der nachuntersuchten und der nicht nachuntersuchten Patienten.

Tabelle 10. Vollständigkeit der dritten Nachuntersuchung

	AVP n (%)	PS n (%)
Nachuntersuchung durchgeführt	35 (83,3) ²	31 (73,8) ¹
Verstorben	4 (9,5)	5 (11,9)
Suizid	1 (2,4)	2 (4,8)
Andere Todesursache	3 (7,1)	3 (7,1)
Nachuntersuchung abgelehnt	3 (7,1)	6 (14,3)

¹ Bei einem Patienten konnte nur der gesetzliche Betreuer befragt werden.

² Zwei Patienten konnten lediglich telefonisch befragt werden.

Bei der dritten Nachuntersuchung wurden u.a. erneut die Verlaufsversion des soziobiographischen Interview durchgeführt und die Schedules for Assessment in Neuropsychiatry, die Global Assessment of Functioning Scale und die Mannheimer Skala zur Erfassung sozialer Behinderung angewandt. (Beschreibung der Instrumente siehe S. 42ff).

Für die Analyse der Rezidivrate, der longitudinalen Stabilität und der Ausgangsparameter zum jeweils letzten Nachuntersuchungszeitpunkt wurden alle Probanden mit den Daten der jeweils letzten Nachuntersuchung zu Grunde gelegt. Daraus resultierte eine Stichprobengröße von $n = 39$ bzw. $n = 38$ für akute vorübergehende Psychosen und positive Schizophrenie. Die Zeit zwischen Indexepisode und Ende der Nachbeobachtungsperiode betrug in dieser Stichprobe $6,6 \pm 1,7$ Jahre (Mittelwert \pm Standardabweichung) nach der Indexepisode bzw. $12,6 \pm 7,5$ Jahre nach der Erstmanifestation. Für die AVP-Patienten betrug dieser Zeitraum $6,5 \pm 1,7$ (bzw. $12,4 \pm 7,9$) Jahre, für die PS-Patienten $6,7 \pm 1,7$ (bzw. $12,9 \pm 7,2$) Jahre. Für die Analyse des Verlaufs im Längsschnitt wurden nur Patienten eingeschlossen, für die Daten aus allen drei Nachuntersuchungszeitpunkten vorlagen.

3.2.5 Charakteristika von Ausfällen (Drop-outs)

Beim Vergleich von Patienten, die nachuntersucht werden konnten, mit solchen, bei denen keine Nachuntersuchung möglich war (Ausfälle, drop-outs), ergaben sich keine Unterschiede im Hinblick auf eine große Anzahl von soziodemographischen und klinischen Variablen (Diagnose, Alter bei Erstmanifestation, Bildungsstand, Familienanamnese, Partnerschaftsstatus vor Erstmanifestation, Akuität der Episode, Dauer der Episode). Patienten, die nicht nachuntersucht wurden, waren zum Zeitpunkt der Indexepisode signifikant älter als Patienten mit Nachuntersuchung (49,3 Jahre versus 40,1 Jahre, $p = 0,002$). Diese Differenz war allerdings ausschließlich auf Patienten zurückzuführen, die während des Nachuntersuchungszeitraums aus natürlicher Ursache verstorben waren. Wenn diese Patienten von der Analyse ausgeschlossen wurden, verschwand die Altersdifferenz zwischen nachuntersuchten und nicht nachuntersuchten Patienten vollständig.

3.3 Untersuchungsinstrumente

3.3.1 Soziobiographisches Interview

Bei allen Patienten kam das „Soziobiographische Interview“ zum Einsatz, ein von unserer Forschungsgruppe entwickeltes strukturiertes Interview zur Erfassung aller wichtigen Aspekte der biographischen Anamnese, der Ausbildung und beruflichen Entwicklung, der sozialen Anpassung, des

Partnerschaftsstatus und der Behandlungsvorgeschichte. Das soziobiographische Interview ist bereits in früheren Untersuchungen zur Anwendung gekommen (z.B. Marneros et al. 1991c, 2002b, Brieger et al. 2001). Alle Interviewer verfügten über umfangreiche Erfahrung in der Durchführung dieses Interviews.

3.3.2 Definitionen spezieller Aspekte des Ausgangs

Der Begriff der **Autarkie** bzw. der Autarkiebeeinträchtigung wurde entsprechend der Verwendung in der Köln-Studie definiert (Marneros et al. 1991c). Er ist praktisch gleichbedeutend mit dem der Versorgerfunktion als der Fähigkeit des Probanden, sich selbst und die von ihm abhängigen Familienmitglieder zu versorgen. Aktive Versorgungsfunktion für sich selbst bedeutet, nach den durch Alter, Herkunft und Ausbildung vorgegebenen Möglichkeiten einer bezahlten Berufstätigkeit nachzugehen und für seine täglichen Bedürfnisse (Nahrung, Pflege von Kleidung etc.) sorgen zu können, ohne auf regelmäßige Hilfe von anderen (Eltern, Kinder, soziale Dienste) angewiesen zu sein (Marneros et al. 1991b). Keine Versorgerfunktion zu haben, ist gleichbedeutend damit, versorgt zu werden, also nicht autark zu sein. In die Beurteilung sollen Lebensalter, Geschlecht, Herkunft, Ausbildung, also die sozialen Erwartungen an den Probanden mit einbezogen werden (Marneros et al. 1991b).

Für die Bestimmung des **Partnerschaftsstatus** wurde eine Dauerbeziehung als Partnerschaft mit Zusammenleben über mindestens 6 Monate definiert.

Die Intensität **prämorbid sozialer Kontakte** wurde auf Grund der Angaben des Patienten im soziobiographischen Interview, nach fremdanamnестischen Angaben und ergänzenden Hinweisen aus früheren Behandlungsunterlagen bestimmt. Die Einordnung erfolgte dreistufig kategorial in viele soziale Kontakte, wenige soziale Kontakte und sozial isoliert.

3.3.3 Prämorbid Anpassung

In Anlehnung an die Premorbid Adjustment Scale (Cannon-Spoor et al. 1982) wurde aus den hierfür relevanten Items des soziobiographischen Interviews eine Skala gebildet. Berücksichtigt wurden Items zum erreichten Schulabschluss (dichotomisiert in weniger als 10 Klassen versus 10 Klassen oder mehr), zum Bestehen einer Dauerbeziehung vor der Erstmanifestation, zur Berufstätigkeit vor der Erstmanifestation und zu der Intensität der sozialen Kontakte vor der Erstmanifestation (dreistufig).

Die sich daraus ergebende Skala kann Werte von 1 bis 6 annehmen, wobei höhere Werte einer besseren prä-morbiden Anpassung entsprechen.

3.3.4 Familienanamnese

In der Hallenser Studie zu kurzen akuten Psychosen wurde auch eine detaillierte Familienanamnese erhoben, um Hinweise auf genetische Einflüsse bei akuten vorübergehenden Psychosen zu untersuchen. Es war jedoch nicht möglich, die Angehörigen selbst psychiatrisch zu untersuchen. Die hohe Abwanderungsrate im Untersuchungsgebiet in der Zeit nach der deutschen Einigung war ein wesentlicher Faktor, der viele Familienangehörige unerreichbar machte. Wir befragten daher die Patienten selbst ausführlich nach psychiatrischen Erkrankungen bei allen Angehörigen ersten Grades. In den meisten Fällen war es möglich, eine vorläufige Diagnose zu stellen und zwischen nicht-organischen psychotischen und affektiven Störungen und anderen psychiatrischen Erkrankungen (z.B. Alkoholabhängigkeit) zu unterscheiden. Die ICD-10 wurde als Richtlinie benutzt. Dieses Vorgehen resultierte wahrscheinlich in einer Unterschätzung der wahren Häufigkeit psychiatrischer Erkrankungen bei den Angehörigen. Das Ausmaß der Unterschätzung mag jedoch bei den psychotischen Erkrankungen am geringsten sein, da diese gewöhnlich auch für Laien am auffälligsten in Erscheinung treten.

3.3.5 Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry

Die „Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry“ (SCAN) sind ein im Auftrag der WHO entwickeltes Erhebungsinstrument zur Erfassung der grundlegenden Psychopathologie für die wichtigsten psychiatrischen Störungen des Erwachsenenalters (van Gúlick-Bailer et al. 1995). Das Instrument besteht aus einem strukturierten Interview (PSE 10), einem zugehörigen Glossar, in dem die zu erfragenden Phänomene detailliert definiert werden, sowie zusätzlichen Elementen wie der Item Group Checklist und der Clinical History Schedule. Das Instrument ist für die Anwendung durch speziell trainierte Untersuchung mit klinischer psychiatrischer Erfahrung vorgesehen. Der Untersucher, der das SCAN-Interview durchführt, entscheidet, ob ein Symptom während des zu beurteilenden Zeitraums vorhanden war und in welchem Ausprägungsgrad es vorlag. Das SCAN-Interview besteht aus zwei Teilen: Teil 1 beinhaltet Abschnitte für nicht-psychotische Symptomatik, z.B. physische Gesundheit, Sorgen, Anspannung, Panik, Angst und Phobien, Zwangssymptome, depressive Stimmung, Beeinträchtigungen des Denkvermögens, der Konzentration, der Energie, der Interessen, körperlicher Funktionen wie Gewicht und Schlaf, Essstörungen, Alkohol- und

Drogenmissbrauch. Teil 2 beinhaltet psychotische Symptome, kognitive Einschränkungen und Auffälligkeiten von Verhalten, Sprache und Affektivität.

Alle Interviewer hatten vor Beginn der Untersuchung ein intensives Training absolviert und wurden supervidiert. Das Training für das Instrument SCAN erfolgte durch WHO-zugelassene Trainer.

3.3.6 Erfassung von Krankheitsepisoden

Als Krankheitsepisode definierten wir jede im Beobachtungszeitraum aufgetretene Episode einer nicht-organischen Psychose oder nicht-organischen affektiven Störung, die die unten aufgeführten Voraussetzungen erfüllt. Zur diagnostischen Einschätzung einer Episode benutzten wir alle zur Verfügung stehenden Informationen einschließlich der im SCAN-Interview erhobenen Daten und der Behandlungsberichte von stationären, teilstationären und ambulanten Behandlungen. Für die Hinzuziehung von Behandlungsberichten anderer Krankenhäuser und behandelnder Ärzte wurde das schriftliche Einverständnis der Patienten eingeholt. Die Benutzung von Behandlungsberichten zur Erfassung und Klassifizierung insbesondere länger zurückliegender Episoden erwies sich als unerlässlich, da die Erinnerung der Patienten an Daten und psychotische Symptome häufig unzuverlässig war. Dieses Problem der retrospektiven Erfassung von Erkrankungsepisoden ist in der Verlaufsforschung gut bekannt (Häfner und an der Heiden 2000).

Die Voraussetzungen für eine Krankheitsepisode wurden in der vorliegenden Studie in Anlehnung an Marneros et al. (1991c) wie folgt definiert:

Entweder

Auftreten von Symptomen einer psychotischen, schizoaffektiven oder affektiven Episode, die zu einer stationären Aufnahme in einer psychiatrischen Behandlungseinrichtung führten,

oder

das Auftreten von Symptomen einer psychotischen, schizoaffektiven oder affektiven Episode, die zwar nur eine ambulante Behandlung erforderten, die jedoch einer stationären Behandlung vergleichbar war, indem folgende Voraussetzungen erfüllt waren:

- Unterbrechung der gewohnten Tätigkeit und der üblichen Pflichten (Berufstätigkeit, Haushaltsführung, Ausbildung etc.).
- Häufige Konsultationen eines Arztes aufgrund der Zunahme der Symptomatik.
- Einsatz von Psychopharmaka in therapeutischen Dosierungen.

Episoden während des Nachbeobachtungszeitraums, die im SCAN-Interview ermittelt wurden, wurden ebenfalls berücksichtigt.

Als Episodendauer wurde der Zeitraum zwischen Beginn und Ende der stationären oder „stationär-ähnlichen“ ambulanten Behandlung definiert. Wie alle Operationalisierungen der Dauer einer Krankheitsepisode ist diese Festlegung nicht frei von Willkürlichkeit. Sie hat jedoch den Vorteil einer hohen Reliabilität und hat sich in früheren Untersuchungen als praktikabel erwiesen (Marneros et al. 1991c).

Jeder Krankheitsepisode, die sich während des Nachbeobachtungszeitraums ereignete, wurde die auf der Grundlage aller vorhandenen Informationen wahrscheinlichste ICD-10-Diagnose zugeordnet („Best-estimate-Diagnose“). Berücksichtigt wurden die Angaben der Patienten im Interview, Angaben von Angehörigen, Krankenblätter und Arztbriefe sowie die mit den SCAN erhobenen Daten. Die Störungsdefinitionen der ICD-10-Forschungskriterien wurden zu Grunde gelegt (WHO 1993).

3.3.7 Global Assessment Scale

Das allgemeine Funktionsniveau wurde mit der verbreiteten „Global Assessment Scale“ (GAS, Endicott et al. 1976) erhoben. Die GAS erfasst das allgemeine Funktionsniveau des Betroffenen mit einer einzelnen Skala auf einem angenommenen Kontinuum zwischen seelischer Gesundheit und Krankheit. Hierbei werden der psychische, der soziale und der berufliche Funktionsbereich beurteilt und mit einem Wert zwischen 1 (das hypothetisch am schwersten kranke Individuum) und 100 (hervorragende Leistungsfähigkeit) bewertet. Der GAS-Wert wird immer für einen bestimmten Zeitraum bestimmt, z.B. zur Zeit oder bei Entlassung. Die Skala ist in Intervalle von 10 Punkten aufgeteilt, wobei jedem Intervall als „Anker“ eine detaillierte Beschreibung zugeordnet ist. Die Benutzer werden aufgefordert, auch Werte zwischen den Ankerpunkten zu verwenden. Als Beurteilungszeitraum wird gewöhnlich die zurückliegende Woche verwendet, so auch in der vorliegenden Studie. Die psychometrischen Eigenschaften der Skala wurden umfassend untersucht, Reliabilität und Validität der Skala sind gesichert (Endicott et al. 1976).

Die GAS wurde in zahlreichen Untersuchungen zu Verlauf und Ausgang psychischer Erkrankungen verwendet. Nur geringfügig modifiziert wurde sie als Achse V in das DSM-III-R und DSM-IV aufgenommen. Es wurden Modifikationen der GAS vorgeschlagen, z.B. eine Separation der Beurteilung von Symptomen und sozialer Beeinträchtigung (Goldman et al. 1992, Patterson und Lee 1995, Sartorius et al. 1996). Die Originalskala selbst, die Informationen über den Schweregrad der Symptomatik sowie der Beeinträchtigung des Verhaltens und der sozialen Funktionsfähigkeit

integriert, erwies sich als konzeptuell tragfähig und klinisch valide (Yamauchi et al. 2001). Aus diesem Grunde, und um den Vergleich mit vorangegangenen Studien zu ermöglichen, benutzen wir in der vorliegenden Studie die Originalversion der GAS (Endicott et al. 1976).

3.3.8 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Die PANSS ist eine Fremdbeobachtungsskala, die bei Patienten mit psychotischen Erkrankungen aktuelle psychopathologische Symptomatik im Querschnitt erfasst (Kay et al. 1987). Es handelt sich um 30 Symptom-Items, deren Vorhandensein bzw. Schweregrad auf einer 7-stufigen Skala eingeschätzt wird. Das Instrument basiert ursprünglich auf der 18 Items umfassenden „Brief Psychiatric Rating Scale“ (Overall und Gorham 1962), stellt im Vergleich zu dieser aber eine erhebliche Verbesserung dar im Hinblick auf theoretische Fundierung, Spektrum der erfassten Symptome und psychometrische Absicherung. Das zugrundeliegende Konzept bezieht sich auf die Differenzierung zwischen einem positiven und einem negativen Syndrom bei der Schizophrenie (Strauss und Carpenter 1974, Crow 1980), für die unterschiedliche ätiologische, pharmakologische und prognostische Implikationen angenommen werden (Kay et al. 1989). Die 30 Items der PANSS beinhalten 7 Items, die verschiedene Aspekte des positiven Syndroms betreffen, weitere 7 Items repräsentieren verschiedene Aspekte des negativen Syndroms, und 16 Items betreffen allgemeine psychopathologische Symptome. Maßgeblich für die Auswahl der 30 Items waren (1) die Übereinstimmung mit dem Konzept der positiv-negativ-Unterscheidung, (2) die Möglichkeit einer eindeutigen Zuordnung und (3) das Bestreben, heterogene Bereiche kognitiver, affektiver, sozialer und kommunikativer Funktionen abzudecken (Kay et al. 1989). Jedes Item ist durch streng operationalisierte Kriterien definiert, die auch detaillierte Beurteilungsrichtlinien für jede Ausprägung auf der 7-stufigen Schweregradskala abdecken.

Die PANSS wurde mittlerweile in großem Umfang hinsichtlich ihrer psychometrischen Eigenschaften untersucht. Im Rahmen der ursprünglichen Standardisierung zeigten die PANSS-Subskalen eine Interrater-Reliabilität von 0,83-0,87 und eine interne Konsistenz von 0,73-0,79 (Cronbachs Alpha, Kay et al. 1989). Jüngere Untersuchungen fanden geringere Reliabilität auf der Item-Ebene, bestätigten aber hohe Reliabilitätswerte für die aufaddierten Subskalenwerte (Bentsen et al. 1996, Norman et al. 1996).

Bei Stichproben von chronisch kranken Patienten wurde die Test-Retest-Reliabilität gesichert (Kay et al. 1989). In zahlenmäßig starken Kohorten schizophrener Patienten wurde die Validität der Skala untersucht. Interpretierbare Korrelationen bestehen zwischen den PANSS-Skalen und anderen psychometrischen Symptom-Ratings sowie zwischen PANSS-Skalen und biographischen, klinischen und soziodemographischen Parametern (Kay et al. 1989). Seit ihrer Einführung wurde die PANSS in

zahlreichen klinischen Arzneimittelprüfungen, aber auch in Studien eingesetzt, die sich mit der Nosologie psychotischer Störungen befassen.

In der HASBAP wurde die PANSS bei der zweiten und dritten Nachuntersuchung verwendet. Für die Analyse wurden die positiven und negativen Subskalen sowie die Subskala Allgemeinsymptomatik verwendet.

3.3.9 Disability Assessment Schedule

Zur Erfassung sozialer Behinderung wurde die „Mannheimer Skala zur Einschätzung sozialer Behinderung“ verwendet (Jung et al. 1989). Es handelt sich dabei um eine ins Deutsche übersetzte und überarbeitete Version der WHO Behinderungsskala, der „Disability Assessment Schedule“ (im Folgenden WHO/DAS). Diese ist in insgesamt 7 Ländern über eine Mindestzeit von 2 Jahren erprobt worden. Die deutsche Fassung wurde vom WHO Collaborating Center in Mannheim erstellt und validiert (Schubart et al. 1986). Die WHO/DAS erlaubt die objektive und wiederholte Erfassung sozialer Behinderung auf der Basis einer Beurteilung sozialer Interaktionen und der Erfüllung der in der jeweiligen Kultur bedeutsamen sozialen Rollen. Soziale Behinderung kann damit unabhängig von der Symptomatik und vom beobachtbaren Verhalten und seinen funktionellen Beeinträchtigungen erfasst werden (Jung et al. 1989).

Der Mannheimer Skala zur Einschätzung sozialer Behinderung (WHO/DAS) liegt ein strukturiertes Interview zu Grunde, das mit dem Patienten und/oder einem oder mehreren Informanten (Bezugspersonen) durchgeführt wird. Das Interview erfasst in einer ersten Sektion unter dem Oberbegriff „Allgemeinverhalten“ rollenunspezifische Aspekte der sozialen Behinderung. Die hierin enthaltenen Items sind: Sorge um Selbstdarstellung, Freizeitaktivität, Tempo bei der Bewältigung täglicher Aufgaben, Kommunikation/sozialer Rückzug, Rücksichtnahme und Reibungen im Umgang mit Menschen und Verhalten in Notfällen und Krisensituationen. Sektion 2 enthält Items zu den wichtigsten Rollen eines Individuums: Haushaltsrolle/Teilnahme am Familienleben, Partnerrolle: Gefühlsbeziehung, Partnerrolle: sexuelle Beziehung, Elternrolle, heterosexuelles Rollenverhalten, Arbeitsverhalten, Interesse an einem Arbeitsplatz, Interessen und Informationsbedürfnis/Rolle als Konsument. In Sektion 3 wird eine Gesamteinschätzung der sozialen Anpassung vorgenommen (Schubart et al. 1986). Der Grad der sozialen Anpassung wird auf 5 Stufen beurteilt (von „gute soziale Anpassung“ bis „fehlende soziale Anpassung“). Wenn eine Rolle von dem Betroffenen gar nicht eingenommen wird (z.B. Eherolle bei Unverheirateten), wird das Item als „nicht zutreffend“ gewertet und geht nicht in die Berechnung der Skalenwerte ein. Zur zusammenfassenden Darstellung der WHO/DAS-Items wurde von Wiersma et al. (2000) ein Algorithmus entwickelt, der sämtliche Items auf 6 inhaltliche Kategorien bezieht. Jede dieser Kategorien betrifft eine bestimmte Domäne sozialer

Anpassung bzw. Funktionsfähigkeit (Partnerbeziehung, Berufstätigkeit, sozialer Rückzug, Beteiligung am Haushalt, allgemeine Interessen, Körperpflege und soziale Reibungen). Der Algorithmus von Wiersma et al. (2000) findet in der vorliegenden Studie Anwendung.

3.3.10 Typologien des Ausgangs: Medikationsfreie Stabilität und der „ungünstige Ausgang“

Trotz der Vorteile einer quantitativen und multidimensionalen Erfassung des Ausgangs (Bailer et al. 1996b), sind weiterhin bestimmte Kategorien des Ausgangs psychotischer Erkrankungen von Interesse, weil sie häufig gemeinsam vorkommende Merkmale des Ausgangs zu einem Typus kombinieren oder weil sie von praktischer Relevanz sind. In der vorliegenden Untersuchung werden zwei Varianten als entgegengesetzte Pole des Spektrums möglicher Ausgänge gesondert betrachtet. Den einen Pol bildet ein Verlauf, bei dem schließlich keine weiteren Rezidive mehr auftreten, bei dem der Patient frei von relevanten psychopathologischen Symptomen ist und bei dem auch auf eine prophylaktische Medikation verzichtet werden kann (in Anlehnung an Harrison et al. 2001). Diese Kriterien „medikationsfreier Stabilität“ werden in der vorliegenden Studie operationalisiert als Freiheit von Rezidiven seit mindestens 2 Jahren, keine Psychopharmakotherapie seit mindestens 2 Jahren sowie ein GAS-Wert über 60. Der entgegengesetzte Pol wird von Patienten gebildet, die einen „ungünstigen“ Ausgang aufweisen. Im Rückgriff auf in der Literatur verwendete Kriterien (Ruggeri et al. 2004) wurde ein ungünstiger Ausgang in der vorliegenden Studie definiert als Autarkieverlust, Vorliegen eines Defizitsyndroms oder ein GAS-Wert unter 50 zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung. Zur Verifizierung der so definierten Typen des Ausgangs in der vorliegenden Stichprobe wurde die Konfigurationsfrequenzanalyse nach Lienert verwendet (siehe S. 51).

3.4 Interrater-Reliabilität

Für die wesentlichen Variablen des Ausgangs (WHO/DAS, GAS, PANSS, soziobiographische Parameter) wurde die Interrater-Reliabilität ermittelt. Zu diesem Zweck wurden 15 Interviews von zwei Beurteilern gemeinsam durchgeführt. Einer der Interviewer übernahm die Gesprächsführung und bewertete die Antworten, während ein zweiter Beurteiler, der ebenfalls während des gesamten Interviews anwesend war, eine unabhängige Bewertung der Antworten vornahm (Interviewer-Beobachter-Methode). Zur Messung der Interrater-Reliabilität wurden für kategoriale Variablen Kappa-Werte nach Cohen (1960) bestimmt, für quantitative Daten Intra-Klassen-Korrelationskoeffizienten (Shrout und Fleiss 1979). Die Reliabilitätswerte lagen für alle kategorialen Items über 0,80. Diese Werte können als substantiell bezeichnet werden (Landis und Koch 1977). Für

die quantitativen Skalen waren die Intraklassen-Koeffizienten exzellent – sie wiesen Werte zwischen 0,86 und 0,99 auf (Tabelle 11).

Tabelle 11. Interrater-Reliabilität der wichtigsten Variablen für Verlauf und Ausgang

Variable	n	Parameter	Wert
Psychiatrische Medikation bei Follow-up	15	kappa ¹	1,00
Berufstätigkeit bei Follow-up	15	kappa ¹	1,00
Erwerbsunfähigkeitsrente bei Follow-up	15	kappa ¹	0,83
Dauerbeziehung bei Follow-up	15	kappa ¹	0,90
Autarkie bei Follow-up	15	kappa ¹	1,00
WHO/DAS Subskala Allgemeinverhalten	14	ICC ²	0,95
WHO/DAS Subskala Spezielle Rollen	14	ICC ²	0,91
WHO/DAS Gesamteinschätzung	14	ICC ²	0,94
PANSS Unterskala Positivsymptome	14	ICC ²	0,93
PANSS Unterskala Negativsymptome	14	ICC ²	0,94
PANSS Unterskala Allgemeinsymptome	14	ICC ²	0,96
PANSS Gesamtwert	14	ICC ²	0,99
GAS Global Assessment Score	14	ICC ²	0,86

¹ kappa = Cohen's kappa

² ICC = Intra-Klassen-Korrelationskoeffizient

3.5 Statistische Verfahren

Gruppenunterschiede zwischen der Indexgruppe (AVP) und der Kontrollgruppe (PS) wurden im Fall kategorialer Variablen mit dem χ^2 -Test überprüft: bei einer erwarteten Zellenbesetzung unter 5 mit dem exakten Test nach Fisher (zweiseitige Testung). Bei ordinal skalierten Variablen wurden Gruppenunterschiede mit dem Mann-Whitney-U-Test überprüft.

Die stetigen Variablen des Ausgangs (GAS, WHO/DAS, PANSS) sowie der Parameter der prämorbid sozialen Anpassung wichen signifikant von einer Normalverteilung ab (überprüft mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test). Wir entschieden uns daher auch für die genannten stetigen Variablen für den nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Test. Für normalverteilte Variablen kam der T-Test für unabhängige Stichproben zur Anwendung.

Zur orientierenden Angabe von Effektstärken bei den Gruppenunterschieden wurde der Parameter „d“ nach Cohen (1988) benutzt. Für kategoriale Maße wurde die Odds Ratio angegeben.

Kombinationen von Variablen, die für einen besonders günstigen bzw. für einen ungünstigen Ausgang relevant sind (siehe S. 49), wurden einer Konfigurationsfrequenzanalyse unterzogen (Lienert 1971, Krauth und Lienert 1995). Dieses statistische Verfahren wurde im Jahr 1968 von G.A. Lienert als multivariate Methode konzeptualisiert, mit der bestimmt werden kann, ob Merkmalskombinationen (Konfigurationen) ungleich häufiger oder seltener auftreten als nach einem Zufallsmodell zu erwarten ist. Bei der Analyse mehrdimensionaler Kontingenztafeln wird jedem auftretenden Einzelfall derjenige Wert als Erwartungswert zugeordnet, der seiner Kombination (oder Konfiguration) entspricht. Treten Konfigurationen häufiger auf als nach einem Zufallsmodell zu erwarten war, dann konstituieren diese Konfigurationen Typen im Sinne der Konfigurationsfrequenzanalyse. Treten sie seltener auf als zu erwarten war, dann konstituieren diese Konfigurationen Antitypen. Als nicht-parametrisches Verfahren ist die Konfigurationsfrequenzanalyse voraussetzungsarm. Zur praktischen Durchführung der Konfigurationsfrequenzanalyse wurde das Programm GPOWER (Erdfelder et al. 1996) verwendet.

Zur Beurteilung des longitudinalen Verlaufs wurden Unterschiede in den Messwerten des Ausgangs zwischen erstem und letztem Nachuntersuchungszeitpunkt mit dem McNemar-Test bzw. dem Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben überprüft.

Für die Prädiktoranalyse wurden zunächst bivariate Zusammenhänge zwischen potentiellen Prädiktorvariablen und den interessierenden Ausgangs-Parametern bestimmt. Um die Vergleichbarkeit der Effektstärken trotz unterschiedlichem Skalenniveau der berücksichtigten Variablen zu gewährleisten, erfolgte die Quantifizierung generell über Korrelationskoeffizienten. Für die Beschreibung des Zusammenhangs quantitativer Variablen wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson verwendet, für die Zusammenhänge zwischen dichotomen und quantitativen Variablen die Produkt-Moment-Korrelation und für die Zusammenhänge zwischen dichotomen Variablen der Phi-Koeffizient. Der Phi-Koeffizient hängt in einer Vier-Felder-Tafel lediglich von den vier Zellenhäufigkeiten und den vier Randsummen ab und kann alternativ zur Odds Ratio verwendet werden.

Die bivariaten Prädiktoranalysen wurden in einem zweiten Schritt durch multivariate Verfahren ergänzt, um die jeweilige Prädiktorkombination mit dem höchsten Erklärungswert zu bestimmen. Für quantitative Zielvariablen wurde die lineare Regression verwendet, für dichotome Zielvariablen die logistische Regression.

Bei dem gegebenen relativ geringen Stichprobenumfang musste ein Vorgehen gewählt werden, das die Zahl der berücksichtigten Variablen nicht zu groß werden lässt, um die Gefahr fälschlich

angenommener Zusammenhänge zu reduzieren. Die Gesamtheit der initial berücksichtigten möglichen Prädiktorvariablen wurde daher von vornherein auf Parameter beschränkt, die auf Grund der vorliegenden Literatur oder theoretischer Überlegungen als Prädiktoren in Frage kommen. Die Zahl der Prädiktoren, die letztlich in die multivariaten Modelle eingingen, wurde weiterhin systematisch reduziert, indem die Methode der „schrittweisen“ Variablenselektion benutzt wurde, wie sie in der verwendeten Software (SPSS 10.0) implementiert ist. Bei der linearen Regression wurde die F-Wahrscheinlichkeit für den Einschluss mit 0,05 festgelegt, die F-Wahrscheinlichkeit für den Ausschluss mit 0,10. Bei der logistischen Regression wurde die Methode der Vorwärtsselektion (conditional) gewählt, die Wahrscheinlichkeit für den Einschluss wurde mit 0,05 festgelegt, die Wahrscheinlichkeit für den Ausschluss mit 0,10.

Das Signifikanzniveau wurde mit 0,05 festgesetzt. Da die vorliegende Studie als breit angelegte klinische Verlaufsuntersuchung eine Vielzahl von Variablen erfasst, entspricht ihr Design dem einer „deskriptiven Datenanalyse“ im Sinne von Abt (1987) und nicht einem konfirmatorischen Ansatz im engeren Sinne. Es wurde deshalb auf die Durchführung einer hier nicht angezeigten alpha-Adjustierung verzichtet. Allerdings wurden, soweit sinnvoll, Effektstärken mitgeteilt, um das Muster der erhobenen Befunde deutlich zu machen.

Alle Auswertungen erfolgten mit Hilfe des Statistik-Programms SPSS Version 10.0.

4 Ergebnisse

4.1 Charakteristika der Stichproben

Ausführliche Darstellungen der Stichprobe im Hinblick auf soziodemographische Merkmale, klinische Parameter, Primärpersönlichkeit, Familienanamnese, suizidales Verhalten und Verlauf bis zur Indexepisode wurden bereits veröffentlicht (Marneros und Pillmann 2004). Tabelle 12 enthält eine Zusammenfassung von demographischen Daten und Angaben zu prämorbidem Charakteristika sowie zum Ersterkrankungsalter, soweit sie für die folgenden Analysen relevant sind.

Tabelle 12. Charakteristika der Stichproben

	AVP n=42	PS n=42	Statistische Analyse
	n (%) / Mw. ± Std.	n (%) / Mw. ± Std.	p
Geschlecht			1,000 ^{1,3}
weiblich	33 (78,6)	33 (78,6)	
männlich	9 (21,4)	9 (21,4)	
Geburtskomplikationen	7 (16,7)	4 (9,5)	0,332 ¹
Frühkindliche Entwicklungsstörung	2 (4,8)	5 (11,9)	0,433 ¹
Familienanamnese (nur Verwandte 1. Grades)			
Irgendeine psychiatrische Störung	15 (35,7)	17 (40,5)	0,653 ¹
Psychotische oder affektive Episode	6 (14,3)	7 (16,7)	0,763 ¹
Prämorbid soziale Interaktionen			0,004²
Viele Kontakte	29 (69,0)	14 (35,0) ⁶	
Wenig Kontakte	11 (26,2)	24 (60,0) ⁶	
Sozial isoliert	2 (4,8)	2 (5,0) ⁶	
Schulabschluss			0,245 ²
Sehr niedrig	6 (14,3)	5 (11,9)	
Niedrig	10 (23,8)	13 (31,0)	
Mittel	16 (38,1)	22 (52,4)	
Hoch	10 (23,8)	2 (4,8)	
Dauerbeziehung vor Erstmanifestation	38 (90,5)	28 (66,7)	0,008¹
Prämorbid Anpassung (Gesamtwert)⁴	4,8 ± 1,2	4,1 ± 1,1	0,002²
Indexepisode ist erste Episode	23 (54,8)	16 (38,1)	0,126 ¹
Alter bei Erstmanifestation	35,8 ± 11,1	35,3 ± 13,9	0,867 ⁵

¹ χ^2 -Test oder exakter Test nach Fisher

² Mann-Whitney-U-Test

³ Die Gruppen waren für diese Variable parallelisiert.

⁴ Auf einer Skale von 1-6, höhere Werte entsprechen besserer Anpassung.

⁵ T-Test für unabhängige Stichproben

⁶ Für 2 Patienten keine Angaben, deshalb reduziertes n

Bereits prämorbid unterscheiden sich somit Patienten mit akuten vorübergehenden Psychosen und Patienten mit positiver Schizophrenie hinsichtlich ihrer psychosozialen Anpassung. Insbesondere weisen die Patienten mit akuten vorübergehenden Psychosen intensivere prämorbid soziale Interaktionen auf, sie haben auch häufiger eine Dauerbeziehung.

Die Mehrzahl der Patienten war weiblichen Geschlechts (78,6%). Im Gegensatz dazu ergab eine Analyse der unausgewählten Stichprobe von 278 Patienten, die während des Rekrutierungszeitraums wegen einer schizophrenen Psychose (F20) stationär behandelt wurden, einen Anteil von 40,3% (n = 112) weiblicher Patienten (Marneros et al. 2003b). Der Unterschied im Geschlechterquotienten zu den Patienten mit akuten vorübergehenden Psychosen war hochsignifikant ($p < 0,001$). Dieser Unterschied wird von der hier untersuchten Kontrollgruppe nicht widerspiegelt, da die Gruppen für das Merkmal Geschlecht parallelisiert waren.

Bemerkenswert ist der Befund eines fast identischen Alters bei Erstmanifestation, das auch bei unserer schizophrenen Kontrollgruppe höher liegt als in epidemiologischen Studien zu schizophrenen Psychosen. Das relativ hohe Ersterkrankungsalter in der Kontrollgruppe ist eine Folge des Parallelgruppendesigns (vgl. Marneros und Pillmann 2004).

Angaben zum Alter bei der Indexepisode und weitere Charakteristika der Indexepisoden sind in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13. Klinische Charakteristika der Indexepisoden

	AVP n=42	PS n=42	Statistische Analyse
	Mw. ± Std. / n (%)	Mw. ± Std. / n (%)	p
Alter bei Indexepisode	41,2 ± 12,5	41,1 ± 12,4	0,968 ¹
AVP Unterkategorie			
F23.0	14 (33,3)		
F23.1	14 (33,3)		
F23.2	11 (26,2)		
F23.3	1 (2,4)		
F23.8	2 (4,8)		
Abrupter Beginn	18 (42,9)	5 (11,9)	0,001 ²
Dauer der psychotischen Symptomatik in Tagen	17,5 ± 13,3	103,0 ± 71,7	< 0,001 ¹
Akute Belastung (2 Wochen)	4 (9,5)	0	0,116 ²
Belastendes Lebensereignis (6 Monate)	18 (42,9)	9 (21,4)	0,035 ²

¹ T-Test für unabhängige Stichproben

² χ^2 -Test oder exakter Test nach Fisher

4.2 Verlauf: Rezidive im Beobachtungszeitraum

Der longitudinale Verlauf der Symptomatik und der sozialen Anpassung wird weiter unten dargestellt (S. 69). Hier soll zunächst der Aspekt der Rezidive psychotischer Episoden behandelt werden, sowohl im Hinblick auf die Häufigkeit wie auch im Hinblick auf die Art der vorkommenden Rezidive. Die hier vorgelegten Daten ergänzen die Auswertungen der ersten beiden Nachuntersuchungen der HASBAP. Diese vorangegangenen Analysen haben gezeigt, dass sowohl die Patientengruppe mit akuten vorübergehenden Psychosen als auch die Patienten mit positiver Schizophrenie zu einem hohen Anteil relativ bald nach der Indexepisode erneute Krankheitsepisoden erlebten (Pillmann et al. 2002b, Marneros et al. 2003b, Marneros und Pillmann 2004). Die Rezidive beinhalteten sowohl schizophrene und akute vorübergehende wie auch schizoaffektive und affektive Episoden. Bis zur ersten Nachuntersuchung erlitten 76,3% der AVP-Patienten und 63,4% der PS-Patienten ein Rezidiv, bis zur zweiten Nachuntersuchung stieg dieser Anteil auf 76,9% bei den AVP-Patienten und 76,3% bei den PS-Patienten an.

Die vorliegende Untersuchung hat nun den weiteren Verlauf bis zur dritten Nachuntersuchung erfasst. Beschreibend können folgende Feststellungen getroffen werden:

Von den 8 AVP-Patienten, die zur zweiten Katamnese rezidivfrei waren, konnten 7 im Rahmen der dritten Katamnese nachuntersucht werden, alle diese Patienten waren weiterhin rezidivfrei geblieben. Von den übrigen konnten zur dritten Katamnese 29 nachuntersucht werden, von diesen hatten 10 Patienten mindestens ein Rezidiv (35%). Diejenigen Patienten, die bis zur zweiten Katamnese rezidivfrei geblieben waren, erlitten also auch im weiteren Verlauf deutlich seltener ein Rezidiv als diejenigen, die bereits vor der zweiten Katamnese rezidiert waren. Der Unterschied zwischen der bisher rezidivfreien und der bereits früher rezidierten Teilgruppe war nur im Trend signifikant ($p = 0,078$ im exakten Test nach Fisher).

Von den 8 PS-Patienten, die zur zweiten Katamnese kein Rezidiv hatten, konnten 6 nachuntersucht werden, einer davon hatte mittlerweile zwei Rezidive erlitten (17%). Von den übrigen Patienten, die beim zweiten Follow-up bereits ein Rezidiv hatten, konnten 25 zur dritten Katamnese nachuntersucht werden, davon hatten 11 weitere Rezidive erlitten (44%). Auch bei den schizophrenen Patienten fand sich also zwischen dem zweiten und dritten Nachuntersuchungszeitpunkt eine geringere Rezidivhäufigkeit bei der bisher rezidivfreien als bei der bereits früher rezidierten Teilgruppe. Der Unterschied war allerdings nicht signifikant ($p = 0,360$ im exakten Test nach Fisher).

Abbildung 1 zeigt die kumulative Rezidivhäufigkeit über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum einschließlich der dritten Nachuntersuchung. Es ist erkennbar, dass die Rezidivhäufigkeit etwa 3-4 Jahre nach der Indexepisode einen Wert von etwa 80% erreicht hat und sich danach nur noch wenig

verändert. Die mittlere Zeitdauer bis zum ersten Rezidiv betrug $2,57 \pm 0,50$ Jahre für die Patienten mit akuten vorübergehenden Psychosen und $2,91 \pm 0,48$ Jahre für die Patienten mit positiver Schizophrenie. Der Unterschied war im Log-Rank-Test nicht signifikant ($p = 0,472$).

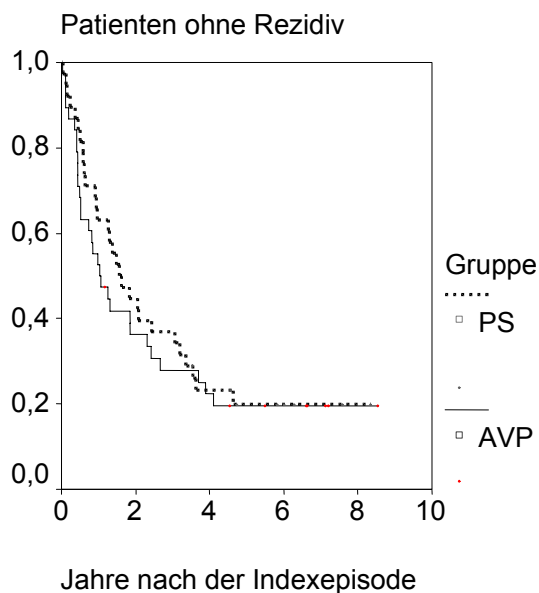


Abbildung 1. Rezidive während des gesamten Beobachtungszeitraums (Kaplan-Meier-Statistik). Gruppenunterschiede nicht signifikant.

Die bisherigen Befunde lassen sich also dahingehend ergänzen, dass es im Langzeitverlauf zu einer Stabilisierung des Anteils rezidivfreier Patienten kommt. Dies betrifft sowohl akute vorübergehende wie auch schizophrene Psychosen.

4.3 Diagnostische Stabilität

Die vorangegangenen Auswertungen der HASBAP haben gezeigt, dass die diagnostische Stabilität schizophrener Psychosen relativ hoch ist, dass bei akuten vorübergehenden Psychosen jedoch nur von einer eingeschränkten diagnostischen Stabilität gesprochen werden kann (Pillmann et al. 2002b, Marneros et al. 2003b, Marneros und Pillmann 2004). Der detaillierte Verlauf der Rezidive bei den untersuchten Gruppen bis zur zweiten Nachuntersuchung wurde andernorts ausführlich dargestellt (Marneros und Pillmann 2004). Diese Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen: Betrachtet

man summarisch die Episodentypen, die im Rahmen von Rezidiven nach der Indexepisode auftreten, so überwogen bei den AVP-Patienten (d.h. AVP als Indexepisode) als Rezidive mit 55,6% wiederum erneute AVP-Episoden. Bei PS-Patienten (d.h. positive Schizophrenie als Indexepisode) überwogen unter den Rezidiven mit 78,5% bei weitem erneute schizophrene Episoden. Die übrigen Rezidive der AVP-Patienten verteilten sich auf affektive – zumeist depressive – Episoden (28,6%), schizoaffektive Episoden (9,5%) und schließlich auf schizophrene Episoden (4,8%). Auch PS-Patienten erlitten depressive (4,6%), schizoaffektive (1,5%) und – auf die isolierte Episode bezogen – AVP-Episoden (6,2%), jedoch jeweils in signifikant geringerem Umfang als die AVP-Patienten.

Die oben angegebenen Zahlen beziehen sich summarisch auf alle zwischen der Indexepisode und der zweiten Nachuntersuchung aufgetretenen Rezidive. Sie machen bereits deutlich, dass einige Patienten, insbesondere aus der AVP-Gruppe, im betrachteten Zeitraum eine syndromale Instabilität aufweisen. Diese Instabilität lässt sich mit den Begriffen „monosyndromaler“ versus „polysyndromaler“ Verlauf beschreiben (Marneros und Pillmann 2004). Im strengen Sinne „monosyndromal“ ist ein Verlauf, der ausschließlich Episoden eines Typs aufweist, im Falle der AVP-Patienten also lediglich weitere AVP-Episoden. Von einem „polysyndromalen“ Verlauf ist zu sprechen, wenn unter longitudinalem Aspekt auch andere, z.B. affektive oder schizoaffektive Episoden auftreten. Einen monosyndromalen Verlauf wiesen von der Indexepisode bis zum zweiten Nachuntersuchungszeitpunkt 53,8% der AVP-Patienten auf. Bei deutlich mehr der PS-Patienten, nämlich 75,9%, war der Verlauf bis zur zweiten Nachuntersuchung monosyndromal. Für die AVP-Patienten lässt sich noch ein restriktiveres Kriterium für diagnostische Instabilität formulieren: danach sind solche AVP-Patienten als diagnostisch instabil zu klassifizieren, die im weiteren Verlauf die diagnostischen Kriterien einer schizophrenen Episode erfüllen. Dieses Kriterium traf für 7,7% der AVP-Patienten zu. Wenn man aus der Gruppe der AVP-Patienten diejenige Untergruppe ausschloss, die in der Indexepisode als „akute schizophreniforme psychotische Störung“ einzuordnen waren, erlitt sogar kein einziger Patient aus dieser „Kerngruppe“ ein schizophrenes Rezidiv.

Von den insgesamt 10 AVP-Patienten, die zwischen der zweiten und dritten Nachuntersuchung mindestens ein Rezidiv erlitten, erfüllten zwei Patienten nunmehr in einer erneuten Episode die Dauerkriterien einer schizophrenen Episode. Die übrigen Patienten erlitten lediglich Episoden von einer Art, die vorher bei ihnen schon bekannt war. In zwei Fällen kam es somit bei den AVP-Patienten im Langzeitverlauf noch zu einem Syndromwechsel. Die Verteilung der Episodentypen im gesamten Nachbeobachtungszeitraum ist in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14. Akute vorübergehende Psychosen: Rezidive bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraums (n = 39)

	n (%)
Kein Rezidiv	8 (20,5%)
Nur AVP-Episoden	11 (28,2%)
Mindestens eine AVP-Episode	21 (53,8%)
Mindestens eine affektive Episode	12 (30,8%)
Mindestens eine schizoaffective Episode	5 (12,8%)
Mindestens eine schizophrene Episode	5 (12,8%)

Danach hatten 48,7% aller AVP-Patienten bis zum jeweils letzten Nachbeobachtungszeitpunkt entweder gar kein Rezidiv erlitten oder ausschließlich wieder Rezidive vom Typus einer akuten vorübergehenden Psychose. 12,8% der Patienten erfüllten im Langzeitverlauf die Kriterien einer schizophrenen Psychose und waren damit im strengen Sinne diagnostisch instabil. Bei den übrigen Patienten mit einem polymorphen Verlauf überwogen bei weitem affektive Episoden, insbesondere depressive Episoden.

In der Subgruppe der akuten polymorphen Psychosen (F23.0 und F23.1) zeigten 53,8% der Patienten (14 von 26) einen monosyndromalen Verlauf, in der Subgruppe der akuten schizophreniformen Psychosen (F23.2) nur 27,3% (3 von 11). Der Unterschied war im χ^2 -Test nicht signifikant ($p = 0,138$). Die Kriterien einer schizophrenen Psychose erfüllten im Nachbeobachtungszeitraum 3,8% (1 von 25) der Patienten mit einer akuten vorübergehenden Psychose vom Subtyp einer akuten polymorphen Psychose (F23.0/F23.1) und 36,4% (4 von 7) der Patienten vom Subtyp einer akuten schizophreniformen Psychose (F23.2) (Unterschied signifikant mit $p = 0,021$ im exakten Test nach Fisher).

Bei den PS-Patienten kam es nur in einem Fall zu einem Syndromwechsel, indem eine schizoaffective Episode auftrat. Ein monosyndromaler Verlauf fand sich bei 92% (25 von 38) der Patienten mit positiver Schizophrenie. Der Unterschied zu den Patienten mit akuten vorübergehenden Psychosen war im χ^2 -Test mit $p < 0,001$ hochsignifikant.

Fazit: Die Berücksichtigung des Langzeitverlaufs bestätigt und ergänzt die in den vorangegangenen Auswertungen festgestellten Trends. Etwa die Hälfte der in der Indexepisode identifizierten akuten vorübergehenden Psychosen haben einen „monomorphen“ Verlauf: sie weisen im Beobachtungszeitraum, wenn sie überhaupt rezidivieren, ausschließlich wieder AVP-Episoden auf. Nur 12,8% erfüllen im Langzeitverlauf die Kriterien einer schizophrenen Psychose. Das Risiko einer schizophrenen Psychose im Nachuntersuchungszeitraum war bei akuten vorübergehenden Psychosen

vom Subtyp einer akuten polymorphen Psychose (F23.0/F23.1) mit 3,8% signifikant geringer als bei Patienten vom Subtyp einer akuten schizophreniformen Psychose (F23.2) mit 36,4%. Die verbleibenden Patienten erlitten neben AVP-Episoden überwiegend affektive, zum Teil auch schizoaffective Episoden. Die syndromale Stabilität der schizophrenen Patienten liegt deutlich höher als die der AVP-Patienten.

4.4 Der Ausgang von akuten vorübergehenden Psychosen und positiver Schizophrenie im Vergleich

In diesem Abschnitt wird der Ausgang von akuten vorübergehenden Psychosen und PS-Patienten im Hinblick auf die wichtigsten klinischen und psychosozialen Parameter verglichen. Jeder Patient geht dabei mit dem Status ein, der bei der letzten durchgeführten Datenerhebung festgestellt wurde. Dies Vorgehen führt zwar zu einer etwas vermehrten Inhomogenität der Nachbeobachtungszeiten, maximiert aber die Anzahl von auswertbaren Probanden. Es entspricht der Methode des „last observation carried forward“ pharmakologischer Studien.

Von den bisher publizierten Daten unterscheiden sich die in diesem Abschnitt mitgeteilten Ergebnisse durch die nun längere Nachbeobachtungszeit. Es wird dabei deutlich werden, dass die Befunde im Wesentlichen den im früheren Verlauf festgestellten Ergebnissen entsprechen. Die explizite Analyse der longitudinalen Entwicklung wird Gegenstand von Abschnitt 4.6 sein.

Abbildung 2 zeigt das globale Funktionsniveau, gemessen mit der GAS (Endicott et al. 1976) am Ende des Beobachtungszeitraums. Sowohl bei den Patienten mit akuten vorübergehenden Psychosen als auch bei den Patienten mit positiver Schizophrenie ist das Spektrum der vorkommenden GAS-Werte am Ende der Beobachtungszeit breit. Die Gruppenunterschiede sind jedoch deutlich. AVP-Patienten haben nicht nur im Gruppenmittel einen hochsignifikant günstigeren Ausgang als PS-Patienten, sondern weisen auch in der überwältigenden Mehrheit (n = 32, 82,1%) ein gutes globales Funktionsniveau auf, was nur auf eine Minderheit (n = 15, 39,5%) von PS-Patienten zutrifft. Eine schwerste Beeinträchtigung des globalen Funktionsniveaus wird ausschließlich bei Patienten mit positiver Schizophrenie angetroffen (n = 9, 10,5%).

Globales Funktionsniveau am Ende der Beobachtungszeit

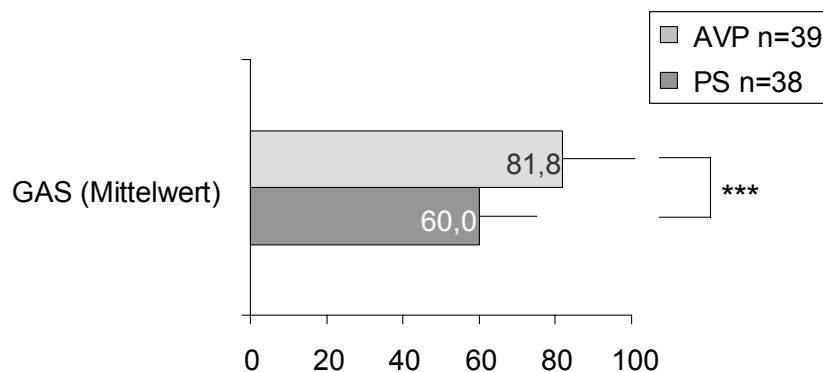


Abbildung 2. Globales Funktionsniveau am Ende des Beobachtungszeitraums (Global Assessment Scale, mögliche Werte zwischen 0 und 100, höhere Werte entsprechen höherem Funktionsniveau). Dünne Balken geben die Standardabweichung wieder. *** $p < 0,001$.

Die Berechnung der Effektstärke des Unterschieds zwischen AVP-Patienten und PS-Patienten im globalen Funktionsniveau zum jeweils letzten Nachuntersuchungszeitpunkt ergibt einen Wert von $d = 1,00$. Diese Effektstärke ist als hoch einzustufen (Cohen 1988).

Von der zweiten Nachuntersuchung an wurde die Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) angewandt, um die aktuelle Symptomatik zum Untersuchungszeitpunkt zu erheben. Diese Skala erfasst die für psychotische Erkrankungen relevante Symptomatik gemäß dem Konzept der negativen und positiven Symptome (Marneros et al. 1991a). Psychopathologische Symptomatik zum jeweils letzten Nachuntersuchungszeitpunkt gemessen mit der PANSS ist in Abbildung 3 dargestellt.

Symptomatik am Ende der Beobachtungszeit

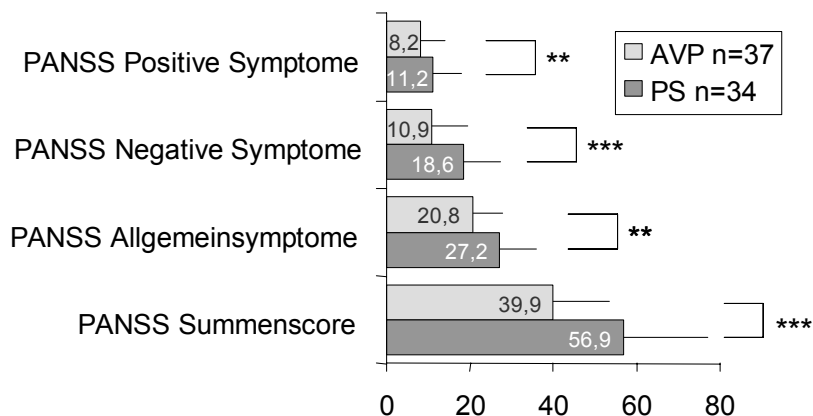


Abbildung 3. PANSS-Werte zum jeweils letzten Nachuntersuchungszeitpunkt. Spannweite der möglichen Skalenwerte von 7 bis 49 bei der positiven und negativen Subskala, von 16 bis 112 bei der Subskala Allgemeinsymptomatik und von 30 bis 210 bei der Skala der Gesamtsumme. Höhere Werte entsprechen ausgeprägterer Symptomatik. Dünne Balken geben die Standardabweichung wieder. ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Bei der Bewertung dieser Zahlen ist zu berücksichtigen, dass aufgrund der Skalenkonstruktion der Mindestwert auf den Subskalen für positive und negative Symptomatik jeweils 7 beträgt, auf der Subskala Allgemeinsymptomatik 16 und für die Gesamtsumme 30. Insgesamt weisen die Patienten also ein relativ geringes Niveau von Symptomatik auf, dies gilt insbesondere für die AVP-Patienten. Sowohl hinsichtlich negativer Symptome als auch hinsichtlich positiver Symptome ist der Ausgang für AVP-Patienten signifikant bis hochsignifikant günstiger, wobei die Effektstärke für die Negativsymptomatik mit $d = 0,53$ deutlich über der Effektstärke für die Positivsymptomatik ($d = 0,31$) und der für Allgemeinsymptome ($d = 0,27$) liegt.

Soziale Behinderung, definiert als Einbuße eines Patienten an Fähigkeit, die für seinen sozialen Hintergrund erwarteten Rollen in verschiedenen Lebensbereichen zu erfüllen, wurde mit der WHO/DAS (deutsche Version: Mannheimer Skala für soziale Behinderung) erfasst. In Abbildung 4 ist das Ausmaß sozialer Behinderung dargestellt, wie es zum jeweils letzten Nachbeobachtungszeitpunkt erhoben wurde.

Soziale Behinderung am Ende der Beobachtungszeit

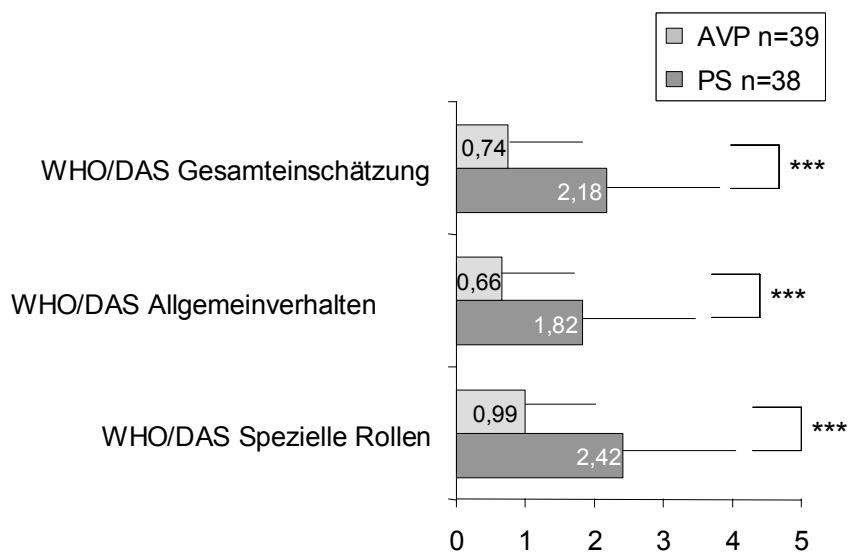


Abbildung 4. WHO/DAS-Werte zum jeweils letzten Nachuntersuchungszeitpunkt. Spannweite möglicher Skalenwerte von 0 bis 5, höhere Werte entsprechen ausgeprägterer Behinderung. Dünne Balken geben die Standardabweichung wieder. *** $p < 0,001$.

Die WHO/DAS-Werte waren bei AVP-Patienten zum jeweils letzten Nachuntersuchungszeitpunkt hochsignifikant niedriger als bei den PS-Patienten. Die Effektstärken waren mit $d = 0,99$, $0,88$ und $0,84$ als hoch zu bezeichnen (Cohen 1988). Besonders ausgeprägt waren die Gruppendifferenzen am oberen und unteren Ende der Skala. So hatten fast drei mal so viele AVP-Patienten eine gute soziale Anpassung wie PS-Patienten (AVP: $n = 23$, $59,0\%$; PS $n = 8$, $21,1\%$; $p = 0,001$). Die Gruppenunterschiede erstreckten sich auf das Globalmaß wie auch auf die Unterskalen für Allgemeinverhalten und Spezielle Rollen.

Sowohl der WHO/DAS-Summenwert wie auch die Werte der Subskalen „Allgemeinverhalten“ und „Verhalten in speziellen Rollen“ sind hochgradig aggregierte Maße, die nicht leicht auf bestimmte Bereiche der sozialen Anpassung bezogen werden können. Um besser darstellen zu können, welche spezifischen Bereiche der sozialen Funktionsfähigkeit von der Behinderung betroffen sind, schlugen Wiersma et al. (2000) vor, die WHO/DAS-Skalen auf 6 inhaltliche Kategorien zu beziehen. Jede dieser Kategorien betrifft eine bestimmte Domäne sozialer Anpassung bzw. Funktionsfähigkeit (Partnerbeziehung, Berufstätigkeit, sozialer Rückzug, Beteiligung am Haushalt, allgemeine Interessen, Körperpflege und soziale Reibungen). Wir wandten diese Einteilung auf die von uns erhobenen Daten an. Abbildung 5 stellt die Anzahl und den Anteil der Patienten in jeder Gruppe dar, die zum jeweils

letzten Nachuntersuchungszeitpunkt in den entsprechenden Bereichen eine soziale Behinderung mindestens leichten Ausmaßes aufwiesen.

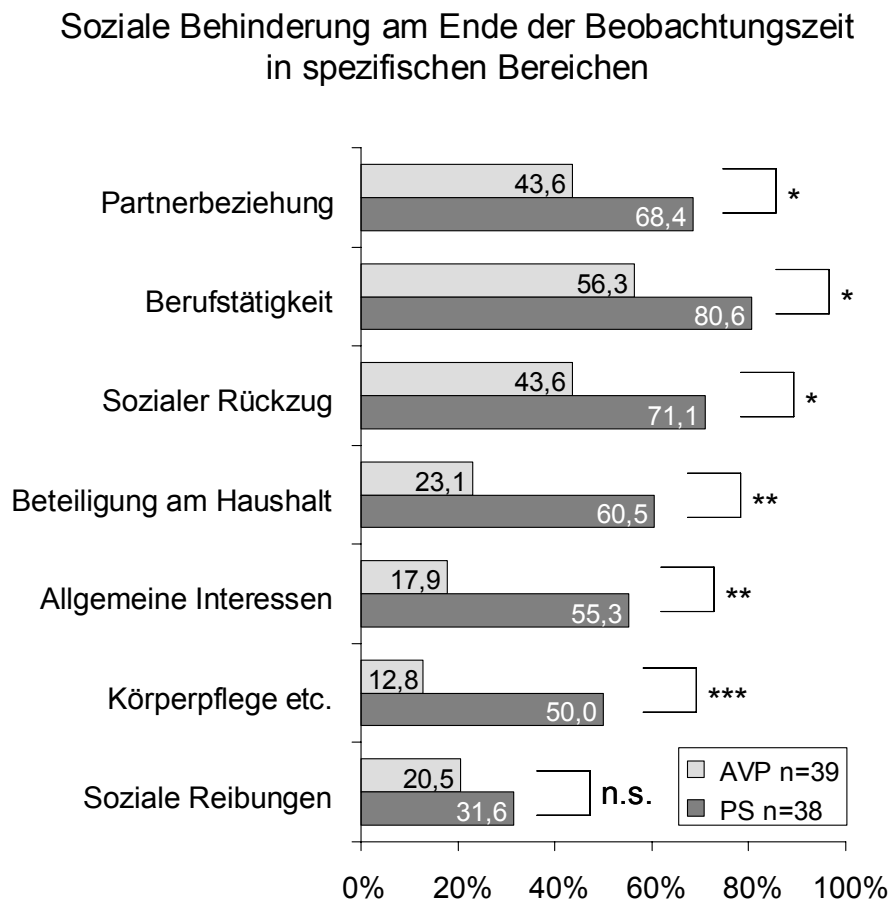


Abbildung 5. WHO/DAS zum jeweils letzten Nachuntersuchungszeitpunkt: Anteil von Patienten in % mit sozialer Behinderung in spezifischen Bereichen. Nur Patienten bis einschließlich 60 Jahren berücksichtigt (dadurch reduziertes n: AVP 32, PS 31). * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, n.s. nicht signifikant.

Aus Abbildung 5 wird deutlich, dass unterschiedliche Bereiche nicht in gleichem Maße betroffen sind. Zur Charakterisierung der Gruppenunterschiede wurde jeweils die Odds Ratio berechnet, die das Verhältnis der „Odds“ (Quoten) für das jeweilige Behinderungsmerkmal bei schizophrenen und akuten vorübergehenden Psychosen ausdrückt. Eine Odds Ratio > 1 entspricht einer größeren Häufigkeit des Merkmals bei Patienten mit positiver Schizophrenie, eine Odds Ratio < 1 einer größeren Häufigkeit des Merkmals bei akuten vorübergehenden Psychosen. Es zeigte sich, dass die Unterschiede zwischen akuten vorübergehenden Psychosen und positiver Schizophrenie am größten

waren für Körperpflege (Odds Ratio 6,8), für allgemeine Interessen (5,6) und für Beteiligung am Haushalt (5,1). In einem mittleren Bereich lagen die Gruppenunterschiede in den Bereichen Berufstätigkeit und sozialer Rückzug (jeweils 3,2) und bei der Partnerbeziehung (2,8). Gering und nicht signifikant waren die Gruppenunterschiede im Bereich soziale Reibungen (Odds Ratio 1,8). Bei α -Adjustierung nach Bonferroni blieben die Unterschiede auf den Skalen „Beteiligung am Haushalt“, „Allgemeine Interessen“ und „Körperpflege etc.“ signifikant.

Abbildung 6 zeigt den beruflichen Status zum jeweils letzten Nachuntersuchungszeitpunkt.

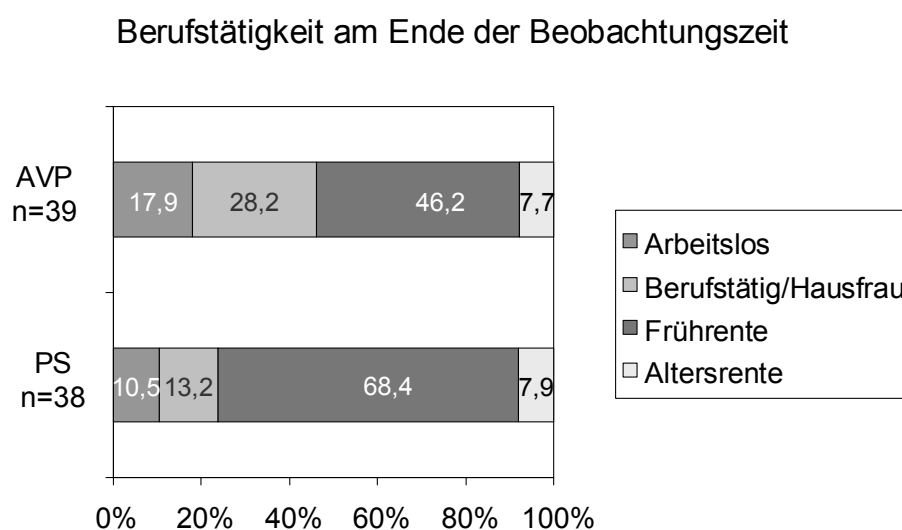


Abbildung 6. Berufstätigkeit/Berentung zum jeweils letzten Nachuntersuchungszeitpunkt: Anteil von Patienten in % nach Kategorien. Der Gruppenunterschied hinsichtlich der Kategorie „Frührente“ ist im χ^2 -Test signifikant ($p = 0,048$).

In den Einzelvergleichen war einzig das Risiko der Frühberentung signifikant unterschiedlich zwischen akuten vorübergehenden Psychosen und positiver Schizophrenie ($p = 0,048$). Die Odds Ratio betrug 2,5. Auffällig ist der sehr hohe Anteil von Frühberentungen auch in der Gruppe der akuten vorübergehenden Psychosen.

Die Frage des Partnerschaftsstatus zum jeweils letzten Nachuntersuchungszeitpunkt ist Gegenstand von Abbildung 7.

Partnerschaftsstatus am Ende der Beobachtungszeit

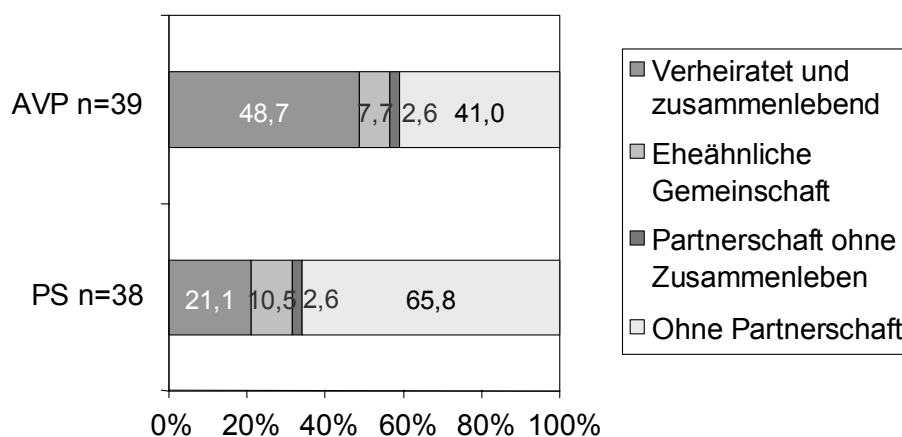


Abbildung 7. Partnerschaftsstatus zum jeweils letzten Nachuntersuchungszeitpunkt: Anteil von Patienten in % nach Kategorien. Die Gruppenunterschiede hinsichtlich der Kategorien „Ohne Partnerschaft“ und „Verheiratet und zusammenlebend“ sind im χ^2 -Test signifikant ($p = 0,029$ bzw. $p = 0,011$).

Fasst man Verheiratetsein und unverheiratetes Zusammenleben als Dauerbeziehung zusammen (vgl. S. 43), so befanden sich zum jeweils letzten Nachbeobachtungszeitpunkt 56,4% der AVP-Patienten und 31,6% der PS-Patienten in einer Dauerbeziehung ($p = 0,028$). Das entspricht einer Odds Ratio von 0,36.

Das Ausgangskriterium der Autarkie, definiert als die Fähigkeit des Patienten, sich selbst und ggf. die von ihm abhängigen Familienmitglieder zu versorgen (siehe Abschnitt 3.3.2), ist Gegenstand von Abbildung 8.

Autarkie am Ende der Beobachtungszeit

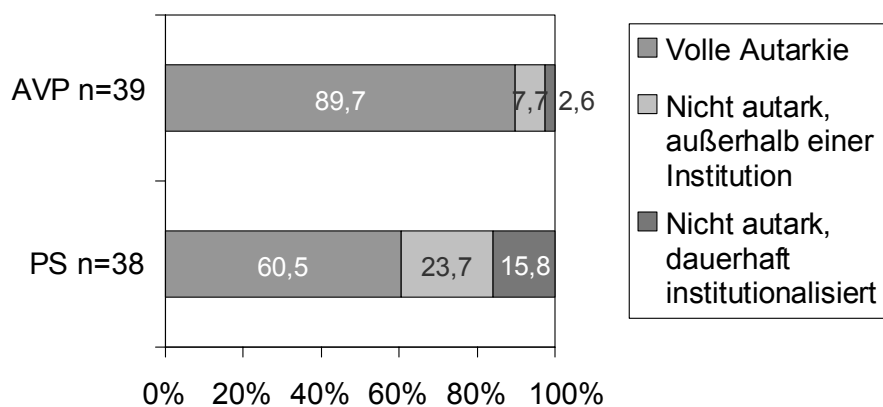


Abbildung 8. Autarkie zum jeweils letzten Nachuntersuchungszeitpunkt: Anteil von Patienten in % nach Kategorien. Der Gruppenunterschied hinsichtlich der Kategorie „Volle Autarkie“ ist im χ^2 -Test signifikant ($p < 0,003$).

Fasst man außerhalb einer Institution lebende Patienten ohne Autarkie und institutionalisierte Patienten als „nicht autark“ zusammen, so sind 10,3% der AVP-Patienten und 39,5% der PS-Patienten zum jeweils letzten Nachuntersuchungszeitpunkt nicht autark ($p = 0,003$). Die Odds Ratio für das Merkmal des Autarkieverlustes beträgt 5,7.

Fazit: Die bereits in den ersten beiden Nachuntersuchungen festgestellten Unterschiede zwischen akuten vorübergehenden Psychosen und positiver Schizophrenie (wie publiziert in Marneros et al. 2003 und Marneros und Pillmann 2004) blieben auch unter Berücksichtigung des weiteren Verlaufs weitgehend erhalten. Auch im Langzeitverlauf weisen akute vorübergehende Psychosen im Vergleich zur Schizophrenie ein höheres globales Funktionsniveau, weniger positive, negative und Allgemeinsymptomatik, weniger soziale Behinderung, häufiger eine Berufstätigkeit und seltener Berentung und Autarkieverlust auf.

4.5 Zusammenhang der Ausgangsmaße

Die verschiedenen Aspekte des Ausgangs sind als locker verbundene Bereiche zu verstehen, die sowohl gemeinsame als auch unterschiedliche Varianzanteile aufweisen. Ausgangsparameter auf der funktionellen, der sozialen und der Symptom-Ebene zeigen daher in der Regel eine Korrelation mittlerer Stärke. Aus der Art der Korrelationen lassen sich Rückschlüsse darauf ziehen, wie bei der betreffenden Patientengruppe Symptome, soziale Behinderung und Einschränkungen des Funktionsniveaus zusammenhängen. Um diese Zusammenhänge näher zu untersuchen sind in Tabelle 15 und Tabelle 16 die Korrelationen zwischen den wichtigsten Ausgangsmaßen auf den genannten drei Ebenen berechnet worden.

Tabelle 15. Interkorrelationen der Ausgangs-Parameter bei Patienten mit akuten vorübergehenden Psychosen

	WHO/DAS	PANSS-positiv	PANSS-negativ	PANSS-total
GAS	-0,927	-0,787	-0,845	-0,920
WHO/DAS		0,759	0,897	0,924
PANSS-positiv			0,632	0,857
PANSS-negativ				0,920

Tabelle 16. Interkorrelationen der Ausgangs-Parameter bei Patienten mit positiver Schizophrenie

	WHO/DAS	PANSS-positiv	PANSS-negativ	PANSS-total
GAS	-0,968	-0,671	-0,861	-0,932
WHO/DAS		0,651	0,847	0,915
PANSS-positiv			0,372	0,739
PANSS-negativ				0,880

Globales Funktionsniveau und das Ausmaß sozialer Behinderung sind in beiden diagnostischen Gruppen hoch miteinander korreliert. Der Zusammenhang mit Aspekten der Positiv- bzw. Negativsymptomatik ist weniger streng.

Um den relativen Beitrag unterschiedlicher Aspekte der Symptomatik zur Beeinträchtigung des globalen Funktionsniveaus zu ermitteln, wurden – getrennt für AVP- und PS-Patienten – lineare Regressionsmodelle berechnet. Der GAS-Wert als Globalmaß des Funktionsniveaus am Ende des Beobachtungszeitraums wurde als unabhängige Variable eingesetzt. Als Einflussfaktoren gingen die PANSS-Subskalen Positivsymptomatik, Negativsymptomatik und Allgemeinsymptomatik ein. Mit anderen Worten: es wurde untersucht, inwieweit die verschiedenen Aspekte der Symptomatik das aktuelle Funktionsniveau bei der Nachuntersuchung erklären.

Für die akuten vorübergehenden Psychosen zeigten sich in der linearen Regression als unabhängige, signifikante Einflussfaktoren die Allgemeinsymptomatik ($\beta = -0,627$, $p < 0,001$) und die Negativsymptomatik ($\beta = -0,326$, $p = 0,012$) bei einer hohen Erklärungskraft des Modells (korrigiertes r^2 des Modells 0,892, $p < 0,001$). Für die Patienten mit positiver Schizophrenie zeigten sich in der linearen Regression die Negativsymptomatik ($\beta = -0,650$, $p < 0,001$) und in geringerem Umfang auch die Positivsymptomatik ($\beta = -0,329$, $p < 0,001$) als signifikant bei einer hohen Erklärungskraft des Modells (korrigiertes r^2 des Modells 0,892, $p < 0,001$).

Fazit: Die verschiedenen sozialen und symptomatischen Dimensionen des Ausgangs sind eng korreliert. Es zeigen sich aber wichtige Unterschiede zwischen akuten vorübergehenden und schizophrenen Psychosen: Bei schizophrenen Psychosen wird der Ausgang gleichermaßen von Negativ- und von Positivsymptomatik bestimmt. Bei akuten vorübergehenden Psychosen spielt Positivsymptomatik für den Ausgang nur eine geringe Rolle. Neben dem Auftreten von Negativsymptomatik wird der Ausgang akuter vorübergehender Psychosen auch durch Allgemeinsymptomatik, also nicht-psychotische (z.B. affektive) Symptome erklärt.

4.6 Die zeitliche Variabilität des Verlaufs im Längsschnitt

In der Längsschnittbetrachtung wird die Veränderung wichtiger Kenngrößen des Ausgangs im zeitlichen Verlauf der Erkrankung untersucht. Als Eckpunkte dienen die drei Nachuntersuchungszeitpunkte. Den Auswertungen dieses Abschnitts liegen all diejenigen Patienten zu Grunde, für die Daten aus allen drei Nachuntersuchungszeitpunkten vorliegen. Der Stichprobenumfang ist also etwas geringer als in den vorangegangenen Auswertungen.

4.6.1 Das globale Funktionsniveau im Längsschnitt

Abbildung 9 zeigt den Verlauf des globalen Funktionsniveaus über die drei Nachuntersuchungszeitpunkte hinweg, getrennt für AVP- und PS-Patienten.

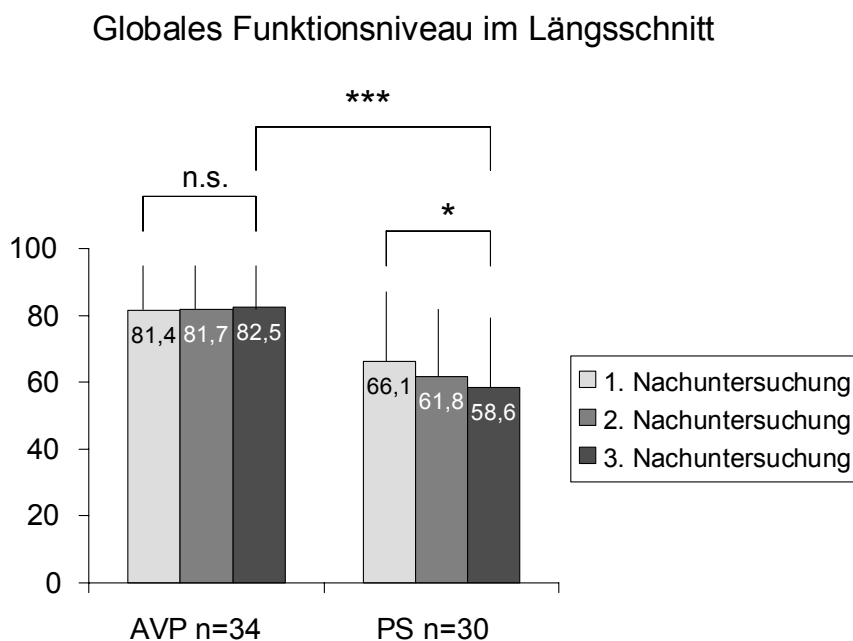


Abbildung 9. Der Verlauf des globalen Funktionsniveaus während des Nachbeobachtungszeitraums. Berücksichtigt wurden nur Probanden mit Daten zu allen Messzeitpunkten. Angegeben sind Mittelwerte und Standardabweichungen (dünne Balken). Signifikanz im Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben bzw. im Mann-Whitney-U-Test: * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$, n.s. nicht signifikant.

Fazit: Das globale Funktionsniveau der Patienten mit akuten vorübergehenden Psychosen blieb im Beobachtungszeitraum stabil, wenn man das Gruppenmittel betrachtet. Im Gegensatz dazu fand sich bei den Patienten mit positiver Schizophrenie im Verlauf ein leichter, aber statistisch signifikanter Abfall des mittleren globalen Funktionsniveaus.

4.6.2 Die Symptomatik im Längsschnitt

Die Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS, Kay et al. 1989) wurde bei der 2. und 3. Nachuntersuchung angewandt. Die mittleren Skalenwerte auf den Subskalen für Positivsymptomatik, Negativsymptomatik und Allgemeinsymptomatik sind in Abbildung 10, Abbildung 11 und Abbildung 12 dargestellt, jeweils getrennt für die diagnostischen Gruppen und die beiden Nachuntersuchungszeitpunkte.

PANSS – Positivsymptomatik im Längsschnitt

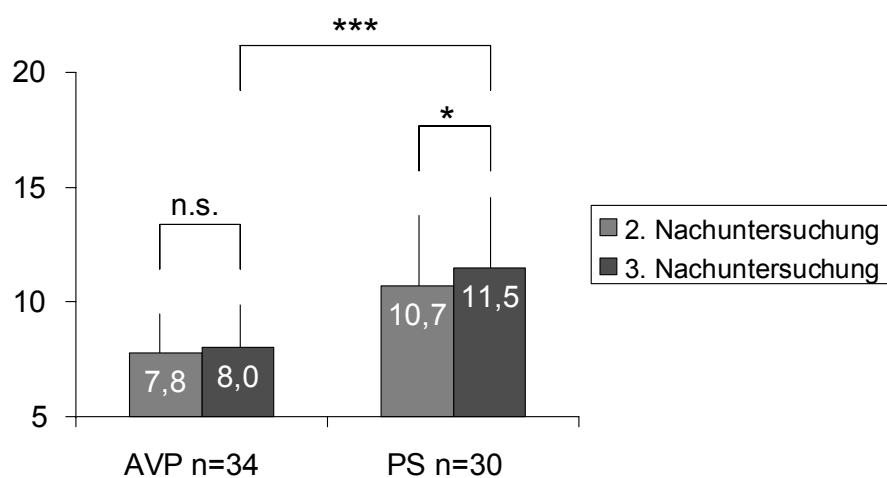


Abbildung 10. Veränderung der Positivsymptomatik gemessen mit PANSS von der 2. zur 3. Nachuntersuchung. Berücksichtigt wurden nur Probanden mit Daten zu beiden Messzeitpunkten. Angegeben sind Mittelwerte und Standardabweichungen (dünne Balken). Signifikanz im Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben bzw. im Mann-Whitney-U-Test: * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$, n.s. nicht signifikant.

PANSS – Negativsymptomatik im Längsschnitt

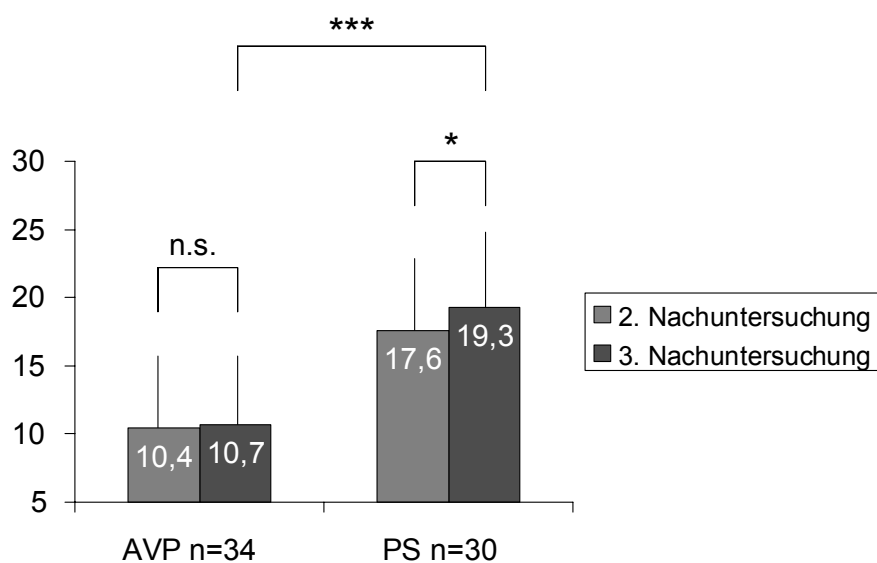


Abbildung 11. Veränderung der Negativsymptomatik gemessen mit PANSS von der 2. zur 3. Nachuntersuchung. Berücksichtigt wurden nur Probanden mit Daten zu beiden Messzeitpunkten. Angegeben sind Mittelwerte und Standardabweichungen (dünne Balken). Signifikanz im Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben bzw. im Mann-Whitney-U-Test: * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$, n.s. nicht signifikant.

PANSS – Allgemeinsymptomatik im Längsschnitt

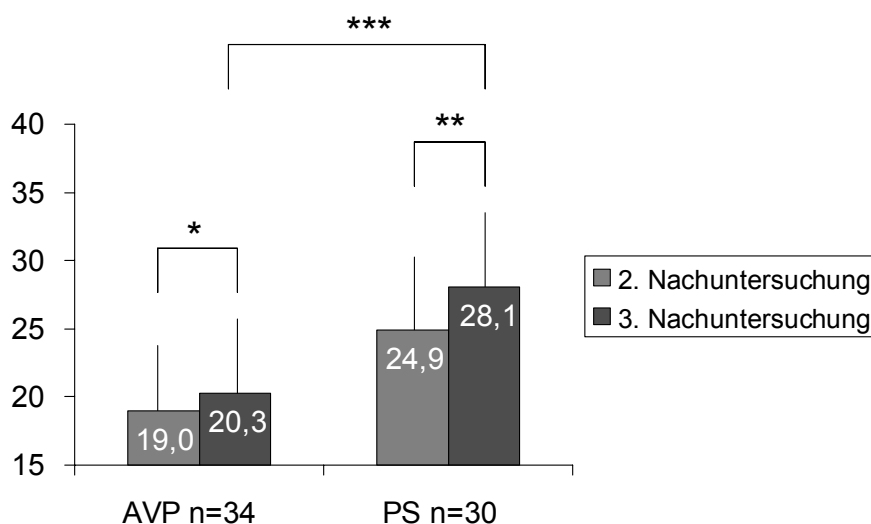


Abbildung 12. Veränderung der Allgemeinsymptomatik gemessen mit PANSS von der 2. zur 3. Nachuntersuchung. Berücksichtigt wurden nur Probanden mit Daten zu beiden Messzeitpunkten. Angegeben sind Mittelwerte und Standardabweichungen (dünne Balken). Signifikanz im Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben bzw. im Mann-Whitney-U-Test: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Die Gruppenunterschiede waren konsistent und ausgeprägt. Die Veränderungen zwischen dem zweiten und dritten Nachuntersuchungszeitpunkt waren insgesamt geringer und bei Positiv- und Negativsymptomatik nur für Patienten mit positiver Schizophrenie signifikant. Leichte Verschlechterungen im Bereich der Allgemeinsymptomatik fanden sich in beiden Gruppen. Die PANSS-Subskala Allgemeinsymptomatik bildet u.a. depressive Symptome und somatoforme Symptomatik ab.

Fazit: Daten zur Symptomatik wurden mit der Positive and Negative Syndrome Scale zum zweiten und dritten Nachuntersuchungszeitraum erhoben. Zwischen diesen Messzeitpunkten zeigte sich bei den Probanden mit positiver Schizophrenie in allen Dimensionen eine signifikante Verschlechterung. Bei den Patienten mit vorübergehender psychotischer Störung fand sich nur für den Bereich der Allgemeinsymptomatik eine signifikante Verschlechterung.

4.6.3 Die soziale Behinderung im Längsschnitt

Die Entwicklung der sozialen Behinderung über die Nachbeobachtungszeit hinweg ist für beide diagnostischen Gruppen in Abbildung 13 dargestellt. Als Parameter wurde die Gesamteinschätzung der sozialen Anpassung gewählt, die auf einer Skala von 0-5 das Ausmaß sozialer Behinderung abbildet.

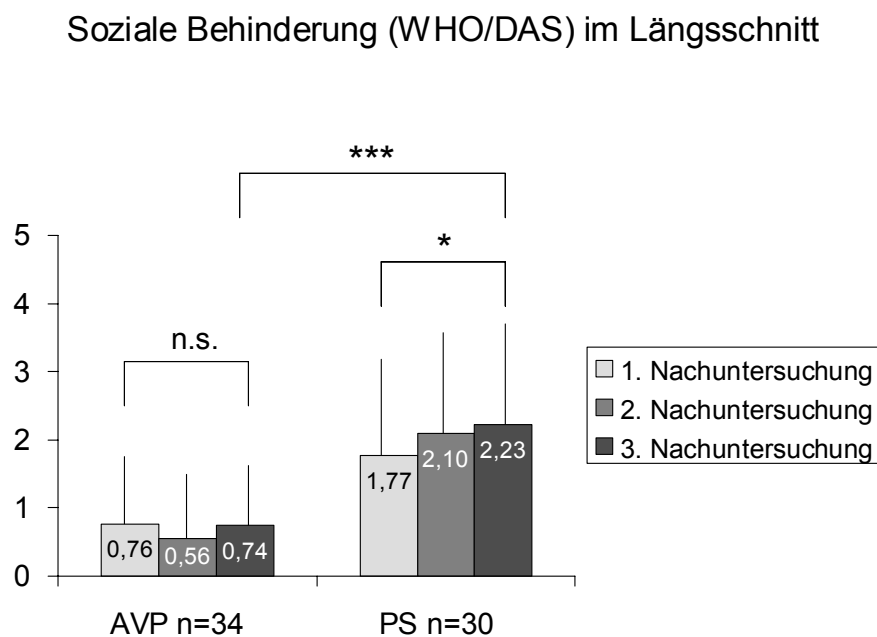


Abbildung 13. Der Verlauf der sozialen Behinderung (WHO/DAS-Globalwert) während des Nachbeobachtungszeitraums. Berücksichtigt wurden nur Probanden mit Daten zu allen Messzeitpunkten. Angegeben sind Mittelwerte und Standardabweichungen (dünne Balken). Signifikanz im Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben bzw. im Mann-Whitney-U-Test: * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$, n.s. nicht signifikant.

Auch hier zeigt sich eine Zunahme der Behinderung über den Nachuntersuchungszeitraum hinweg für die Patienten mit positiver Schizophrenie, jedoch ein im Wesentlichen stationärer Verlauf für Patienten mit akuten vorübergehenden Psychosen.

Fazit: Auch hinsichtlich der sozialen Behinderung blieben Patienten mit akuter vorübergehender Psychose im Beobachtungszeitraum im Mittel stabil. Auch hier fand sich bei den Patienten mit positiver Schizophrenie im Verlauf eine leichte, aber statistisch signifikante Verschlechterung.

4.6.4 Die Autarkie im Längsschnitt

Der Zeitverlauf der Autarkie bei AVP- und PS-Patienten über die drei Nachuntersuchungszeitpunkte hinweg ist in Abbildung 14 dargestellt.

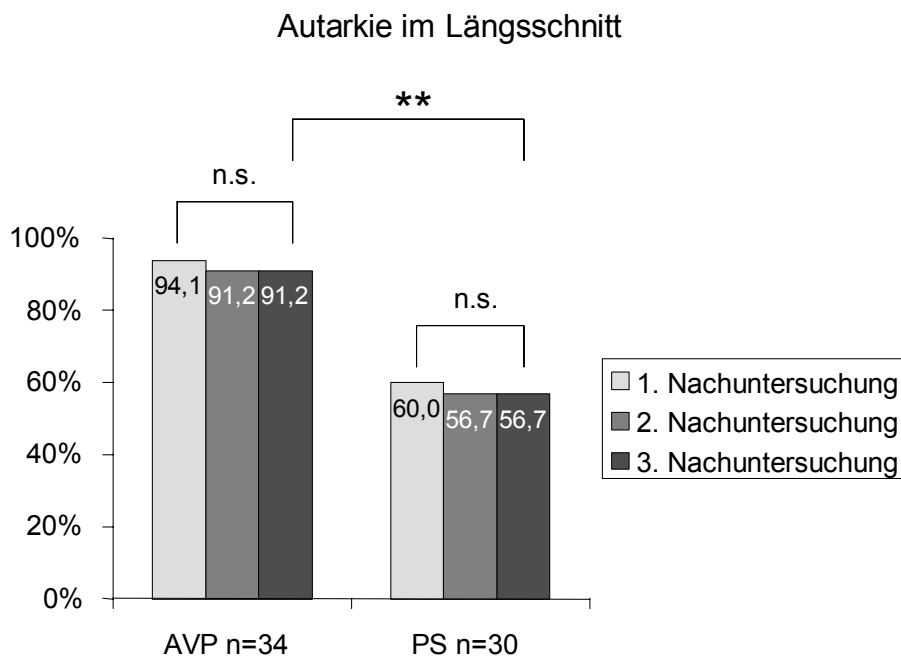


Abbildung 14. Anteil von Probanden, die zu den drei Nachbeobachtungszeitpunkten als autark beurteilt wurden. Nur Probanden mit Daten zu allen drei Messzeitpunkten wurden berücksichtigt. Signifikanz im McNemar-Test für verbundene Stichproben bzw. im χ^2 -Test: ** $p < 0,01$, n.s. nicht signifikant.

Die Unterschiede im Anteil autarker Patienten zwischen akuten vorübergehenden Psychosen und positiver Schizophrenie sind ausgeprägt und hochsignifikant. In beiden Gruppen ist aber nur eine geringfügige Veränderung über die Zeit zu beobachten.

Fazit: Die Unterschiede in der Autarkie zwischen akuten vorübergehenden Psychosen und Schizophrenie scheinen früh im Krankheitsverlauf zu entstehen. Sie haben sich im hier beobachteten Zeitraum nicht mehr wesentlich verändert.

4.6.5 Die berufliche Integration im Längsschnitt

Bereits in Abschnitt 0 waren die erheblichen Einbußen der beruflichen Integration mitgeteilt worden, die sowohl AVP-Patienten als auch PS-Patienten zum jeweils letzten Nachbeobachtungszeitpunkt zu verzeichnen hatten. Dabei war die berufliche Integration der AVP-Patienten noch etwas besser als die der PS-Patienten, die äußerst geringe Beschäftigungsraten und eine sehr hohe Frühberentungsquote aufwiesen. Abbildung 15 und Abbildung 16 zeigen die zeitliche Entwicklung von Beschäftigungsstatus und Frühberentung über den gesamten Beobachtungszeitraum.

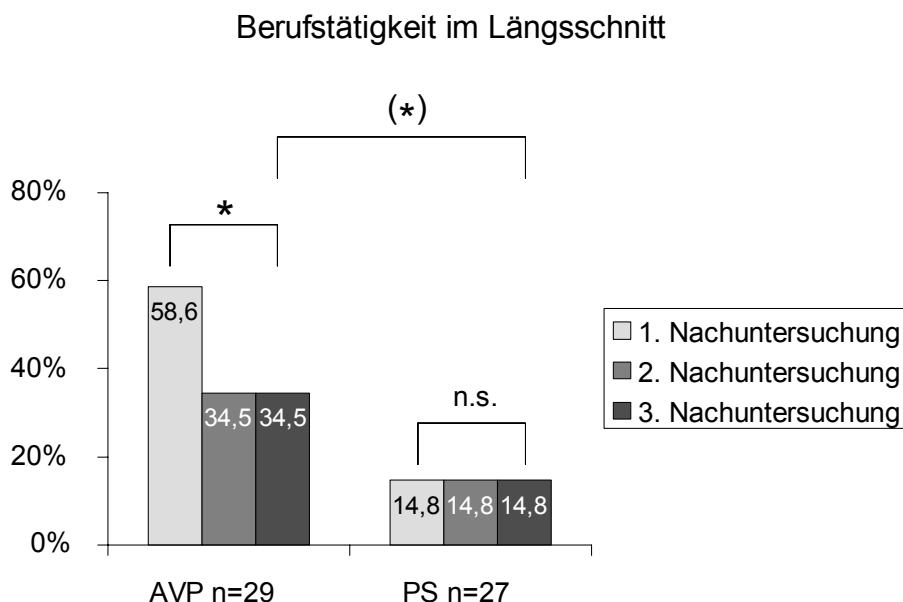


Abbildung 15. Anteil von Probanden, die zu den drei Nachbeobachtungszeitpunkten berufstätig waren. Berücksichtigt wurden nur Probanden mit Daten zu allen drei Messzeitpunkten, die bei der letzten Nachuntersuchung nicht älter als 60 Jahre waren. Signifikante Abnahme zwischen erstem und drittem Messzeitpunkt im McNemar-Test in der Gruppe mit akuter vorübergehender Psychose. (*) $p < 0,10$, * $p < 0,05$, n.s. nicht signifikant.

Der Anteil der berufstätigen Patienten nahm in der AVP-Gruppe vom ersten zum letzten Nachuntersuchungszeitpunkt deutlich und signifikant ab, während bei den PS-Patienten von Anfang an die Quote berufstätiger Patienten sehr gering war und auf diesem niedrigen Niveau verblieb (Abbildung 15). Parallel dazu entwickelte sich der Anteil von frühberenteten Patienten (Abbildung 16).

Frühberentung im Längsschnitt

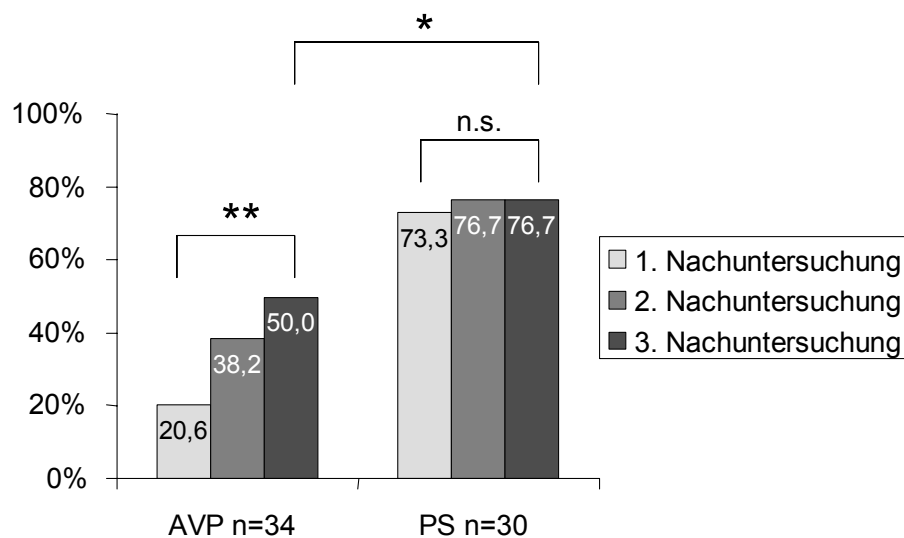


Abbildung 16. Anteil von Probanden, die zu den drei Nachbeobachtungszeitpunkten frühberentet waren. Berücksichtigt wurden nur Probanden mit Daten zu allen drei Messzeitpunkten, die bei der Erstmanifestation noch nicht 60 Jahre alt waren. Probanden, die im Verlaufe des Beobachtungszeitraums zunächst frühberentet wurden und später die Altersrente erreichten, wurden für die Zwecke dieser Auswertung weiter als frühberentet gezählt. Signifikante Zunahme zwischen erstem und drittem Messzeitpunkt im McNemar-Test in der Gruppe mit akuter vorübergehender Psychose. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, n.s. nicht signifikant.

Fazit: Bei Probanden mit akuter vorübergehender Psychose zeigt sich im Nachbeobachtungszeitraum eine signifikante Abnahme der Berufstätigkeit und parallel dazu eine Zunahme von Frühberentungen. Ein ähnlicher Effekt ist bei Patienten mit positiver Schizophrenie nicht zu beobachten, da hier schon früh im Krankheitsverlauf ein sehr hoher Berentungsgrad besteht (Deckeneffekt).

4.6.6 Partnerschaftsstatus im Längsschnitt

Eine Dauerbeziehung ist für die Zwecke der gegenwärtigen Untersuchung definiert als Ehe (nicht in Trennung lebend) oder langfristige (> 6 Monate) Partnerschaft mit Zusammenleben (vgl. S. 43). Der Anteil der Patienten, die sich in den beiden diagnostischen Gruppen zu den drei Nachuntersuchungszeitpunkten in einer Dauerbeziehung befanden, ist in Abbildung 17 dargestellt.

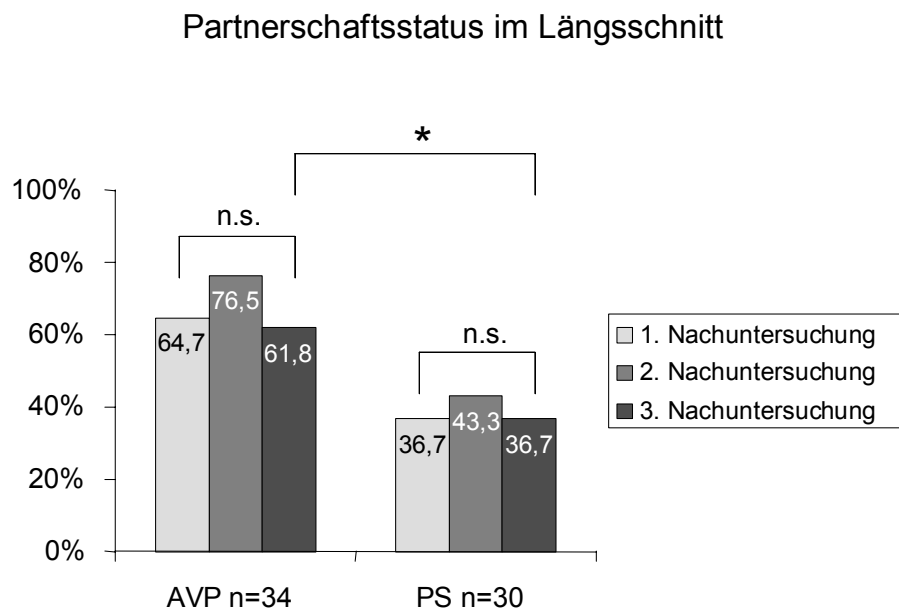


Abbildung 17. Anteil von Probanden, die zu den drei Nachbeobachtungszeitpunkten in einer Dauerbeziehung lebten. Berücksichtigt wurden nur Probanden mit Daten zu allen drei Messzeitpunkten. Keine signifikanten Unterschiede im McNemar-Test von der ersten zur letzten Nachuntersuchung. * $p < 0,05$, n.s. nicht signifikant.

Die Unterschiede zwischen AVP- und PS-Patienten waren zu allen Nachuntersuchungszeitpunkten signifikant, während ein zeitlicher Trend in keiner der Gruppen festzustellen war.

Fazit: Die Unterschiede in der Rate fester Partnerschaften zwischen Patienten mit akuten vorübergehenden Psychosen und Patienten mit positiver Schizophrenie haben sich im hier beobachteten Zeitraum nicht wesentlich verändert.

4.6.7 Die Behandlungsparameter im Längsschnitt

Als ein Parameter, der mit hoher Reliabilität und Objektivität erfasst werden kann, ist im Folgenden der Anteil von Patienten dargestellt, die zum jeweiligen Nachuntersuchungszeitpunkt unter laufender psychopharmakologischer Medikation standen, also mit einem Antipsychotikum, einem Antidepressivum oder einem Stimmungsstabilisator behandelt wurden. In Abbildung 18 ist der Anteil der medizierten Probanden dargestellt, aufgeschlüsselt nach diagnostischer Gruppe und Nachuntersuchungszeitpunkt.

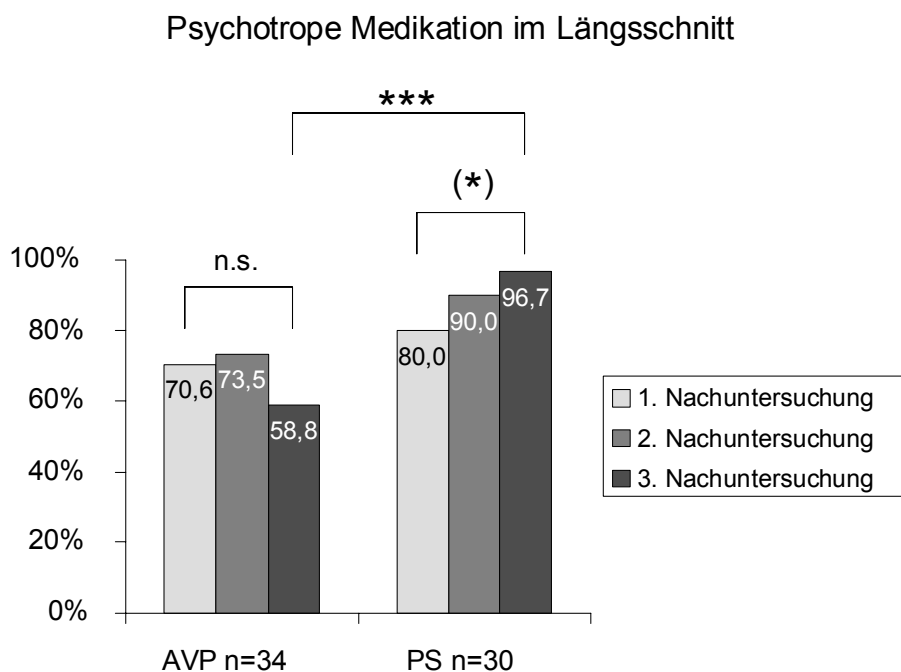


Abbildung 18. Anteil von Probanden, die zu den drei Nachbeobachtungszeitpunkten aktuell eine psychotrope Medikation (überwiegend Neuroleptika) einnahmen. Berücksichtigt wurden nur Probanden mit Daten zu allen drei Messzeitpunkten. Unterschied von der ersten zur letzten Nachuntersuchung im McNemar-Test für die Patienten mit positiver Schizophrenie nur im Trend signifikant. (*) $p < 0,10$, *** $p < 0,001$, n.s. nicht signifikant.

Es zeigt sich, dass der Anteil psychopharmakologisch behandelter AVP-Patienten im Beobachtungszeitraum leicht (nicht signifikant) abnahm, während der Anteil psychopharmakologisch behandelter PS-Patienten im Trend zunahm. Im Ergebnis führte diese sich öffnende Schere dazu, dass bei der 3. Nachuntersuchung zwischen beiden diagnostischen Gruppen eine signifikante Differenz bestand.

Fazit: Hinsichtlich der Medikation zeigt sich bei akuten vorübergehenden und schizophrenen Psychosen ein unterschiedlicher Trend. Während bei beiden Gruppen vom ersten zum zweiten Nachuntersuchungszeitpunkt der Anteil von Patienten mit psychiatrischer Medikation leicht anstieg, kam es im Langzeitverlauf bei den schizophrenen Patienten noch zu einer Zunahme, bei den Patienten mit akuten vorübergehenden Psychosen aber zu einer Abnahme.

4.6.8 Die Rezidivhäufigkeit im Längsschnitt

Häufigkeiten und Arten von Rezidiven im Nachbeobachtungszeitraum wurden bereits in den Abschnitten 4.2 und 4.3 detailliert dargestellt. Abbildung 19 zeigt zusammenfassend den Zeitverlauf der Häufigkeit von Rezidiven pro Jahr Nachbeobachtungszeit.

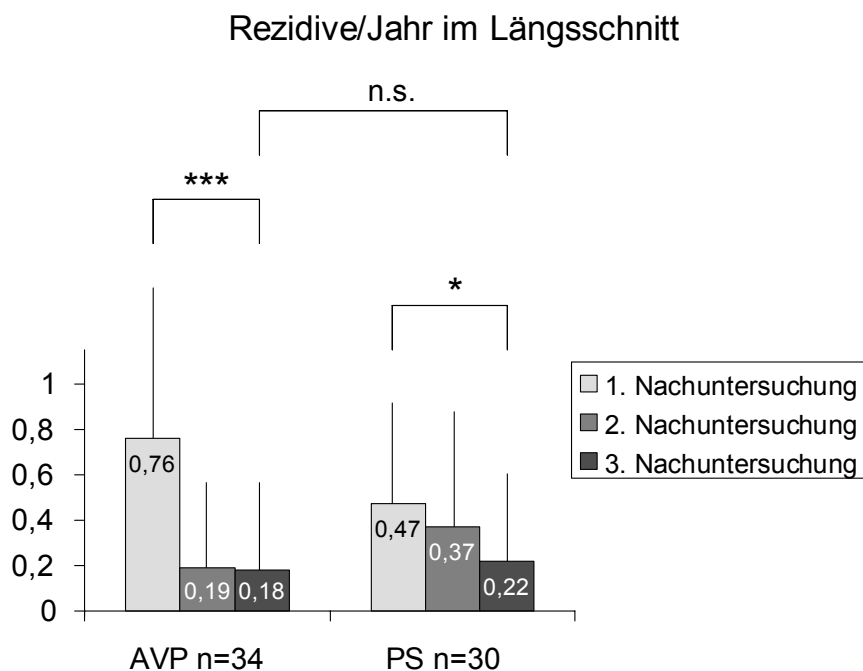


Abbildung 19. Häufigkeit von Rezidivepisoden pro Jahr im jeweils vorangehenden Nachuntersuchungsintervall. Berücksichtigt wurden nur Probanden mit Daten zu beiden Messzeitpunkten. Angegeben sind Mittelwerte und Standardabweichungen (dünne Balken). Signifikanz im Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben bzw. im Mann-Whitney-U-Test: * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$, n.s. nicht signifikant.

Das generelle Muster einer über die Zeit abnehmenden Rezidivhäufigkeit zeigt sich sowohl für akute vorübergehende Psychosen als auch für Patienten mit positiver Schizophrenie. Die Rezidivhäufigkeit unterscheidet sich zwischen beiden Gruppen nicht. Der numerisch vorhandene Unterschied in der Rezidivhäufigkeit während des ersten Nachbeobachtungsintervalls ist statistisch nicht signifikant.

Fazit: Beide Patientengruppen haben im Nachbeobachtungszeitraum zu einem hohen Prozentsatz (etwa 80%) weitere Episoden, meist schon früh im Verlauf. Über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum nimmt die Rezidivhäufigkeit ab. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen akuten vorübergehenden und schizophrenen Psychosen.

4.7 Die *interindividuelle* Variabilität des Verlaufs

4.7.1 Die Variabilität des Verlaufs – gibt es Patienten, die ohne Medikation stabil bleiben?

Eine strenge Definition eines günstigen Ausgangs fordert nicht nur ein gutes bis sehr gutes Funktionsniveau, sondern auch Rezidivfreiheit und Freiheit von einer prophylaktischen Medikation (siehe S. 49). In Abbildung 20 ist dargestellt, wie die Erfüllung dieser Kriterien in der gesamten Stichprobe verteilt ist.

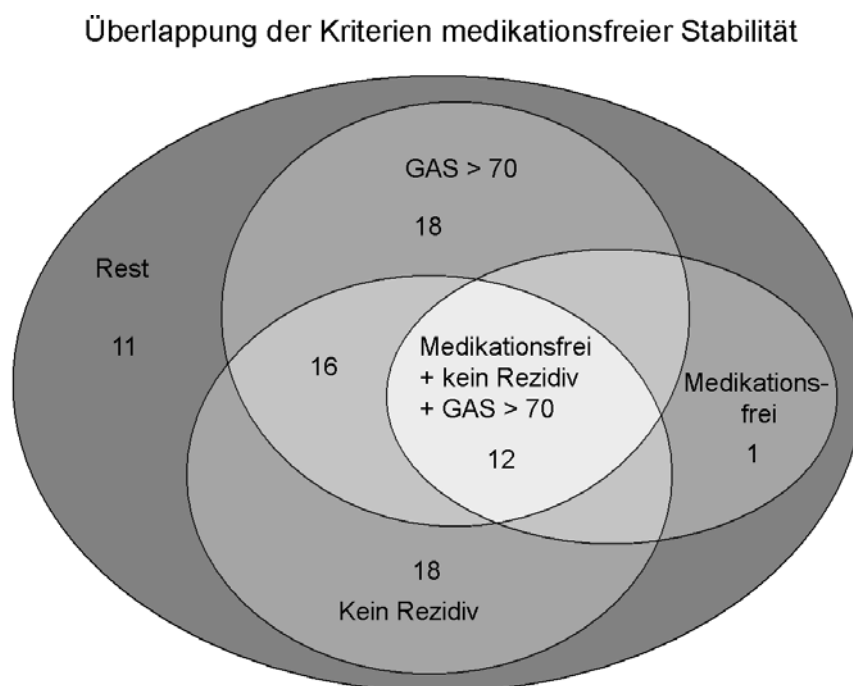


Abbildung 20. Überlappung der Kriterien für medikationsfreie Stabilität bei 77 nachuntersuchten Probanden mit akuter vorübergehender Psychose oder positiver Schizophrenie

Mit Hilfe der Konfigurationsfrequenzanalyse wurde überprüft, ob die Verteilung der Merkmale medikationsfreier Stabilität in der vorliegenden Stichprobe die Identifizierung einer entsprechenden Merkmalskombination als Typus stützt (zur Methode siehe S. 51). In einer Konfigurationsfrequenzanalyse, berechnet über die drei Variablen, stellte sich die Merkmalskombination aus allen drei Kriterien als signifikanter Typus heraus ($p < 0,001$). Keine der 5 übrigen möglichen Kombinationen zeigte eine Häufigkeit über der Zufallswahrscheinlichkeit. Die Ergebnisse der Konfigurationsfrequenzanalyse unterstützen daher die Kombination aller genannten Kriterien als umschriebenen Typus des Ausgangs. Tabelle 17 zeigt, wie diese Kriterien in den beiden diagnostischen Gruppen erfüllt werden.

Tabelle 17. Kriterien für medikationsfreie Stabilität bei 39 nachuntersuchten Probanden mit akuter vorübergehender Psychose und 38 nachuntersuchten Probanden mit positiver Schizophrenie.

	AVP n=39	PS n=38	Statistische Analyse ¹
	n (%)	n (%)	p
GAS > 70	32 (84,2)	17 (44,7)	< 0,001
Medikationsfrei seit mind. 2 Jahren	12 (30,8)	2 (5,3)	0,004
Ohne Rezidiv seit mind. 2 Jahren	24 (61,5)	22 (57,9)	0,744
Alle drei Kriterien erfüllt	12 (30,8)	0	< 0,001

¹ χ^2 -Test oder exakter Test nach Fisher

AVP-Patienten erweisen sich in allen drei Teilkriterien gegenüber den PS-Patienten im Vorteil, der Unterschied in der Rezidivhäufigkeit war allerdings minimal und statistisch nicht signifikant. Hinsichtlich der Kombination aus allen drei Kriterien, die wir als medikationsfreie Stabilität definiert haben, war der Unterschied zwischen akuten vorübergehenden Psychosen und positiver Schizophrenie am ausgeprägtesten: 30,8% der AVP-Patienten erfüllten dieses Kriterium, hingegen kein einziger PS-Patient.

Fazit: Es lässt sich eine Kerngruppe von Patienten identifizieren, die am Ende der Beobachtungszeit seit mindestens zwei Jahren medikationsfrei und ohne Rezidiv sind und ein gutes globales Funktionsniveau aufweisen. Diese Patientengruppe macht 30,8% der Patienten mit akuten vorübergehenden Psychosen aus. In der Gruppe von Patienten mit positiver Schizophrenie erfüllte kein Patient diese Kriterien.

4.7.2 Die Variabilität des Verlaufs – akute vorübergehende Psychosen mit ungünstigem Ausgang

Hinter dem im Gruppenmittel günstigen Ausgang der Patienten mit akuten vorübergehenden Psychosen verbergen sich im Einzelnen unterschiedliche Verläufe, so wie auch die Patienten der PS-Gruppe keinen einheitlichen Ausgang aufweisen. Ein ungünstiger Ausgang ist in beiden Gruppen möglich. In der Literatur existieren allerdings unterschiedliche Definitionen eines ungünstigen Ausgangs (Ruggeri et al. 2004). Wir haben deswegen drei Kriterien eines ungünstigen Ausgangs definiert, die jeweils einer erheblichen Einschränkung hinsichtlich der Symptomatik, des allgemeinen Funktionsniveaus und der Lebensführung entsprechen (siehe S. 49). Abbildung 21 zeigt, wie diese Kriterien in den beiden diagnostischen Gruppen erfüllt werden.

Überlappung der Kriterien eines ungünstigen Ausgangs

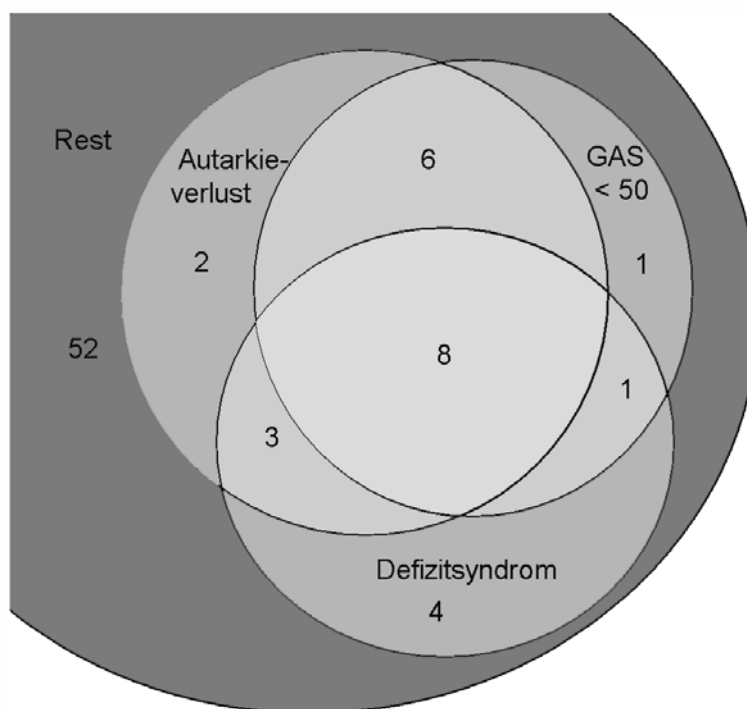


Abbildung 21. Überlappung der Kriterien für einen ungünstigen Ausgang bei 77 nachuntersuchten Probanden mit akuter vorübergehender Psychose oder positiver Schizophrenie. Defizitsyndrom hier definiert als Erfüllung der Kriterien für eine negative Form der Schizophrenie (F20.5 der ICD-10).

Abbildung 21 ist zu entnehmen, dass die Kriterien eines ungünstigen Ausgangs zwar deutlich überlappen, aber nur 8 von 25 Patienten alle drei Kriterien erfüllen. Eine Konfigurationsfrequenzanalyse für alle 6 möglichen Kombinationen der Kriterien ergab jeweils eine signifikant erhöhte Frequenz sowohl für die Kombination aller Kriterien als auch für die Konstellationen, in denen mindestens eines der Kriterien erfüllt war. Die Ergebnisse der Konfigurationsfrequenzanalyse unterstützen daher die Annahme eines ungünstigen Ausgangs, wenn mindestens eines der Kriterien erfüllt wird. Auch ein extrem ungünstiger Ausgang mit Erfüllung aller drei Kriterien ist als Typus herausgehoben. Tabelle 18 zeigt die Verteilung der entsprechenden Kriterien in der Gesamtgruppe.

Tabelle 18. Kriterien für einen ungünstigen Ausgang bei 39 nachuntersuchten Probanden mit akuter vorübergehender Psychose und 38 nachuntersuchten Probanden mit positiver Schizophrenie.

	AVP n=39	PS n=38	Statistische Analyse ¹
	n (%)	n (%)	p
Defizitsyndrom (ICD-10 F20.5)	5 (12,8)	11 (28,9)	0,081
GAS <= 50	2 (5,1)	14 (36,8)	0,001
Autarkieverlust	4 (10,3)	15 (39,5)	0,003
Eines der drei Kriterien	7 (17,9)	18 (47,4)	0,006
Alle drei Kriterien	1 (2,4)	7 (16,7)	0,057

¹ χ^2 -Test oder exakter Test nach Fisher

Ein ungünstiger Ausgang erwies sich damit bei AVP-Patienten hochsignifikant seltener als bei PS-Patienten (Odds Ratio 0,24). Der Gruppenunterschied war hinsichtlich der Autarkie und des globalen Funktionsniveaus hochsignifikant, hinsichtlich der Negativsymptomatik nur im Trend signifikant. Ein ungünstiger Ausgang war jedoch nicht auf Patienten mit Schizophrenie beschränkt, sondern fand sich auch bei 17,9% der Patienten mit akuten vorübergehenden Psychosen. Ein extrem ungünstiger Ausgang mit Erfüllung aller drei Kriterien fand sich nur bei wenigen Patienten, fast alle gehörten der schizophrenen Kontrollgruppe an.

Fazit: Die Kriterien eines ungünstigen Ausgangs hinsichtlich Symptomatik, globalem Funktionsniveau und Autarkieverlust zeigen eine starke Überlappung. Ein ungünstiger Ausgang ist zwar bei Patienten mit positiver Schizophrenie häufiger, zeigt sich im Langzeitverlauf aber auch bei 17,9% der Patienten mit akuten vorübergehenden Psychosen.

4.8 Prädiktoren des Ausgangs

Bei den nun folgenden Auswertungen, die Einflussfaktoren auf den Ausgang (Prädiktoren) berichten, wurde eine nach spezifischen Kenngrößen des Ausgangs und nach diagnostischen Gruppen differenzierte Darstellung gewählt. Diese Darstellungsweise soll mögliche Unterschiede zwischen AVP- und PS-Patienten und zwischen unterschiedlichen Aspekten des Ausgangs transparent machen. Um den Vergleich der Ausprägung möglicher Zusammenhänge zu erleichtern, sind durchweg Korrelationen angegeben; im Falle stetiger Prädiktorvariablen als Pearson-Korrelationskoeffizient, im Falle dichotomer Prädiktorvariablen als punktbiseriale Korrelationen. Für Kombinationen dichotomer Variablen wurde der phi-Koeffizient angegeben (siehe S. 51). Der Algorithmus zur Bestimmung der präorbiden Anpassung ist in Abschnitt 3.3.3 dargestellt. Höhere Werte entsprechen besserer präorbider Anpassung. Positive Familienanamnese bedeutet psychotische, schizoaffektive oder affektive Erkrankung bei mindestens einem Angehörigen ersten Grades. Die Definitionen eines abrupten Beginns und eines schweren belastenden Ereignisses folgen den ICD-10-Forschungskriterien (siehe S. 5). Die Erhebung der Symptome und Rezidive ist im Methodenteil dargestellt (Abschnitt 3.3). Es werden jeweils zunächst die bivariaten Zusammenhänge dargestellt. Im Anschluss wird mit Hilfe linearer bzw. logistischer Regressionsmodelle überprüft, inwieweit die identifizierten Prädiktoren auch bei Kontrolle für die übrigen Prädiktoren zur Aufklärung beitragen.

4.8.1 Prädiktoren des globalen Funktionsniveaus

In Tabelle 19 sind zunächst für die Gruppe der akuten vorübergehenden Psychosen die Prädiktoren des globalen Funktionsniveaus als zusammenfassendem Maß des Ausgangs aufgeführt. Angegeben sind bivariate Zusammenhänge zwischen potentieller Prädiktorvariable und abhängiger Variable.

Tabelle 19. Prädiktoren des globalen Funktionsniveaus (GAS) beim letzten Nachuntersuchungszeitpunkt für die Patienten mit akuten vorübergehenden Psychosen (n = 39)

Merkmal	r ¹	p
Männliches Geschlecht	-0,346	0,031
Prämorbidie Anpassung	0,447	0,004
Positive Familienanamnese	-0,081	0,622
Indexepisode ist erste Episode	-0,168	0,307
Alter bei Erstmanifestation	0,100	0,544
Abrupter Beginn	0,193	0,238
Belastendes Lebensereignis (6 Monate)	-0,107	0,519
Schweres belastendes Ereignis (2 Wochen)	0,051	0,758
Akute polymorphe psychotische Störung (F23.0/F23.1)	0,280	0,084
Akute schizophreniforme Störung (F23.2)	-0,373	0,019
Dauer der psychotischen Symptomatik in Tagen	-0,112	0,498
Erkrankungsdauer (Erstmanifestation bis letzte Nachuntersuchung)	0,027	0,868
Anzahl von Episoden im Nachbeobachtungszeitraum	-0,287	0,076
Jährliche Episodenfrequenz im Nachbeobachtungszeitraum	-0,249	0,126
Schizophrene Episode im Nachbeobachtungszeitraum	-0,734	0,000
Schizoaffektive Episode im Nachbeobachtungszeitraum	-0,183	0,264
Affektive Episode im Nachbeobachtungszeitraum	0,040	0,810

¹ Angegeben sind der Korrelationskoeffizient nach Pearson bzw. punktbiseriale Korrelationen der Prädiktorvariable mit dem GAS-Wert. Positive Korrelationen entsprechen einem günstigeren Ausgang bei Vorhandensein bzw. stärkerer Ausprägung des Prädiktormerkmals.

Bei der Interpretation der Tabellen ist die unterschiedliche zeitliche Nähe der Prädiktorvariablen zum Nachuntersuchungszeitpunkt zu berücksichtigen. Während Variablen wie Geschlecht und Familienanamnese echte prämorbidie Variablen darstellen (erster Block der Tabelle), beziehen sich die Variablen des Verlaufs auf den Zeitraum zwischen Indexepisode und Nachuntersuchungspunkt (zweiter Block der Tabelle). Im ersten Block der Tabelle zeigten sich bivariat weibliches Geschlecht und gute prämorbidie Anpassung als Prädiktoren eines hohen globalen Funktionsniveaus, beides in der allgemeinen Literatur häufig berichtete Einflussfaktoren. Zusätzlich war die Indexdiagnose einer akuten schizophreniformen Störung (F23.2) Prädiktor eines niedrigen globalen Funktionsniveaus. Von den Variablen des 2. Blocks prädizierte das Auftreten einer schizophrenen Episode im Nachbeobachtungszeitraum bivariat ein niedriges globales Funktionsniveau.

Um zu überprüfen, welche der Prädiktorvariablen auch bei Kontrolle für die übrigen Einflussvariablen einen signifikanten Zusammenhang mit der Zielvariablen aufweisen, führten wir in einem zweiten Schritt multivariate Analysen durch. Zunächst wurde ein lineares Regressionsmodell berechnet, das als unabhängige Variable den GAS-Wert beinhaltete und als abhängige Variable nur die Prädiktoren

des ersten Blocks berücksichtigte, also diejenigen Variablen, die bis zur Indexepisode erhoben wurden. Dabei erwies sich eine bessere prämorbid Anpassung als Prädiktor eines hohen GAS-Wertes, d.h. eines hohen globalen Funktionsniveaus ($\beta = 0,393$, $p = 0,009$), während die Indexdiagnose einer akuten schizophreniformen Psychose (F23.2) ein niedriges globales Funktionsniveau prädizierte ($\beta = -0,303$, $p = 0,041$; korrigiertes r^2 des Modells $0,249$, $p = 0,002$).

Wurden auch die Verlaufparameter des zweiten Blocks berücksichtigt, ergab sich ein komplexeres Modell, bei dem sowohl weiterhin die prämorbid Anpassung ($\beta = 0,381$, $p = 0,001$), als auch eine geringere Häufigkeit von Episoden im Nachbeobachtungszeitraum ($\beta = -0,268$, $p = 0,018$), als auch die Abwesenheit einer schizophrenen Episode im Nachbeobachtungszeitraum ($\beta = -0,575$, $p < 0,001$) signifikante Prädiktoren eines hohen globalen Funktionsniveaus waren (korrigiertes r^2 des Modells $0,641$, $p < 0,001$). Der Beitrag einer schizophrenen Episode im Nachbeobachtungszeitraum war quantitativ am bedeutsamsten.

Tabelle 20 zeigt für die Patienten mit positiver Schizophrenie die bivariaten Zusammenhänge zwischen potentiellen Prädiktorvariablen und globalem Funktionsniveau als abhängiger Variable.

Tabelle 20. Prädiktoren des globalen Funktionsniveaus (GAS) beim letzten Nachuntersuchungszeitpunkt für die Patienten mit positiver Schizophrenie (n = 38)

Merkmal	r^1	p
Männliches Geschlecht	-0,314	0,055
Prämorbid Anpassung	0,429	0,007
Positive Familienanamnese	-0,295	0,072
Indexepisode ist erste Episode	0,217	0,190
Alter bei Erstmanifestation	0,105	0,532
Abrupter Beginn	-0,074	0,659
Belastendes Lebensereignis (6 Monate)	0,381	0,018
Dauer der psychotischen Symptomatik in Tagen	-0,102	0,542
Erkrankungsdauer (Erstmanifestation bis letzte Nachuntersuchung)	-0,073	0,665
Anzahl von Episoden im Nachbeobachtungszeitraum	-0,425	0,008
Jährliche Episodenfrequenz im Nachbeobachtungszeitraum	-0,406	0,011
Schizophrene Episode im Nachbeobachtungszeitraum	-0,433	0,007
Schizoaffektive Episode im Nachbeobachtungszeitraum	0,197	0,235
Affektive Episode im Nachbeobachtungszeitraum	-0,016	0,924

¹ Angegeben sind der Korrelationskoeffizient nach Pearson bzw. punktbiseriale Korrelationen der Prädiktorvariable mit dem GAS-Wert. Positive Korrelationen entsprechen einem günstigeren Ausgang bei Vorhandensein bzw. stärkerer Ausprägung des Prädiktormerkmals.

Der Zusammenhang zwischen weiblichem Geschlecht und hohem globalem Funktionsniveau war bei den Patienten mit Schizophrenie somit etwas schwächer und nur noch marginal signifikant, die prädiktive Bedeutung der prämorbidem Anpassung aber ebenfalls hoch. Der Nachweis eines belastenden Lebensereignisses vor der Indexepisode prädierte ein hohes globales Funktionsniveau. Von den Variablen des zweiten Blocks war eine hohe Episodenanzahl im Nachbeobachtungszeitraum (sowohl absolut als auch als jährliche Rezidivrate) mit einem niedrigen globalem Funktionsniveau assoziiert, ebenso das Auftreten einer schizophrenen Episode im Nachbeobachtungszeitraum.

Auch hier wurden in einem zweiten Schritt multivariate Analysen durchgeführt, um zu überprüfen, welche der Prädiktorvariablen auch bei Kontrolle für die übrigen Einflussvariablen einen signifikanten Zusammenhang mit der Zielvariablen aufweisen. In einem linearen Regressionsmodell für die PS-Gruppe mit dem GAS-Wert als unabhängige Variable und den Einflussvariablen des ersten Blocks erwiesen sich sowohl eine gute prämorbidem Anpassung ($\beta = 0,463$, $p = 0,002$) als auch das Vorhandensein eines belastenden Lebensereignisses vor der Indexepisode ($\beta = 0,419$, $p = 0,004$) als Prädiktoren eines hohen globalen Funktionsniveaus (korrigiertes r^2 des Modells 0,321, $p < 0,001$). Wurden auch die Verlaufparameter des zweiten Blocks berücksichtigt, ergab sich keine signifikante Verbesserung des Modells.

Fazit: Weibliches Geschlecht und gute prämorbidem Anpassung sind die wichtigsten Prädiktoren eines günstigen Ausgangs hinsichtlich des globalen Funktionsniveaus. Dies gilt sowohl bei akuten vorübergehenden Psychosen wie auch bei schizophrenen Psychosen, allerdings ist der Einfluss des Geschlechts auf den Ausgang schizophrener Psychosen nur marginal signifikant. Auch bleibt im linearen Regressionsmodell nur der Einfluss der prämorbidem Anpassung signifikant, zusätzlich ein protektiver Einfluss eines belastenden Lebensereignisses vor der Indexepisode. Bei akuten vorübergehenden Störungen prädiziert der Subtyp einer akuten schizophreniformen Störung (F23.2) einen ungünstigeren Ausgang, allerdings nur in den bivariaten Analysen. Das Auftreten einer schizophrenen Episode im Nachbeobachtungszeitraum ist bei akuten vorübergehenden Psychosen mit einem ungünstigen Ausgang korreliert, in deutlich geringerem Umfang auch die Häufigkeit von Rezidiven überhaupt. Ein bei schizophrenen Psychosen in den bivariaten Analysen deutlicher Zusammenhang zwischen der Häufigkeit von Rezidivepisoden im Nachbeobachtungszeitraum mit einem ungünstigen Ausgang verschwindet bei Kontrolle für andere Prädiktorvariablen.

4.8.2 Prädiktoren medikationsfreier Stabilität bei akuten vorübergehenden Psychosen

Da es von besonderer praktischer Relevanz ist, die Subgruppe von AVP-Patienten frühzeitig zu identifizieren, die langfristig auch ohne Medikation stabil bleiben, wurde die Prädiktoranalyse für dieses Zielkriterium wiederholt. Wegen des dichotomen Charakters des Zielkriteriums wird der Zusammenhang mit dichotomen Prädiktorvariablen als phi-Quotient angegeben. Tabelle 21 zeigt die bivariaten Zusammenhänge für die Gruppe der akuten vorübergehenden Psychosen. Eine entsprechende Analyse ist für die PS-Gruppe nicht durchführbar, da kein PS-Patient das Kriterium medikationsfreier Stabilität erfüllte.

Tabelle 21. Prädiktoren medikationsfreier Stabilität in der Gruppe akuter vorübergehender psychotischer Störungen

Merkmal	r ²	p
Männliches Geschlecht	0,030	0,849
Prämorbidie Anpassung	-0,025	0,880
Positive Familienanamnese	-0,130	0,416
Indexepisode ist erste Episode	0,205	0,200
Alter bei Erstmanifestation	-0,150	0,362
Abrupter Beginn	0,235	0,143
Belastendes Lebensereignis (6 Monate)	-0,171	0,284
Schweres belastendes Ereignis (2 Wochen)	0,141	0,379
Akute polymorphe psychotische Störung (F23.0/F23.1)	0,000	1,000
Akute schizophreniforme Störung (F23.2)	-0,171	0,286
Dauer der psychotischen Symptomatik in Tagen	-0,028	0,867
Erkrankungsdauer (Erstmanifestation bis letzte Nachuntersuchung)	-0,227	0,165
Anzahl von Episoden im Nachbeobachtungszeitraum	-0,382	0,017
Jährliche Episodenfrequenz im Nachbeobachtungszeitraum	-0,357	0,026
Schizophrene Episode im Nachbeobachtungszeitraum	-0,256	0,110
Schizoaffektive Episode im Nachbeobachtungszeitraum	-0,256	0,110
Affektive Episode im Nachbeobachtungszeitraum	-0,083	0,603

¹ Angegeben sind punktbiseriale Korrelationen der Prädiktorvariable mit dem Kriterium medikationsfreier Stabilität (kodiert als 0 oder 1) bzw. der phi-Koeffizient. Positive Korrelationen entsprechen einer höheren Wahrscheinlichkeit medikationsfreier Stabilität bei Vorhandensein bzw. stärkerer Ausprägung des Prädiktormerkmals.

Keine der potentiellen Prädiktorvariablen des ersten Blocks zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit der unabhängigen Variablen „Medikationsfreie Stabilität bei der letzten Nachuntersuchung“. Im zweiten Block erwies sich eine geringe Anzahl von Episoden im Nachbeobachtungszeitraum (sowohl absolut als auch als jährliche Episodenfrequenz) als prädiktiv für medikationsfreie Stabilität. Ein

logistisches Regressionsmodell, das sowohl die Parameter des 1. Blocks als auch die Verlaufparameter berücksichtigte, ergab die Anzahl der Episoden während des Nachbeobachtungszeitraums als einzigen Prädiktor ($\text{Exp B} = 0,488$, $p = 0,031$; $r^2 = 0,232$, $p = 0,008$).

Fazit: Obwohl es eine kleine Untergruppe von Patienten mit akuten vorübergehenden psychotischen Störungen gibt, die einen exzellenten Langzeitverlauf nimmt und nach Jahren ohne Medikation stabil bleibt, gibt es keine Möglichkeit, die Zugehörigkeit zu dieser Gruppe schon zum Zeitpunkt der Indexepisode vorherzusagen. Nicht überraschend zeichnet sich diese Gruppe aber durch eine geringere Episodenhäufigkeit im Nachbeobachtungszeitraum aus.

4.8.3 Prädiktoren eines ungünstigen Ausgangs

Die Prädiktion, welche Patientengruppe von einem besonders ungünstigen Ausgang betroffen ist (zur Definition des ungünstigen Ausgangs siehe Abschnitt 4.7.2), ist aus theoretischen und therapeutischen Gründen von Interesse. In theoretischer Hinsicht kann die Identifikation von Einflussfaktoren eines ungünstigen Ausgangs Hinweise auf die Pathogenese eines solchen Ausgangs bieten. In therapeutischer Hinsicht könnte die frühzeitige Identifikation von Risikopatienten helfen, intensiviertere therapeutische Maßnahmen auf die Verhinderung eines ungünstigen Ausgangs zu richten. Die Prädiktoren eines ungünstigen Ausgangs für AVP-Patienten sind in Tabelle 22 dargestellt.

Tabelle 22. Prädiktoren eines ungünstigen Ausgangs in der Gruppe akuter vorübergehender psychotischer Störungen (n = 39)

Merkmal	r ²	p
Männliches Geschlecht	0,537	0,001
Prämorbide Anpassung	-0,365	0,022
Positive Familienanamnese	-0,014	0,929
Indexepisode ist erste Episode	0,189	0,239
Alter bei Erstmanifestation	-0,050	0,764
Abrupter Beginn	-0,118	0,460
Belastendes Lebensereignis (6 Monate)	-0,031	0,847
Schweres belastendes Ereignis (2 Wochen)	0,062	0,689
Akute polymorphe psychotische Störung (F23.0/F23.1)	-0,094	0,555
Akute schizophreniforme Störung (F23.2)	0,152	0,342
Dauer der psychotischen Symptomatik in Tagen	-0,059	0,722
Erkrankungsdauer (Erstmanifestation bis letzte Nachuntersuchung)	-0,040	0,807
Anzahl von Episoden im Nachbeobachtungszeitraum	-0,032	0,846
Jährliche Episodenfrequenz im Nachbeobachtungszeitraum	-0,076	0,645
Schizophrene Episode im Nachbeobachtungszeitraum	0,420	0,009
Schizoaffektive Episode im Nachbeobachtungszeitraum	0,020	0,898
Affektive Episode im Nachbeobachtungszeitraum	-0,022	0,889

¹ Angegeben sind punktbiseriale Korrelationen der Prädiktorvariable mit dem Kriterium eines ungünstigen Ausgangs (kodiert als 0 oder 1) bzw. der phi-Koeffizient. Positive Korrelationen entsprechen einer höheren Wahrscheinlichkeit eines ungünstigen Ausgangs bei Vorhandensein bzw. stärkerer Ausprägung des Prädiktormerkmals.

Bivariat erwiesen sich die gleichen Variablen als prädiktiv, die auch das dimensional erfasste globale Funktionsniveau bestimmten: männliches Geschlecht, schlechtere prämorbidere Anpassung und das Auftreten einer schizophrenen Episode im Nachbeobachtungszeitraum.

Multivariat erwies sich in einem logistischen Regressionsmodell für die AVP-Gruppe mit der Variable „ungünstiger Ausgang“ als abhängiger Variable und den Einflussvariablen des ersten Blocks lediglich männliches Geschlecht (Exp B = 17,495, $p = 0,004$) als Prädiktor eines ungünstigen Ausgangs (r^2 des Modells 0,359, $p = 0,002$). Wurden auch die Verlaufsparameter des zweiten Blocks berücksichtigt, ergab sich ein Modell, in dem weiterhin männliches Geschlecht (Exp B = 24,215, $p = 0,009$) und zusätzlich das Auftreten einer schizophrenen Episode im Verlauf (Exp B = 18,065, $p = 0,042$; $r^2 = 0,508$, $p < 0,001$) einen ungünstigen Ausgang vorhersagten.

Tabelle 23 zeigt für die Patienten mit positiver Schizophrenie die bivariaten Zusammenhänge zwischen potentieller Prädiktorvariable und kategorial ungünstigem Ausgang als abhängiger Variable.

Tabelle 23. Prädiktoren eines ungünstigen Ausgangs in der Gruppe mit positiver Schizophrenie (n = 38)

Merkmal	r^2	p
Männliches Geschlecht	0,215	0,184
Prämorbide Anpassung	-0,380	0,019
Positive Familienanamnese	0,365	0,024
Indexepisode ist erste Episode	-0,178	0,272
Alter bei Erstmanifestation	-0,051	0,762
Abrupter Beginn	0,254	0,117
Belastendes Lebensereignis (6 Monate)	-0,405	0,013
Dauer der psychotischen Symptomatik in Tagen	0,027	0,871
Erkrankungsdauer (Erstmanifestation bis letzte Nachuntersuchung)	0,093	0,577
Anzahl von Episoden im Nachbeobachtungszeitraum	0,344	0,034
Jährliche Episodenfrequenz im Nachbeobachtungszeitraum	0,340	0,037
Schizophrene Episode im Nachbeobachtungszeitraum	0,304	0,061
Schizoaffektive Episode im Nachbeobachtungszeitraum	-0,224	0,168
Affektive Episode im Nachbeobachtungszeitraum	0,012	0,939

¹ Angegeben sind punktbiseriale Korrelationen der Prädiktorvariable mit dem Kriterium eines ungünstigen Ausgangs (kodiert als 0 oder 1) bzw. der phi-Koeffizient. Positive Korrelationen entsprechen einer höheren Wahrscheinlichkeit eines ungünstigen Ausgangs bei Vorhandensein bzw. stärkerer Ausprägung des Prädiktormerkmals.

Diejenigen Variablen, die in der Gruppe schizophrener Patienten Zusammenhänge mit dem dimensional erfassten globalen Funktionsniveau zeigen, sind auch Prädiktoren eines kategorial ungünstigen Ausgangs. Allerdings tritt der Einfluss des Geschlechts weiter in den Hintergrund, während jetzt eine positive Familienanamnese für psychotische oder affektive Erkrankungen einen ungünstigen Ausgang prädiziert.

Bei der multivariaten Analyse erwies sich in einem logistischen Regressionsmodell für die PS-Gruppe mit der Variable „ungünstiger Ausgang“ als abhängiger Variable und den Einflussvariablen des ersten Blocks eine schlechte prämorbidie Anpassung als Prädiktor eines ungünstigen Ausgangs (Exp B = 0,348, $p = 0,013$), während das Vorhandensein eines belastenden Lebensereignisses protektiv war (Exp B = 0,042, $p = 0,016$; r^2 des Modells 0,438, $p = 0,001$). Die Berücksichtigung auch der Verlaufsparameter des zweiten Blocks erbrachte keine Verbesserung des Modells, so dass es bei dem ursprünglichen Modell verblieb.

Fazit: Wenn man einen ungünstigen Ausgang als Entwicklung eines Defizitsyndroms (F20.5), eines schlechten globalen Funktionsniveaus oder Verlust von Autarkie definiert, gibt es wichtige Prädiktoren, insbesondere eine schlechte prämorbidie Anpassung und männliches Geschlecht. Diese Prädiktoren sind akuten vorübergehenden und schizophrenen Psychosen gemeinsam, wobei bei akuten vorübergehenden Psychosen das männliche Geschlecht und bei schizophrenen Psychosen die prämorbidie Anpassung eine größere Rolle spielt. Bei akuten vorübergehenden Psychosen prädiziert weiterhin das Auftreten einer schizophrenen Episode im Verlauf einen ungünstigen Ausgang, während bei schizophrenen Psychosen ein belastendes Lebensereignis vor der Indexepisode protektive Wirkung hat. Bemerkenswerterweise tragen bei schizophrenen Psychosen Merkmale des späteren Verlaufs kaum zur Prädiktion eines ungünstigen Ausgangs bei, wenn man für die übrigen Variablen kontrolliert.

4.8.4 Prädiktoren der Frühberentung

Die Frühberentung ist ein sozialmedizinisch höchst bedeutsamer Aspekt des Ausgangs, der jedoch als „administrative“ Variable zahlreichen außerhalb des Krankheitsprozesses angesiedelten Einflussfaktoren unterworfen ist. Es kann nicht davon ausgegangen werden, dass das Ereignis der Frühberentung von den gleichen Faktoren beeinflusst wird wie Symptom- oder Krankheitsparameter. Daher wurde auch für das Zielkriterium der Frühberentung eine getrennte Prädiktoranalyse vorgenommen, deren Ergebnisse Tabelle 24 und Tabelle 25 zu entnehmen sind. Für diese Analysen wurden lediglich die Patienten berücksichtigt, die ihre Erstmanifestation vor dem 60. Lebensjahr hatten.

Tabelle 24. Prädiktoren der Frühberentung bei Patienten mit akuten vorübergehenden Psychosen (nur Patienten mit Erstmanifestation vor dem 60. Lebensjahr, n = 38)

Merkmal	r ²	p
Männliches Geschlecht	0,091	0,573
Prämorbide Anpassung	-0,117	0,485
Positive Familienanamnese	0,312	0,055
Indexepisode ist erste Episode	0,000	1,000
Alter bei Erstmanifestation	0,219	0,186
Abrupter Beginn	-0,163	0,299
Belastendes Lebensereignis (6 Monate)	-0,161	0,321
Schweres belastendes Lebensereignis (2 Wochen)	0,018	0,911
Akute polymorphe psychotische Störung (F23.0/F23.1)	-0,036	0,825
Akute schizophreniforme Störung (F23.2)	0,151	0,351
Dauer der psychotischen Symptomatik in Tagen	-0,030	0,859
Erkrankungsdauer (Erstmanifestation bis letzte Nachuntersuchung)	0,059	0,723
Anzahl von Episoden im Nachbeobachtungszeitraum	0,276	0,093
Jährliche Episodenfrequenz im Nachbeobachtungszeitraum	0,286	0,081
Schizophrene Episode im Nachbeobachtungszeitraum	0,098	0,544
Schizoaffektive Episode im Nachbeobachtungszeitraum	0,254	0,117
Affektive Episode im Nachbeobachtungszeitraum	0,376	0,020

¹ Angegeben sind punktbiseriale Korrelationen der Prädiktorvariable mit dem Kriterium der Frühberentung (kodiert als 0 oder 1) bzw. der phi-Koeffizient. Positive Korrelationen entsprechen einer höheren Wahrscheinlichkeit einer Frühberentung bei Vorhandensein bzw. stärkerer Ausprägung des Prädiktormerkmals.

Bemerkenswerterweise fand sich in den bivariaten Analysen lediglich ein positiver Zusammenhang zwischen einer affektiven Episode im Nachbeobachtungszeitraum und einer Frühberentung. Ein

ebenfalls positiver Zusammenhang zwischen einer Familienanamnese für psychotische oder affektive Störungen und späterer Berentung war nur marginal signifikant.

Multivariat ergab sich in einem logistischen Regressionsmodell für die AVP-Gruppe mit der unabhängigen Variable „Frühberentung“ und den Einflussvariablen des ersten Blocks kein signifikanter Prädiktor. Wurden auch die Verlaufsparemeter des zweiten Blocks berücksichtigt, ergab sich ein Modell, in dem nur das Auftreten einer affektiven Episode im Verlauf als Prädiktorvariable verblieb (Exp B = 5,667, $p = 0,027$; r^2 des Modells 0,181, $p = 0,019$).

Tabelle 25 zeigt die entsprechenden bivariaten Analysen für Patienten mit schizophrenen Psychosen.

Tabelle 25. Prädiktoren der Frühberentung bei Patienten mit positiver Schizophrenie (nur Patienten mit Erstmanifestation vor dem 60. Lebensjahr, $n = 36$)

Merkmal	r^1	p
Männliches Geschlecht	-0,072	0,667
Prämorbidie Anpassung	-0,116	0,501
Positive Familienanamnese	0,305	0,068
Indexepisode ist erste Episode	-0,308	0,064
Alter bei Erstmanifestation	-0,161	0,350
Abrupter Beginn	-0,110	0,511
Belastendes Lebensereignis (6 Monate)	-0,358	0,032
Dauer der psychotischen Symptomatik in Tagen	0,077	0,657
Erkrankungsdauer (Erstmanifestation bis letzte Nachuntersuchung)	0,455	0,005
Anzahl von Episoden im Nachbeobachtungszeitraum	0,237	0,164
Jährliche Episodenfrequenz im Nachbeobachtungszeitraum	0,230	0,177
Schizophrene Episode im Nachbeobachtungszeitraum	0,127	0,446
Schizoaffektive Episode im Nachbeobachtungszeitraum	0,150	0,367
Affektive Episode im Nachbeobachtungszeitraum	0,150	0,367

¹ Angegeben sind punktbiseriale Korrelationen der Prädiktorvariable mit dem Kriterium der Frühberentung (kodiert als 0 oder 1) bzw. der phi-Koeffizient. Positive Korrelationen entsprechen einer höheren Wahrscheinlichkeit einer Frühberentung bei Vorhandensein bzw. stärkerer Ausprägung des Prädiktormerkmals.

Bivariat erwies sich bei Patienten mit positiver Schizophrenie das Vorhandensein eines belastenden Lebensereignisses vor der Indexepisode als protektiver Faktor im Hinblick auf eine spätere Berentung. Von den Verlaufsparemetern erhöhte eine längere Erkrankungsdauer die Wahrscheinlichkeit einer Frühberentung deutlich.

Die multivariate Analyse bestätigte dieses Bild. In einem logistischen Regressionsmodell mit der abhängigen Variable „Frühberentung“ und den Einflussvariablen des ersten Blocks als unabhängige Variablen erwies sich bei den PS-Patienten nur das Vorhandensein eines belastenden Lebensereignisses vor der Indexepisode als protektiver Faktor hinsichtlich einer Frühberentung (Exp B = 0,182, p = 0,041; r^2 des Modells 0,162, p = 0,038). Wurden auch die Verlaufparameter des zweiten Blocks berücksichtigt, ergab sich ein Modell, in dem die Erkrankungsdauer (Exp B = 1,295, p = 0,025) und das Nichtvorhandensein eines belastenden Lebensereignisses (Exp B = 0,120, p = 0,050) als Prädiktoren einer Frühberentung verblieben (r^2 des Modells 0,466, p = 0,001).

Fazit: Die Frühberentung ist ein häufiges Ereignis im Verlaufe schizophrener, aber auch akuter vorübergehender psychotischer Störungen. Ihre Prädiktoren unterscheiden sich von denen des globalen Funktionsniveaus. Bei akuten vorübergehenden Psychosen ist eine Frühberentung schwach mit einer positiven Familienanamnese für psychotische Erkrankungen, deutlicher aber mit dem Auftreten einer affektiven Episode im Verlauf assoziiert. Bei schizophrenen Psychosen ist letztlich die Erkrankungsdauer diejenige Variable, die den größten Einfluss auf das Vorliegen einer Frühberentung hat, daneben hat das Vorliegen eines belastenden Lebensereignisses vor der Indexepisode einen protektiven Einfluss.

4.8.5 Prädiktoren der Entwicklung im Längsschnitt

Schließlich interessiert es, ob eine Progression der Erkrankung nach der Erstmanifestation, hier operationalisiert als eine Verschlechterung des globalen Funktionsniveaus im longitudinalen Verlauf, vorhergesagt werden kann. Die Prädiktoranalysen wurden daher wiederholt, wobei die Veränderung des GAS-Wertes zwischen dem ersten und dritten Nachuntersuchungszeitpunkt das Zielkriterium darstellte. Die bivariaten Analysen sind für akute vorübergehende Psychosen Tabelle 26 zu entnehmen.

Tabelle 26. Prädiktoren der Veränderung des globalen Funktionsniveaus zwischen 1. und 3. Nachuntersuchung (Differenz des GAS-Wertes) für die Patienten mit akuten vorübergehenden Psychosen (n = 34)

Merkmal	r ¹	p
Männliches Geschlecht	0,048	0,788
Prämorbidie Anpassung	0,366	0,033
Positive Familienanamnese	-0,037	0,834
Indexepisode ist erste Episode	-0,024	0,891
Alter bei Erstmanifestation	0,181	0,305
Abrupter Beginn	-0,302	0,083
Belastendes Lebensereignis (6 Monate)	-0,295	0,090
Schweres belastendes Ereignis (2 Wochen)	-0,151	0,393
Akute polymorphe psychotische Störung (F23.0/F23.1)	0,256	0,143
Akute schizophreniforme Störung (F23.2)	-0,281	0,107
Dauer der psychotischen Symptomatik in Tagen	0,095	0,594
Erkrankungsdauer (Erstmanifestation bis letzte Nachuntersuchung)	0,070	0,694
Anzahl von Episoden im Nachbeobachtungszeitraum	-0,063	0,724
Jährliche Episodenfrequenz im Nachbeobachtungszeitraum	-0,081	0,648
Schizophrene Episode im Nachbeobachtungszeitraum	-0,360	0,037
Schizoaffektive Episode im Nachbeobachtungszeitraum	-0,011	0,949
Affektive Episode im Nachbeobachtungszeitraum	0,222	0,208

¹ Angegeben sind der Korrelationskoeffizient nach Pearson bzw. punktbiseriale Korrelationen der Prädiktorvariable mit der GAS-Differenz zwischen 1. und 3. Nachuntersuchung. Positive Korrelationen entsprechen einem Anstieg des globalen Funktionsniveaus bei Vorhandensein bzw. stärkerer Ausprägung des Prädiktormerkmals bzw. einer Abnahme des globalen Funktionsniveaus bei Fehlen oder schwächerer Ausprägung des Prädiktormerkmals.

Bivariat erwies sich bei den AVP-Patienten eine schlechtere prämorbidie Anpassung als prädiktiv für eine ungünstige Veränderung des globalen Funktionsniveaus während der Nachbeobachtungszeit (bzw. eine bessere prämorbidie Anpassung als prädiktiv für eine günstige Veränderung des globalen

Funktionsniveaus), das Auftreten einer schizophrenen Episode im Nachbeobachtungszeitraum war mit einer Verschlechterung des GAS-Wertes assoziiert.

Multivariat erwies sich in einem linearen Regressionsmodell mit der Differenz des GAS-Wertes als unabhängiger Variable und den Einflussvariablen des ersten Blocks bei den AVP-Patienten erneut lediglich die prämorbid Anpassung als Prädiktor einer Veränderung des GAS-Wertes ($\beta = 0,366$, $p = 0,033$) bei insgesamt schwachen Gütekriterien des Modells (korrigiertes r^2 des Modells $0,107$, $p = 0,033$). Wurden auch die Verlaufparameter des zweiten Blocks berücksichtigt, erwiesen sich weiterhin die prämorbid Anpassung ($\beta = 0,350$, $p = 0,032$) und zusätzlich das Auftreten einer schizophrenen Episode im Nachbeobachtungszeitraum ($-0,344$, $p = 0,035$) als signifikante Prädiktoren (korrigiertes r^2 des Modells = $0,203$, $p = 0,011$).

Tabelle 27 zeigt die entsprechenden bivariaten Analysen für die Patienten mit positiver Schizophrenie.

Tabelle 27. Prädiktoren der Veränderung des globalen Funktionsniveaus zwischen 1. und 3. Nachuntersuchung (Differenz des GAS-Wertes) für die Patienten mit positiver Schizophrenie (n = 31)

Merkmal	r ¹	p
Männliches Geschlecht	-0,537	0,002
Prämorbid Anpassung	0,268	0,145
Positive Familienanamnese	-0,130	0,485
Indexepisode ist erste Episode	-0,041	0,827
Alter bei Erstmanifestation	0,395	0,028
Abrupter Beginn	0,076	0,685
Belastendes Lebensereignis (6 Monate)	0,101	0,588
Dauer der psychotischen Symptomatik in Tagen	-0,032	0,864
Erkrankungsdauer (Erstmanifestation bis letzte Nachuntersuchung)	0,277	0,132
Anzahl von Episoden im Nachbeobachtungszeitraum	-0,397	0,027
Jährliche Episodenfrequenz im Nachbeobachtungszeitraum	-0,416	0,020
Schizophrene Episode im Nachbeobachtungszeitraum	-0,379	0,035
Schizoaffektive Episode im Nachbeobachtungszeitraum	0,223	0,229
Affektive Episode im Nachbeobachtungszeitraum	0,014	0,941

¹ Angegeben sind der Korrelationskoeffizient nach Pearson bzw. punktbiseriale Korrelationen der Prädiktorvariable mit der GAS-Differenz zwischen 1. und 3. Nachuntersuchung. Positive Korrelationen entsprechen einem Anstieg des globalen Funktionsniveaus bei Vorhandensein bzw. stärkerer Ausprägung des Prädiktormerkmals.

Für die Patienten mit positiver Schizophrenie ergab sich ein komplexeres Bild: Männliches Geschlecht war mit einer ungünstigen Entwicklung im Nachbeobachtungszeitraum verbunden, während ein

höheres Alter bei Erstmanifestation protektiv wirkte. Von den Verlaufsparemtern waren eine höhere Episodenanzahl im Nachbeobachtungszeitraum sowie das Auftreten einer schizophrener Episode bivariate Prädiktoren einer Verschlechterung des globalen Funktionsniveaus während des Nachbeobachtungszeitraums.

Multivariat erwies sich in einem linearen Regressionsmodell mit der Differenz des GAS-Wertes als unabhängiger Variable und den Einflussvariablen des ersten Blocks bei den PS-Patienten lediglich das männliche Geschlecht als Prädiktor einer Abnahme des GAS-Wertes ($\beta = -0,537$, $p = 0,02$, korrigiertes r^2 des Modells $0,246$, $p = 0,002$).

Wurden auch die Verlaufsparemter des zweiten Blocks berücksichtigt, ergab sich ein komplexes Modell, in dem eine ungünstige longitudinale Entwicklung von männlichem Geschlecht ($\beta = -0,469$, $p < 0,001$), kürzerer Krankheitsdauer ($\beta = 0,917$, $p < 0,001$), niedrigem Alter bei Erstmanifestation ($\beta = 0,651$, $p < 0,001$), längerer Dauer der psychotischen Symptomatik in der Indexepisode ($\beta = -0,362$, $p = 0,002$) sowie Erstmanifestation vor der Indexepisode ($\beta = 0,316$, $p = 0,035$) assoziiert war. Die Modellgüte wies dabei günstige Werte auf (korrigiertes r^2 des Modells $= 0,714$, $p < 0,001$).

Fazit: Die Veränderung des GAS-Wertes im Beobachtungszeitraum entspricht im Wesentlichen der Krankheitsprogression (bzw. Verbesserung) im mittelfristigen Verlauf. Bei der Untersuchung des Zusammenhangs der Prädiktorvariablen mit der Veränderung des GAS-Wertes zeigen sich teils ähnliche Zusammenhänge wie mit den Ausgangsparemtern, teils aber auch unterschiedliche Akzentuierungen. Eine schlechte prämorbidie Anpassung war bei Patienten mit akuten vorübergehenden Psychosen ein (schwacher) Prädiktor eines progredienten Langzeitverlaufs. In der Gruppe der schizophrener Patienten war männliches Geschlecht ein (starker) Prädiktor eines progredienten Langzeitverlaufs. Bedeutsam ist, dass die Anzahl von Episoden im Nachbeobachtungszeitraum zwar in der Gruppe der schizophrener Psychosen mit einer weiteren Verschlechterung assoziiert ist, nicht aber in der Gruppe der akuten vorübergehenden Psychosen. Hingegen führt das Auftreten einer Episode, die die Kriterien einer Schizophrenie erfüllt, auch bei Patienten mit akuten vorübergehenden Psychosen im Verlauf zu einer Verschlechterung des globalen Funktionsniveaus.

5 Diskussion und Schlussfolgerungen

5.1 Limitationen der Studie

Die wichtigsten Forderungen, die nach Bailer et al. (1996b) an aktuelle und zukünftige Verlaufsstudien gestellt werden sollten (siehe S. 19), werden von der vorliegenden Untersuchung erfüllt: prospektives Design, mehr als zwei Messzeitpunkte zur Abbildung des Verlaufs, Mehrebenenansatz mit simultaner Erfassung von Prädiktoren und Outcome-Kriterien auf mehreren Ebenen sowie die Verwendung reliabler und valider Untersuchungsinstrumente. Trotzdem weist die Untersuchung wichtige Limitationen auf, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen.

Stichprobenumfang

Die Stichprobe ist mit einer ursprünglich eingeschlossenen Gruppe von je 42 Probanden mit akuten vorübergehenden Psychosen und positiver Schizophrenie nur von kleinem bis mittlerem Umfang. Dies stellt insbesondere für Subgruppenanalysen und komplexere statistische Verfahren eine wesentliche Limitation der Studie dar. Der begrenzende Faktor ist hierbei die geringe Inzidenz akuter vorübergehender Störungen, die für eine monozentrisch durchgeführte prospektive Studie in Europa eine wesentlich höhere Probandenzahl unerreichbar macht. Tatsächlich bewegt sich die Gruppengröße der vorliegenden Studie im Bereich vergleichbarer Untersuchungen. In der oben (S. 26ff) dargestellten Literatur betragen die Stichprobengrößen zwischen 7 Patienten (Susser et al. 1995a) und 58 Patienten (Sajith et al. 2002), in der Telefonkatamnese von Jäger et al. (2003) konnten 71 Patienten untersucht werden. Relativ große Stichproben stammen in der Tendenz häufiger aus Entwicklungs- oder Schwellenländern, für die eine bis zu 10-fach erhöhte Prävalenz akuter vorübergehender Psychosen im Vergleich zu Industrieländern beschrieben ist (Susser und Wanderling 1994).

Repräsentativität der Stichprobe

Die Stichprobe der HASBAP entstammt der Aufnahmepopulation einer psychiatrischen Universitätsklinik. Zudem war die Auswahl der einzuschließenden Probanden nicht auf Patienten mit einer Erstmanifestation der Erkrankung eingeeengt. Beide genannten Bedingungen schränken die Repräsentativität der Stichprobe ein; dies ist bei Verallgemeinerungen zu berücksichtigen. Als Ideal im Hinblick auf die Repräsentativität kann die Untersuchung einer bevölkerungsrepräsentativen Inzidenzstichprobe angesehen werden, was für psychotische Erkrankungen aber nur annäherungsweise zu realisieren ist. Einer repräsentativen Inzidenzstichprobe nahe kommt die Rekrutierung einer klinischen Erstbehandlungs- bzw. Erstaufnahmestichprobe in einem definierten Einzugsgebiet und während eines definierten Rekrutierungszeitraums. Dies setzt einen erheblichen organisatorischen und finanziellen Aufwand und die enge Kooperation aller Behandlungszentren der Region voraus. In

Deutschland wurde das beschriebene Design für die Schizophrenieforschung in der methodisch sehr anspruchsvollen ABC- (age, beginning and course of schizophrenia) Studie des Mannheimer Zentralinstituts für seelische Gesundheit verwirklicht (Häfner et al. 1998a). Für Störungsbilder mit einer geringen Inzidenz, wie dies für akute vorübergehende Psychosen zutrifft, stößt auch die Rekrutierung einer bevölkerungsrepräsentativen Erstaufnahmestichprobe auf organisatorische und finanzielle Grenzen.

Der Kompromiss der HASBAP, alle Patienten zu rekrutieren, die in einem 5-Jahres-Zeitraum in der Psychiatrischen Universitätsklinik in Halle mit einer akuten vorübergehenden Psychose stationär behandelt wurden, führte allerdings durchaus zu einer Patientengruppe, die aus mehreren Gründen von einer repräsentativen Stichprobe nicht allzu weit entfernt sein dürfte. Zum einen war die Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg im Rekrutierungszeitraum ohne Einschränkungen an der Vollversorgung der Stadt Halle und der umliegenden Landkreise beteiligt. Akutaufnahmen erfolgten daher ohne Selektion für bestimmte Krankheitsbilder. Zum anderen kann wegen der Akuität und Dramatik einer akuten vorübergehenden Psychose davon ausgegangen werden, dass fast in allen Fällen eine stationäre psychiatrische Aufnahme erfolgt. Schließlich sprechen auch indirekte Indizien für eine relative Repräsentativität des Patientengutes der Psychiatrischen Universitätsklinik: Die Auswertung der numerischen Relationen zwischen weiblichen und männlichen Patienten bei den nicht-organischen affektiven, schizoaffektiven und schizophrenen Psychosen während des Rekrutierungszeitraums ergab Geschlechterquotienten, die überraschend genau den Befunden großer epidemiologischer Studien entsprechen (Marneros et al. 2002a). Insgesamt spricht also vieles dafür, dass die Ergebnisse der HASBAP in wesentlichen Zügen auf die Gesamtgruppe der akuten vorübergehenden Psychosen verallgemeinert werden können.

Methodik der Nachuntersuchung

Eine Stärke der vorliegenden Untersuchung ist die Verwendung standardisierter Instrumente von gesicherter Reliabilität und Validität insbesondere für die Parameter des Ausgangs. Das Erreichen einer zufriedenstellenden Interrater-Reliabilität wurde auch im Rahmen dieser Untersuchung überprüft und gesichert. Als Limitation ist anzusehen, dass für die Erfassung der präorbiden Anpassung kein gesondertes Instrument zum Einsatz kam. Aus forschungsökonomischen Gründen und zur Erhaltung der Compliance sollte in den Katamneseinterviews eine zeitaufwendige Doppelerfassung vermieden werden. Entsprechend wurde zur Erfassung des präorbiden Anpassungsniveaus nicht die häufig benutzte, aber zeitaufwändige Premorbid Adjustment Scale (Cannon-Spoor et al. 1982) verwendet, sondern ein analog gebildeter Score aus den korrespondierenden Items des hier verwendeten soziobiographischen Interviews. Dieses soziobiographische Interview wurde bereits in mehreren Projekten unserer Arbeitsgruppe erfolgreich eingesetzt (Marneros et al. 1991c, 2002b, Brieger et al. 2001).

Eine weitere Limitation der vorliegenden Studie stellt das Fehlen einer Verblindung bei der Nachuntersuchung dar. Grundsätzlich ist bei Katamneseuntersuchungen Blindheit der Untersucher gegenüber der Vorgeschichte, der initialen Symptomatik und den bei früheren Nachuntersuchungen erhobenen Daten von Vorteil. Nur so kann sicher ausgeschlossen werden, dass der Untersucher in seinen Einschätzungen durch seine Erwartungshaltung beeinflusst ist. In der Praxis ist eine solche Verblindung jedoch auch mit Nachteilen verbunden. So muss jede Nachuntersuchung durch einen neuen, dem Patienten unbekanntem Untersucher durchgeführt werden. Der Patient und seine Angehörigen müssen instruiert werden, für die Gruppenzugehörigkeit relevante Details der Vorgeschichte im Gespräch zu verschweigen; schließlich muss der Untersucher auf die Möglichkeit verzichten, im Katamneseinterview aufgrund seiner Kenntnis der Vorgeschichte gezielte explorative oder klärende Fragen zu stellen. Die Herstellung einer vertrauensvollen Beziehung zum Patienten wird dadurch erschwert und die Gefahr erhöht, dass einzelne Informationen nicht erhoben oder falsch eingeschätzt werden. In der vorliegenden Studie wurde wegen des longitudinalen Charakters der Untersuchung, wegen Umfang und Art der erhobenen Daten und wegen der Notwendigkeit, eine vertrauensvolle Beziehung zu den nachuntersuchten Patienten herzustellen, auf den Versuch einer Verblindung der Untersucher verzichtet.

Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse

Die Patientenauswahl in der vorliegenden Studie erfolgte nach den Forschungskriterien der ICD-10. Die Kriterien der ICD-10 sind jedoch nicht der einzige Versuch einer Operationalisierung kurzdauernder akuter Psychosen. Im Diagnostischen und Statistischen Manual der American Psychiatric Association DSM-IV (APA 1994) ist die Kurze Psychotische Störung definiert. Für diese Diagnose ist eine nicht länger als vier Wochen andauernde psychotische Symptomatik gefordert (APA 1994). Fast alle Patienten mit Kurzer Psychotischer Störung erfüllen jedoch die Kriterien der akuten vorübergehenden Psychosen nach ICD-10 (Marneros und Pillmann 2004). Wie wir an anderer Stelle gezeigt haben, erfüllen 61,9% der vorliegenden Stichprobe von Patienten mit akuten vorübergehenden Psychosen auch die DSM-IV-Kriterien der Kurzen Psychotischen Störung, während 31,0% nach DSM-IV als schizophreniforme Störung, 2,4% als wahnhaftige Störung und 4,8% als nicht näher bezeichnete psychotische Störung klassifiziert wurden (Pillmann et al. 2002a). Die starke Überlappung zwischen Kurzer Psychotischer Störung und akuten vorübergehenden Psychosen legt nahe, dass viele der Ergebnisse der gegenwärtigen Untersuchung auch auf die Kurze Psychotische Störung des DSM-IV übertragbar sind. Ausgeprägte Überschneidungen bestehen auch mit den zykliden Psychosen in der Operationalisierung durch Perris und Brockington (1981) und mit dem Bouffée délirante in der Operationalisierung durch Pull et al. (1983) (Pillmann et al. 2001, 2003c).

Einige Autoren haben die ICD-10-Definition der akuten vorübergehenden Psychosen als zeitlich zu eng gefasst kritisiert oder modifizierte Kriterien vorgeschlagen, die Rezidivfreiheit für einen

bestimmten Zeitraum einschließen. Insbesondere die Arbeitsgruppe von Susser hat Hinweise dafür vorgelegt, dass eine substantielle Anzahl von gut remittierenden Psychosen eine längere Dauer der Indexepisode haben kann als die von der ICD-10 gestatteten 1-3 Monate (Susser et al. 1995b, Mojtabai et al. 2000). Andererseits kann möglicherweise die prädiktive Validität der Diagnose gesteigert werden, wenn das Kriterium einer Rezidivfreiheit für eine gewisse Zeitspanne eingeführt wird (Susser et al. 1998). Die Akuität des Beginns scheint hingegen ein unentbehrlicher Bestandteil der Diagnose zu sein (Susser et al. 1995b, Mojtabai et al. 2000). Als prospektive longitudinale Fallkontrollstudie erfordert die gegenwärtige Untersuchung scharf definierte, operationalisierte diagnostische Kategorien, die zum Zeitpunkt der Indexepisode eine eindeutige diagnostische Zuordnung erlauben. Wir entschieden uns daher, den ICD-10-Kriterien ohne Modifikation zu folgen, um Vergleich und Replikation der vorgelegten Befunde zu ermöglichen.

Zusammenfassend sprechen die Vergleiche mit der Kurzen Psychotischen Störung des DSM-IV, dem Bouffée délirante und den zykliden Psychosen (Pillmann et al. 2001, 2002a, 2003c) dafür, dass die wesentlichen Befunde der AVP-Stichprobe auf verwandte Konzepte kurzdauernder akuter Psychosen übertragen werden können. Inwieweit eine Verallgemeinerung auf Störungskonzepte möglich ist, die eine wesentlich längere Episodendauer zulassen oder die ein Kriterium der Rezidivfreiheit einschließen, bedarf weiterer Forschung.

Fazit: Die wichtigsten Limitierungen der vorliegenden Studie ergeben sich aus dem begrenzten Stichprobenumfang, dem Rückgriff auf eine stationär behandelte Stichprobe, fehlender Verblindung der Untersucher und einer aus zeitökonomischen Gründen notwendigen Begrenzung der eingesetzten Instrumente.

5.2 Vergleich von akuten vorübergehenden Psychosen und Schizophrenie im Hinblick auf den Ausgang

Hinsichtlich des Ausgangs, der Rezidivhäufigkeit und der diagnostischen Stabilität (Abschnitte 5.2-5.4) zeigen die hier berichteten Ergebnisse eine starke Übereinstimmung mit den bereits publizierten Ergebnissen aus früheren Stadien der HASBAP (Marneros und Pillmann 2004, Marneros et al. 2002a, 2003b, Pillmann et al. 2002b). Darin drückt sich die relativ große zeitliche Stabilität der Unterschiede zwischen den diagnostischen Gruppen aus. Die Aussagekraft der Ergebnisse wird durch die nun erweiterte Nachbeobachtungszeit (7 Jahre nach der Indexepisode bzw. 12,4 Jahre nach der Erstmanifestation) weiter erhöht. Im Folgenden wird das Ausmaß der Gruppenunterschiede im Kontext der Befunde anderer Autoren diskutiert.

Es zeigten sich hinsichtlich des Ausgang auf mehreren Ebenen konsistente und breit gefächerte Unterschiede zwischen akuten vorübergehenden und schizophrenen Psychosen. Diese Unterschiede betreffen das allgemeine Funktionsniveau, die aktuelle Symptomatik und die soziale Behinderung, die jeweils mit standardisierten Instrumenten erfasst wurden. Große Effektstärken fanden sich bei den Unterschieden im allgemeinen Funktionsniveau (in dieses Maß gehen sowohl Symptomparameter wie auch Aspekte der sozialen Funktionsfähigkeit ein) und in der sozialen Behinderung, eine mittlere Effektstärke hinsichtlich der Negativsymptomatik und eine eher kleine Effektstärke hinsichtlich der Positivsymptomatik.

Die HASBAP ist die erste Studie, die den Ausgang sorgfältig parallelisierter Gruppen von Patienten mit akuten vorübergehenden und schizophrenen Psychosen in einem prospektiven und komparativen Ansatz untersucht. In einigen Aspekten lassen sich die erhobenen Ergebnisse dennoch mit früheren Untersuchungen vergleichen. Hinsichtlich des globalen Funktionsniveaus ist eine Vergleichsmöglichkeit mit der retrospektiven Untersuchung von Jørgensen (1994b), der prospektiven Untersuchung von Jørgensen et al. (1997) und der Studie von Sajith et al. (2002) gegeben. Bei der Nachuntersuchung einer retrospektiv nach ICD-10-Kriterien diagnostizierten Patientengruppe durch Jørgensen (1994b) hatten die AVP-Patienten einen relativ guten Ausgang gemäß GAF (mittlerer Wert 72, bei schizophrenen Patienten 35). In der prospektiven Verlaufsstudie zu akuten vorübergehenden Psychosen der selben Arbeitsgruppe (Jørgensen et al. 1996, 1997) konnten 46 von ursprünglich 51 Patienten nach einem Jahr nachuntersucht werden. Es fand sich ein mittlerer GAF-Wert von 70 für diejenige Gruppe von 24 Patienten, deren diagnostische Einschätzung sich bei der Katamnese nicht verändert hatte. Eine Kontrollgruppe wurde nicht untersucht. Sajith et al. (2002) konnten für 45 Patienten mit einer akuten vorübergehenden Psychose, Subtyp akute polymorphe psychotische Störung, eine Drei-Jahres-Katamnese durchführen. Zu diesem Zeitpunkt fand sich ein mittlerer GAF-Wert von 68,8. Der mittlere GAF-Wert für diejenigen Patienten, die auch bei der Nachuntersuchung ihre Indexdiagnose behalten hatten, war höher als bei denen mit Diagnosewechsel (71,5 versus 61,1). Nach Abschluss der HASBAP wurde die Studie von Singh et al. (2004) publiziert, die bei 32 Patienten mit der initialen Diagnose einer akuten vorübergehenden Psychose nach drei Jahren einen mittleren GAF-Wert von 70 fanden, der sich von affektiven Kontrollen (mittlerer GAF 72,2) nicht signifikant unterschied, aber signifikant höher ausfiel als der mittlere GAF schizophrener Kontrollen (55,2). Die Stichprobe von 32 AVP-Patienten umfasste allerdings mehrere Patienten, bei denen die Indexdiagnose später revidiert werden musste (Singh et al. 2004). Das globale Funktionsniveau am Ende der Beobachtungszeit in der vorliegenden Untersuchung ist also generell vergleichbar mit den günstigen Werten, die von den zitierten Autoren gefunden wurden, und liegt teilweise noch etwas höher. Insgesamt imponieren Index- und Kontrollprobanden der vorliegenden Studie etwas „gesünder“. Diese geringfügigen Stichprobenunterschiede könnten damit zusammenhängen, das zum Zeitpunkt der Studiendurchführung im Einzugsbereich der HASBAP durch das dichte Netz stationärer Versorgung

auch relativ leicht erkrankte Patienten eher eine stationäre Behandlung kamen und daher die Rekrutierung über eine stationäre Behandlungseinrichtung nicht mit einer Selektion besonders schwer erkrankter Probanden verbunden war.

Die Erfassung sozialer Behinderung mit dem „Disability Assessment Schedule“ der WHO hat in zahlreichen Untersuchungen Verwendung gefunden, insbesondere in longitudinalen Studien mit schizophrenen Patienten. So fanden Biehl et al. (1986) bei einer Kohorte von 67 an Schizophrenie erkrankten Patienten nach 5 Jahren 35% mit einer mindestens befriedigenden sozialen Anpassung, 39% mit einer mäßigen sozialen Anpassung und 26% mit einer schlechten oder fehlenden sozialen Anpassung. In der gegenwärtigen Untersuchung war unter den Kontrollen mit positiver Schizophrenie sowohl die Gruppe mit einer schlechten/fehlenden sozialen Anpassung (55,3%), als auch die Gruppe mit einer befriedigenden/guten sozialen Anpassung (42,2%) umfangreicher, während die Mittelgruppe geringer besetzt war (18,4%). Die retrospektive Studie von Jørgensen (1994b) benutzte ebenfalls das „Disability Assessment Schedule“. In dieser Studie betrug bei der Nachuntersuchung der Mittelwert für akute vorübergehende Psychosen 0,7 und für Schizophrenie 2,5 (Jørgensen 1994b). Die Werte für akute vorübergehende und schizophrene Psychosen entsprechen weitgehend den in der vorliegenden Untersuchung erhobenen (0,74 bzw. 2,18, vgl. S. 62). In der Telefonkatamnese von Jäger et al. (2003) wurden Daten mit einer modifizierten Kurzversion des WHO/DAS erhoben, die nur eingeschränkt mit den Ergebnissen der HASBAP zu vergleichen sind. Qualitativ fanden Jäger et al. (2003) für Patienten mit akuten vorübergehenden Psychosen nur geringe Einschränkungen im Bereich „Personal Care“ und vorwiegend leichte Einschränkungen in den Bereichen Arbeit, Familie und soziale Interaktionen, ähnlich wie die vorliegende Studie (vgl. S. 63). Schließlich fand auch die vergleichende Untersuchung von Singh et al. (2004) einen signifikant besseren Ausgang bei akuten vorübergehenden im Vergleich zu schizophrenen Psychosen hinsichtlich der sozialen Anpassung im beruflichen Bereich und im Bereich sozialer Kontakte.

Die Symptomwerte nach PANSS für die PS-Gruppe liegen etwa in dem Bereich, den andere Katamnesestudien bei schizophrenen Probanden gefunden haben. So berichteten Bottlender et al. (2003) aus ihrer 15-Jahres-Katamnese bei 58 Patienten mit der Erstmanifestation einer schizophrenen Psychose über einen Mittelwert von 13,9 für die PANSS-Negativ-Skala, von 16,6 für die PANSS-Positiv-Skala und von 28,7 für die PANSS-Allgemein-Skala. Exemplarisch fand sich in einer multinationalen Therapiestudie zur Überprüfung der therapeutischen Wirksamkeit von Amisulprid bei Patienten mit akuten schizophrenen Psychosen zu Beginn der Behandlung ein Wert von 26,0 auf der positiven Subskala, der unter Behandlung auf 14,0 absank, auf der negativen Subskala ein Wert von 26,9, der unter Behandlung auf 17,3 absank (Puech et al. 1998). Die von uns gefundenen PANSS-Werte bei den schizophrenen Kontrollen entsprechen damit den Größenordnungen, die in Therapiestudien bei remittierten Patienten mit schizophrenen Psychosen gefunden wurden und sie

bestätigen insgesamt die relativ günstige Prognose unserer schizophrenen Kontrollgruppe. PANSS-Werte für akute vorübergehende Psychosen im Langzeitverlauf, mit denen die vorliegenden Ergebnisse verglichen werden könnten, sind bisher in der Literatur nicht berichtet. Jedoch deutet der quantitative Befund darauf hin, dass im Gruppenmittel die Symptomausprägung bei den akuten vorübergehenden Psychosen zu allen drei Nachuntersuchungszeitpunkten sehr gering war.

Differenzierter als in der bisherigen Literatur konnten differentielle Effektstärken für die Unterschiede im Langzeitausgang zwischen akuten vorübergehenden und schizophrenen Psychosen berichtet werden. Die relativen Effektstärken, die sich bei den Gruppenvergleichen hinsichtlich unterschiedlicher Parameter ergaben, folgten einem klaren Muster: die Unterschiede waren am größten für Parameter der sozialen Anpassung, etwas geringer für die Negativsymptomatik und am geringsten für die Positivsymptomatik. Diese Reihenfolge stellt einerseits ein Abbild des therapeutischen Ansprechens der jeweiligen Domäne dar. Es ist verschiedentlich gezeigt worden, dass im Verlauf psychotischer Störungen positive Symptomatik nach der akuten Episode die beste Rückbildungstendenz aufweist und dass negative Symptomatik länger persistiert und schlechter auf die Behandlung anspricht (Andreasen et al. 1990, Marneros et al. 1991a, Arndt et al. 1995, Möller 1995). Andererseits scheint gerade die soziale Anpassung ein sensibler Indikator für zeitstabile Beeinträchtigung bei psychischen Erkrankungen zu sein (Cannon-Spoor et al. 1982, Häfner et al. 1999, Wiersma et al. 2000). Das spezifische Muster der Differenzen spricht daher auch für die Repräsentativität unserer schizophrenen Kontrollgruppe und für die Validität der gefundenen Differenzen.

Fazit: Die Ergebnisse hinsichtlich des Langzeitausgangs bestätigen und erweitern frühere Befunde (einschließlich der HASBAP), nach denen akute vorübergehende Psychosen im Vergleich zu schizophrenen Psychosen einen günstigeren Ausgang nehmen. Die Unterschiede sind am deutlichsten für das allgemeine Funktionsniveau und die soziale Anpassung, etwas geringer für die Negativsymptomatik und am geringsten für die Positivsymptomatik. Die Tatsache, dass diese Befunde an nach Alter und Geschlecht parallelisierten Gruppen und nach einer langen Nachbeobachtungszeit erhoben wurden, spricht für die Robustheit der Unterschiede.

5.3 Rezidive im Verlauf

Akute vorübergehende Psychosen erwiesen sich in der HASBAP als häufig rezidivierende Erkrankungen. Innerhalb von zwei Jahren nach der Indexepisode hatte die Mehrzahl der nachuntersuchten Patienten mindestens ein Rezidiv erlitten. Im Langzeitverlauf erreichte die so definierte Rezidivquote etwa 80%. Die Rezidivquote war bei akuten vorübergehenden und

schizophrenen Psychosen fast identisch. Im longitudinalen Verlauf kam es sowohl in der AVP-Gruppe als auch in der PS-Gruppe zu einer Abnahme der Rezidivrate. Ein signifikanter Unterschied ergab sich jedoch auch unter longitudinalem Gesichtspunkt zwischen den diagnostischen Gruppen nicht.

Bei der Bewertung der ermittelten Rezidivquoten muss bedacht werden, dass die meisten Patienten zu den jeweiligen Nachuntersuchungszeitpunkten eine rezidivprophylaktische Medikation (überwiegend Antipsychotika) erhielten (siehe S. 77). Unter diesem Gesichtspunkt erscheinen die Rezidivquoten auch für die schizophrene Kontrollgruppe relativ hoch, insbesondere im Vergleich zu den Ergebnissen kontrollierter Therapiestudien (z.B. Gaebel et al. 2002b). Die gefundene Rezidivrate ist jedoch vergleichbar mit den Ergebnissen von Robinson et al. (1999), die nach Ablauf von 5 Jahren eine kumulative Rezidivrate von 81,9% bei einer Stichprobe von ersterkrankten Patienten mit Schizophrenie oder schizoaffektiver Störung fanden. Die Patienten dieser Stichprobe waren von einem hochengagierten Team betreut und nach Richtlinien der American Psychiatric Association behandelt worden (Robinson et al. 1999). Berücksichtigt werden muss auch, dass die strengen Einschlusskriterien fast aller Therapiestudien zu Ergebnissen führen, die sich bei der Übertragung auf „normale“ Patienten als zu optimistisch erweisen. Unter Abwägung dieser Befunde bewegen sich die von uns für die Teilstichprobe mit positiver Schizophrenie gefundenen Rezidivquoten noch im Bereich der in der Literatur mitgeteilten Werte.

Der Befund, dass akute vorübergehende Psychosen nicht seltener rezidivieren als schizophrene Psychosen (auch nicht im Langzeitverlauf) steht im Widerspruch zu den Untersuchungen von Susser et al. bei Patienten mit „nicht-affektiven akuten remittierenden Psychosen“ in Indien (Susser et al. 1998) und in den Vereinigten Staaten (Susser et al. 1995a). In der indischen Untersuchung rezidierten nur 18% (3/17) der Patienten während einer 12-jährigen Follow-up-Periode, in der US-amerikanischen Studie hatte nur einer von 7 Patienten (14%) innerhalb von 2 Jahren ein Rezidiv. Auf Basis jener Daten war argumentiert worden, dass akute vorübergehende Psychosen häufig singuläre Ereignisse darstellen (Mojtabai et al. 2002). Die Diskrepanz zu den erwähnten Studien kann allerdings – zumindest teilweise – durch Stichprobenunterschiede und Unterschiede in den verwendeten diagnostischen Kriterien erklärt werden. So sind Unterschiede im Verlauf psychotischer Erkrankungen zwischen Industrie- und Entwicklungsländern vielfach repliziert worden (Hopper und Wanderling 2000). Sie können zum günstigeren Verlauf in der indischen Stichprobe beitragen. Darüber hinaus beinhalten die diagnostischen Kriterien der „nicht-affektiven akuten remittierenden Psychosen“ Rezidivfreiheit in den ersten 2 Jahren nach der Indexepisode (Susser et al. 1995a, 1998). Eine solche Rezidivfreiheit ist aber nicht Bestandteil der Definition der akuten vorübergehenden Psychosen nach WHO. Die modifizierten Kriterien von Susser et al. (1995a, 1998) führen daher zu einer Selektion von Patienten mit geringer Rezidivneigung. Schließlich kann die relativ hohe Rezidivrate bei den akuten vorübergehenden Psychosen in der vorliegenden Untersuchung auch dadurch beeinflusst sein, dass die

Studie nicht auf ersterkrankte Patienten beschränkt ist (Mojtabai et al. 2002). Es wurden auch Patienten mit früheren Episoden eingeschlossen, um eine Stichprobe zu erhalten, die alle Stadien der Erkrankung repräsentiert. Dadurch könnte es zu einer Überrepräsentation von Patienten mit mehreren Episoden gekommen sein, in Analogie zu der Fehlerquelle, die als Berkson's bias bekannt ist (Berkson 1946). Wenn diese Fehlerquelle sich in den Teilstichproben in unterschiedlichem Ausmaß manifestiert, könnten dadurch existierende Differenzen unterschätzt werden. In einer früheren Analyse haben wir daher Patienten mit und ohne frühere Episoden verglichen und fanden weder in der AVP-Gruppe noch in der PS-Gruppe einen Unterschied in der Häufigkeit von Rezidiven (Pillmann und Marneros 2002). Es ist daher sehr unwahrscheinlich, dass die beschriebene Fehlerquelle sich auf die vorliegenden Daten in relevantem Umfang ausgewirkt hat (Pillmann und Marneros 2002). Zusammen mit der vergleichbaren Anzahl von Episoden vor Einschluss ist in diesen Befunden daher ein Hinweis darauf zu sehen, dass sich akute vorübergehende Psychosen und schizophrene Psychosen in der Rezidivhäufigkeit nicht gravierend unterscheiden.

Die Abnahme der Rezidivrate im longitudinalen Verlauf entspricht den Befunden von Eaton et al. (1992a, 1992b), die in Registerstudien „Überlebenskurven“ (für die Freiheit von Rehospitalisierung) beschrieben, die etwa 2-3 Jahre nach der Indexepisode einen Knick aufwiesen und nach einem Zeitraum von 20 Jahren praktisch flach verliefen (Eaton et al. 1992b). Stationäre Behandlungen häuften sich also vor allem früh im Krankheitsverlauf, was ursprünglich als Hinweis auf eine Verbesserung im Langzeitverlauf (amelioration) interpretiert wurde (zur Kritik dieser Interpretation vgl. oben S. 24).

Fazit: Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass akute vorübergehende Psychosen sich von der Schizophrenie im Auftreten und in der Rate von Rezidiven nicht wesentlich unterscheiden. Insbesondere in den ersten zwei Jahren ist das Rezidivrisiko hoch. Die Frage, welche Art von Rezidiven im Nachbeobachtungszeitraum auftreten, betrifft allerdings den Aspekt der diagnostischen Stabilität.

5.4 Diagnostische Stabilität

Diagnostische Stabilität im engeren Sinn, definiert als monosyndromaler Verlauf mit ausschließlichem Auftreten von AVP-Episoden, konnte bei 48,7% der Probanden konstatiert werden. Dieser Wert liegt oberhalb des Wertes von 37%, den Amin et al. (1999) in ihrer Studie zu ersterkrankten psychotischen Patienten berichteten, die allerdings insofern atypisch ist, als die diagnostische Stabilität zwischen Männern (14%) und Frauen (73%) extrem differierte (Singh et al. 2004) (vgl. S. 20). Der von uns gefundene Wert korrespondiert gut mit den 48% diagnostischer Stabilität aus der Studie von Jørgensen

et al. (1997). Die diagnostische Stabilität war in der vorliegenden Untersuchung niedriger als der Wert von 75%, den Sajith et al. (2002) in ihrer Stichprobe fanden, die allerdings ausschließlich aus Patienten mit dem Subtyp der akuten polymorphen psychotischen Störung (ICD-10 F23.0/F23.1) bestand. Auch in der vorliegenden Studie war die diagnostische Stabilität in der Subgruppe der akuten polymorphen Psychosen größer als die in der Subgruppe der akuten schizophreniformen Störung (53,8% versus 27,3%).

Ein Wechsel hin zur Diagnose „Schizophrenie“ kam auch nach längerem Verlauf noch vor, war insgesamt mit 12,8% aber selten. Auch dieser Aspekt der diagnostischen Stabilität befindet sich im Einklang mit den wenigen vorliegenden Studien zu akuten vorübergehenden Psychosen. So berichteten Jørgensen et al. (1997) über 15% Diagnosewechsel hin zur Schizophrenie, Singh et al. (2004) fanden bei weiblichen Patienten ihrer Stichprobe 18% Diagnosewechsel hin zur Schizophrenie, bei den männlichen Patienten hingegen ungewöhnliche 43% (die Problematik der Stichprobe wurde bereits mehrfach angesprochen, siehe S. 20). Bedeutsam ist, dass in der vorliegenden Studie das Risiko einer schizophrenen Episode im Nachuntersuchungszeitraum bei Patienten mit einer akuten polymorphen Psychose (F23.0/F23.1) mit 3,8% deutlich geringer war als bei Patienten vom Subtyp einer akuten schizophreniformen Psychose (F23.2) mit 36,4%.

Bemerkenswert ist auch die Tatsache, dass im longitudinalen Verlauf der vorliegenden Studie 30,2% der AVP-Gruppe eine affektive Episode durchmachten, meistens handelte es sich um depressive Episoden. Erneut ist dieses Ergebnis im Einklang mit den Befunden von Jørgensen et al. (1997), die 28% affektive Störungen im Verlauf fanden. Die Bedeutung affektiver Symptomatik im Langzeitverlauf akuter vorübergehender Psychosen wird weiter unterstrichen durch den hohen Anteil von „Allgemeinsymptomatik“ der Positive and Negative Syndrome Scale für den Ausgang akuter vorübergehender Psychosen (siehe S. 66). Hierbei handelt es sich überwiegend um affektive und unspezifische somatoforme Symptome, die nicht dem Positiv- oder Negativsyndrom der Schizophrenie zuzuordnen sind. Auch klinisch entstand bei den Nachuntersuchungen der Eindruck, dass bei vielen Patienten auch nach guter Remission der akuten Episode die Rekonvaleszenz durch eine nur langsam sich zurückbildende subdepressive und asthenische Symptomatik gekennzeichnet ist.

Völlig unklar ist, wie das spätere Auftreten affektiver Syndrome im Langzeitverlauf akuter vorübergehender Psychosen klassifikatorisch zu bewerten ist. Die Internationale Klassifikation Psychischer Störungen ICD-10 stellt für die Formulierung einer longitudinalen Diagnose keinen Algorithmus bereit. Die Diagnose zweier komorbider Störungen ist unbefriedigend, ebenso aber die einfache Änderung der Diagnose hin zu einer affektiven Störung. Die Änderung der Diagnose in „schizoaffektive Störung, sequenzielle Form“ verwischt den Unterschied zu schizoaffektiven Psychosen enger Definition, die das Vollbild einer schizophrenen Psychose beinhalten. Die vorliegende Studie hat den Kompromiss gewählt, diagnostischen Wandel zu beschreiben, den

Ausgang aber unabhängig von der diagnostischen Stabilität für die Gesamtgruppe mit der Indexepisode einer akuten vorübergehenden Psychose darzustellen. Dieses Vorgehen wurde auch von anderen Autoren bevorzugt (Singh et al. 2004). Durch die gefundenen Unterschiede zwischen Indexgruppe und Kontrollen wird die Validität des gewählten Vorgehens bestätigt.

Fazit: In knapp der Hälfte der Fälle akuter vorübergehender Psychosen ist langfristig mit einem monosyndromalen Verlauf zu rechnen, d.h. mit dem ausschließlichen Auftreten erneuter Episoden einer akuten vorübergehenden Psychose. Für Erkrankungen vom Subtyp einer akuten polymorphen Psychose liegt dieser Prozentsatz etwas höher. Nicht selten treten affektive und schizoaffektive Episoden im Verlauf auf. Mit schizophrenen Episoden im Verlauf ist in 10-20% der Fälle zu rechnen, insbesondere bei akuten schizophreniformen Psychosen (F23.2), nur selten dagegen bei akuten vorübergehenden Psychosen vom polymorphen Subtyp (F23.0, F23.1).

5.5 Progression der Erkrankung im longitudinalen Verlauf

Der heterogene und wechselhafte Verlauf funktioneller Psychosen könnte Anlass zu der Erwartung geben, dass Patienten mit akuten vorübergehenden bzw. schizophrenen Psychosen, die diesen Gruppen lediglich auf Grund des Erscheinungsbildes einer Indexepisode zugeordnet wurden, sich hinsichtlich des Ausgangs der Erkrankung im Langzeitverlauf einander annähern. Zu einer Annäherung beider Gruppen im Verlauf kam es in der vorliegenden Untersuchung aber nicht. Das Gegenteil war der Fall. Für die Gruppe der akuten vorübergehenden Psychosen war im Hinblick auf globales Funktionsniveau, soziale Behinderung und Symptomatik im Gruppenmittel eine hohe Stabilität über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum hinweg zu beobachten. Hingegen kam es für die Gruppe der schizophrenen Patienten zu einer geringfügigen, aber signifikanten Verschlechterung des globalen Funktionsniveaus, der sozialen Behinderung und – weniger deutlich – auch der Symptomatik.

Die Verschlechterung der Symptomatik im longitudinalen Verlauf in der Gruppe der schizophrenen Patienten steht im Widerspruch zu einigen Studien, die keine konsistenten Hinweise auf eine Verschlechterung schizophrener Psychosen im Verlauf nach der Indexepisode zeigten (Eaton et al. 1992a, 1992b, 1995, Gupta et al. 1997, Edwards et al. 1999). Andere Studien fanden jedoch, im Einklang mit den hier berichteten Befunden, zumindest in Teilaspekten eine progrediente Verschlechterung bei schizophrenen Psychosen auch über längere Nachbeobachtungszeiträume. So erfasste eine Studie von Breier et al. (1991) den Verlauf von 58 jungen, überwiegend chronisch kranken stationären Patienten mit Schizophrenie oder schizoaffektiver Psychose, die zwischen 1976 und 1984 in einer Klinik des National Institute of Mental Health (NIMH) stationär waren. Nachuntersuchungen erfolgten 2 bis 12 Jahre nach der Indexaufnahme. Von der Indexepisode zum

Follow-up verschlechterte sich der Symptomscore (Brief Psychiatric Rating Scale) signifikant. Für die Verschlechterung der Negativsymptome fand sich ein Zusammenhang von längerem Follow-up-Zeitraum mit stärkerer Verschlechterung. Die Autoren schließen: „Unsere Daten legen nahe, dass die Verschlechterung während der ersten 10 Jahre der Erkrankung, oder länger, andauern kann“ (Breier et al. 1991, S. 245, Übersetzung vom Autor). Auch die Studien von Mason et al. (1996), an der Heiden et al. (1995) und Pfohl und Winokur (1982) ergaben Hinweise auf eine Verschlechterung schizophrener Psychosen im Verlauf. Zu nennen ist auch die Köln-Studie von Marneros et al. (1991c). Die Autoren untersuchten das Auftreten persistierender Alterationen bei 148 Patienten mit schizophrenen Psychosen, 101 Patienten mit schizoaffectiven Psychosen und 106 Patienten mit affektiven Psychosen. Die kumulative Berechnung der Häufigkeit persistierender Alterationen zeigte zwar, dass die Mehrzahl der Patienten mit schizophrenen Psychosen und eine Minderheit von Patienten mit schizoaffectiven und affektiven Psychosen bereits im Jahr nach der Erstmanifestation persistierende Alterationen zeigt; jedoch stieg der Anteil von Patienten mit persistierenden Alterationen im nachfolgenden Verlauf bis zu 20 Jahren nach der Erstmanifestation noch langsam, aber kontinuierlich an (Marneros et al. 1991c).

Bei der Bewertung der diskrepanten Befunde ist auch zu berücksichtigen, dass viele der existierenden longitudinalen Studien eine weite Definition schizophrener Psychosen benutzen und damit in ihrer Stichprobe eine Reihe von Patienten einschließen, die hier als akute vorübergehende Psychosen klassifiziert werden. Die Gegenüberstellung des longitudinalen Verlaufs von ICD-10-Schizophrenien und akuten vorübergehenden Psychosen, wie hier vorgenommen, mag deshalb für die Gruppe der schizophrenen Patienten eine Verschlechterung deutlich machen, die in heterogeneren Stichproben mit ihrer größeren Variabilität des Verlaufs keinen Niederschlag in den Mittelwerten findet.

Das Auftreten oder Nichtauftreten einer Verschlechterung nach Krankheitsbeginn kann schließlich auch mit der Altersstruktur der Stichprobe zusammenhängen. Während früh psychotisch erkrankte Patienten am ehesten eine Stagnation in ihrer sozialen Entwicklung erfahren, kann bei später erkrankten ein sozialer Abstieg beobachtet werden (Häfner et al. 1999). Möglicherweise besteht auch eine biologische Interaktion zwischen früh erworbenen Defiziten der neuronalen Organisation und späteren involutiven Vorgängen, die für eine Verschlechterung auch der Symptomatik spät im Verlauf verantwortlich sind (Waddington et al. 1997). Bedingt durch das Parallelgruppendesign wurden die Patienten in der HASBAP zu einem deutlich späteren Zeitpunkt erfasst, als dies typischerweise in Ersterkrankungsstichproben der Fall ist. Die beschriebenen Zusammenhänge zwischen Alter und schizophrenem Verschlechterungsprozess können daher für die hier beobachteten Effekte bei den schizophrenen Kontrollen mit verantwortlich sein.

Fazit: Der wesentliche Befund der vorliegenden Untersuchung bleibt das Fehlen einer Verschlechterung im Langzeitverlauf der akuten vorübergehenden Psychosen über alle drei

Nachuntersuchungszeitpunkte hinweg. Lediglich eine geringfügige Verschlechterung der Werte für Allgemeinsymptomatik (PANSS) war zwischen dem 2. und 3. Nachuntersuchungszeitpunkt zu verzeichnen. Diese Feststellung ergänzt die Befunde zu Gruppenunterschieden zwischen akuten vorübergehenden und schizophrenen Psychosen und zeigt, dass diese Unterschiede longitudinal zumindest stabil bleiben, wenn nicht zunehmen. Der Befund einer Verschlechterung schizophrener Psychosen (im Gruppenmittel) über die Zeit ergänzt damit auch bisherige Erkenntnisse zu schizophrenen Psychosen. Insgesamt ist jedoch festzuhalten, dass die Veränderungen im longitudinalen Verlauf gegenüber den bereits beim ersten Nachuntersuchungszeitpunkt bestehenden Unterschieden zwischen den diagnostischen Gruppen geringfügig sind. In jedem Falle sprechen die hier dargestellten Befunde gegen eine Annäherung akuter vorübergehender und schizophrener Psychosen im Verlauf.

5.6 Soziale Anpassung im Verlauf

Der Längsschnittverlauf der sozialen Anpassung in quantitativer Erfassung mit der WHO/DAS wurde bereits oben (S. 103) diskutiert. Spezifische Indikatoren der psychosozialen Anpassung haben jedoch ihre jeweils eigene längsschnittliche Entwicklung. Dies betrifft in der vorliegenden Untersuchung insbesondere den Partnerschaftsstatus, die berufliche Integration und die Autarkie.

Das Bestehen einer **Dauerbeziehung** ist ein sensitiver Indikator der sozialen Anpassung. In der Mannheimer ABC-Studie konnten Häfner et al. (1999) zeigen, dass sich schizophrene Erkrankte zu dem Zeitpunkt, an dem erstmals ein Krankheitszeichen erkennbar wird (ca. 5 Jahre vor dem ersten psychotischen Symptom) in der Häufigkeit einer festen Partnerschaft noch nicht von gesunden Kontrollen unterschieden. Zum Zeitpunkt der ersten stationären Aufnahme war der Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen bereits beträchtlich (17% versus 60% bei den Männern, 33% versus 78% bei den Frauen). Aus den Analysen der ABC-Studie lässt sich schließen, dass die sozialen Defizite im partnerschaftlichen Bereich bei schizophrenen Patienten sich zu einem großen Teil bereits vor dem Auftreten der psychotischen Symptomatik und überwiegend bereits vor der ersten stationären Aufnahme entwickeln. Ähnliche Ergebnisse wurden von anderen Autoren berichtet (Thara und Srinivasan 1997, Agerbo et al. 2004, Thornicroft et al. 2004). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind weitgehend konkordant mit diesen Befunden. Die Unterschiede im Anteil von Patienten mit Dauerbeziehung sind ausgeprägt, bereits vor der Erstmanifestation nachweisbar und im Verlauf nach der Indexepisode weder progredient noch rückläufig.

Die **Integration der Patienten in das Erwerbsleben** wird indiziert durch den Anteil der untersuchten Personen, die einer bezahlten Erwerbstätigkeit nachgehen. Fehlende Integration spiegelt sich in

Häufigkeit von Berentungen wegen Erwerbsunfähigkeit wider. Beide Parameter verhalten sich in der vorliegenden Untersuchung abweichend von anderen Parametern der sozialen Anpassung. Insbesondere die Häufigkeit von **Frühberentungen** ist einer der wenigen Parameter, bei denen es im Verlauf des Nachbeobachtungszeitraums zu einer Annäherung der AVP-Patienten und der PS-Patienten kam. Allerdings geschah dies in der Form, dass Patienten mit akuten vorübergehenden Psychosen sich in der Häufigkeit von Frühberentungen über die Zeit an das von Anfang an extrem hohe Niveau von Frühberentungen der schizophrenen Gruppe annähern.

Frühberentungen sind ein Indikator besonderer Art, der nur unvollkommen mit anderen Indikatoren des Krankheitsausgangs korreliert und mehr noch als die Rehospitalisierungsrate ein „administratives“ Kriterium darstellt (Tohen et al. 2000). Wie kaum ein anderer Parameter des Ausgangs ist die Frühberentung nicht nur vom Krankheitsverlauf, sondern von Besonderheiten des jeweiligen Sozialsystems und der aktuellen gesamtwirtschaftlichen Lage abhängig. Für Frühberentungen, die vor der Indexaufnahme erfolgten, ist zusätzlich zu berücksichtigen, dass ein Teil dieser Berentungen noch unter den Bedingungen der Sozialsysteme der damaligen DDR erfolgte und von den Rahmenbedingungen her daher mit der Situation im prospektiven Untersuchungszeitraum nicht vergleichbar ist. Für den prospektiven Untersuchungszeitraum sind diese Rahmenbedingungen durch die Übernahme der Sozialgesetzgebung der alten Bundesrepublik, durch eine anhaltend bzw. zunehmend angespannte gesamtwirtschaftliche Lage sowie durch eine regionale Strukturschwäche gekennzeichnet. Diese Faktoren schlugen sich im Untersuchungszeitraum in einer anhaltend hohen Arbeitslosigkeit nieder, die z.B. im Oktober 2000 bei 20,8% lag (Anonymus 2000). Eine Studie fand in den neuen Bundesländern bei schizophrenen Patienten für die Zeit von 1989 bis 1998 einen Abfall der Beschäftigungsrate von 50% auf 7% (Riedel et al. 1998). Die Häufigkeit von Frühberentungen reflektiert somit auch die Schwierigkeiten, die einer erfolgreichen beruflichen Reintegration in der herrschenden wirtschaftlichen Situation entgegenstehen. Zudem wird auch unter anderen wirtschaftlichen Bedingungen ein von Symptomparametern unabhängiges Ansteigen der Frühberentungsraten im longitudinalen Verlauf beobachtet (Agerbo et al. 2004).

Der **Verlust der Autarkie** schließlich erwies sich als seltenes Ereignis sowohl bei akuten vorübergehenden als auch bei schizophrenen Psychosen. Die Unterschiede zwischen den diagnostischen Gruppen waren von Beginn an vorhanden und zeigten im Langzeitverlauf keine Veränderung.

Fazit: Das Vorhandensein einer Dauerbeziehung ist ein sensitiver Indikator für die soziale Anpassung. Gruppenunterschiede sind hier früh sichtbar und zeigen im Langzeitverlauf wenig Veränderung. Auch Unterschiede in der Häufigkeit eines Autarkieverlustes zwischen akuten vorübergehenden Psychosen und Schizophrenie zeigen sich früh und sind nur wenig progredient. Im

Gegensatz dazu hält das Risiko einer Frühberentung über den gesamten Krankheitsverlauf an und führt zu einer steigenden Rate an Frühberentungen auch bei den akuten vorübergehenden Psychosen.

5.7 Akute vorübergehende Psychosen mit medikationsfreier Remission

Psychische Störungen sind in aller Regel chronische Erkrankungen. Speziell die Schizophrenie stellt für die meisten Betroffenen eine lebenslange Erkrankung dar. Richtlinien zur Pharmakotherapie tragen dieser Erkenntnis Rechnung. Für die betroffenen Patienten stellt die Akzeptanz der Tatsache, an einer lebenslangen Erkrankung zu leiden, eine erhebliche Hürde für die Krankheitseinsicht dar. Auch bei stabiler Remission unter Therapie liegt in der medikamentösen Rezidivprophylaxe eine tägliche Erinnerung an die überwunden gehoffte Erkrankung mit entsprechenden Konsequenzen für die Compliance. Aus klinisch-therapeutischer Sicht ist die Frage, ob bei einem Teil der Patienten im longitudinalen Verlauf ein Zustand der Remission eintritt, der auch ohne eine rezidivprophylaktische oder symptom-suppressive Pharmakotherapie stabil bleibt, von großer praktischer Bedeutung.

Wie oben (S. 79) dargelegt, sind für die Feststellung einer „stabilen medikationsfreien Remission“ sowohl Freiheit von Symptomatik relevanten Ausmaßes als auch längerfristige Freiheit von Medikation, als auch längerfristige Rezidivfreiheit nötig. In der vorliegenden Untersuchung wurden diese Forderungen operationalisiert als GAS-Wert über 70, Freiheit von psychotroper Medikation seit mindestens 2 Jahren und Ausbleiben eines Rezidivs seit ebenfalls mindestens 2 Jahren. Damit befanden sich am Ende der Nachbeobachtungszeit 30,8% der APV-Patienten in stabiler medikationsfreier Remission, aber keiner der Patienten mit positiver Schizophrenie. Das in der vorliegenden Studie benutzte 2-Jahres-Kriterium ohne Behandlung entspricht dem von Mason et al. (1995) verwendeten, das auch von Harrison et al. (2001) benutzt wurde. Mason et al. (1995) fanden in der Nottinghamer Stichprobe nach 13 Jahren 17% der Patienten, die dieses Kriterium erfüllten, Harrison et al. (2001) in einer umfangreichen Folgeuntersuchung der großen WHO-Studien 16,3%. Der höhere Prozentsatz bei den schizophrenen Patienten der genannten Studien gegenüber dem in der schizophrenen Kontrollgruppe der HASBAP gefundenen Wert (0%) kann einerseits mit Unterschieden in der Nachbeobachtungszeit zusammenhängen; andererseits dürften in den Studien von Mason et al. (1995) und Harrison et al. (2001) wegen der breiteren Definition schizophrener Psychosen (ICD-9) auch einige AVP-Fälle eingeschlossen worden sein.

Jede Operationalisierung „medikationsfreier Remission“ schließt die Möglichkeit ein, dass zu einem bestimmten Zeitpunkt so klassifizierte Patienten später doch noch ein Rezidiv erleiden. Alle Schlussfolgerungen sind daher nur mit Vorsicht zu ziehen. Gleichwohl sprechen die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung dafür, dass der Anteil von Patienten, die im Langzeitverlauf auch ohne

Medikation in stabiler Remission verbleiben, in der Gruppe der akuten vorübergehenden Psychosen höher liegt als bei schizophrenen Patienten.

Fazit: Der Anteil akuter vorübergehender Psychosen, die sich am Ende der Nachbeobachtungszeit auch ohne Medikation in stabiler Remission befanden (30,8%), muss wegen methodischer Limitationen mit Vorbehalt betrachtet werden. Er scheint jedoch höher zu liegen als bei schizophrenen Psychosen.

5.8 Prädiktoren des Verlaufs

Die Prädiktorforschung zielt auf die Klärung von Zusammenhängen zwischen Merkmalen, die vor Beginn der Erkrankung oder früh in ihrem Verlauf erfasst werden, und Aspekten des Langzeitverlaufs und des Ausgangs. Wie oben (S. 31ff) weiter ausgeführt, sind Prädiktoren, die zu Beginn der Erkrankung erhoben werden, von Bedeutung für die individuelle Prognose, die Aufklärung und Beratung des Patienten und die Therapieplanung. Die gleichen Prädiktoren, zusätzlich auch Merkmale des Verlaufs wie z.B. die Häufigkeit von Rezidiven, die mit Parametern des Ausgangs in Zusammenhang stehen, sind für Fragen der Nosologie und der Pathogenese von Bedeutung. Unterschiedliche Dimensionen des Ausgangs können dabei von verschiedenen Prädiktoren beeinflusst werden (Hubschmid und Ciompi 1990, Bailer et al. 1996b). Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung sind für mehrere dieser Aspekte relevant.

Hinsichtlich des globalen Langzeitausgangs konnten sowohl für akute vorübergehende Psychosen als auch bei Patienten mit positiver Schizophrenie eine Reihe von Prädiktoren bestätigt werden, die in Untersuchungen sowohl an Stichproben von Patienten mit schizophrenen Psychosen als auch bei psychotischen Erkrankungen weiter gefasster Definitionen gefunden wurden. Dies betrifft insbesondere die prädiktive Bedeutung einer schlechten prämorbidem Anpassung und des männlichen Geschlechts für einen ungünstigen Langzeitausgang (Cannon-Spoor et al. 1982, Kay und Lindenmayer 1987, Hubschmid und Ciompi 1990, Bailer et al. 1996a, Bromet et al. 1996, Menezes et al. 1997). Obwohl Männer im Gruppenmittel eine schlechtere prämorbidem Anpassung aufweisen, ist der Effekt des Geschlechts auf den Langzeitausgang trotzdem nur teilweise durch diesen Faktor vermittelt. In der Gruppe der schizophrenen Patienten taucht das Geschlecht als Prädiktor weniger konsistent auf als in der Gruppe der akuten vorübergehenden Psychosen. Möglicherweise ist dies aber wieder auf die Besonderheiten der Parallelgruppenbildung zurückzuführen, die in der schizophrenen Kontrollgruppe einen atypisch hohen Anteil weiblicher Patienten zur Folge hat.

Über das bisher Bekannte hinaus konnte gezeigt werden, dass für schizophrene Psychosen relevante Prädiktoren auch Aspekte des Ausgangs von akuten vorübergehenden Psychosen voraussagen. Dies gilt insbesondere für eine schlechte prämorbidie Anpassung, die sowohl einen ungünstigeren Ausgang insgesamt als auch eine Funktionseinbuße vom ersten zum letzten Nachuntersuchungszeitpunkt vorhersagte. Eine Verallgemeinerbarkeit der von schizophrenen Psychosen und diagnostisch weitgefassten Stichproben psychotischer Patienten her bekannten Prädiktoren auf Stichproben von akuten vorübergehenden Psychosen war nicht von vornherein zu erwarten. Dies schon deshalb nicht, weil durch die diagnostische Selektion eine geringere Streubreite der Parameter des Ausgangs zu erwarten ist. Jørgensen et al. (1997) fanden in ihrer Follow-up-Studie zu akuten vorübergehenden Psychosen keine signifikanten demographischen, sozialen oder klinischen Prädiktoren. In der vorliegenden Studie war weiterhin eine Zugehörigkeit zur Untergruppe der akuten schizophreniformen Störung (also ein Fehlen der typischen polymorphen Merkmale) mit einem weniger günstigen Ausgang verknüpft. Die prognostische Wertigkeit polymorpher Symptomatik in der Indexepisode passt zu Befunden, die in negativer Symptomatik zu Beginn psychotischer Störungen den stärksten Prädiktor eines ungünstigen Ausgangs fanden (Kay und Lindenmayer 1987).

Anzahl und Art der Episoden während des Nachbeobachtungszeitraums sind keine Prädiktoren, die für die Prognosestellung nützlich sind, da sie erst im weiteren Verlauf erkennbar werden. Allerdings ist ein Zusammenhang zwischen im Langzeitverlauf auftretenden Rezidiven und dem Ausgang der Erkrankung im Hinblick auf ein Verständnis der Pathogenese von Bedeutung. Hier fand sich für akute vorübergehende Psychosen nur ein schwacher Zusammenhang zwischen der Anzahl oder Häufigkeit von Rezidiven im Nachbeobachtungszeitraum und dem Langzeitausgang. Lediglich das Vorkommen einer schizophrenen Episode beeinflusste das globale Funktionsniveau am Ende ungünstig. Im Gegensatz dazu war bei Patienten aus der PS-Gruppe ein ungünstiger Ausgang sehr wohl mit der Häufigkeit von Episoden insgesamt assoziiert, ebenso mit dem Auftreten mindestens einer weiteren schizophrenen Episode. Dieses Ergebnis ist eine weitere Unterstützung der Hypothese, dass die bei akuten vorübergehenden Psychosen im Langzeitverlauf auftretenden Rezidive in der Regel nicht zu einer progredienten Verschlechterung führen, was bei schizophrenen Psychosen der Fall zu sein scheint.

In der **Prädiktion der Frühberentung** waren von den prämorbidien Parametern Geschlecht und prämorbidie Anpassung ohne erkennbare Bedeutung. Eine spätere Frühberentung wurde lediglich (statistisch nur im Sinne eines Trends) von einer positiven Familienanamnese für psychotische oder affektive Erkrankungen vorhergesagt, im Falle der schizophrenen Psychosen auch vom Nichtvorhandensein eines belastenden Lebensereignisses vor der Indexepisode. Eine positive Familienanamnese hing bei den PS-Patienten auch mit einem ungünstigen Ausgang zusammen. Eine spekulative Erklärung für den möglichen Zusammenhang zwischen positiver Familienanamnese und

Frühberentung könnte auch in psychologischen oder sozialen Aspekten liegen, die die psychotische Erkrankung eines nahen Angehörigen für den Patienten oder andere Beteiligte hat. So kann die Tatsache einer schweren chronischen Erkrankung eines Familienangehörigen Ressourcen binden, eine ungünstige Prognose suggerieren oder – im Falle von dessen Berentung – Modellcharakter haben.

Für akute vorübergehende Psychosen war insbesondere das Auftreten einer affektiven Episode im Verlauf von Bedeutung, die in den übrigen Analysen jedoch keinen Einfluss auf Parameter der Erkrankungsschwere hatte. Der Befund ist von Interesse vor dem Hintergrund der Häufigkeit affektiver Episoden im Verlauf von akuten vorübergehenden Psychosen, die im Rahmen der diagnostischen Stabilität diskutiert wurde. Der Befund einer prädiktiven Bedeutung depressiver Episoden für die Frühberentung unterstreicht die große Bedeutung, die affektive Episoden im Verlauf von akuten vorübergehenden Psychosen besitzen, auch wenn sie keine unmittelbare Wirkung auf die Krankheitsprogression ausüben.

Berechnungen zur **Prädiktion medikationsfreier Stabilität** waren nur für die AVP-Gruppe durchführbar, da keiner der Patienten mit PS am Ende des Nachbeobachtungszeitraums dieses Kriterium erfüllte. Bemerkenswerterweise konnte kein einziger der bis zum Abschluss der Indexepisode registrierten Parameter bei den akuten vorübergehenden Psychosen das Erreichen medikationsfreier Stabilität am Ende des Nachbeobachtungszeitraums vorhersagen. Die Häufigkeit erneuter Episoden während des Nachbeobachtungszeitraums hatte hingegen, wie zu erwarten, einen ungünstigen Einfluss. Die kleine Gruppe von Patienten mit psychotischen Erkrankungen, die im longitudinalen Verlauf auch ohne Medikation in stabiler Remission verbleiben, hat in einer Reihe von Untersuchungen Beachtung gefunden (Mason et al. 1995, Harrison et al. 2001). Vergleichbare Untersuchungen zur Prädiktion dieses Merkmals waren nicht aufzufinden, allerdings hat sich in mehreren Untersuchungen die Prädiktion von Erkrankungsrezidiven als problematisch erwiesen. Bailer et al. (1996a) konnten in ihrer sehr sorgfältig durchgeführten Mannheimer Verlaufsuntersuchung an 163 ersterkrankten schizophrenen Patienten keine Prädiktoren für die Rezidivhäufigkeit finden, obwohl insbesondere die prämorbid Anpassung ein stabiler Prädiktor von Negativsymptomatik und sozialer Anpassung war. Zu ähnlichen Schlussfolgerungen kamen auch Gaebel und Pietzker (1987). Es ist jedoch ein gut bestätigter Befund, dass das Ausmaß der Rezidivneigung ein relativ stabiles Merkmal psychotischer Erkrankungen ist. Auch die Befunde der Arbeitsgruppe um Susser sind mit den hier vorgelegten Ergebnissen kompatibel. Susser et al. (1995a, 1998) hatten in mehreren Untersuchungen den Verlauf akuter Psychosen studiert, wobei zu den Einschlusskriterien Rezidivfreiheit nach der Indexepisode von 6 Monaten bis 24 Monaten gehörte. Ein hoher Prozentsatz dieser Patienten blieb im Langzeitverlauf ohne Rezidiv. Im Kontext dieser Befunde lassen die hier erhobenen Ergebnisse folgende Schlussfolgerungen für die Prädiktion eines langfristig medikationsfrei stabilen Verlaufs zu: Prämorbid Merkmale und Merkmale der Indexepisode sind

wenig hilfreich bei der Vorhersage, welche Patienten schließlich medikationsfrei stabil sein werden. Erst die Beobachtung des Verlaufs hilft, jene Untergruppe zu identifizieren, bei der im Langzeitverlauf ein Absetzen der rezidivprophylaktischen Medikation ohne Verschlechterung möglich ist.

Fazit: Prädiktoren des Verlaufs bei akuten vorübergehenden Psychosen entsprechen überwiegend bekannten und auch hier bestätigten Prädiktoren des Verlaufs schizophrener Psychosen. Weibliches Geschlecht und gute prämorbidie Anpassung waren die wichtigsten Prädiktoren eines günstigen Ausgangs hinsichtlich des globalen Funktionsniveaus. Bei akuten vorübergehenden Störungen prädiziert der Subtyp einer akuten schizophreniformen Störung (F23.2) einen ungünstigeren Ausgang, allerdings nur in den bivariaten Analysen. Das Auftreten einer schizophrenen Episode im Nachbeobachtungszeitraum ist bei akuten vorübergehenden Psychosen mit einem ungünstigen Ausgang korreliert.

5.9 Klinische Implikationen

Die dargestellten Langzeitergebnisse unterstützen eine günstige Prognosestellung bei Patienten, die die ICD-10-Kriterien einer akuten vorübergehenden Psychose erfüllen. Dieses Ergebnis ist klinisch bedeutsam. Es ermöglicht, Patienten zu informieren und zu entlasten, die durch das Erlebnis einer akuten psychotischen Episode oft verstört und verunsichert sind. Allerdings können in Einzelfällen auch akute vorübergehende Psychosen einen ungünstigen Verlauf nehmen, während ein beträchtlicher Anteil schizophrener Psychosen einen günstigen Ausgang hat (Modestin et al. 2003). Darüber hinaus darf das Herausstellen eines prognostischen Unterschieds zwischen akuten vorübergehenden und schizophrenen Psychosen nicht dazu führen, die mit dem Begriff der Schizophrenie oft noch verbundene Stigmatisierung zu verstärken (Gaebel et al. 2002a). Unter Berücksichtigung dieser Limitationen ist die generell günstige Langzeitprognose akuter vorübergehender Psychosen eine für Patienten wie Behandler wichtige Information.

Weiterhin haben sich männliches Geschlecht und insbesondere eine schlechte prämorbidie soziale Anpassung, die bereits als negative Prädiktoren für den Ausgang schizophrener Psychosen beschrieben wurden, auch bei akuten vorübergehenden Psychosen als prädiktiv für einen ungünstigen Langzeitausgang erwiesen. Zusätzlich ist der Subtyp der akuten schizophreniformen psychotischen Störung (ICD-10 F23.2) mit einer verschlechterten Prognose assoziiert. Auch wenn es sich bei den Zusammenhängen zwischen Prädiktoren und Ausgangsparametern nur um statistische Beziehungen handelt, kann die Kenntnis dieser Prädiktoren die Therapieplanung im Einzelfall mit beeinflussen.

Die hohe Rezidivneigung akuter vorübergehender Psychosen während der ersten zwei Jahre, die nicht hinter der Rezidivneigung schizophrener Psychosen zurücksteht, hat Konsequenzen für die pharmakologische und nicht-pharmakologische Nachbetreuung. Zu rechnen ist nicht nur mit erneuten AVP-Episoden, sondern auch mit affektiven und schizoaffectiven Episoden, in 10-15% auch mit dem Auftreten schizophrener Episoden. Auch nach einer zeitlich nur kurzen psychotischen Episode sollte daher die pharmakologische, sozialpsychiatrische und psychotherapeutische Nachbetreuung in den ersten zwei Jahren so intensiv sein, wie es den Leitlinien für schizophrene Psychosen entspricht.

Die vorliegende Studie ist hinsichtlich der Behandlung rein naturalistisch, d.h. es hat kein Einfluss auf Art und Dauer einer medikamentösen Rezidivprophylaxe stattgefunden. Es ist daher nicht möglich, aus den erhobenen Daten Schlussfolgerungen darüber abzuleiten, welche Substanzen in der Rezidivprophylaxe akuter vorübergehender Psychosen wirksam sind. Die meisten Patienten wurden mit Antipsychotika behandelt, Stimmungsstabilisatoren kamen nur selten zum Einsatz (Marneros und Pillmann 2004). Ob die Gabe von Lithium, wie von Perris (1978) für die zykliden Psychosen vorgeschlagen, oder eines Antikonvulsivums zur Rezidivprophylaxe akuter vorübergehender Psychosen geeignet ist, muss bis zum Vorliegen entsprechender Daten offen bleiben.

Mit gewissen Einschränkungen kann aus den Befunden zur medikationsfreien Remission (siehe oben S. 79) abgeleitet werden, dass bei einer Subgruppe von Patienten mit akuten vorübergehenden Psychosen im Langzeitverlauf eine befriedigende Remission erreicht werden kann, die auch ohne medikamentöse Rezidivprophylaxe stabil bleibt. Die immer noch begrenzte Beobachtungszeit lässt es offen, wie viele der Patienten, die am Ende der Beobachtungszeit nach den von uns benutzten Kriterien in stabiler Remission sind, später doch noch wieder erkranken. Die Befunde deuten darauf hin, dass der Anteil langfristig remittierter Patienten bei akuten vorübergehenden Psychosen größer ist als bei der Schizophrenie. Erst kontrollierte Therapiestudien werden definitiv klären können, in welchem Umfang und in welcher Weise die Rezidivprophylaxe bei akuten vorübergehenden Psychosen durchgeführt werden sollte.

Fazit: Klinische Implikationen ergeben sich u.a. aus der im Ganzen günstigen Prognose akuter vorübergehender Psychosen, aus dem hohen Rezidivrisiko in den ersten zwei Jahren und aus dem Risiko für affektive und schizoaffective Psychosen im Verlauf. Therapeutische Schlussfolgerungen, insbesondere für die Langzeitbehandlung, sind wegen des naturalistischen Charakters der Studie nur unter Vorbehalt möglich.

5.10 Überlegungen zum psychotischen Kontinuum

Die Bedeutung von Kategorien und Kontinua in der Auffassung psychotischer und affektiver Störungen wurde oben (S. 10) dargestellt. Hier ist nun zu diskutieren, welche Konsequenzen die Befunde der vorliegenden Studie im Kontext relevanter anderer Untersuchungen für das Verständnis akuter vorübergehender Psychosen unter speziell diesem Aspekt haben, d.h. inwiefern akute vorübergehende Psychosen als nosologische Einheit oder als Teile eines Kontinuums konzipiert werden sollten. Dabei ist zunächst festzustellen, dass akute vorübergehende Psychosen *als Typus psychotischer Erkrankungen* als hinreichend gesichert gelten können. Die Kombination aus akutem Beginn, oft polymorpher Symptomatik, begrenzter Dauer und fehlender Einbettung in einen schleichenden Deteriorationsprozess, der vielfach postuliert wurde, konnte durch die vorliegende Untersuchung bestätigt werden. Die Befunde zur medikationsfreien Stabilität im longitudinalen Verlauf bestätigen auch die klinisch-pragmatische Bedeutsamkeit der Diagnose einer akuten vorübergehenden Psychose.

Stellt man hingegen die Frage, ob die vorliegenden Daten über die Annahme eines Typus hinaus das Vorliegen einer klaren nosologischen Einheit mit scharfen Grenzen zu anderen Psychosen, absoluter longitudinaler Stabilität und *spezifischen* ätiologischen, genetischen und demographischen Charakteristika nahe legen, kommt man zu einem negativen Ergebnis. Die longitudinale Stabilität der Diagnose einer akuten vorübergehenden Psychose ist nicht absolut, vielmehr kommt in der Mehrzahl der Fälle syndromaler Wechsel vor – ohne dass allein damit die prinzipiell günstige prognostische Bedeutung der Diagnose „akute vorübergehende Psychose“ aufgehoben wird (vgl. auch Singh et al. 2004). Die Analyse der Prädiktoren zeigte, dass es kaum diagnosespezifische Prädiktoren für den Verlauf von akuten vorübergehenden Psychosen und schizophrenen Psychosen gibt, sondern dass Gemeinsamkeiten überwiegen.

Dies gilt auch für die ausgeprägten Geschlechterdifferenzen mit starkem Überwiegen des weiblichen Geschlechts bei den akuten vorübergehenden Psychosen. Obwohl das ungewöhnliche Geschlechterverhältnis ein validierendes Merkmal für die typologische Kategorie der akuten vorübergehenden Psychosen ist, spiegelt sich darin offenbar auch eine generelle Eigenschaft des Kontinuums psychotischer Erkrankungen wider, denn die prädiktive Bedeutung des Geschlechts ist nicht diagnosespezifisch (Navarro et al. 1996, Leung und Chue 2000, Maric et al. 2003). In der Gesamtheit psychotisch Erkrankter erhöht weibliches Geschlecht die Wahrscheinlichkeit, diagnostisch zur Gruppe der akuten vorübergehenden Psychosen zu gehören und damit an einer statistisch günstigeren Prognose teilzuhaben. Unabhängig davon ist sowohl *innerhalb* der akuten vorübergehenden Psychosen als auch *innerhalb* der schizophrenen Psychosen weibliches Geschlecht mit einer günstigeren Prognose assoziiert.

Van Os et al. (1996) untersuchten Prädiktoren des Ausgangs bei 166 stationär behandelten Patienten mit nicht-organischen psychotischen Störungen. Ohne kategoriale Diagnosen zu berücksichtigen, identifizierten die Autoren mit faktorenanalytischen Methoden psychopathologische Syndrome, deren Zusammenhang mit verschiedenen Dimensionen des Ausgangs sie dann untersuchten. Es fand sich u.a. eine robuste Assoziation zwischen einem frühen und schleichenden Beginn, anfänglicher affektiver Verflachung, männlichem Geschlecht, ledigem Partnerschaftsstatus und einem ungünstigen Ausgang. Ein anderes Syndrom war durch Positivsymptomatik und einen weniger ungünstigen Ausgang gekennzeichnet. Die so identifizierten dimensional syndromen konnten den Ausgang besser vorhersagen als diagnostische Kategorien nach ICD-10 oder DSM-IV.

Es liegt nahe, die diagnostischen Gruppen der vorliegenden Untersuchung mit den syndromalen Dimensionen der Untersuchung von van Os et al. (1996) in Verbindung zu bringen. Dadurch bestätigt sich die Feststellung, dass kategoriale und dimensionale Beschreibungen des gleichen Phänomenbereichs äquivalent sein können. Ob es in absehbarer Zeit gelingen wird, dimensionale Konzepte für die klinische Anwendung zu entwickeln, die die bisherige kategoriale Diagnostik ergänzen oder gar ablösen können, ist jedoch unklar. Bis zum Vorliegen eines praktikablen dimensional diagnostischen Systems ist die kategoriale Unterscheidung akuter vorübergehender und schizophrener Psychosen die beste verfügbare Option.

Fazit: Die Frage, ob diagnostische Kategorien oder der Begriff des Kontinuums (bzw. einer oder mehrerer Spektren) die Realität psychotischer Erkrankungen zutreffender beschreiben, stellt eine Scheinalternative auf. Die vorliegende Untersuchung bestätigt die auch von anderen Autoren getroffene Feststellung, dass sowohl kategoriale als auch dimensionale Konzepte gültige und einander äquivalente Beschreibungen desselben Phänomenbereichs darstellen können. Speziell für den Bereich der akuten vorübergehenden Psychosen sind syndromale Instabilität im Verlauf, Willkürlichkeit der diagnostischen Grenzen, genetische und klinische Beziehungen zu anderen Erkrankungsformen und schließlich diagnoseübergreifende Prädiktoren unabwiesbare Argumente, die gegen ein striktes Modell der Krankheitseinheit und für eine Kontinuität mit anderen Erkrankungen der schizophrenen und affektiven Spektren sprechen. Als Typus jedoch hat sich die diagnostische Kategorie der akuten vorübergehenden Psychosen, so wie sie in der ICD-10 operationalisiert ist, in der vorliegenden Untersuchung im Hinblick auf den Langzeitverlauf als valide erwiesen.

5.11 Interpretation der Ergebnisse im Rahmen pathogenetischer Konzepte

Am Ende dieser Arbeit soll auf die in der Einleitung aufgeworfene Frage zurückgekommen werden, ob akute vorübergehende Psychosen Hinweise auf eine pathogenetische Heterogenität psychotischer

Erkrankungen geben. Die vorgelegten Daten können hierzu nur indirekte Hinweise geben, da biologische Parameter im Rahmen der HASBAP nicht systematisch untersucht wurden. Eine Interpretation ist nur im Kontext anderer Untersuchungen sinnvoll, um Überinterpretationen klinischer Daten zu vermeiden. Unter Berücksichtigung dieses Caveats lässt sich gleichwohl feststellen, dass die Differenzen in prämorbidem Status, im longitudinalen Verlauf und im Ausgang, die, wie in der vorliegenden Studie gezeigt wurde, zwischen akuten vorübergehenden und schizophrenen Psychosen bestehen, auch als Hinweis auf Unterschiede in den hauptsächlich wirksamen pathogenetischen Mechanismen gewertet werden können.

Der klinische Verlauf bei den Kontrollen mit positiver Schizophrenie spiegelt das Bild wider, das sich aus zahlreichen Verlaufsuntersuchungen schizophrener Psychosen ergibt, und das derzeit am besten durch ein modifiziertes Modell der neuronalen Entwicklungsstörung (neurodevelopmental disorder) erklärt werden kann: (1) eine früh in der Ontogenese gelegte Basis der Störung, die sich unter anderem in einem reduzierten prämorbidem Anpassungsniveau ausdrückt, (2) eine allmähliche Entwicklung kognitiver, psychopathologischer und sozialer Beeinträchtigungen meist Jahre vor der syndromalen Erstmanifestation, so dass ein großer Teil der später als „persistierende Alterationen“ fassbaren Defizite schon im Rahmen der Ersterkrankung nachweisbar ist, (3) ein nur noch begrenztes Fortschreiten der Erkrankung im weiteren Verlauf, das durch interindividuelle Schwankungen des Verlaufs und initial auch oft durch einen länger gehenden Erholungsprozess im Anschluss an die Erstmanifestation überlagert wird (Bullmore et al. 1997, Woods 1998, McGrath et al. 2003). In den Daten der vorliegenden Studie wird eine solche Interpretation gestützt u.a. durch die reduzierte prämorbidem Anpassung der schizophrenen Patienten und die bereits früh im Verlauf sehr deutlichen, dann nur noch in geringerem Umfang progredienten Funktionsbeeinträchtigungen. Nach diesem Kenntnisstand zum Verlauf schizophrener Psychosen im Längsschnitt ist es nicht mehr möglich, persistierende psychopathologische und kognitive Beeinträchtigungen bei schizophrenen Psychosen als bloße Folge einer abgelaufenen akuten produktiv-psychotischen Episode zu sehen. Vielmehr erscheinen sowohl negative als auch positive Symptomatik der Schizophrenie als Folge eines zugrunde liegenden pathologischen neuronalen Prozesses, der derzeit nur in grober Annäherung als aberrante Konnektivität neuronaler Netzwerke beschrieben werden kann (Bullmore et al. 1997, Andreasen et al. 1999). Unklar ist derzeit, ob die produktive Symptomatik selbst (wie von der „Toxizitäts-Hypothese“ postuliert) den Prozess der irreversiblen Schädigung neuronaler Netzwerke vorantreiben kann, oder ob sie ein bloßes Epiphänomen dieses Prozesses ist (Weinberger und McClure 2002). Weitgehend konsistent zeigt jedoch die Forschung zum Frühverlauf schizophrener Psychosen, dass im typischen Fall uncharakteristische Krankheitssymptome Jahre vor der klinischen Erstmanifestation vorhanden sind und auch produktiv-psychotische Symptomatik sich in der Regel über Monate entwickelt (Häfner et al. 1999).

Im Vergleich zu den schizophrenen Kontrollen war die prämorbid Anpassung der Patienten mit akuten vorübergehenden Psychosen besser und es war nicht nur eine weitgehende Wiederherstellung des Funktionsniveaus nach der akuten Episode zu verzeichnen, sondern auch im Langzeitverlauf eine überwiegende Stabilität des erreichten Niveaus ohne Hinweise auf eine Progredienz. Definitionsgemäß war der Beginn der produktiv-psychotischen Symptomatik akut, d.h. er erfolgte innerhalb von längstens zwei Wochen, nicht selten sogar innerhalb von 48 Stunden. In der Episode ist die Symptomatik häufig auf charakteristische Weise „polymorph“, d.h. durch rasch wechselnde Symptomatik und rasch wechselnde Wahninhalte geprägt. Ein Fehlen dieses polymorphen Erscheinungsbildes ist in longitudinaler Sicht ein Prädiktor eines weniger günstigen Verlaufs. Die genannten Merkmale begründen Zweifel daran, dass akute vorübergehende Psychosen in gleicher Weise mit einer neuronalen Entwicklungsstörung in Verbindung stehen wie es für schizophrene Psychosen postuliert wird. Sie sprechen vielmehr für eine Heterogenität psychotischer Erkrankungen, die auch andersartige Mechanismen für die Entstehung produktiv-psychotischer Symptomatik möglich erscheinen lässt (Murray et al. 1992, MacCabe et al. 2002). Ein Hinweis auf die Natur dieser Mechanismen kann in der Nähe zu affektiven Erkrankungen liegen, die akute vorübergehende Psychosen nach Genetik, Klinik und Verlauf aufweisen (Marneros et al. 2002a). Weibliches Geschlecht scheint einen Schutzfaktor im Hinblick auf die irreversible Schädigung neuronaler Netzwerke darzustellen, wobei dieser Effekt nach Häfner et al. zum Teil über Östrogene vermittelt wird (Häfner et al. 1993). Konsistent mit dieser Auffassung ist die Tatsache, dass männliche Kinder und Jugendliche eine erhöhte Vulnerabilität für eine Reihe von Störungsbildern aufweisen, die wiederum als neuronale Entwicklungsstörungen aufgefasst werden (Volkmar et al. 1993).

Der teilweise spekulative Charakter der vorstehenden Überlegungen ist Ausdruck unserer gegenwärtig noch sehr unzureichenden Kenntnisse der pathogenetischen Grundlagen psychotischer Erkrankungen. Gerade dieser Bereich ist jedoch von einer Flut neuer Befunde und Erkenntnisse geprägt. Zweifellos werden zukünftig neuropsychologische, bildgebende, physiologische und genetische Untersuchungen helfen, die pathogenetischen Modelle weiter zu modifizieren und zu differenzieren. Viele dieser Untersuchungen sind derzeit noch Querschnittsuntersuchungen an klinisch unzureichend charakterisierten Stichproben schizophrener Patienten einer meist weiten Krankheitsdefinition. Die Aussagekraft dieser Untersuchungen wird sich erhöhen, wenn sie klinische und psychopathologische Zustands- und Verlaufparameter integrieren, den longitudinalen Aspekt berücksichtigen und der klinischen Heterogenität psychotischer Erkrankungen Rechnung tragen. Akute vorübergehende Psychosen sind unter diesem Gesichtspunkt ein Modellfall.

Fazit: Die Ergebnisse des Studiums akuter vorübergehender Psychosen sprechen für eine Heterogenität pathogenetischer Mechanismen im Bereich der psychotischen Erkrankungen. Die Existenz psychotischer Erkrankungen, die trotz dramatischer produktiver Symptomatik in der akuten

Episode und trotz eines rezidivierenden Verlaufs in vielfacher Hinsicht Unterschiede zu der Mehrzahl streng definierter schizophrener Psychosen aufweisen, legt die Schlussfolgerung nahe, dass es auch unterschiedliche pathogenetische Mechanismen sind, die innerhalb und außerhalb der akuten Episoden den Krankheitsprozess bei akuten vorübergehenden Psychosen und Schizophrenie bestimmen. Die weitere Erforschung dieser Mechanismen erfordert die Kombination klinischer, neuropsychologischer, morphologischer, physiologischer und genetischer Untersuchungsmethoden im Rahmen longitudinaler Untersuchungen. Die Befunde zu akuten vorübergehenden Psychosen zeigen, dass solche Untersuchungen mehr als bisher die klinische Heterogenität psychotischer Erkrankungen berücksichtigen sollten.

5.12 Weiterer Forschungsbedarf

Die vorliegende Studie bestätigt die Bedeutung, die der longitudinale Aspekt für das Verständnis psychotischer und affektiver Störungen hat. Phänomene wie syndromale Instabilität oder langsam verlaufende Ameliorations- bzw. Deteriorationsprozesse zeigen die Grenzen reiner Querschnittsuntersuchungen und kurzfristig konzipierter Verlaufsuntersuchungen auf. Gefordert sind also Langzeitstudien mit multiplen Follow-up-Punkten. Anders als es in der vorliegenden Untersuchung möglich war, sollten diese Studien auch biologische Parameter erfassen, die u.a. mit den Methoden der Neuropsychologie, der Bildgebung und der Genetik erhoben werden. Auch eine Erfassung früh im Verlauf, idealerweise sogar Jahre vor der syndromalen Erstmanifestation, ist wünschenswert. Verlaufsuntersuchungen mit multiplen Messzeitpunkten und multiplen Messebenen können auch Hinweise auf kausale Wirkrichtungen geben, wo der bloße Nachweis korrelativer Zusammenhänge die Frage der Kausalität offen lässt und wo ein experimentelles Design nicht möglich ist.

Der methodische, organisatorische, personelle, finanzielle und eben zeitliche Aufwand zur Durchführung langfristig angelegter prospektiver Untersuchungen ist beträchtlich. Dennoch sind in den letzten Jahren eine Reihe von Untersuchungen in diesem Sinne begonnen worden, teils im Rahmen von Kohorten ersterkrankter Patienten, teils im Rahmen von Früherkennungsstudien (z.B. Gupta et al. 1997). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie (und mehr noch ihre Limitationen) unterstützen die Notwendigkeit, solche Studien tatsächlich langfristig aufrechtzuerhalten. Darüber hinaus ergibt sich für die Konzeption und die Auswertung solcher Studien die Forderung, die Heterogenität psychotischer Störungen zu berücksichtigen. Das Konzept der akuten vorübergehenden Störungen kann dabei ein wichtiger Baustein sein. Zukünftige longitudinale Forschung wird weiteren Aufschluss darüber geben, inwieweit die diagnostischen Grenzen dieses Konzepts der Modifikation bedürfen.

6 Zusammenfassung

Die klinische Diagnose einer akuten vorübergehenden Psychose im Sinne der ICD-10, insbesondere in ihrer polymorphen Subform, rechtfertigt generell gesehen die Stellung einer günstigen Prognose. Ein ungünstiger Verlauf mit Entwicklung chronischer schwerer Symptomatik, hochgradiger sozialer Behinderung oder Verlust der Autarkie ist selten, ebenso die Erfüllung der ICD-10-Kriterien einer schizophrenen Psychose im späteren Verlauf. In den genannten Aspekten unterscheiden sich die akuten vorübergehenden Psychosen von schizophrenen Psychosen (nach ICD-10), auch wenn demographische Variablen (Alter und Geschlecht des Patienten) berücksichtigt werden.

Trotz der relativ günstigen Langzeitprognose muss, insbesondere in den ersten zwei Jahren nach dem Auftreten einer akuten vorübergehenden Psychose, das Rezidivrisiko als hoch betrachtet werden. Dabei ist nicht nur mit gleichartigen Episoden zu rechnen, sondern insbesondere auch mit affektiven und schizoaffektiven Episoden. Ein syndromal monomorpher Verlauf (nur AVP-Episoden) liegt in nicht mehr als 50% der Fälle vor. Das Risiko depressiver Episoden im Verlauf und der Verlust der beruflichen Integration trotz eines klinisch insgesamt günstigen Verlaufs stellen wichtige therapeutische Herausforderungen dar.

Akute vorübergehende Psychosen in der Definition der ICD-10 stellen eine klinisch und prognostisch valide diagnostische Kategorie dar. Ähnlich wie bei anderen kategorialen diagnostischen Abgrenzungen im Bereich psychotischer Erkrankungen (z.B. bei den schizoaffektiven Psychosen) darf die diagnostische Kategorie der akuten vorübergehenden Psychosen jedoch nicht als scharfe nosologische Krankheitsentität verstanden werden, sondern stellt vielmehr einen Typus dar. Dies ergibt sich u.a. aus der Möglichkeit syndromalen Wechsels im longitudinalen Verlauf und aus dimensional Beziehungen bzw. kontinuierlichen Übergängen zu anderen Erkrankungen des schizophrenen und des affektiven Spektrums.

In ätiologisch-pathogenetischer Hinsicht ist von Bedeutung, dass bei den hier untersuchten Patienten mit akuten vorübergehenden Psychosen weniger prämorbid Auffälligkeiten gefunden werden konnten, die als Hinweise auf eine neuronale Entwicklungsstörung gelten, als dies bei schizophrenen Psychosen der Fall war. Andererseits fehlen aber auch Hinweise auf einen kontinuierlichen Verschlechterungsprozess im Verlauf.

7 Literaturverzeichnis

Abt K (1987): Descriptive data analysis: a concept between confirmatory and exploratory data analysis. *Methods of Information in Medicine* 26: 77-88.

Agerbo E, Byrne M, Eaton WW und Mortensen PB (2004): Marital and labor market status in the long run in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 61: 28-33.

Akiskal HS (2002): The bipolar spectrum - the shaping of a new paradigm in psychiatry. *Current Psychiatry Reports* 4: 1-3.

Albus M, Strauß A und Stieglitz RD (1990): Schizophrenia, schizotypal and delusional disorders (section F2): results of the ICD-10 field trial. *Pharmacopsychiatry* 23: 155-159.

Amin S, Singh SP, Brewin J, Jones PB, Medley I und Harrison G (1999): Diagnostic stability of first-episode psychosis. Comparison of ICD-10 and DSM-III-R systems. *British Journal of Psychiatry* 175: 537-543.

an der Heiden W und Häfner H (2000): The epidemiology of onset and course of schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 250: 292-303.

an der Heiden W, Krumm B, Müller S, Weber I, Biehl H und Schäfer M (1995): Mannheimer Langzeitstudie der Schizophrenie. Erste Ergebnisse zum Verlauf der Erkrankung über 14 Jahre nach stationärer Erstbehandlung. *Nervenarzt* 66: 820-827.

Andreasen NC (1998): Understanding schizophrenia: a silent spring? *American Journal of Psychiatry* 155: 1657-1659.

Andreasen NC, Flaum M, Swayze VW, Tyrell G und Arndt S (1990): Positive and negative symptoms in schizophrenia. A critical reappraisal. *Archives of General Psychiatry* 47: 615-621.

Andreasen NC, Nopoulos P, O'Leary DS, Miller DD, Wassink T und Flaum M (1999): Defining the phenotype of schizophrenia: cognitive dysmetria and its neural mechanisms. *Biological Psychiatry* 46: 908-920.

Angst J (1966): *Zur Ätiologie und Nosologie endogener depressiver Psychosen. Monographien aus dem Gesamtgebiete der Neurologie und Psychiatrie, Heft 112*. Berlin Heidelberg New York: Springer 1966.

Angst J (1986): The course of schizoaffective disorders. In: Marneros A und Tsuang MT, eds: *Schizoaffective Psychoses*. Berlin: Springer, pp. 63-93.

Angst J (1988): European long-term followup studies of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 14: 501-513.

Anonymus (2000): Zahlenspiegel Sachsen-Anhalt. *Statistisches Monatsheft Sachsen-Anhalt* 11.

APA (1980): *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition*. Washington, DC: American Psychiatric Association.

APA (1994): *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*. Washington, DC: American Psychiatric Association.

Arndt S, Andreasen NC, Flaum M, Miller D und Nopoulos P (1995): A longitudinal study of symptom dimensions in schizophrenia. Prediction and patterns of change. *Archives of General Psychiatry* 52: 352-360.

Arolt V, Teichert HM, Steege D, Lencer R und Heide W (1998): Distinguishing schizophrenic patients from healthy controls by quantitative measurement of eye movement parameters. *Biological Psychiatry* 44: 448-458.

Bailer J, Brauer W und Rey ER (1996a): Premorbid adjustment as predictor of outcome in schizophrenia: results of a prospective study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 93: 368-377.

- Bailer J, Bräuer W, Rey ER und Volz M (1996b): Die Mannheim S3-Studie zu Prognose und Verlauf schizophrener Psychosen: Teil I. Stichprobe, Design und Methoden. *Zeitschrift für Medizinische Psychologie* 5: 32-40.
- Bailer J, Bräuer W, Rey ER und Volz M (1996c): Die Mannheim S3-Studie zu Prognose und Verlauf schizophrener Psychosen: Teil III. Verlauf und Vorhersage von Positiv- und Negativsymptomatik - Ergebnisse der 3-Jahres-Katamnese. *Zeitschrift für Medizinische Psychologie* 5: 51-57.
- Benazzi F (2003): Outcome of schizophreniform disorder. *Current Psychiatry Reports* 5: 192-196.
- Bentsen H, Munkvold OG, Notland TH, Boye B, Bjorge H, Lersbryggen AB, Oskarsson KH, BergLarsen R und Malt UF (1996): The interrater reliability of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). *International Journal of Methods in Psychiatric Research* 6: 227-235.
- Berkson J (1946): Limitations of the application of fourfold table analysis to hospital data. *Biometrics Bulletin* 2: 47-53.
- Biehl H, Maurer K, Schubart C, Krumm B und Jung E (1986): Prediction of outcome and utilization of medical services in a prospective study of first onset schizophrenics. Results of a prospective 5-year follow-up study. *European Archives of Psychiatry and Neurological Sciences* 236: 139-147.
- Bleuler M (1972): *Die schizophrenen Geistesstörungen. Im Lichte langjähriger Kranken- und Familiengeschichten*. Stuttgart: Thieme.
- Bleuler M, Huber G, Gross G und Schüttler R (1976): Der langfristige Verlauf schizophrener Psychosen. Gemeinsame Ergebnisse zweier Untersuchungen. *Nervenarzt* 47: 477-481.
- Bottlender R, Sato T, Jäger M, Wegener U, Wittmann J, Strauss A und Möller HJ (2003): The impact of the duration of untreated psychosis prior to first psychiatric admission on the 15-year outcome in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 62: 37-44.
- Bradford DW, Perkins DO und Lieberman JA (2003): Pharmacological management of first-episode schizophrenia and related nonaffective psychoses. *Drugs* 63: 2265-2283.
- Breier A, Schreiber JL, Dyer J und Pickar D (1991): National Institute of Mental Health longitudinal study of chronic schizophrenia. Prognosis and predictors of outcome. *Archives of General Psychiatry* 48: 239-246.
- Brieger P, Blöink R, Sommer S und Marneros A (2001): A catch-up study of former child and adolescent psychiatric inpatients: psychiatric status in adulthood. *Psychopathology* 34: 43-49.
- Bromet EJ, Jandorf L, Fennig S, Lavelle J, Kovasznay B, Ram R, Tanenberg-Karant M und Craig T (1996): The Suffolk County Mental Health Project: demographic, pre-morbid and clinical correlates of 6-month outcome. *Psychological Medicine* 26: 953-962.
- Brown GW (1966): *Schizophrenia and social care: a comparative follow-up study of 339 schizophrenic patients*. London [u.a.]: Oxford Univ. Press.
- Bullmore ET, Frangou S und Murray RM (1997): The dysplastic net hypothesis: an integration of developmental and dysconnectivity theories of schizophrenia. *Schizophrenia Research* 28: 143-156.
- Cannon-Spoor HE, Potkin SG und Wyatt RJ (1982): Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 8: 470-484.
- Carone BJ, Harrow M und Westermeyer JF (1991): Posthospital course and outcome in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 48: 247-253.
- Carpenter WT, Bartko JJ, Strauss JS und Hawk AB (1978): Signs and symptoms as predictors of outcome: a report from the International Pilot Study of Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 135: 940-944.
- Carpenter WT, Jr. und Kirkpatrick B (1988): The heterogeneity of the long-term course of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 14: 645-652.
- Carpenter WT und Strauss JS (1991): The prediction and outcome in schizophrenia IV: Eleven-year follow-up of the Washington IPPS cohort. *Journal of Nervous and Mental Disease* 179: 517-525.

- Ciompi L (1980): Catamnestic long-term study on the course of life and aging of schizophrenics. *Schizophrenia Bulletin* 6: 606-618.
- Ciompi L und Müller C (1976): *Lebensweg und Alter der Schizophrenen: eine katamnestiche Langzeitstudie bis ins Senium*. Berlin [u.a.]: Springer.
- Cohen J (1988): *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Hillsdale: Lawrence Erlbaum.
- Cohen JA (1960): A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psych Meas* 20: 37-46.
- Cooper J und Sartorius N (1977): Cultural and temporal variations in schizophrenia: a speculation on the importance of industrialization. *British Journal of Psychiatry* 130: 50-55.
- Crow TJ (1980): Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *British Medical Journal* 280: 66-68.
- Davidson L und McGlashan TH (1997): The varied outcomes of schizophrenia. *Canadian Journal of Psychiatry* 42: 34-43.
- Davidson M, Harvey PD, Powchik P, Parrella M, White L, Knobler HY, Losonczy MF, Keefe RS, Katz S und Frecska E (1995): Severity of symptoms in chronically institutionalized geriatric schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry* 152: 197-207.
- Davies N, Russell A, Jones P und Murray RM (1998): Which characteristics of schizophrenia predate psychosis? *Journal of Psychiatric Research* 32: 121-131.
- Davis KL, Buchsbaum MS, Shihabuddin L, Spiegel-Cohen J, Metzger M, Frecska E, Keefe RS und Powchik P (1998): Ventricular enlargement in poor-outcome schizophrenia. *Biological Psychiatry* 43: 783-793.
- DeLisi LE (1997): Is schizophrenia a lifetime disorder of brain plasticity, growth and aging? *Schizophrenia Research* 23: 119-129.
- Dilling H, ed (1994): *Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10, Kapitel V (F); Forschungskriterien*. Bern [u.a.]: Huber.
- Dilling H, Mombour W und Schmidt MH (1991): *Internationale Klassifikation psychischer Störungen*. Bern, Göttingen, Toronto: Hans Huber.
- Dunner DL, Fleiss JL und Fieve RR (1976): The course of development of mania in patients with recurrent depression. *American Journal of Psychiatry* 133: 905-908.
- Eaton WW, Bilker W, Haro JM, Herrman H, Mortensen PB, Freeman H und Burgess P (1992a): Long-term course of hospitalization for schizophrenia: Part II. Change with passage of time. *Schizophrenia Bulletin* 18: 229-241.
- Eaton WW, Mortensen PB, Herrman H, Freeman H, Bilker W, Burgess P und Wooff K (1992b): Long-term course of hospitalization for schizophrenia: Part I. Risk for rehospitalization. *Schizophrenia Bulletin* 18: 217-228.
- Eaton WW, Thara R, Federman B, Melton B und Liang KY (1995): Structure and course of positive and negative symptoms in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 52: 127-134.
- Edwards J, McGorry PD, Waddell FM und Harrigan SM (1999): Enduring negative symptoms in first-episode psychosis: comparison of six methods using follow-up data. *Schizophrenia Research* 40: 147-158.
- Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL und Cohen J (1976): The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Archives of General Psychiatry* 33: 766-771.
- Erdfelder E, Faul F und Buchner A (1996): GPOWER: A general power analysis program. *Behavior Research Methods Instruments & Computers* 28: 1-11.
- Erfurth A und Arolt V (2003): Das Spektrum bipolarer Erkrankungen. *Nervenarzt* 74: 55-70.
- Ey H (1952): Grundlagen einer organo-dynamischen Auffassung der Psychiatrie. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 20: 195-209.

- Ey H (1954): *Études psychiatriques. Vol 3: Structure des psychoses aiguës et déstructuration de la conscience*. Paris: Desclée de Brouwer.
- Faraone SV, Tsuang MT und Tsuang DW (1999): *Genetics of Mental Disorders*. New York; London: Guilford Press.
- Flaum MA, Andreasen NC und Arndt S (1992): The Iowa prospective longitudinal study of recent-onset psychoses. *Schizophrenia Bulletin* 18: 481-490.
- Gaebel W (1998): *Behandlungsleitlinie Schizophrenie*. Darmstadt: Steinkopff.
- Gaebel W, Baumann A, Witte AM und Zaeske H (2002a): Public attitudes towards people with mental illness in six German cities: results of a public survey under special consideration of schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 252: 278-287.
- Gaebel W und Frommann N (2000): Long-term course in schizophrenia: concepts, methods and research strategies. *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum* 102: 49-53.
- Gaebel W, Janner M, Frommann N, Pietzcker A, Kopcke W, Linden M, Müller P, Müller-Spahn F und Tegeler J (2002b): First vs multiple episode schizophrenia: two-year outcome of intermittent and maintenance medication strategies. *Schizophrenia Research* 53: 145-159.
- Gaebel W und Pietzcker A (1987): Prospective study of course of illness in schizophrenia: Part II. Prediction of outcome. *Schizophrenia Bulletin* 13: 299-306.
- Gaebel W, Pietzcker A und Poppenberg A (1981): Prädiktoren des Verlaufs schizophrener Erkrankungen unter neuroleptischer Langzeitmedikation. *Pharmacopsychiatria* 14: 180-188.
- Goldberg TE, Hyde TM, Kleinman JE und Weinberger DR (1993): Course of schizophrenia: neuropsychological evidence for a static encephalopathy. *Schizophrenia Bulletin* 19: 797-804.
- Goldman HH, Skodol AE und Lave TR (1992): Revising axis V for DSM-IV: a review of measures of social functioning. *American Journal of Psychiatry* 149: 1148-1156.
- Gross G, Huber G und Schüttler R (1986): Prediction factors and anamnestic, clinical, and social data of schneiderian schizophrenia. In: Marneros A und Tsuang MT, eds: *Schizoaffective psychoses*. Berlin, Heidelberg: Springer, pp. 179-187.
- Gupta S, Andreasen NC, Arndt S, Flaum M, Hubbard WC und Ziebell S (1997): The Iowa Longitudinal Study of Recent Onset Psychosis: one-year follow-up of first episode patients. *Schizophrenia Research* 23: 1-13.
- Häfner H und an der Heiden W (1999): The course of schizophrenia in the light of modern follow-up studies: the ABC and WHO studies. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 249 Suppl 4: 14-26.
- Häfner H und an der Heiden W (2000): Methodische Probleme der Verlaufsforschung an der Schizophrenie. *Fortschr Neurol Psychiat* 68: 193-205.
- Häfner H, an der Heiden W, Behrens S, Gattaz WF, Hambrecht M, Löffler W, Maurer K, Munk-Jørgensen P, Nowotny B, Riecher-Rössler A und Stein A (1998a): Causes and consequences of the gender difference in age at onset of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 24: 99-113.
- Häfner H, Löffler W, Maurer K, Hambrecht M und an der Heiden W (1999): Depression, negative symptoms, social stagnation and social decline in the early course of schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 100: 105-118.
- Häfner H, Maurer K, Löffler W, an der Heiden W, Munk-Jørgensen P, Hambrecht M und Riecher-Rössler A (1998b): The ABC Schizophrenia Study: a preliminary overview of the results. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 33: 380-386.
- Häfner H, Riecher-Rössler A, An Der Heiden W, Maurer K, Fatkenheuer B und Löffler W (1993): Generating and testing a causal explanation of the gender difference in age at first onset of schizophrenia. *Psychological Medicine* 23: 925-940.

Häfner H, Riecher-Rössler A, Hambrecht M, Maurer K, Meissner S, Schmidtke A, Fatkenheuer B, Löffler W und van der Heiden W (1992): IRAOS: an instrument for the assessment of onset and early course of schizophrenia. *Schizophrenia Research* 6: 209-223.

Harder DW, Gift TE, Strauss JS, Ritzler BA und Kokes RF (1981): Life events and two-year outcome in schizophrenia. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 49: 619-626.

Harding CM, Brooks GW, Ashikaga T, Strauss JS und Breier A (1987a): The Vermont longitudinal study of persons with severe mental illness, I: Methodology, study sample, and overall status 32 years later. *American Journal of Psychiatry* 144: 718-726.

Harding CM, Brooks GW, Ashikaga T, Strauss JS und Breier A (1987b): The Vermont longitudinal study of persons with severe mental illness, II: Long-term outcome of subjects who retrospectively met DSM-III criteria for schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 144: 727-735.

Harrison G, Croudace T, Mason P, Glazebrook C und Medley I (1996): Predicting the long-term outcome of schizophrenia. *Psychological Medicine* 26: 697-705.

Harrison G, Hopper K, Craig T, Laska E, Siegel C, Wanderling J, Dube KC, Ganey K, Giel R, an der Heiden W, Holmberg SK, Janca A, Lee PW, Leon CA, Malhotra S, Marsella AJ, Nakane Y, Sartorius N, Shen Y, Skoda C, Thara R, Tsirkin SJ, Varma VK, Walsh D und Wiersma D (2001): Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow- up study. *British Journal of Psychiatry* 178: 506-517.

Harrow M, Grossman LS, Herbener ES und Davies EW (2000): Ten-year outcome: patients with schizoaffective disorders, schizophrenia, affective disorders and mood-incongruent psychotic symptoms. *British Journal of Psychiatry* 177: 421-426.

Harrow M, Sands JR, Silverstein ML und Goldberg JF (1997): Course and outcome for schizophrenia versus other psychotic patients: a longitudinal study. *Schizophrenia Bulletin* 23: 287-303.

Hawk AB, Carpenter WT, Jr. und Strauss JS (1975): Diagnostic criteria and five-year outcome in schizophrenia. A report from the International Pilot Study of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 32: 343-347.

Heaton RK, Gladsjo JA, Palmer BW, Kuck J, Marcotte TD und Jeste DV (2001): Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 58: 24-32.

Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M, Wateraux C und Oepen G (1994): One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of outcome literature. *American Journal of Psychiatry* 151: 1409-1416.

Hoche A (1913): Die Bedeutung der Symptomenkomplexe in der Psychiatrie. *Z ges Neurol Psychiatr* 14: 540-551.

Hopper K und Wanderling J (2000): Revisiting the developed versus developing country distinction in course and outcome in schizophrenia: results from ISoS, the WHO collaborative followup project. International Study of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 26: 835-846.

Horgan D (1981): Changes of diagnosis to manic-depressive illness. *Psychological Medicine* 11: 517-523.

Huber G, Gross G und Schüttler R (1979): *Schizophrenie. Eine verlaufs- und sozialpsychiatrische Langzeitstudie*. Berlin [u.a.]: Springer.

Huber G, Gross G, Schuttler R und Linz M (1980): Longitudinal studies of schizophrenic patients. *Schizophrenia Bulletin* 6: 592-605.

Hubschmid T und Ciompi L (1990): Prädiktoren des Schizophrenieverlaufs - eine Literaturübersicht. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 58: 359-366.

Jablensky A (2001): Classification of nonschizophrenic psychotic disorders: a historical perspective. *Current Psychiatry Reports* 3: 326-331.

- Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G, Anker M, Korten A, Cooper JE, Day R und Bertelsen A (1992): Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychological medicine. Monograph supplement* 20: 1-97.
- Jäger M, Bottlender R, Strauss A und Möller HJ (2004): Klassifikation der funktionellen Psychosen: Die Bedeutung der ICD-10-Diagnosen (Forschungskriterien) für die Vorhersage des Langzeitverlaufes. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 72: 70-78.
- Jäger MDM, Hintermayr M, Bottlender R, Strauss A und Möller HJ (2003): Course and outcome of first-admitted patients with acute and transient psychotic disorders (ICD-10:F23). Focus on relapses and social adjustment. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 253: 209-215.
- Jaspers K (1965): *Allgemeine Psychopathologie*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer.
- Jeste DV und Dolder CR (2004): Treatment of non-schizophrenic disorders: focus on atypical antipsychotics. *Journal of Psychiatric Research* 38: 73-103.
- Jørgensen P (1994a): Course and outcome in delusional beliefs. *Psychopathology* 27: 89-99.
- Jørgensen P (1994b): Course and outcome in delusional disorders. *Psychopathology* 27: 79-88.
- Jørgensen P (1995): Comparative outcome of first-admission patients with delusional beliefs. *Europ Psychiatry* 10: 276-281.
- Jørgensen P, Bennedsen B, Christensen J und Hyllested A (1996): Acute and transient psychotic disorder: comorbidity with personality disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 94: 460-464.
- Jørgensen P, Bennedsen B, Christensen J und Hyllested A (1997): Acute and transient psychotic disorder: a 1-year follow-up study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 96: 150-154.
- Jørgensen P und Jensen J (1994a): Delusional beliefs in first admitters. A clinical description. *Psychopathology* 27: 100-112.
- Jørgensen P und Jensen J (1994b): How to understand the formation of delusional beliefs: a proposal. *Psychopathology* 27: 64-72.
- Jørgensen P und Jensen J (1994c): What predicts the persistence of delusional beliefs? *Psychopathology* 27: 73-78.
- Jung E, Krumm B, Biehl H, Maurer K und Bauer-Schubart C (1989): *Mannheimer Skala zur Einschätzung sozialer Behinderung, DAS-M*. Weinheim: Beltz.
- Kay SR, Fiszbein A und Opler LA (1987): The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 13: 261-276.
- Kay SR und Lindenmayer JP (1987): Outcome predictors in acute schizophrenia. Prospective significance of background and clinical dimensions. *Journal of Nervous and Mental Disease* 175: 152-160.
- Kay SR, Opler LA und Lindenmayer JP (1989): The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS): rationale and standardisation. *British Journal of Psychiatry. Supplement* 7: 59-67.
- Kleist K (1921): Autochthone Degenerationspsychosen. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie-Referate* 23: 48-50.
- Kleist K (1923): Die Auffassung der Schizophrenien als psychische Systemerkrankungen (Heredodegenerationen). *Klinische Wochenschrift* 2: 962-963.
- Kleist K (1960): Schizophrenic symptoms and cerebral pathology. *Journal of Mental Science* 106: 246-255.
- Kraepelin E (1896): *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte. 5., vollständig umgearbeitete Auflage*. Leipzig: Barth.
- Krauth J und Lienert GA (1995): *Die Konfigurationsfrequenzanalyse (KFA) und ihre Anwendung in Psychologie und Medizin: ein multivariates nichtparametrisches Verfahren zur Aufdeckung von Typen und Syndromen*. Weinheim: Beltz.

- Landis JR und Koch GG (1977): The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 33: 159-174.
- Leff J, Sartorius N, Jablensky A, Korten A und Ernberg G (1992): The International Pilot Study of Schizophrenia: five-year follow-up findings. 22: 131-145.
- Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO und Kreyenbuhl J (2004): Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *American Journal of Psychiatry* 161: 1-56.
- Leung A und Chue P (2000): Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum* 401: 3-38.
- Lieberman J, Chakos M, Wu H, Alvir J, Hoffman E, Robinson D und Bilder R (2001): Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia. *Biological Psychiatry* 49: 487-499.
- Lieberman JA (1999): Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. *Biological Psychiatry* 46: 729-739.
- Lieberman JA, Alvir JM, Koren A, Geisler S, Chakos M, Sheitman B und Woerner M (1996): Psychobiologic correlates of treatment response in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 14: 13S-21S.
- Lienert GA (1971): Die Konfigurationsfrequenzanalyse. I. Ein neuer Weg zu Typen und Syndromen. *Zeitschrift für klinische Psychologie und Psychotherapie* 19: 99-115.
- MacCabe JH, Aldouri E, Fahy TA, Sham PC und Murray RM (2002): Do schizophrenic patients who managed to get to university have a non-developmental form of illness? *Psychological Medicine* 32: 535-544.
- Maier W, Lichtermann D, Minges J und Heun R (1994): Personality disorders among the relatives of schizophrenia patients. *Schizophrenia Bulletin* 20: 481-493.
- Marengo S und Weinberger DR (2000): The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: following a trail of evidence from cradle to grave. *Development and Psychopathology* 12: 501-527.
- Maric N, Krabbendam L, Vollebergh W, de Graaf R und van Os J (2003): Sex differences in symptoms of psychosis in a non-selected, general population sample. *Schizophrenia Research* 63: 89-95.
- Marneros A (2001): Expanding the group of bipolar disorders. *Journal of Affective Disorders* 62: 39-44.
- Marneros A (2003): The schizoaffective phenomenon: the state of the art. *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*: 29-33.
- Marneros A, Andreasen NC und Tsuang MT (1991a): *Negative versus positive schizophrenia*. Berlin ; New York: Springer-Verlag.
- Marneros A, Andreasen NC und Tsuang MT, eds (1995): *Psychotic Continuum*. Berlin: Springer.
- Marneros A und Angst J (2000): Bipolar disorders: roots and evolution. In: Marneros A und Angst J, eds: *Bipolar disorders. 100 years after manic-depressive insanity*. Dordrecht, Boston, London: Kluwer Academic Publishers, pp. 1-35.
- Marneros A, Deister A und Rohde A (1991b): Autarkie und Autarkiebeeinträchtigung bei schizophrenen Patienten. *Nervenarzt* 62: 41-48.
- Marneros A, Deister A und Rohde A (1991c): *(English abstract) Affektive, schizoaffective und schizophrene Psychosen*. Berlin: Springer.
- Marneros A und Pillmann F (2004): *Acute and Transient Psychoses*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Marneros A, Pillmann F, Haring A und Balzuweit S (2000): Die akuten vorübergehenden psychotischen Störungen. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 68 Suppl 1: S22-S25.

- Marneros A, Pillmann F, Haring A, Balzuweit S und Blöink R (2002a): The relation of "acute and transient psychotic disorder" (ICD-10 F23) to bipolar schizoaffective disorder. *Journal of Psychiatric Research* 36: 165-171.
- Marneros A, Pillmann F, Haring A, Balzuweit S und Blöink R (2003a): Features of acute and transient psychotic disorders. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 253: 167-174.
- Marneros A, Pillmann F, Haring A, Balzuweit S und Blöink R (2003b): What is schizophrenic in ATPD? *Schizophrenia Bulletin* 29: 311-323.
- Marneros A, Rohde A und Deister A (1998): Frequency and phenomenology of persisting alterations in affective, schizoaffective and schizophrenic disorders: a comparison. *Psychopathology* 31: 23-28.
- Marneros A, Ullrich S und Rössner D (2002b): *Angeklagte Straftäter: das Dilemma der Begutachtung*. Baden-Baden: Nomos.
- Mason P, Harrison G, Glazebrook C, Medley I und Croudace T (1996): The course of schizophrenia over 13 years. A report from the International Study on Schizophrenia (ISoS) coordinated by the World Health Organization. *British Journal of Psychiatry* 169: 580-586.
- Mason P, Harrison G, Glazebrook C, Medley I, Dalkin T und Croudace T (1995): Characteristics of outcome in schizophrenia at 13 years. *British Journal of Psychiatry* 167: 596-603.
- McGlashan TH (1988): A selective review of recent North American long-term followup studies of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 14: 515-542.
- McGrath JJ, Feron FP, Burne TH, Mackay-Sim A und Eyles DW (2003): The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: a review of recent developments. *Ann Med* 35: 86-93.
- McGuffin P, Farmer A und Harvey I (1991): A polydiagnostic application of operational criteria in studies of psychotic illness. Development and reliability of the OPCRIT system. *Archives of General Psychiatry* 48: 764-770.
- Menezes PR, Rodrigues LC und Mann AH (1997): Predictors of clinical and social outcomes after hospitalization in schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 247: 137-145.
- Milner KK und Valenstein M (2002): A comparison of guidelines for the treatment of schizophrenia. *Psychiatric Services* 53: 888-890.
- Modestin J, Huber A, Satirli E, Malti T und Hell D (2003): Long-term course of schizophrenic illness: Bleuler's study reconsidered. *American Journal of Psychiatry* 160: 2202-2208.
- Mojtabai R, Bromet EJ und Susser E (2002): Letter to the Editor. *Psychological Medicine* 32: 1483-1484.
- Mojtabai R, Varma VK und Susser E (2000): Duration of remitting psychoses with acute onset. Implications for ICD-10. *British Journal of Psychiatry* 176: 576-580.
- Möller HJ (1995): The psychopathology of schizophrenia: an integrated view on positive symptoms and negative symptoms. *International Clinical Psychopharmacology* 10 Suppl 3: 57-64.
- Möller HJ, Bottlender R, Gross A, Hoff P, Wittmann J, Wegner U und Strauss A (2002): The Kraepelinian dichotomy: preliminary results of a 15-year follow-up study on functional psychoses: focus on negative symptoms. *Schizophrenia Research* 56: 87-94.
- Möller HJ, Schmid-Bode W und von Zerssen D (1986): Prediction of long-term outcome in schizophrenia by prognostic scales. *Schizophrenia Bulletin* 12: 225-234.
- Mundt C (1983): Das Residuale Apathiesyndrom der Schizophrenen. *Nervenarzt* 54: 131-138.
- Mundt C (1995): Psychotic continuum or distinct entities: perspectives from psychopathology. In: Marneros A, Andreasen NC und Tsuang MT, eds: *Psychotic Continuum*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, pp. 7-15.

- Murray RM und Lewis SW (1987): Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *Br Med J (Clin Res Ed)* 295: 681-682.
- Murray RM, O'Callaghan E, Castle DJ und Lewis SW (1992): A neurodevelopmental approach to the classification of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 18: 319-332.
- Navarro F, van Os J, Jones P und Murray R (1996): Explaining sex differences in course and outcome in the functional psychoses. *Schizophrenia Research* 21: 161-170.
- Norman RM, Malla AK, Cortese L und Diaz F (1996): A study of the interrelationship between and comparative interrater reliability of the SAPS, SANS and PANSS. *Schizophrenia Research* 19: 73-85.
- Overall JE und Gorham DR (1962): The brief psychiatric rating scale. *Psychological Reports* 10: 799-812.
- Patterson DA und Lee MS (1995): Field trial of the Global Assessment of Functioning Scale-Modified. *American Journal of Psychiatry* 152: 1386-1388.
- Peppinkhuizen L, van der Heijden F, Tuinier S, Verhoeven WMA und Fekkes D (2003): The acute transient polymorphic psychosis: a biochemical subtype of the cycloid psychosis. *Acta Neuropsychiatrica* 15: 38-43.
- Perris C (1966): A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar depressive recurrent depressive psychoses. *Acta psychiat Scand* 42: 194.
- Perris C (1978): Morbidity suppressive effect of lithium carbonate in cycloid psychosis. *Archives of General Psychiatry* 35: 328-331.
- Perris C (1986): The case for the independence of cycloid psychotic disorder from the schizoaffective disorders. In: Marneros A und Tsuang MT, eds: *Schizoaffective psychoses*. Berlin, Heidelberg: Springer, pp. 272-308.
- Perris C und Brockington IF (1981): Cycloid psychoses and their relation to the major psychoses. In: Perris C, Struwe G und Jansson B, eds: *Biological Psychiatry*. Amsterdam: Elsevier, pp. 447-450.
- Pfohl B und Winokur G (1982): The evolution of symptoms in institutionalized hebephrenic/catatonic schizophrenics. *British Journal of Psychiatry* 141: 567-572.
- Pfohl B und Winokur G (1983): The micropsychopathology of hebephrenic/catatonic schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease* 171: 296-300.
- Pichot P (1986): The concept of 'bouffée délirante' with special reference to the Scandinavian concept of reactive psychosis. *Psychopathology* 19: 35-43.
- Pietzcker A und Gaebel W (1983): Prediction of "natural" course, relapse and prophylactic response in schizophrenic patients. *Pharmacopsychiatria* 16: 206-211.
- Pillmann F (2004): Book review: Wimmer, August: Psychogenic Psychoses. Edited and translated with introduction by Johan Schioldann. *History of Psychiatry* 15: 501-505.
- Pillmann F, Balzuweit S, Haring A, Blöink R und Marneros A (2003a): Suicidal behavior in acute and transient psychotic disorders. *Psychiatry Research* 117: 199-209.
- Pillmann F, Blöink R, Balzuweit S, Haring A und Marneros A (2003b): Personality and social interactions in patients with acute brief psychoses. *Journal of Nervous and Mental Disease* 191: 503-508.
- Pillmann F, Haring A, Balzuweit S, Blöink R und Marneros A (2001): Concordance of acute and transient psychotic disorders and cycloid psychoses. *Psychopathology* 34: 305-311.
- Pillmann F, Haring A, Balzuweit S, Blöink R und Marneros A (2002a): The concordance of ICD-10 acute and transient psychosis and DSM-IV brief psychotic disorder. *Psychological Medicine* 32: 525-533.

- Pillmann F, Haring A, Balzuweit S, Blöink R und Marneros A (2003c): Bouffée délirante and ICD-10 acute and transient psychoses: a comparative study. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 37: 327-333.
- Pillmann F, Haring A, Balzuweit S und Marneros A (2002b): A comparison of DSM-IV brief psychotic disorder with "positive" schizophrenia and healthy controls. *Comprehensive Psychiatry* 43: 385-392.
- Pillmann F und Marneros A (1998): Acute and transient psychotic disorders: development of concepts. *European Psychiatry* 14: 321s.
- Pillmann F und Marneros A (2002): Reply. *Psychological Medicine* 32: 1484-1485.
- Pillmann F und Marneros A (2003): Brief and acute psychoses: the development of concepts. *History of Psychiatry* 14: 161-177.
- Pillmann F und Marneros A (2005a): Longitudinal deterioration in Acute and Transient Psychotic Disorders and schizophrenia. *British Journal of Psychiatry (accepted for publication)*.
- Pillmann F und Marneros A (2005b): The overlapping of the spectra - brief and acute psychoses. In: Marneros A und Akiskal HS, eds: *The overlapping of the spectra*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Pillmann F und Möller A (2004): Die Nosologie schizophrener Psychosen - Konzepte von Eugen Bleuler und der Schule Wernicke/Kleist im historischen Streit. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie* 155: 254-263.
- Puech A, Fleurot O und Rein W (1998): Amisulpride, and atypical antipsychotic, in the treatment of acute episodes of schizophrenia: a dose-ranging study vs. haloperidol. The Amisulpride Study Group. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 98: 65-72.
- Pull CB, Pull MC und Pichot P (1983): Nosological position of schizo-affective psychoses in France. *Psychiatr Clin* 16: 141-148.
- Rabinowitz J, Reichenberg A, Weiser M, Mark M, Kaplan Z und Davidson M (2000): Cognitive and behavioural functioning in men with schizophrenia both before and shortly after first admission to hospital. Cross-sectional analysis. *British Journal of Psychiatry* 177: 26-32.
- Reich W (1976): The schizophrenia spectrum: a genetic concept. *Journal of Nervous and Mental Disease* 162: 3-12.
- Riecher-Rössler A und Rössler W (1998): The course of schizophrenic psychoses: what do we really know? A selective review from an epidemiological perspective. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 248: 189-202.
- Riedel SG, Lindenbach I, Kilian R und Angermeyer MC (1998): "Weg vom Fenster" - Die Selbstbeurteilung der beruflichen Situation chronisch schizophren Erkrankter in den neuen Bundesländern. *Psychiatrische Praxis* 25: 286-290.
- Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, Geisler S, Koreen A, Sheitman B, Chakos M, Mayerhoff D, Bilder R, Goldman R und Lieberman JA (1999): Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *American Journal of Psychiatry* 156: 544-549.
- Röttig S, Pillmann F, Blöink R, Haring A und Marneros A (2005): Is there evidence in the EEG for a relationship between ICD-10 "acute and transient psychotic disorder" and epilepsy? *Psychopathology (in press)*.
- Ruggeri M, Lasalvia A, Tansella M, Bonetto C, Abate M, Thornicroft G, Allevi L und Ognibene P (2004): Heterogeneity of outcomes in schizophrenia. 3-year follow-up of treated prevalent cases. *British Journal of Psychiatry* 184: 48-57.
- Sajith SG, Chandrasekaran R, Sadanandan Unni KE und Sahai A (2002): Acute polymorphic psychotic disorder: diagnostic stability over 3 years. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 105: 104-109.

- Sartorius N, Gulbinat W, Harrison G, Laska E und Siegel C (1996): Long-term follow-up of schizophrenia in 16 countries. A description of the International Study of Schizophrenia conducted by the World Health Organization. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 31: 249-258.
- Sartorius N, Üstün TB, Korten A, Cooper JE und van Drimmelen J (1995): Progress toward achieving a common language in psychiatry, II: results from the international field trials of the ICD-10 diagnostic criteria for research for mental and behavioral disorders. *American Journal of Psychiatry* 152: 1427-1437.
- Schatzberg AF (2004): Non-schizophrenic psychoses: common and distinguishing features. *Journal of Psychiatric Research* 38: 1-2.
- Schneider K (1950): *Klinische Psychopathologie*. Stuttgart: Thieme.
- Schubart C, Krumm B, Biehl H und Schwarz R (1986): Measurement of social disability in a schizophrenic patient group. Definition, assessment and outcome over 2 years in a cohort of schizophrenic patients of recent onset. *Soc Psychiatry* 21: 1-9.
- Schwartz CC, Myers JK und Astrachan BM (1975): Concordance of multiple assessments of the outcome of schizophrenia. On defining the dependent variable in outcome studies. *Archives of General Psychiatry* 32: 1221-1227.
- Scully PJ, Coakley G, Kinsella A und Waddington JL (1997): Executive (frontal) dysfunction and negative symptoms in schizophrenia: apparent gender differences in 'static' v. 'progressive' profiles. *British Journal of Psychiatry* 171: 154-158.
- Shrout PE und Fleiss JL (1979): Intraclass Correlations - Uses in Assessing Rater Reliability. *Psychological Bulletin* 86: 420-428.
- Sigmund D (1998): Phänomenologie zyklorder Achsensyndrome und ihre Abgrenzung gegen eine schizophrene Kerngruppe. *Nervenarzt* 69: 228-237.
- Sigmund D und Mundt C (1999): The cycloid type and its differentiation from core schizophrenia: a phenomenological approach. *Comprehensive Psychiatry* 40: 4-18.
- Singh SP, Burns T, Amin S, Jones PB und Harrison G (2004): Acute and transient psychotic disorders: precursors, epidemiology, course and outcome. *British Journal of Psychiatry* 185: 452-459.
- Singh SP, Croudace T, Amin S, Jones PB und Harrison G (2002): Incidence, course and outcome of ICD-10 acute and transient psychotic disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplement No. 411* 105: 20.
- Singh SP, Croudace T, Amin S, Kwiecinski R, Medley I, Jones PB und Harrison G (2000): Three-year outcome of first-episode psychoses in an established community psychiatric service. *British Journal of Psychiatry* 176: 210-216.
- Smith GN, Kopala LC, Lapointe JS, MacEwan GW, Altman S, Flynn SW, Schneider T, Falkai P und Honer WG (1998): Obstetric complications, treatment response and brain morphology in adult-onset and early-onset males with schizophrenia. *Psychological Medicine* 28: 645-653.
- Strauss JS und Carpenter WT, Jr. (1972): The prediction of outcome in schizophrenia. I. Characteristics of outcome. *Archives of General Psychiatry* 27: 739-746.
- Strauss JS und Carpenter WT, Jr. (1974): The prediction of outcome in schizophrenia. II. Relationships between predictor and outcome variables: a report from the WHO international pilot study of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 31: 37-42.
- Strauss JS und Carpenter WT, Jr. (1977): Prediction of outcome in schizophrenia. III. Five-year outcome and its predictors. *Archives of General Psychiatry* 34: 159-163.
- Strömngren E (1986): Reactive (psychogenic) psychoses and their relations to schizoaffective psychoses. In: Marneros A und Tsuang MT, eds: *Schizoaffective psychoses*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, pp. 260-271.

- Susser E, Fennig S, Jandorf L, Amador X und Bromet E (1995a): Epidemiology, diagnosis and course of brief psychoses. *American Journal of Psychiatry* 152: 1743-1748.
- Susser E, Finnerty MT und Sohler N (1996): Acute psychoses: a proposed diagnosis for ICD-11 and DSM-V. *Psychiatric Quarterly* 67: 165-176.
- Susser E, Varma VK, Malhotra S, Conover S und Amador XF (1995b): Delineation of acute and transient psychotic disorders in a developing country setting. *British Journal of Psychiatry* 167: 216-219.
- Susser E, Varma VK, Mattoo SK, Finnerty M, Mojtabai R, Tripathi BM, Misra AK und Wig NN (1998): Long-term course of acute brief psychosis in a developing country setting. *British Journal of Psychiatry* 173: 226-230.
- Susser E und Wanderling J (1994): Epidemiology of nonaffective acute remitting psychosis vs schizophrenia: sex and sociocultural setting. *Archives of General Psychiatry* 51: 294-301.
- Tappe K (1995): Synonymy of phasic "atypical" psychoses - cycloid psychoses versus other classifications. In: Beckmann H und Neumärker K-J, eds: *Endogenous Psychoses - Leonhard's Impact on Modern Psychiatry*. Berlin: Ullstein Mosby, pp. 90-112.
- Thara R und Eaton WW (1996): Outcome of schizophrenia: the Madras longitudinal study. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 30: 516-522.
- Thara R, Henrietta M, Joseph A, Rajkumar S und Eaton WW (1994): Ten-year course of schizophrenia - the Madras longitudinal study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 90: 329-336.
- Thara R und Srinivasan TN (1997): Outcome of marriage in schizophrenia. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 32: 416-420.
- Thornicroft G, Tansella M, Becker T, Knapp M, Leese M, Schene A und Vazquez-Barquero JL (2004): The personal impact of schizophrenia in Europe. *Schizophrenia Research* 69: 125-132.
- Tien AY, Costa PT und Eaton WW (1992): Covariance of personality, neurocognition, and schizophrenia spectrum traits in the community. *Schizophrenia Research* 7: 149-158.
- Tohen M, Strakowski SM, Zarate C, Jr., Hennen J, Stoll AL, Suppes T, Faedda GL, Cohen BM, Gebre-Medhin P und Baldessarini RJ (2000): The McLean-Harvard first-episode project: 6-month symptomatic and functional outcome in affective and nonaffective psychosis. *Biological Psychiatry* 48: 467-476.
- Tsuang MT und Dempsey GM (1979): Long-term outcome of major psychoses. II. Schizoaffective disorder compared with schizophrenia, affective disorders, and a surgical control group. *Archives of General Psychiatry* 36: 1302-1304.
- Tsuang MT, Woolson RF und Fleming JA (1979): Long-term outcome of major psychoses. I. Schizophrenia and affective disorders compared with psychiatrically symptom-free surgical conditions. *Archives of General Psychiatry* 36: 1295-1301.
- Vaillant GE (1964): An historical review of the remitting schizophrenias. *Journal of Nervous and Mental Disease* 138: 48-56.
- van Gülick-Bailer M, Maurer K und Häfner H, eds (1995): *Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry*. Bern: Huber.
- van Os J, Fahy TA, Bebbington P, Jones P, Wilkins S, Sham P, Russell A, Gilvarry K, Lewis S, Toone B und et al. (1994): The influence of life events on the subsequent course of psychotic illness. A prospective follow-up of the Camberwell Collaborative Psychosis Study. *Psychological Medicine* 24: 503-513.
- van Os J, Fahy TA, Jones P, Harvey I, Sham P, Lewis S, Bebbington P, Toone B, Williams M und Murray R (1996): Psychopathological syndromes in the functional psychoses: associations with course and outcome. *Psychological Medicine* 26: 161-176.

- van Os J, Jones P, Sham P, Bebbington P und Murray RM (1998): Risk factors for onset and persistence of psychosis. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 33: 596-605.
- Volkmar FR, Szatmari P und Sparrow SS (1993): Sex differences in pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 23: 579-591.
- Waddington JL, Lane A, Scully PJ, Larkin C und O'Callaghan E (1998): Neurodevelopmental and neuroprogressive processes in schizophrenia. Antithetical or complementary, over a lifetime trajectory of disease? *Psychiatric Clinics of North America* 21: 123-149.
- Waddington JL, Scully PJ und Youssef HA (1997): Developmental trajectory and disease progression in schizophrenia: the conundrum, and insights from a 12-year prospective study in the Monaghan 101. *Schizophrenia Research* 23: 107-118.
- Waddington JL und Youssef HA (1996): Cognitive dysfunction in chronic schizophrenia followed prospectively over 10 years and its longitudinal relationship to the emergence of tardive dyskinesia. *Psychological Medicine* 26: 681-688.
- Weinberger DR und McClure RK (2002): Neurotoxicity, neuroplasticity, and magnetic resonance imaging morphometry: what is happening in the schizophrenic brain? *Archives of General Psychiatry* 59: 553-558.
- Westermeyer JF und Harrow M (1984): Prognosis and outcome using broad (DSM-II) and narrow (DSM-III) concepts of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 10: 624-637.
- WHO (1979): *Schizophrenia: an international follow-up study*. Chichester: John Wiley and Sons.
- WHO (1992): *The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva: WHO.
- WHO (1993): *The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders: diagnostic criteria for research*. Geneva: WHO.
- Wiersma D, Wanderling J, Dragomirecka E, Ganev K, Harrison G, an der Heiden W, Nienhuis FJ und Walsh D (2000): Social disability in schizophrenia: its development and prediction over 15 years in incidence cohorts in six European centres. *Psychological Medicine* 30: 1155-1167.
- Wig NN und Parhee R (1987): Acute and transient psychoses. A view from the developing countries. In: Mezzich JE und Granach v, eds: *International Classification in Psychiatry*. Cambridge, UK: Univ. Press, pp. 115-121.
- Winokur G (1972): Depression spectrum disease: description and family study. *Comprehensive Psychiatry* 13: 3-8.
- Winokur G (1995): Manic-depressive disease (bipolar): is it autonomous? *Psychopathology* 28: 51-58.
- Woods BT (1998): Is schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? Toward a unitary pathogenetic mechanism [see comments]. *American Journal of Psychiatry* 155: 1661-1670.
- Yamauchi K, Ono Y, Baba K und Ikegami N (2001): The actual process of rating the global assessment of functioning scale. *Comprehensive Psychiatry* 42: 403-409.

8 Thesen

1. Eine Kohorte von 42 Patienten, die zwischen 1993 und 1997 mit einer akuten vorübergehenden psychotischen Störung (AVP) in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg stationär waren, wurde über 7 Jahre hinweg an insgesamt 3 Zeitpunkten mit standardisierten Instrumenten nachuntersucht.
2. Die Befunde werden mit einer nach Alter und Geschlecht parallelisierten Gruppe von Patienten verglichen, die im gleichen Zeitraum mit der Episode einer schizophrenen Psychose mit produktiver Symptomatik (positive Schizophrenie, PS) in der MLU Halle-Wittenberg stationär waren und zu den gleichen Zeitpunkten und mit den gleichen Instrumenten nachuntersucht wurden.
3. Die Indexgruppe ist durch ein Überwiegen weiblicher Patienten (33/42, 78,6%) gekennzeichnet. Das Alter bei Erstmanifestation der Erkrankung lag bei $35,8 \pm 11,1$ Jahren (Mittelwert \pm Standardabweichung).
4. Bei den drei Nachuntersuchungen ca. 2,5 Jahre, 5 Jahre und 7 Jahre nach der Indexepisode konnten jeweils 93,8%, 92,3% und 88,0% der noch lebenden Patienten nachuntersucht werden.
5. Patienten mit positiver Schizophrenie unterschieden sich prämorbid durch ein geringeres soziales Anpassungsniveau von Patienten mit akuten vorübergehenden Psychosen.
6. In beiden diagnostischen Gruppen kam es in ca. 80% der Fälle während der Nachbeobachtungszeit zu Rezidiven, meist schon früh im Verlauf. Patienten mit akuten vorübergehenden Psychosen erkrankten am häufigsten erneut an Episoden vom Typus akuter vorübergehender Psychosen, aber auch an affektiven und schizoaffektiven, vereinzelt auch an schizophrenen Episoden.
7. Die diagnostische Stabilität, definiert als das Vorkommen ausschließlich akuter vorübergehender Psychosen im Nachbeobachtungszeitraum, lag bei 48,7%. Von den Patienten mit der Indexdiagnose einer akuten vorübergehenden Psychose erfüllten 12,8% im Verlauf die Diagnose einer schizophrenen Psychose. Mit schizophrenen Episoden im Verlauf ist insbesondere beim Subtyp der akuten schizophreniformen Psychosen (F23.2) zu rechnen, nur selten dagegen bei akuten vorübergehenden Psychosen vom polymorphen Subtyp (F23.0, F23.1).
8. Am Ende des Nachbeobachtungszeitraums zeigten Patienten mit akuten vorübergehenden Psychosen im Vergleich zu den schizophrenen Kontrollen einen signifikant günstigeren Ausgang

hinsichtlich des globalen Funktionsniveaus, der aktuellen Symptomatik und im Hinblick auf die soziale Behinderung.

9. Bei den psychosozialen Indikatoren zeigten akute vorübergehende Psychosen einen signifikant günstigeren Ausgang hinsichtlich Frühberentung, Partnerschaftsstatus und Autarkie.
10. In multiplen Regressionsmodellen zeigte sich, dass das globale Funktionsniveau am Ende des Nachbeobachtungszeitraums bei schizophrenen Psychosen sowohl von Negativ- als auch von Positivsymptomatik bestimmt wird. Im Gegensatz dazu wird der Ausgang bei akuten vorübergehenden Psychosen kaum von Positivsymptomatik, statt dessen durch Negativsymptomatik und vor allem durch Allgemeinsymptomatik, also nicht-psychotische (z.B. affektive) Symptome bestimmt.
11. Im Verlauf des Nachuntersuchungszeitraums blieb die Indexgruppe von Patienten mit akuten vorübergehenden Psychosen hinsichtlich der quantitativen Merkmale des Ausgangs (bis auf eine leichte Verschlechterung bei der aktuellen Allgemeinsymptomatik) im Mittel unverändert. Hingegen kam es bei den Patienten mit positiver Schizophrenie vom ersten zum dritten Nachuntersuchungszeitpunkt beim allgemeinen Funktionsniveau, bei der Symptomatik und bei der sozialen Anpassung zu einer leichten, aber signifikanten Verschlechterung.
12. Die Gruppenunterschiede im Anteil autarker, d.h. sich selbst versorgender, Patienten, waren bereits beim ersten Nachuntersuchungszeitpunkt ausgeprägt und änderten sich im Verlauf kaum.
13. Im Langzeitverlauf nahm der Anteil frühberenteter Patienten bei den akuten vorübergehenden Psychosen stetig zu, während er bei den schizophrenen Patienten schon früh sehr hoch war und sich in der Folge kaum noch veränderte.
14. Die zu Beginn relativ hohe Rezidivquote nahm bei Index- und Kontrollpatienten im Langzeitverlauf ab. Darin unterschieden sich Patienten mit akuten vorübergehenden und mit schizophrenen Psychosen nicht.
15. Das Kriterium „medikationsfreier Stabilität“, definiert als Freiheit von psychotroper Medikation ohne Rezidiv über mindestens 2 Jahre bei gutem globalem Funktionsniveau, wurde am Ende des Nachbeobachtungszeitraums von 30,8% der Patienten mit akuten vorübergehenden Psychosen erreicht, jedoch von keinem Patient der Gruppe mit Schizophrenie.

16. Ein ungünstiger Ausgang hinsichtlich Symptomatik, globalem Funktionsniveau oder Autarkieverlust war bei Patienten mit positiver Schizophrenie signifikant häufiger, zeigte sich im Langzeitverlauf aber auch bei 17,9% der Patienten mit akuten vorübergehenden Psychosen.
17. Weibliches Geschlecht und gute prämorbidie Anpassung waren die wichtigsten Prädiktoren eines günstigen Ausgangs hinsichtlich des globalen Funktionsniveaus sowohl bei akuten vorübergehenden Psychosen wie auch bei schizophrenen Psychosen, wobei der Einfluss des Geschlechts bei schizophrenen Psychosen nur von marginaler Signifikanz war und bei beiden diagnostischen Gruppen im linearen Regressionsmodell verschwand. Bei akuten vorübergehenden Psychosen prädizierte der Subtyp einer akuten schizophreniformen Störung (F23.2) einen ungünstigeren Ausgang. Das Auftreten einer schizophrenen Episode im Nachbeobachtungszeitraum war bei akuten vorübergehenden Psychosen mit ungünstigem Ausgang korreliert, in deutlich geringerem Umfang auch die Häufigkeit von Rezidiven überhaupt.
18. Für die Untergruppe von Patienten mit akuten vorübergehenden psychotischen Störungen, die nach Jahren ohne Medikation stabil blieb, gab es keine Möglichkeit, die Zugehörigkeit zu dieser Gruppe schon zum Zeitpunkt der Indexepisode vorherzusagen. Nicht überraschend zeichnet sich diese Gruppe aber durch eine geringere Episodenhäufigkeit im Nachbeobachtungszeitraum aus.
19. Ein ungünstiger Ausgang (Entwicklung eines Defizitsyndroms, ein schlechtes globales Funktionsniveau oder Verlust von Autarkie) wurde durch schlechte prämorbidie Anpassung und männliches Geschlecht prädiziert, wobei bei akuten vorübergehenden Psychosen das männliche Geschlecht und bei schizophrenen Psychosen die prämorbidie Anpassung eine größere Rolle spielte. Bei akuten vorübergehenden Psychosen prädizierte weiterhin das Auftreten einer schizophrenen Episode im Verlauf einen ungünstigen Ausgang, während bei schizophrenen Psychosen ein belastendes Lebensereignis vor der Indexepisode protektive Wirkung hatte.
20. Eine Frühberentung ist bei akuten vorübergehenden Psychosen vor allem schwach mit einer positiven Familienanamnese für psychotische Erkrankungen, deutlicher mit dem Auftreten einer affektiven Episode im Verlauf assoziiert. Bei schizophrenen Psychosen ist letztlich die Erkrankungsdauer diejenige Variable, die den größten Einfluss auf das Vorliegen einer Frühberentung hat.
21. Eine schlechte prämorbidie Anpassung war bei Patienten mit akuten vorübergehenden Psychosen ein (schwacher) Prädiktor eines progredienten Langzeitverlaufs, d.h. einer ungünstigen Veränderung des globalen Funktionsniveaus im Nachbeobachtungszeitraum. In der Gruppe der schizophrenen Patienten war männliches Geschlecht ein (starker) Prädiktor eines progredienten Langzeitverlaufs. Bedeutsam ist, dass die Anzahl von Episoden im Nachbeobachtungszeitraum

zwar in der Gruppe der schizophrenen Psychosen mit einer weiteren Verschlechterung assoziiert ist, nicht aber in der Gruppe der akuten vorübergehenden Psychosen. Hingegen führt das Auftreten einer Episode, die die Kriterien einer Schizophrenie erfüllt, auch bei Patienten mit akuten vorübergehenden Psychosen im Verlauf zu einer Verschlechterung des Funktionsniveaus.

22. In der vorliegenden Untersuchung sind u.a. die syndromale Instabilität akuter vorübergehender Psychosen im Verlauf, klinische Beziehungen zu anderen Erkrankungsformen und diagnoseübergreifende Prädiktoren Argumente, die gegen ein striktes Modell der Krankheitseinheit und für eine Kontinuität mit anderen Erkrankungen der schizophrenen und affektiven Spektren sprechen. Als Typus jedoch hat sich die diagnostische Kategorie der akuten vorübergehenden Psychosen, so wie sie in der ICD-10 operationalisiert ist, in der vorliegenden Untersuchung im Hinblick auf den Langzeitverlauf als valide erwiesen.
23. Die Existenz psychotischer Erkrankungen, die trotz dramatischer produktiver Symptomatik in der akuten Episode und trotz eines rezidivierenden Verlaufs in vielfacher Hinsicht Unterschiede zu der Mehrzahl streng definierter schizophrener Psychosen aufweisen, legt die Schlussfolgerung nahe, dass es auch unterschiedliche pathogenetische Mechanismen sind, die innerhalb und außerhalb der akuten Episoden den Krankheitsprozess bei akuten vorübergehenden Psychosen und Schizophrenie bestimmen. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sprechen insofern für eine Heterogenität pathogenetischer Mechanismen im Bereich der psychotischen Erkrankungen.
24. Die weitere Erforschung dieser Fragen erfordert Langzeitstudien mit multiplen Follow-up-Punkten, die – anders als es in der vorliegenden Untersuchung möglich war – auch neuropsychologische, bildgebende und genetische Parameter erfassen.

9 Tabellarischer Lebenslauf

Dr. med. Frank Pillmann

1.2.1961	Geboren in Herne (Westfalen)
1972-1980	Gymnasium in Hofheim am Taunus
1980	Abitur
1980-1982	Zivildienst im Städt. Krankenhaus Frankfurt-Höchst
1982-1989	Studium der Medizin an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt a.M.
1986-1989	Doktorand in der sinnesphysiologischen Abteilung von Herrn Prof. Klinke (Binaurale Mithörschwellen im Colliculus inferior der Katze)
9/1989	Promotion zum Dr. med. magna cum laude
1989-1996	Assistenzarzt in der psychiatrischen und neurologischen Abteilung des Städt. Krankenhauses Moabit, Berlin
11/1994	Anerkennung als Arzt für Neurologie und Psychiatrie
seit 1996	Wissenschaftlicher Mitarbeiter der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, seit dem 15.2.97 als Oberarzt
12/1996	EEG-Zertifikat der Deutschen Gesellschaft für klinische Neurophysiologie
6/2005	Anerkennung für den Bereich „Psychotherapie“ durch die Ärztekammer Sachsen-Anhalt.

Förderung

1982-1989	Stipendiat der Studienstiftung des deutschen Volkes
2000-2002	DFG-Sachbeihilfe „Verlaufsuntersuchungen einer Kohorte von Probanden mit akuten vorübergehenden Psychosen (ICD-10 F23) im Vergleich zu schizophrenen, schizoaffektiven und gesunden Probanden“ Ma 915/12-1 (Mit Antragsteller; Hauptantragsteller Prof. Dr. Dr. h.c. Marneros)

Wissenschaftliche Schwerpunkte

Verlaufsforschung bei psychotischen Erkrankungen
 Schlafmedizin
 Evolutionäre Psychopathologie
 Geschichte der Psychiatrie

Lehrerfahrung

Praktikum und Vorlesung Psychiatrie, Einführung in die klinische Medizin
 Interdisziplinäre Lehrveranstaltungen für Pflegewissenschaftler, Rehabilitationspädagogen und Sportwissenschaftler

10 Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Habilitationsschrift selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Zugleich erkläre ich, dass an keiner anderen Fakultät oder Universität ein Habilitationsverfahren derzeit anhängig ist bzw. jemals anhängig gewesen ist.

Halle, 22. Juni 2005

Dr. med. Frank Pillmann

11 Dank

Herzlich bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Andreas Marneros, der diese Arbeit nicht nur initiiert, sondern in allen Phasen vielfältig gefördert hat. Ihm danke ich auch dafür, dass er mich an das wissenschaftliche Arbeiten heranzuführte, mir stetige Anregung und Unterstützung und die Gelegenheit gab, mein Interesse an der Forschung unter optimalen Bedingungen zu verwirklichen.

Ein derart langfristig angelegtes Projekt kann nicht verwirklicht werden, ohne dass viele Personen daran mithelfen, sei es durch direkte Mitarbeit, sei es durch indirekte Unterstützung. Ich danke allen beteiligten Kollegen für die unermüdliche Mitwirkung an der HASBAP. Besonders nennen möchte ich Frau Dr. med. Annette Haring, die in allen Höhen und Tiefen treu zum Projekt stand, Frau Dr. med. Sabine Balzuweit, die engagiert viele Explorationen durchführte und Frau Dipl.-Psych. Dr. phil. Raffaella Blöink, die mit großem Geschick die Datenmengen bändigte.

Bei der Erarbeitung des Manuskripts haben mir die lebhaften Diskussionen mit vielen Kollegen und natürlich besonders deren kritische Einwände weitergeholfen. Danken möchte ich dafür insbesondere Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Peter Brieger und Herrn Dipl.-Psych. Dr. phil. Johannes Pohl. Für die Durchsicht des Manuskripts bedanke ich mich weiterhin bei Frau Dr. Haring und Frau Dr. Blöink. Für Korrekturen am Manuskript danke ich auch meiner Mutter, Frau Erika Kunz.

Mein erster psychiatrischer Chef, Herr Dr. Jochen Albrecht, war mir Lehrer und Vorbild in den ersten Berufsjahren. Ich danke ihm dafür, ebenso den Berliner Kollegen für die andauernde Unterstützung. Schließlich danke ich Gerrit von Broen dafür, dass er mir in kritischen Zeiten den Rücken frei gehalten hat.

Ein besonderes Bedürfnis ist es mir, allen Patienten zu danken, die sich unseren Fragen immer wieder so bereitwillig zur Verfügung gestellt haben. Durch ihre Offenheit und oft auch durch die Bereitschaft, in ihrer häuslichen Umgebung mit uns zu sprechen, haben sie uns ihre Fähigkeiten gezeigt, eine psychotische Erkrankung individuell positiv und hoffnungsvoll zu bewältigen. Dieser Aspekt bleibt dem in der Klinik tätigen Psychiater oft verborgen und kommt auch in den Tabellen und Abbildungen dieser Arbeit nur eingeschränkt zum Ausdruck.

Schließlich danke ich auch der Deutschen Forschungsgemeinschaft, die diese Studie mit einer Sachbeihilfe gefördert hat (MA 115/12-1).