Klinische Hochrisikokriterien und -symptome in der Allgemeinbevölkerung: *Prävalenz, Krankheitswertigkeit und Entwicklungsspezifika*

PD Dr. phil. Frauke Schultze-Lutter, Dipl.-Psych.
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
LVR-Klinikum Düsseldorf, Kliniken der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf,
Düsseldorf, Deutschland

frauke.schultze-lutter@lvr.de

LVR Qualität für Menschen

HEINRICH HEINE UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Hintergrund

Psychosen sind trotz ihrer geringen Inzidenz von etwa 1% für Schizophrenien und 3,5% für alle nicht-organischen Psychosen – auch bereits bei Kindern und Jugendlichen – eine der Hauptursachen für die „Disability-adjusted Life Years“ und mit den höchsten Behandlungskosten pro Kopf verbunden – in Deutschland etwa 19091 € pro Kopf/Jahr.

Hintergrund

Eine durchschnittlich über mehrere Jahre verzögerte Behandlungsaufnahme begünstigt eine negative Prognose, insbesondere bei sog. „early-onset“ Psychosen, deren Behandlungsinitiierung noch einmal mehr als bei „adult-onset“-Psychosen verzögert ist.

Dies unterstreicht die **Notwendigkeit einer früheren Erkennung und Behandlung der Erkrankung** über Altersgruppen hinweg, die auch die Öffentlichkeitsarbeit umfasst.

Für die Früherkennung von Psychosen in klinischen Stichproben wurden bisher zwei Ansätze hauptsächlich verfolgt:

Ultra-high risk (UHR) Kriterien

zur Detektion einer unmittelbar drohenden Psychose binnen der nächsten 12 Monate

Attenuierte psychotische Symptome: **APS**

- Beziehungsideen
- Ungewöhnliche Denkinhalte oder magisches Denken
- Wahrnehmungsabweichungen
- Bizarres Denken und Sprache
- Verfolgungsideen

Das Symptom sollte deutlich von der Normalität abweichen.

Transiente psychotische Symptome: **B(L)IPS**

- Halluzinationen
- Wahn
- Formale Denkstörungen

Die Dauer jedes Symptoms ist kurz, bevor es von selbst verschwindet

Trait plus State Risikofaktor
Erstgradiger Verwandter mit Psychose oder schizotypische Persönlichkeitsstörung beim Patienten
plus
Veränderung in der Befindlichkeit oder dem Funktionsniveau

(Yung et al. 1998)

HEINRICH HEINE UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Basissymptom-Kriterien

LVR Qualität für Menschen

zur frühstmöglichen Detektion einer drohenden Psychose

‘Kognitiv-Perzeptive Basis Symptome‘ (COPER)

≥1 Basissymptom mit mindestens wöchentlichem Auftreten (SPI ≥ ‚3‘) während der letzten 3 Monate und erstem Auftreten oder signifikantem Anstieg in der Häufigkeit vor mehr als 12 Monaten:

- Gedankeninterferenz
- Gedankenperseveration
- Gedankenjagen
- Gedankenblockierungen
- Störung der rezeptiven Sprache
- Störung der Diskriminierung von Vorstellung und Wahrnehmung, …
- Eigenbeziehungstendenz
- Derealisation
- Optische Wahrnehmungsstörungen
- Akustische Wahrnehmungsstörung.

‘Kognitive Störungen’ (COGDIS)

≥ 2 Basissymptome mit mindestens wöchentlichem Auftreten (SPI ≥ ‚3‘) während der letzten 3 Monate:

- Unfähigkeit, die Aufmerksamkeit zu spalten
- Gedankeninterferenz
- Gedankenjagen
- Gedankenblockierungen
- Störung der rezeptiven Sprache
- Störung der expressiven Sprache
- Störung der Symbolerfassung
- Eigenbeziehungstendenz
- Fesselung durch Wahrnehmungs-details

(Schultze-Lutter et al. 2007)

Fragestellung

Vor dem Hintergrund von Studien mit Fragebogen zu sog. „psychotic-like experiences“ wurde allerdings davor gewarnt, hiermit eine Vielzahl von Personen unnötig zu verunsichern und zu pathologisieren, so dass sich die Frage stellt, ob die derzeitigen Risikokriterien Verhaltens- und Erlebnisweisen darstellen, die bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen so häufig auftreten, dass eine valide Unterscheidung von normalpsychologischen und pathologischen Zuständen anhand ihres Vorliegens nur schwer möglich ist.

BEAR Studie

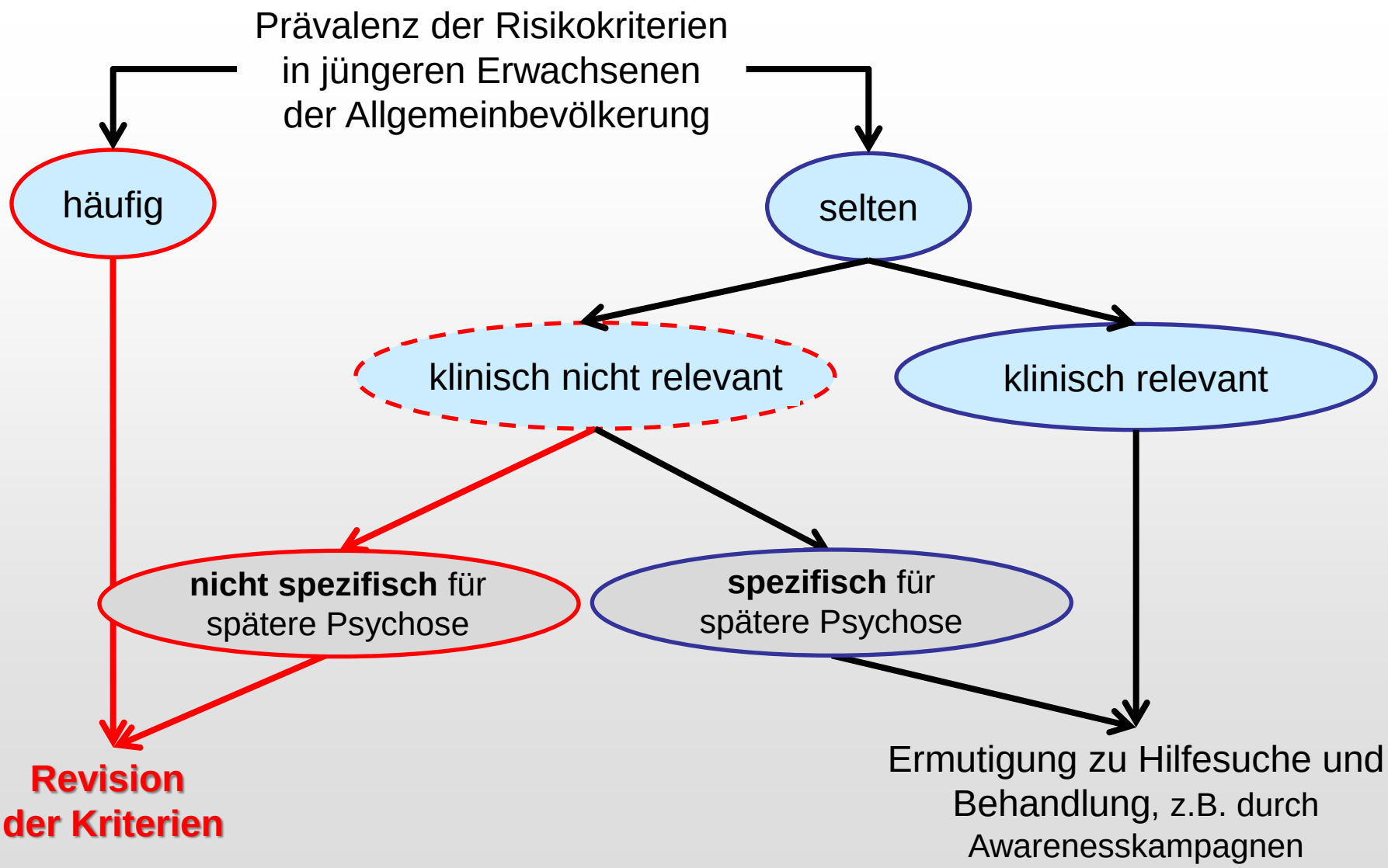
Hauptziele der *Bern Epidemiological At-Risk* Studie

(1) Erhebung der **Prävalenz** von Risikophänomenen und Risikokriterien in der Allgemeinbevölkerung im Alter von 16 bis 40 Jahren mit Wohnsitz im Kanton Bern, Schweiz

(2) Erfassung der klinischen Relevanz bzw. **Krankheitswertigkeit** der Risikophänomene und Risikokriterien im Sinne ihres Zusammenhangs mit Komorbidität mit derzeitigen Achse-I Störungen und des psychosozialen Funktionsniveaus

Die BEAR Studie wurde unterstützt durch eine Projektförderung des Schweizerischen Nationalfonds (SNF); Ergebnisse sind publiziert unter: Schultze-Lutter et al., 2018, Psychological Medicine.

Fragestellung



Design

Randomisierte Ziehung aus dem Melderegister

Initiales Anschreiben mit Informationen zur Studie

Computer Assisted Telephone Interview (CATI) Erhebungen, bis zu 100 Kontaktversuche, danach als „durchgängig abwesend“ klassifiziert.

Einschlusskriterien:
(1) 16 bis 40 Jahre,
(2) Hauptwohnsitz im Kanton Bern

Teilnahmekriterien:
(1) verfügbare Telefonnummer
(2) keine durchgängige Abwesenheit im Studienzeitraum

Ausschlusskriterien:
(1) manifeste Psychose irgendwann im Leben,
(2) mangelnde Sprachkenntnisse in Interviewsprachen

HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

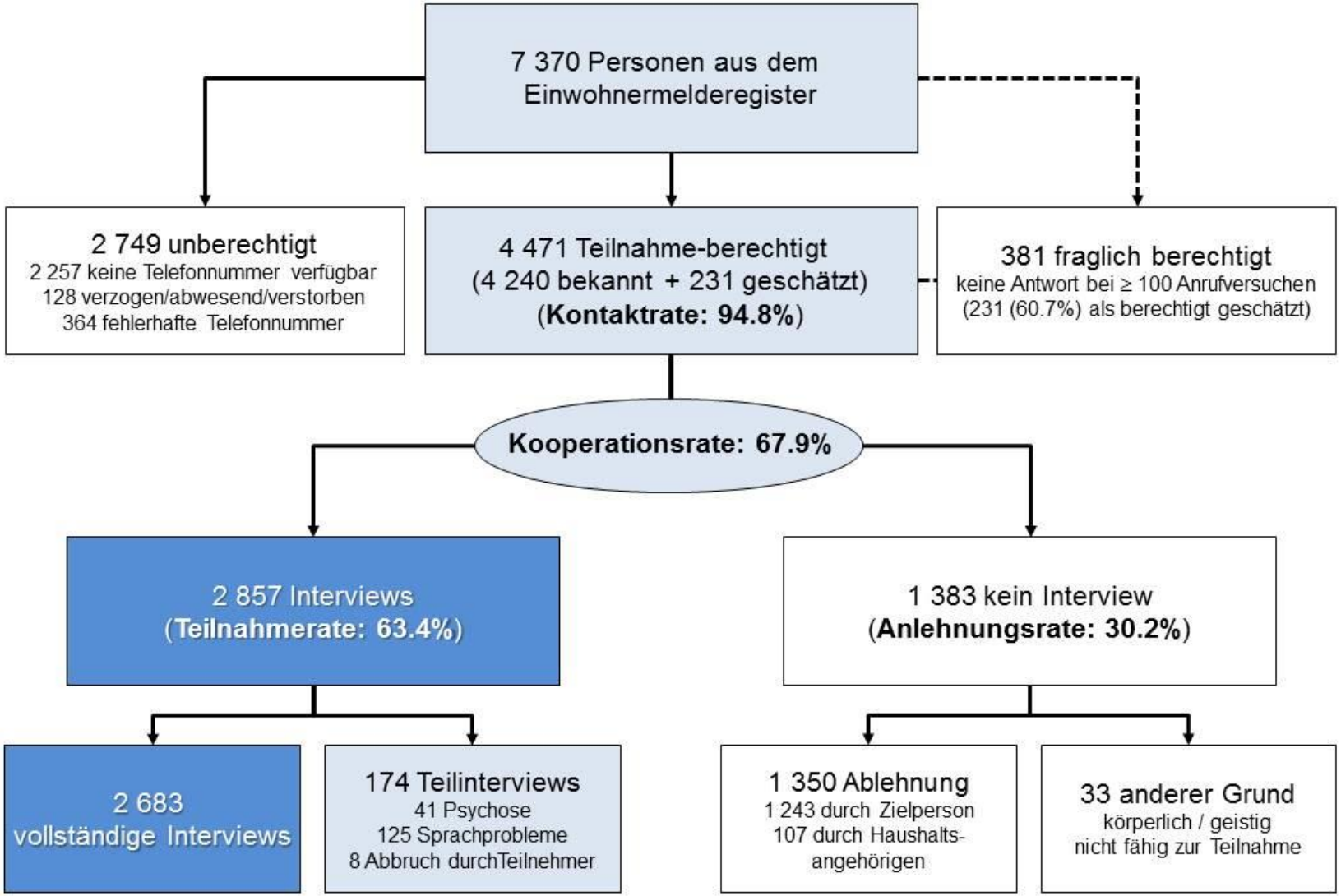
Rekrutierungsgebiet

LVR
Qualität für Menschen

HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Rekrutierung

LVR
Qualität für Menschen



Erhebungen

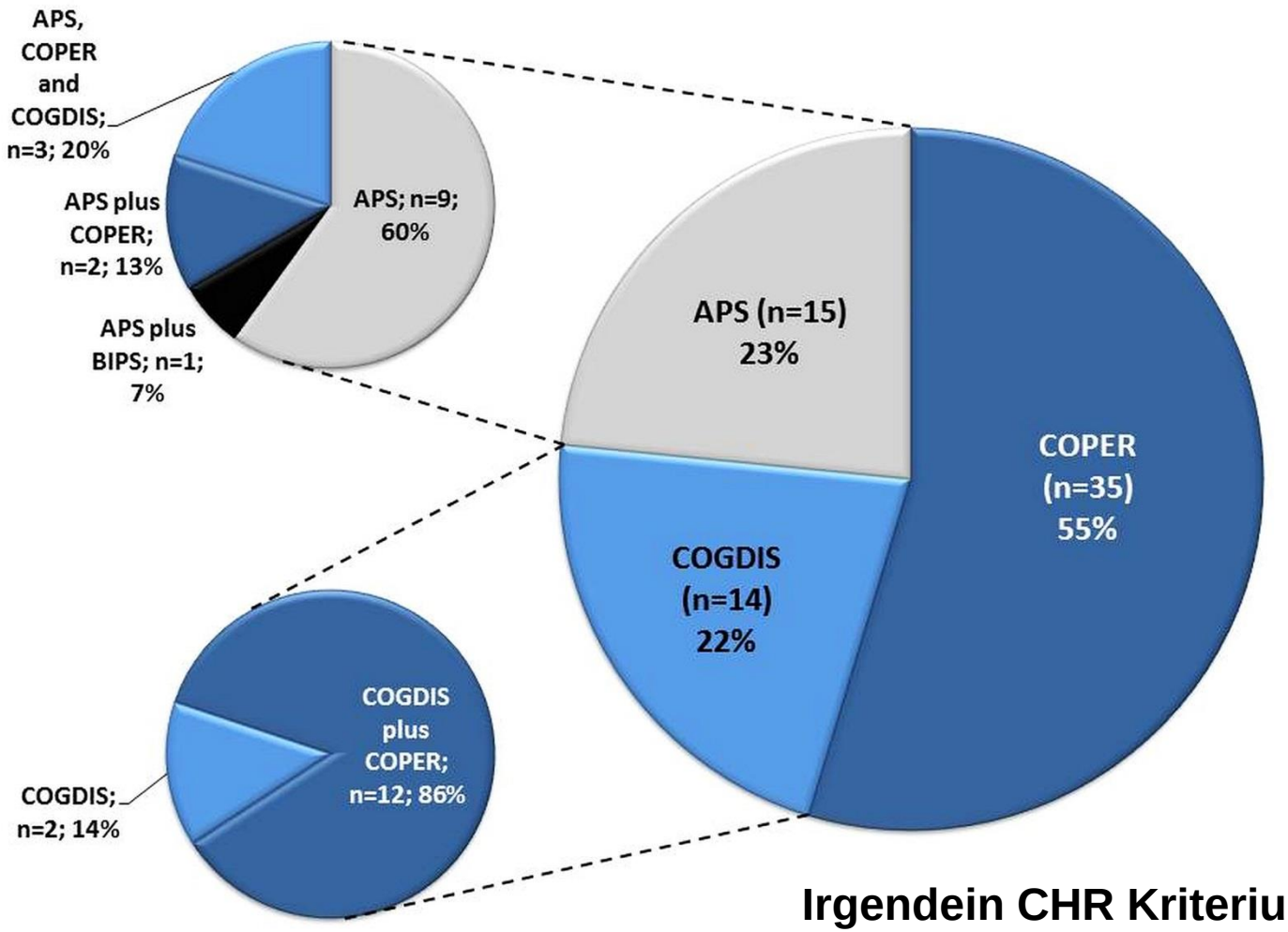
- UHR Kriterien und Symptome: ‚***Structured Interview for Psychosis-Risk Syndromes‘*** (SIPS): 5 positive Items, aktueller und im vergangenen Jahr höchster GAF sowie Familiengeschichte von Psychosen
- Basissymptom Kriterien, COPER und COGDIS: ‚***Schizophrenia Proneness Instrument, Adult version‘*** (SPI-A): 14 Items
- Symptom-unabhängiges aktuelles und im vergangenen Jahr höchstes psychosoziales Funktionsniveau: ‚***Social and Occupational Functioning Assessment Scale‘*** (SOFAS)
- Aktuelle und zwischenzeitliche Achse-I Störungen gemäß DSM-IV: ‚***Mini-International Neuropsychiatric Interview‘*** (M.I.N.I.)
- Hilfesuche wegen psychischer Beschwerden innerhalb des Nachuntersuchungszeitraums: ‚***Pathway-to-care‘ Fragebogen***

Prävalenzraten - Symptome

	jemals	derzeit	jemals, exkl. traits	derzeit, exkl. traits
Irgendein CHR Symptom	659 (24,6%)	460 (17,1%)	567 (21,1%)	370 (13,7%)
Irgendein APS	316 (11,8%)	200 (7,5%)	265 (9,9%)	154 (5,7%)
Irgendein BIPS	10 (0,37%)	3 (0,11%)	9 (0,34%)	2 (0,08%)
Irgendein Basissymptom	478 (17,8%)	[a]	413 (15,4%)	264 (9,8%)
Irgendein COPER Symptom	416 (15,5%)	[a]	369 (13,8%)	222 (8,3%)
Irgendein COGDIS Symptom	320 (11,9%)	[a]	263 (9,8%)	169 (6,3%)

[a] Information nicht erhoben

Prävalenzraten - Kriterien



Irgendein CHR Kriterium
n=64 (2.38%)

HEINRICH HEINE UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Klinische Relevanz

LVR Qualität für Menschen

	β	SF	Wald	df	p-Wert	Exp(β)	95% CIs von Exp(β)	
Vorliegen einer nicht-psychotischen psychischen Achse I-Störung								
Irgendein CHR Symptom	*1,361*	*0,132*	*10,607*	*1*	*<0,001*	*3,901*	*3,013*	*5,051*
CHR Symptome			117,007	3	<0,001			
nur Basissymptome	1,072	0,171	39,063	1	<0,001	**2,920**	2,087	4,086
nur APS/BIPS	1,588	0,214	55,168	1	<0,001	**4,895**	3,219	7,443
beides	2,003	0,298	45,277	1	<0,001	**7,412**	4,136	13,284
Irgendein CHR Kriterium	*1,777*	*0,258*	*47,404*	*1*	*<0,001*	*5,911*	*3,564*	*9,802*
CHR Kriterien			46,204	3	<0,001			
nur COPER/COGDIS	1,677	0,295	32,377	1	<0,001	**5,350**	3,002	9,534
nur APS/BIPS	1,559	0,648	5,787	1	0,016	**4,756**	1,335	16,943
von beidem	3,351	1,120	8,959	1	0,003	**28,534**	3,179	256,085
Vorliegen eines psychosozialen Funktionsdefizits (SOFAS ≤ 70)								
Irgendein CHR Symptom	*1,948*	*0,176*	*122,200*	*1*	*<0,001*	*7,013*	*4,965*	*9,905*
CHR Symptome			148,719	3	<0,001			
nur Basissymptome	1,399	0,239	34,099	1	<0,001	**4,049**	2,532	6,475
nur APS/BIPS	2,309	0,252	84,192	1	<0,001	**10,060**	6,144	16,472
beides	2,871	0,320	80,439	1	<0,001	**17,661**	9,430	33,076
Irgendein CHR Kriterium	*2,865*	*0,268*	*114,141*	*1*	*<0,001*	*17,554*	*10,378*	*29,695*
CHR Kriterien			113,698	3	<0,001			
nur COPER/COGDIS	2,766	0,304	82,954	1	<0,001	**15,890**	8,763	28,813
nur APS/BIPS	3,053	0,639	22,802	1	<0,001	**21,186**	6,050	74,190
von beidem	3,459	0,918	14,205	1	<0,001	**31,780**	5,260	192,005

Risikofaktoren

APS/BIPS und/oder Basissymptome: positive Familienanamnese für psychische (v.a. affektive) Störungen

Basissymptome (mit oder ohne APS/BIPS): jüngeres Alter

APS/BIPS (mit oder ohne Basissymptome): traumatische Erfahrungen, früherer Alkohol- oder Drogenmissbrauch

Basissymptome und APS/BIPS: weibliches Geschlecht, geringere Schulbildung, derzeitiger Alkohol- oder Drogenmissbrauch

Basissymptome oder APS/BIPS: derzeit Single, Arbeitslosigkeit

Basissymptome ohne APS/BIPS: ledig

APS/BIPS ohne Basissymptome: --

Exp(β) / Odds ratios hatten meist Werte um 2.

Zwischenfazit

- Angesichts einer Inzidenzrate von Psychosen von 3,5% lag die **Prävalenz der Psychoserisiko-Kriterien** mit 2,4% (bzw. mit 1,1% ohne COPER) bei einem zusätzlichen Ausschluss von 1,4% der Teilnehmer wegen einer vergangenen oder derzeitigen Psychose **im zu erwartenden Bereich**.
- Ähnlich wie die mittelfristigen Konversionsraten in klinischen Stichproben zeigte die **klinische Relevanz** einen **schrittweisen Anstieg** von Basissymptomen über APS/BIPS zur Kombination beider Ansätze.
- Die Assoziation von Psychoserisiko-Symptomen und -Kriterien mit Funktionseinbussen war im Allgemeinen stärker als die Assoziation mit nicht-psychotischen Achse-I-Störungen, was darauf hinweist, dass Psychoserisiko-Symptomen und -Kriterien **nicht lediglich ein allgemeiner Ausdruck psychischer Störungen** sind.
- Insbesondere der **Einfluss des Alters auf die Psychoserisiko-Symptome und –Kriterien** als Indikator möglicher Entwicklungs-bezogener Einflüsse sollte weiter untersucht werden.

Einfluss des Alters

Daher verbanden wir Daten der BEAR-Studie mit den Daten der Allgemeinbevölkerungsstichprobe der ***Bi-national Evaluation of At-Risk Syndromes in children and adolescents*** (**BEARS-Kid**) Studie, um den Einfluss des Alters auf die Prävalenz und klinische Relevanz von Psychoserisiko-Symptomen und -Kriterien zu untersuchen

Die BEARS-Kid Studie wurde unterstützt durch eine gemeinsame Projektförderung des SNF und der DFG; Ergebnisse der Altersanalysen sind publiziert unter: Schimmelmann et al. 2015, World Psychiatry (APS/BIPS), und Schultze-Lutter et al., 2018, European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience (Basissymptome).

Stichprobe (N=689)

BEAR Studie: 1'229 Interviews (n=49 16- bis 17-Jährige; 13 von diesen auch Teilnahme an BEARS-Kid); Teilnahmerate 68%

BEARS-Kid Studie: 119 Interviews; Teilnahmerate 40%

Wann immer mit Substichprobengröße möglich wurde der **Kinder-/Jugendgruppe** (N=**154**; 8-12 J. (n=45), 13-15 J. (n=31), 16-17 J. (n=78)) jede der 4 **Erwachsenengruppen** ((N=**535**): 18-19 J. (n=81), 20-24 J. (n=154), 25-29 J. (n=144), und 30-40 J. (n=154)) zufällig nach Geschlecht, höchster elterlicher Bildung und Nationalität **gematcht** zugeordnet

43% männlich • 92% Schweizer • 14% derzeitige Achse-I Diagnose • 1% positive Familenanamnese für Psychose • 4% SOFAS≤70 • Median der höchsten elterlichen Bildungs-stufe: ISCED 3 (höhere sekundäre Bildung)

Prävalenz von Psychoserisiko-Symptomen und Kriterien

Risikosymptom	n (%)	definierter Beginn	mindestens wöchentlich
Irgendein APS	68 (9,9%)	26 (3,8%)	33 (4,8%)
Irgendein BLIPS	0		
Irgendein perzeptives APS	34 (4,9%)	13 (1,9%)	12 (1,7%)
Irgendein nicht-perzeptives APS	42 (6,1%)	4 (0,6%)	24 (3,5%)
APS Kriterium	9 (1,3%)	7 durch P4	2 durch P1,P2
irgendein BS	125 (18,1%)	116 (16,8%)	38 (5,5%)
irgendein kognitives BS	101 (14,7%)	92 (13,4%)	32 (4,6%)
irgendein perzeptives BS	37 (5,4%)	35 (5,1%)	9 (1,3%)
COPER	23 (3,3%)		
COGDIS	8 (1,2%)		

Alterseffekte auf die Prävalenz von APS

		β	SE	Wald (df=1)	p	Exp (β)	95% CI
Irgendein APS	**8-12 J.**	**1.23**	**0.47**	**6.86**	**.009**	**3.41**	**1.36-8.52**
	13-15 J.	**1.25**	**0.52**	**5.65**	**.017**	**3.48**	**1.22-9.71**
	16-17 J.	0.31	0.48	0.42	.519	1.36	0.53-3.48
	18-19 J.	-0.05	0.52	0.01	.927	0.95	0.34-2.64
	25-29 J.	-0.02	0.43	0.00	.973	0.99	0.42-2.31
	30-40 J.	0.17	0.41	0.17	.682	1.18	0.53-2.65
Irgendein perzeptives APS	**8-12 J.**	**2.02**	**0.59**	**11.75**	**.001**	**7.50**	**2.37-23.74**
	13-15 J.	**1.97**	**0.64**	**9.43**	**.002**	**7.20**	**2.04-25.39**
	16-17 J.	-0.24	0.85	0.08	.781	0.79	0.15-4.16
	18-19 J.	0.44	0.69	0.42	.517	1.56	0.41-5.97
	25-29 J.	-0.15	0.68	0.05	.821	0.86	0.23-3.26
	30-40 J.	-0.23	0.68	0.11	.740	0.80	0.21-3.02
Irgendein nicht-perzeptives APS	8-12 J.	-0.16	0.81	0.034	.846	0.86	0.18-4.18
	13-15 J.	0.68	0.71	0.92	.338	1.97	0.49-7.88
	16-17 J.	0.43	0.56	0.58	.446	1.53	0.51-4.58
	18-19 J.	-0.35	0.69	0.25	.616	0.71	0.18-2.74
	25-29 J.	-0.23	0.55	0.17	.685	0.80	0.27-2.36
	30-40 J.	0.60	0.46	1.72	.190	1.82	0.74-4.48

Wahrnehmungsbezogene APS

- Attenuierte Halluzinationen und ungewöhnliche Wahrnehmungserlebnisse waren **bei 8- bis 15-Jährigen** mit einer OR=7,688 (3,718 – 15,896) deutlich **häufiger** als bei 16- bis 40-Jährigen.
- Es fand sich kein Alterseffekt hinsichtlich des ohnehin schwachen Zusammenhangs zwischen perzeptiven APS und einem niedrigem psychosozialen Funktionsniveau.
- Es fanden sich keine Alterseffekte hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen perzeptiven APS und dem Vorhandensein mindestens einer nicht-psychotischen Achse I Störung

➢ Perzeptive APS scheinen häufiger im Kindes- und Jugendalter vorzukommen. Entsprechend ist anzunehmen, dass sie meist nicht ins Erwachsenenalter persistieren.

APS mit Bezug zu Denkinhalten und Denkstruktur

- Attenuiertes Wahnerleben (paranoides: 3,0%, grandioses: 0,3%) und ungewöhnliche Denkinhalte (6,0%) sowie Auffälligkeiten im formalen Denken (0,7%) waren **bei 8- bis 15-Jährigen** mit einer OR=1,096 (0,417 – 2,880) **gleich häufig** wie bei 16- bis 40-Jährigen.
- Ein **Zusammenhang zwischen non-perzeptiven APS und einem niedrigen psychosozialen Funktionsniveau** bestand, aber **deutlich schwächer in der jüngeren Altersgruppe** (8-15 Jahre).
- Es fanden sich keine Alterseffekte hinsichtlich des insgesamt schwächeren Zusammenhangs zwischen nicht-perzeptiven APS und dem Vorliegen mindestens einer nicht-psychotischen Achse I Störung.

➢ Nicht-perzeptive APS scheinen nicht häufiger im Kindes- und Jugendalter vorzukommen, dort aber eine etwas geringere klinische Relevanz zu besitzen.

Alterseffekte auf die Prävalenz von Basissymptomen

		β	SE	Wald (df=1)	p	Exp (β)	95% CI
irgendein BS	**8-12 J.**	**1.018**	**0.420**	**5.872**	**0.021**	**2.768**	**1.22-6.31**
	13-15 J.	**1.432**	**0.451**	**10.061**	**0.001**	**4.186**	**1.73-10.14**
	16-17 J.	0.595	0.381	2.431	0.113	1.812	0.86-3.83
	18-19 J.	**0.980**	**0.357**	**7.551**	**0.006**	**2.664**	**1.32-5.36**
	25-29 J.	-0.566	0.413	1.879	0.156	0.568	0.25-1.28
	30-40 J.	0.000	0.355	0.000	0.999	1.000	0.50-2.00
irgendein kognitives BS	**8-12 J.**	**0.946**	**0.492**	**3.696**	**0.049**	**2.577**	**0.98-6.76**
	13-15 J.	**1.584**	**0.497**	**10.164**	**0.002**	**4.875**	**1.84-12.91**
	16-17 J.	0.671	0.443	2.296	0.116	1.956	0.82-4.66
	18-19 J.	**1.225**	**0.402**	**9.280**	**0.001**	**3.405**	**1.55-7.49**
	25-29 J.	-0.496	0.490	1.024	0.299	0.233	0.23-1.59
	30-40 J.	0.000	0.425	0.000	1.000	0.435	0.44-2.30
irgendein perzeptives BS	***8-12 J.***	***0.972***	***0.612***	***2.521***	***0.094***	***2.643***	***0.80-8.77***
	13-15 J.	0.818	0.720	1.289	0.255	2.265	0.55-9.29
	16-17 J.	***0.882***	***0.537***	***2.694***	***0.088***	***2.416***	***0.84-6.93***
	18-19 J.	0.094	0.642	0.021	0.867	1.098	0.31-3.87
	25-29 J.	-0.504	0.638	0.625	0.431	0.604	0.17-2.11
	30-40 J.	-0.161	0.568	0.080	0.765	0.851	0.28-2.59

Wahrnehmungsbezogene Basissymptome

- Perzeptive Basissymptome waren **bei 8- bis 17-Jährigen** mit einer OR=2,838 (1,442 – 5,585) **häufiger** als bei 18- bis 40-Jährigen.
- Es fand sich kein Alterseffekt hinsichtlich des ohnehin schwachen Zusammenhangs zwischen perzeptiven Basissymptomen und einem niedrigem psychosozialen Funktionsniveau.
- Der **Zusammenhang zwischen perzeptiven Basissymptomen und einer nicht-psychotischen Achse I Störung** stieg mit zunehmenden Alter über alle Altersgruppen hinweg signifikant an.
- Perzeptive Basissymptome scheinen häufiger im Kindes- und Jugendalter vorzukommen. Entsprechend ist anzunehmen, dass sie meist nicht ins Erwachsenenalter persistieren, in dem sie zunehmend an das Vorliegen von psychischen Störungen geknüpft sind.

Basissymptome mit Bezug auf Denkprozesse

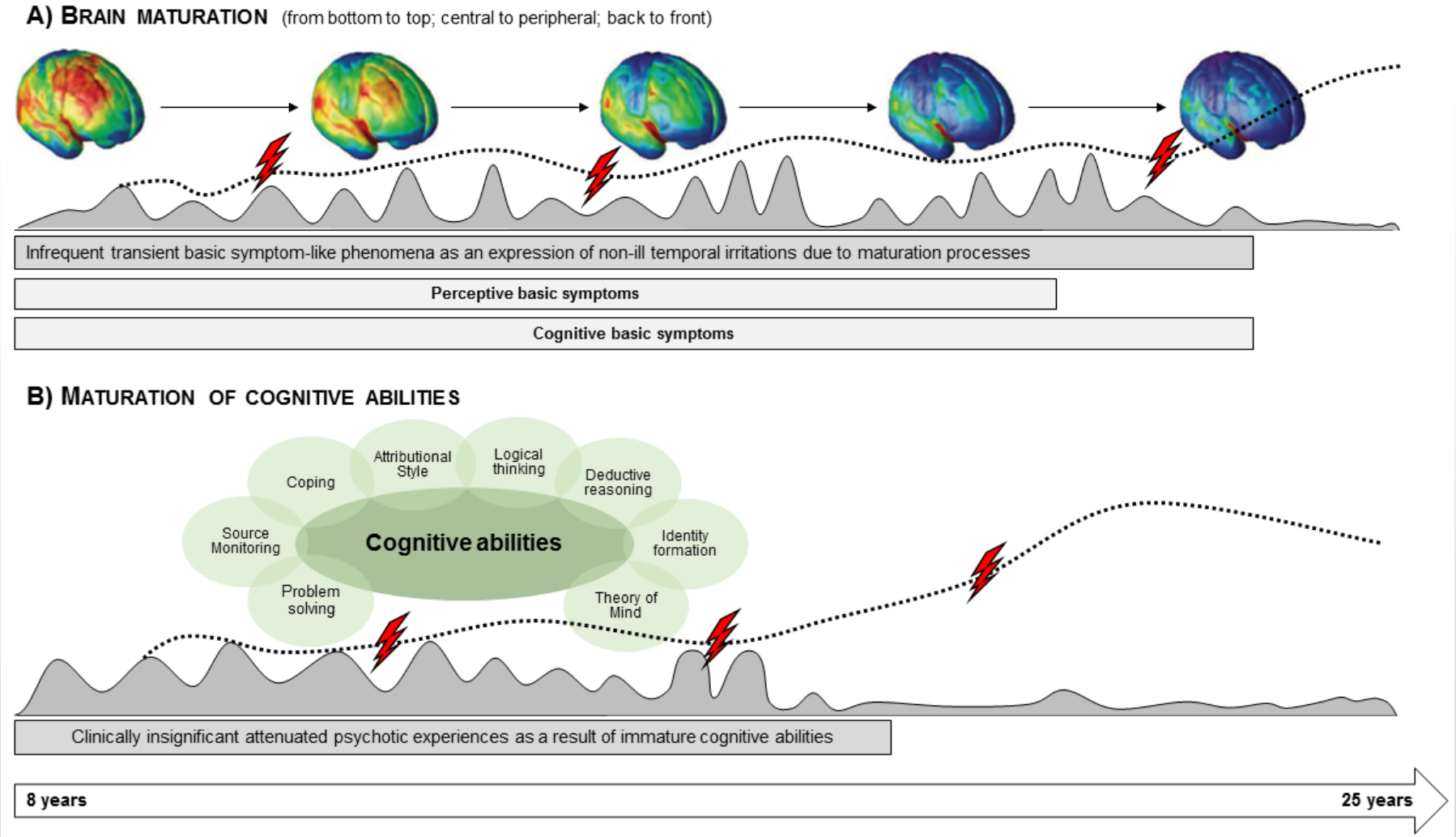
- Kognitive Basissymptome waren **bei 8- bis 19- bzw. 24-Jährigen** mit einer OR=3,171 (1,968 – 5.083) bzw. OR=2,289 (1,369 – 3,827) **häufiger** als bei 20- bzw. 25- bis 40-Jährigen.
- Der **Zusammenhang zwischen kognitiven Basissymptomen und einem niedrigen psychosozialen Funktionsniveau** stieg mit zunehmenden Alter signifikant an, v.a. bei den 20- bzw. 25- bis 40-Jährigen.
- Der **Zusammenhang zwischen kognitiven Basissymptomen und einer nicht-psychotischen Achse I Störung** stieg mit zunehmenden Alter signifikant an, v.a. bei den 20- bzw. 25- bis 40-Jährigen.

➢ Kognitive Basissymptome scheinen etwas häufiger im Kindes- und Jugendalter vorzukommen, dort aber eine geringere klinische Relevanz zu besitzen.

Gesamtfazit

- Psychoserisiko-Kriterien sind selten in der Allgemeinbevölkerung anzutreffen und dort von klinischer Relevanz, so dass öffentliche **Awarenessprogramme gerechtfertigt** scheinen.
- Entsprechend den EPA-Empfehlungen sollte aufgrund der etwas höheren Prävalenz und geringeren klinischen Relevanz **bei Kindern und Jugendlichen** jedoch **vorsichtig** mit der „Diagnose“ umgegangen und die Symptomatik v.a. gemonitort werden.
- Zudem stützen die selektiv mit Basissymptomen bzw. APS/BIPS assoziierten **Risikofaktoren** (Alter bzw. Traumata und Missbrauch) sowie die differentiellen **Altersschwellenwerte** (16 Jahre für APS, 18 Jahre für perzeptive und frühe 20er für kognitive Basissymptome) Modelle, die
  - **Basissymptome mit neurobiologischen Faktoren und**
  - **APS/BIPS mit psychologischen Faktoren**

  in Zusammenhang bringen.

Gesamtmodell

(Schultze-Lutter et al. 2018, Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci)