



# TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
Klinikum rechts der Isar  
(Direktor: Prof. Dr. Johann Förstl)

## **Medikationsanalyse bei den schizophren erkrankten Patienten der COGPIP-Studie: Lässt sich der Einsatz einer neuroleptischen Kombinationsbehandlung anhand klinischer Parameter begründen?**

Barbara Margaretha Adelsberger

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin (Dr. med.) genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. Josef Bäuml

2. Prof. Dr. Johann Förstl

Die Dissertation wurde am 30.07.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 17.03.2021 angenommen.

**Inhaltsverzeichnis**

<b>1</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>4</b>
1.1	Behandlung der Schizophrenie im Wandel der Zeit .....	4
1.2	Neuroleptika: Geschichte, Wirkung und Nebenwirkungen .....	6
1.3	Behandlung der Schizophrenie nach den Leitlinien der DGPPN und APA.....	8
1.4	Studien und Literatur.....	9
1.5	Problem der Polypharmazie .....	13
1.6	COGPIP-Studie: Zusammenfassung und wichtigste Ergebnisse .....	17
<b>2</b>	<b>Fragestellungen anhand der Daten aus der COGPIP-Studie .....</b>	<b>20</b>
<b>3</b>	<b>Methodik.....</b>	<b>22</b>
3.1	COGPIP-Studie .....	22
3.1.1	Screening, Einschlusskriterien sowie Dropouts .....	22
3.1.2	Studiendesign und Durchführung .....	23
3.1.3	Erhebungsinstrumente und Auswertung.....	25
3.2	Stichprobenbeschreibung .....	27
3.3	Erhebung der Medikation sowie soziodemographischer Daten .....	29
3.4	Umrechnung in CPZ-Äquivalente und Kategorisierung von Moodstabilizern, Antidepressiva und Sedativa .....	29
3.5	Erfassung von Gewicht, Blutdruck, Puls, Suizidalität, Weglaufgefährdung und weiterer Medikation.....	32
3.6	Auswertung .....	32
<b>4</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>36</b>
4.1	Antipsychotische Medikation insgesamt: Verteilung von Kombinations- und Monotherapie inklusive der zugehörigen CPZ-Einheiten.....	36
4.2	Antipsychotische Medikation und soziodemographische Daten: Geschlecht, Alter, Schulbildung und berufliche Qualifikation .....	41
4.3	Antipsychotische Medikation und Krankheitsvorgeschichte: Alter bei Krankheitsbeginn, Krankheitsdauer, stationäre Aufenthalte und Suizidversuche.....	47
4.4	Antipsychotische Medikation, Psychopathologie und Nebenwirkungen zu Studienbeginn: CGI, PANSS, GAF, Compliance und EPS bei t1.....	53
4.5	Antipsychotische Medikation und klinische Parameter während der Studie:.....	60
4.5.1	Indexaufenthalt und Zeitraum zwischen Aufnahme und Studieneinschluss .....	60

4.5.2	Suizidalität, Weglaufgefährdung und Rückverlegungen auf die geschützte Station.....	63
4.5.3	Somatische Faktoren: Blutdruck, Puls und Gewichtsveränderung.....	66
4.5.4	Zusätzliche Medikation: Antidepressiva, Moodstabilizer, Sedativa und Anzahl weiterer Medikamente .....	71
4.6	Antipsychotische Medikation und Wissen: Wissenszuwachs und Wissensstand bei t3 .....	75
4.7	Antipsychotische Medikation und stationäre Wiederaufnahmerate zur Katamnese t4.....	78
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>79</b>
5.1	Antipsychotische Medikation insgesamt: Verteilung von Kombinations- und Monotherapie inklusive der zugehörigen CPZ-Einheiten.....	79
5.2	Antipsychotische Medikation und soziodemographische Daten: Geschlecht, Alter, Schulbildung und berufliche Qualifikation .....	81
5.3	Antipsychotische Medikation und Krankheitsvorgeschichte: Alter bei Krankheitsbeginn, Krankheitsdauer, stationäre Aufenthalte und Suizidversuche.....	85
5.4	Antipsychotische Medikation, Psychopathologie und Nebenwirkungen zu Studienbeginn: CGI, PANSS, GAF, Compliance und EPS bei t1.....	89
5.5	Antipsychotische Medikation und klinische Parameter während der Studie .....	92
5.5.1	Indexaufenthalt und Zeitraum zwischen Aufnahme und Studieneinschluss .....	92
5.5.2	Suizidalität, Weglaufgefährdung und Rückverlegungen auf die geschützte Station.....	94
5.5.3	Somatische Faktoren: Blutdruck, Puls und Gewichtsveränderung.....	95
5.5.4	Zusätzliche Medikation: Antidepressiva, Moodstabilizer, Sedativa und Anzahl weiterer Medikamente .....	99
5.6	Wissen: Wissenszuwachs und Wissensstand bei t3 .....	104
5.7	Stationäre Wiederaufnahmerate zur Katamnese t4 .....	105
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>107</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>109</b>
<b>8</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>120</b>
8.1	Abbildungsverzeichnis .....	120
8.2	Tabellenverzeichnis.....	122
8.3	Abkürzungsverzeichnis .....	124
8.4	Wissensfragebogen.....	125
8.5	Erfassungsbogen.....	129
8.6	Auswertungsbogen .....	131
8.7	Danksagung .....	132

# 1 Einleitung

Die Schizophrenie stellt nicht nur eine der weltweit häufigsten und in Deutschland volkswirtschaftlich bedeutendsten psychischen Erkrankungen dar, sondern fordert durch ihren vielschichtigen psychopathologischen Krankheitsverlauf auch eine komplexe Behandlungsstrategie. Die charakteristischen Störungen treten sowohl akut im Schub als auch chronisch in verschiedenen psychischen Funktionsbereichen auf und verlangen daher eine phasenspezifische multiprofessionelle Therapie. Neben allgemeinen psychosozialen Maßnahmen und psychotherapeutischen Interventionen stellt die Pharmakotherapie nach wie vor einen unverzichtbaren Pfeiler in der Behandlung der schizophrenen Psychosen dar.

Trotz der Vielzahl an derzeit verfügbaren Antipsychotika zur Behandlung der Schizophrenie gilt die Monotherapie mit einem einzelnen Neuroleptikum noch immer als die Therapieoption der Wahl sowohl den akuten Schub als auch die Langzeitbehandlung betreffend. Doch nicht in allen Fällen kann mit einer derartigen Monotherapie ein befriedigendes Therapieziel hinsichtlich psychopathologischer Symptome erreicht werden. Die Herausforderung an die Therapeuten besteht darin, therapieresistenten Patienten eine alternative Behandlung anzubieten. Als Folge dessen ist es nicht nur in Deutschland weit verbreitet, sogenannten „Nonrespondern“ entgegen der allgemeinen Empfehlung eine Kombinationstherapie aus verschiedenen Neuroleptika zukommen zu lassen.

In vorliegender Arbeit soll das Studienkollektiv der Münchner COGPIP-Studie hinsichtlich klinischer Begründbarkeit einer Polypharmazie untersucht werden. Hierzu soll neben einem historischen Rückblick und unter enger Bezugnahme auf die aktuelle Datenlage, eine statistische Auswertung der COGPIP-Daten bezüglich antipsychotischer Medikation erfolgen und entsprechend diskutiert werden.

## 1.1 Behandlung der Schizophrenie im Wandel der Zeit

Bereits in den Schriften der Antike werden schizophrene Symptome beschrieben und auf verschiedenste Weise, etwa als Strafe der Götter, gedeutet (Arenz 2008).

So ist zum Beispiel die Erwähnung einer mahnenden inneren Stimme in Platons Apologie des Sokrates überliefert, die zwar aus heutiger Sicht nicht zwingend mit einer klassischen schizophrenen Erkrankung einhergehen muss, aber doch illustriert, wie massiv derartige Phänomene in das innerseelische Gleichgewicht eines Menschen eingreifen können. In folgender Textpassage berichtet der angeklagte Sokrates von eben dieser akustischen Erscheinung, während er sich gegen Gottlosigkeit zu verteidigen versucht:

*„Die Ursache davon liegt, was ihr mich oft an vielen Orten sagen höret, darin, dass mir etwas Göttliches und Dämonisches (eine Stimme) erscheint, was ja auch Meletos in seiner Klageschrift spottend angeführt hat. Bei mir aber hat Dies schon von Kindheit angefangen, dass mir eine gewisse Stimme vernehmbar wird, die, so oft sie ertönt, mich immer von Demjenigen abmahnt, was ich etwa im Begriffe bin zu thun, doch nie antreibt.“* (Plato und Nüsslin, 1848, S. 27f)

Auch zahlreiche diagnostische und therapeutische Empfehlungen sind im Altertum in vielfältiger Ausprägung zu finden. So empfiehlt Hippokrates vor mehr als 2400 Jahren eine Fiebertherapie bei Krankheiten des Geistes (Riederer et al., 1992, S. 50ff).

Im Mittelalter wurden psychisch erkrankte Menschen zusammen mit anderen Außenseitern der Gesellschaft, wie anderweitig Pflegebedürftigen oder Verbrechern, in Zuchthäusern untergebracht und so oft für lange Zeit von der Gesellschaft isoliert. Bei fehlendem Wissen über die Ätiologie und Therapie der Erkrankungen kamen zum Teil extreme Behandlungsmethoden wie andauernde Fixierung oder Zwangsstehen zum Einsatz. Laut Häfner grenzten die therapeutischen Verfahren zuweilen an Foltermethoden, auch noch bis ins zwanzigste Jahrhundert hinein (Häfner, 2005, S. 56–61).

Doch auch in der Neuzeit wurden bisweilen sehr waghalsige Behandlungsstrategien gegen Psychosen angewandt. So berichtet Riederer in seinem umfassenden Therapiehandbuch von Fieber- und Infektionstherapien, welche Anfang des letzten Jahrhunderts in großem Stil gegen Psychosen eingesetzt worden waren. Auch die andauernde Betäubung mittels Barbituraten, Lobotomie oder die sogenannte Insulin-Koma-Therapie galten zeitweise als hoffnungsvolle Strategien gegen Schizophrenie (Riederer et al., 1992, S. 52).

Bei all den historischen Wirrungen dürfen einige wichtige Wegbereiter der modernen Schizophreniebehandlung nicht außer Acht gelassen werden.

Licht ins Dunkel des bis dahin kaum verstandenen „manisch-depressiven Irreseins“ brachte Emil Kraepelin, welcher als Psychiater an der Königlich Psychiatrischen Klinik in München 1893 den Begriff der „Dementia praecox“ einführte und die Erkrankung systematisch kategorisierte. 1908 schließlich machte der in Zürich wirkende Psychiater Eugen Bleuler erstmals den bis heute geltenden Terminus der „Schizophrenie“ in der Fachwelt bekannt (Möller und Müller, 2004, S. 1–15).

Weiterhin betont Eugen Bleuler in seiner Antrittsrede 1898 die Wichtigkeit allgemeiner psychosozialer Maßnahmen bei ansonsten geringen therapeutischen Möglichkeiten. Neben Schaffung eines förderlichen Umfelds und sogenannter „Anstaltserziehung“ empfiehlt er unter anderem aus heutiger Sicht recht moderne Ansätze wie Psychoedukation, Arbeitstherapie und Psychohygiene (Scharfetter, 2006, S. 184–187).

Neben Bleulers Einführung von Grund- sowie akzessorischen Symptomen ist heute vor allem Kurt Schneiders (1887-1967) Kategorisierung nach Symptomen ersten und zweiten Ranges, sowie die

Aufteilung in Positiv- und Negativsymptome von diagnostischer Bedeutung (Laux et al., 2009, S. 146–147).

Die trotz aller damaligen Fortschritte in der Psychiatrie immer noch vorherrschende negative Betrachtung und Behandlung psychisch Kranker gipfelte in der menschenverachtenden eugenischen Bewegung der nationalsozialistischen Ära. Bereits im frühen zwanzigsten Jahrhundert propagierten weltweit Anhänger von sozialdarwinistischen Ideen die Degeneration des Volkes durch mangelnde Selektion der geistig Schwächeren oder Kranken. Im Dritten Reich wurden diese unmenschlichen Gedanken aufs Grausamste durch Zwangssterilisationen, Erbgesundheitsgesetze und letztlich Euthanasieprogramme in die Tat umgesetzt. Alle mutmaßlich unheilbar psychisch Kranken – davon ein großer Teil Schizophrener – mussten gemeldet werden, um in Tötungsanstalten systematisch vergast zu werden (Häfner, 2005, S. 62–67).

Nach diesen unvorstellbaren Gräueltaten wurde die Behandlung der Schizophrenie in den Nachkriegsjahren durch Einführung der ersten Neuroleptika auf ganzer Linie revolutioniert. Endlich nun gab es einen wirkungsvollen, wenn auch anfangs nicht ganz unumstrittenen, medikamentösen Ansatzpunkt.

## 1.2 Neuroleptika: Geschichte, Wirkung und Nebenwirkungen

Auf der Suche nach neuen Antihistaminika wurden in den 1940er Jahren zahlreiche neue Substanzen entwickelt, u.a. verschiedene Phenothiazin-Derivate, welche jedoch aufgrund ihrer geringen antihistaminergen Wirkung zunächst nicht weiter beachtet wurden. Um die zentralnervös sedierende Wirkung dieser Substanzen weiter zu untersuchen, wurde 1950 durch Zugabe von Chlor zu Promazin zum ersten Mal Chlorpromazin synthetisiert. Im Jahr darauf wurde es von Laborit bei psychisch gesunden Patienten in hoher Dosis zusammen mit Analgetika zur Erzeugung eines „künstlichen Winterschlafs“ bei Operationen verwendet. Doch ein weiteres Jahr später veröffentlichten die französischen Psychiater Delay und Deniker erste Ergebnisse, nach denen bei schweren manischen Zuständen eine alleinige Gabe von Chlorpromazin zu eindrucksvollen Effekten führte. Schon nach Gabe von 100mg zeigte sich eine ausgeprägte psychomotorische Verlangsamung, zusammen mit reduziertem Interesse an der Umwelt sowie verminderter Positivsymptomatik. Noch im gleichen Jahr wurde das neue Wundermittel auf den Markt gebracht und von da an begann der Siegeszug der „Neuroleptika“, wie Delay sie 1955 zum ersten Mal bezeichnete. Die möglichen Nebenwirkungen wie extrapyramidalmotorische Störungen, Dysphorie, Hypotension oder Allergien wurden zunächst kaum beachtet (Bangen, 1992, S. 73–84).

Heute weiß man, dass die damals aus Chlorpromazin entwickelten typischen Neuroleptika, zu denen auch das hochpotente heutzutage weit verbreitete Haloperidol aus der Butyrophenongruppe zählt,

hauptsächlich über eine Blockade des D<sub>2</sub>-Rezeptors wirken. Da jener für die Initiierung und Harmonisierung von Bewegungsabläufen essentiell ist, erklären sich dadurch die typischen motorischen Nebenwirkungen in Form von Früh- und Spätdyskinesien, des Parkinsonoids und der Akathisie. Weiterhin wirken sie hauptsächlich auf die Positivsymptome einer schizophrenen Psychose und führen zu stärkerer Sedierung, je niedriger sie sind (Böhm und Herdegen, 2010, S. 370–380). Man ging davon aus, dass eine antipsychotische Wirksamkeit zwangsläufig mit motorischen Nebenwirkungen einhergehen müsse, bis mit der Entdeckung von Clozapin in den sechziger Jahren der zweite große Durchbruch in der antipsychotischen Therapie gelang. Denn erstaunlicherweise zeigte sich bei diesem Präparat zunächst keinerlei extrapyramidal-motorische Symptomatik. Dies wurde 1966, acht Jahre nach der erstmaligen Synthese von Clozapin im Jahr 1958, beschrieben, bevor das erste Atypikum 1972 unter dem Namen Leponex auf den Markt kam (Bangen, 1992, S. 92f).

Gebremst wurde die Euphorie rasch durch mehrere Todesfälle, die als Folge der Clozapin-induzierten Granulozytopenie auftraten. Wegen dieser schwerwiegenden Nebenwirkung müssen heute regelmäßige Blutbildkontrollen unter Clozapin durchgeführt werden. Noch zahlreiche weitere atypische Antipsychotika wurden seither auf den Markt gebracht. Ihnen gemein ist neben einer – verglichen mit typischen Neuroleptika – geringeren oder gleichwertigen D<sub>2</sub>-Rezeptor-Blockade die gleichzeitige Bindung an den 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptor. Daraus resultiert eine geringere Gefahr für motorische Nebenwirkungen, v.a. bezüglich Spätdyskinesien, bei ähnlicher antipsychotischer Potenz. Zudem weisen sie eine stärkere Wirkung gegen Negativsymptome auf. Den bedeutendsten Vertreter dieser heterogenen Gruppe stellt heutzutage noch immer der älteste Vertreter, das Clozapin, dar, welches bei guter antipsychotischer Potenz laut Studien am wenigsten EPS und nur sehr selten Spätdyskinesien auslöst. Jedoch muss mit anderen relevanten Nebenwirkungen wie anticholinergen Effekten, metabolischen Störungen, Aggranulozytose und Senkung der Krampfschwelle gerechnet werden (Böhm und Herdegen, 2010, S. 370–380).

Heutzutage werden noch immer sowohl typische als auch atypische Antipsychotika in der Therapie der Schizophrenie verabreicht. Jedoch wird aus den im folgenden Kapitel aufgeführten Leitlinien ersichtlich, dass v.a. bei Therapieresistenz Atypika mittlerweile die Mittel der ersten Wahl darstellen.

Die Substanz Chlorpromazin, welche viele Jahre lang als Goldstandard galt und auch in vorliegender Arbeit die Referenzsubstanz darstellt, wurde aufgrund seiner relativ geringen antipsychotischen Potenz bei gleichzeitig beträchtlichen Nebenwirkungen aus dem Handel genommen (Böhm und Herdegen, 2010, S. 276).

### 1.3 Behandlung der Schizophrenie nach den Leitlinien der DGPPN und APA

Die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) veröffentlichte 2006 und aktuell 2019 in ihren S3 Behandlungsleitlinien „Schizophrenie“ evidenz- und konsensbasierte Leitlinien zur Diagnostik, Klassifikation und vor allem Therapie der Schizophrenie. Empfohlen wird in der Behandlung ein multiprofessioneller Behandlungsplan, welcher nicht nur pharmakologische, sondern ebenso psycho- und soziotherapeutische Interventionen vorsieht.

Oberstes Ziel einer jeder Behandlung ist neben der bestmöglichen Symptombefreiheit die Fähigkeit, ein selbstbestimmtes Leben zu führen. Weiterhin sind phasenspezifische Behandlungsziele anzustreben, je nachdem, ob sich die Krankheit in der Akut-, Stabilisierungs- oder Remissionsphase befindet. Unter Partizipation aller Betroffenen sollen sorgfältig Nutzen und Risiko eines jeden Behandlungsschrittes innerhalb eines Gesamtbehandlungsplans gemeinsam abgewogen werden.

Da diese Arbeit sich mit der klinischen Begründbarkeit einer Kombinationstherapie beschäftigt, soll in den weiteren Ausführungen der Fokus auf die Empfehlungen bezüglich der Anwendung und Kombination von Antipsychotika gelegt werden.

Allgemein rät die DGPPN, die Dosierung der Antipsychotika grundsätzlich so niedrig wie möglich zu wählen. Es werden Dosierungsbereiche von 300-1000 Chlorpromazin-Äquivalenten (CPZ) pro Tag für die Akuttherapie, sowie 300-600 für die Langzeitbehandlung angegeben.

Bezüglich der Wahl des richtigen Antipsychotikums stellen in allen Phasen zunächst Atypika die erste Wahl dar, wenn keine Faktoren dagegen sprechen. Im Falle des Therapieversagens wird hier zuerst die Umstellung von einem konventionellen auf ein atypisches Neuroleptikum, nachfolgend der Wechsel von einem Atypikum auf ein anderes Atypikum nahe gelegt. Tritt auch hier kein Erfolg hinsichtlich der Symptome ein, wird zur Verabreichung von Clozapin geraten. Besonders bei zusätzlicher affektiver Krankheitskomponente kann die Kombination mit Phasenprophylaktika wie Lithium oder Antiepileptika erwogen werden. Steht ein ängstlicher oder agitierter Krankheitsverlauf im Vordergrund, können adjuvant, oder sogar zeitweise alleinig, Benzodiazepine eine sinnvolle Alternative darstellen. Bei Auftreten von depressiven Symptomen im Rahmen der Schizophrenie können unterstützend verschiedene Antidepressiva herangezogen werden.

Von der Kombination verschiedener Neuroleptika rät die Leitlinie sowohl im akuten Schub als auch in der Langzeitbehandlung ab.

Lediglich in besonderen, therapieresistenten Fällen kann eine Augmentation von Clozapin mit einem anderen antipsychotischen Präparat erwogen werden.

Interessant ist hier, dass diese Empfehlung zur Monotherapie sowohl in der akuten, als auch in der langfristigen Behandlung bis zur Überarbeitung der Leitlinie 2019 lediglich mit Evidenzgrad C



nahegelegt werden konnten. Folglich fehlten hierzu direkt anwendbare Studien in ausreichender Qualität (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, 2006).

An diesen Empfehlungen wurde auch in der 2019 aktualisierten Version der S3-Leitlinie wenig verändert, wenn auch die Empfehlung zur Monotherapie bei psychotischen Symptomen nun mit Evidenzgrad A angegeben ist. Eine Kombination von zwei Neuroleptika soll nur bei fehlendem Ansprechen auf drei verschiedene Antipsychotika in Monotherapie unter Einschluss von Clozapin erfolgen und ist lediglich als klinischer Konsensuspunkt aufgeführt (DGPPN, 2019).

In den Practice Guidelines der American Psychiatric Association (APA) wird neben den Therapieempfehlungen auch der diesbezügliche Forschungsstand beleuchtet. So wird deutlich, dass die Datenmenge hinsichtlich Kombinationstherapie von Antipsychotika noch weitestgehend ungenügend ist. Lediglich für die Augmentation von Clozapin in schweren therapieresistenten Fällen ist eine geringgradige Evidenz in Studien beschrieben, für die Kombination anderer Präparate liegen weder stichhaltige negative noch positive Belege vor. Die APA räumt in ihren Leitlinien ferner ein, dass trotz mangelnder Datenlage die Kombinationstherapie in ausgewählten Fällen die bestmögliche Option darstellen kann, mahnt allerdings gleichzeitig zu Vorsicht, genauer Prüfung und strenger Dokumentation (American Psychiatric Association, 2004).

## 1.4 Studien und Literatur

Thomas Messer bietet in seinem Werk „Polypharmazie in der Behandlung psychischer Erkrankungen“ eine ausführliche Auflistung weltweiter Studien und Untersuchungen zur Kombinationstherapie bei Schizophrenie bis einschließlich 2009. Es wird ersichtlich, dass trotz der Vielzahl an kleinen Studien keine eindeutige Handlungsempfehlung bezüglich Polypharmazie gegeben werden kann. Im Folgenden einige Beispiele:

Die meisten Beobachtungen wurden bezüglich Kombination von Clozapin mit einem anderen Antipsychotikum durchgeführt. Hier wird oftmals von klinischer Verbesserung berichtet: Stubbs et al., 2000; Tyson et al., 1995, McCarthy & Terkelsen, 1995; Gupta et al., 1998; Marera et al., 1999; Adesanya & Pantelis, 2000; Raju et al., 2001; Raskin et al., 2000; Rhoads et al., 2000; Taylor et al., 2001; Zink et al., 2004; Karunakaran et al., 2007; Zink et al., 2008; Chang et al., 2008. Mehrere Ergebnisse spiegeln allerdings keine signifikante Veränderung des klinischen Befundes wider: Anil Yagicioglu et al., 2005; Honer et al., 2006; Henderson et al., 2006; Freudenreich et al., 2007. Auch was die Kombination von Risperidon mit einem anderen Antipsychotikum betraf, wurden sowohl klinische Verbesserungen (Seger & Lamberti, 2001; Chue et al., 2001) als auch eine fehlende Änderung der Psychopathologie beschrieben (Terao & Klima, 2001; Potkin et al., 2002). Bezüglich der gleichzeitigen

Verabreichung von Olanzapin und einem weiteren Antipsychotikum lag in sechs von zehn aufgeführten Studien eine Abnahme der Psychopathologie vor, in den weiteren vier waren keine Ergebnisse aufgeführt (Messer und Schmauß, 2009, S. 58-68).

Eine größere Metaanalyse von Correll über 19 Studien ergab, dass eine Kombinationstherapie einer Monotherapie lediglich bezüglich der Zielvariablen "Studienunterbrechung" oder "Wirkungslosigkeit" überlegen war (Correll et al., 2008).

In einem Artikel über Polypharmazie bei Schizophrenie in der Fachzeitschrift „Der Neurologe und Psychiater“ von 2010 (1) wird die unzureichende Qualität von Studien und selbst Metaanalysen zum Thema der Polypharmazie bemängelt. Sowohl Dauer und Design der einzelnen Studien variierten stark. Ferner stammten zahlreiche Studien aus China, wo Kombinationstherapie primär angewandt würde und nicht wie in der westlichen Welt bei Therapieresistenz. Stefan Leucht referierte diesbezüglich in einem Vortrag der 2nd European Conference on Schizophrenia Research in Berlin 2009. Er mahnte bei mangelnder Evidenz für Kombinationstherapien zu sinnvollen Kombinationen bezüglich des Rezeptorprofils (Wolf, 2010).

Auch in einer 2011 in „Der Nervenarzt“ (7) erschienenen Übersichtsarbeit bezüglich Polypharmazie bei Schizophrenie, welche Studien bis 2009 berücksichtigte, zeigte sich Skepsis. So fassen die Autoren zusammen: „In Übereinstimmung mit anderen Übersichtsarbeiten [...] ist festzustellen, dass die klinisch weit verbreitete Polypharmazie bei schizophrenen Psychosen nicht adäquat durch Evidenz aus kontrollierten Studien gerechtfertigt ist. Dies kann teilweise dadurch erklärt werden, dass die engen Modelle klinischer Studien die Umstände naturalistischer Psychopharmakotherapie nicht hinreichend abzubilden vermögen“ (Zink et al., 2011).

Doch auch neuere Studien nach 2009 fördern keine eindeutigen Ergebnisse zu Tage.

Im Rahmen einer neueren, großen Metaanalyse bezüglich neuroleptischer Polypharmazie von Correll mit 98 Einzelstudien wurde erneut zu einer strengen Abwägung bei Verordnung einer Kombinationstherapie geraten. Eine solche sei trotz der weiten Verbreitung noch immer unsicher verglichen mit der seit langem etablierten Clozapin-Monotherapie. Ferner sei eine Polypharmazie mit der Gefahr der Verabreichung von unnötig hohen CPZ-Einheiten vergesellschaftet und weiterhin könne laut einigen Studien eine Kombinationstherapie häufig ohne klinische Verschlechterung in eine Monotherapie konvertiert werden (Correll et al., 2012).

Die Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health veröffentlichte 2012 eine Metaanalyse aus 30 randomisierten, kontrollierten Studien: Hier konnte keine klinische Überlegenheit einer Kombinationstherapie mit mindestens einem Atypikum oder einer Hochdosistherapie mit einem Atypikum gegenüber der empfohlenen Monotherapie festgestellt werden (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2012).

Im American Journal of Psychiatry wird 2011 (7) wiederum beschrieben, dass bei einer Studie die

Anzahl der Studienabbrüche nach einem Wechsel auf eine Monotherapie signifikant anstieg. Das könnte auf eine relevante klinische Verschlechterung bei Unterlassen der Kombinationstherapie hindeuten (Carol A. Tamminga, 2011).

Hori et al. dagegen stellten 2013 in einer randomisierten, kontrollierten Studie fest, dass ein Wechsel von einer Kombinations- zu einer Monotherapie sowohl Aufmerksamkeit, als auch alltägliche Exekutivfunktionen verbessern konnte (Hori et al., 2013).

Galling und seine Kollegen stellten in einer multinationalen systematischen Literaturrecherche und Metaanalyse lediglich eine signifikante, durch qualitativ hochwertige Studien belegte Effektivität einer Aripiprazol-Augmentation im Hinblick auf die Reduzierung von Negativsymptomatik fest. In 16 kleineren Studien erwies sich eine antipsychotische Kombinationstherapie hinsichtlich Symptomreduktion einer Monotherapie überlegen, die Autoren verwiesen allerdings auf die mangelnde Qualität dieser Studiendesigns (Galling et al., 2017).

Ähnliche Ergebnisse brachten Gastaldon und seine Kollegen in einer weiteren Metaanalyse mit 31 Studien zu Tage. Auch hier war eine klinische Überlegenheit in den Zielvariablen der Symptomverbesserung lediglich bei Studien von geringerer Qualität zu beobachten (Gastaldon et al., 2017).

Eine landesweite französische Kohortenstudie ermittelte eine größere Krankheitschwere als Prediktor für eine antipsychotische Polypharmazie und verwies auf die problematische Behandlung therapieresistenter Fälle (Malandain et al., 2017).

Eine neuere, ebenfalls landesweite finnische Kohortenstudie mit über 60000 Schizophreniepatienten untersuchte verschiedene neuroleptische Therapieregime zwischen 1996 und 2015 hinsichtlich ihrer Rehospitalisierungsrate. Das niedrigste Risiko für Rehospitalisation zeigte sich hierbei bei einer Kombinationstherapie von Clozapin und Aripiprazol. Ein äußerst interessantes Ergebnis der Studie war weiterhin, dass sich eine alleinige Clozapingabe als das einzige monotherapeutische Therapieregime unter den besten zehn Variationen hinsichtlich Rehospitalisation zeigte. Die Autoren schlossen daraus, dass nicht von allen neuroleptischen Kombinationstherapien prinzipiell in den Leitlinien abgeraten werden dürfe (Tiihonen et al., 2019).

Bezüglich langfristiger Effekte durch Antipsychotika untersuchten Andreasen et al. 2013, dass eine Abnahme der Gehirnmasse mit der Intensität und Dauer der antipsychotischen Therapie korrelierte und mahnten daher zu einer möglichst geringen Dosis v.a. bei der Rezidivprophylaxe (Andreasen et al., 2013).

Bereits 2012 vermutete eine amerikanische Metaanalyse mit 30 MRT-Studien einen Zusammenhang zwischen antipsychotischer Medikation, Verlust an grauer Gehirnmasse sowie weiteren zerebralen Veränderungen (Fusar-Poli et al., 2012).

Ebenso äußerten Radua et al. 2012 nach einer Metaanalyse den Verdacht auf vermehrt negative Effekte auf die Gehirnstruktur in Zusammenhang mit der Einnahme von Antipsychotika (Radua et al., 2012).

Und auch in Zusammenschau mit Daten aus Tierversuchen wurden 2011 Antipsychotika der Einflussnahme auf das Gehirngewebe verdächtigt, sodass zu strenger Indikationsstellung und Dosiskontrolle ermahnt werden müsste (Ho et al., 2011).

Doch nicht nur auf das ZNS scheinen Neuroleptika unerwünschte Langzeitfolgen zu haben. Vor allem neuere Studien legen einen Fokus auf die somatischen Begleiterscheinungen einer antipsychotischen Therapie.

Bioque und seine Kollegen verglichen Patienten mit einer Erstmanifestation einer Psychose mit einer gesunden Vergleichsgruppe hinsichtlich metabolischer Risikofaktoren. Es zeigte sich von Anfang an ein ungünstigeres metabolisches Profil unter antipsychotischer Therapie, welches sich im Verlauf der Beobachtung weiter verschlechterte, was schließlich zu erhöhten Raten von metabolischem Syndrom und Übergewicht bei den Psychosepatienten führte (Bioque et al., 2017).

Auch eine ägyptische Untersuchung stellte eine erhöhte Rate von 38,1 % von metabolischem Syndrom unter antipsychotischer Therapie fest. Zwischen antipsychotischer Mono- und Kombinationstherapie zeigten sich allerdings keine Unterschiede (Aly El-Gabry et al., 2017).

Das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Schizophrenie-Spektrums-Erkrankungen sei höher als in der Allgemeinbevölkerung, erbrachte eine chinesische Studie. Vor allem höhere Dosierungen von Antipsychotika, jüngerer Patientenalter, männliches Geschlecht und die Gabe von Clozapin wurden als Risikofaktoren für kardiovaskuläre Morbidität ermittelt (Bressington et al., 2017).

Erhöhte Serumwerte von Pentosidin konnten als Zeichen für oxidativen Stress unter Neuroleptikatherapie nachgewiesen werden. Pentosidin stieg mit höherer täglicher Neuroleptikadosis und unter antipsychotischer Polypharmazie (Sannohe et al., 2017).

Als mögliche Erklärung für die individuell teils unterschiedlichen metabolischen Veränderungen unter Neuroleptikatherapie wurden genetische Analysen bei Patienten unter Clozapin durchgeführt. Insgesamt zeigte sich mit 52,5 % auch hier ein deutlich erhöhtes Vorkommen des metabolischen Syndroms, assoziiert mit der Höhe des Clozapin-Spiegels sowie mehreren genetischen Varianten, u.a. des CYP2C19 (Vasudev et al., 2017).

Für Clozapin und Olanzapin wurde ein erhöhtes Risiko einer diabetischen Ketoazidose belegt. Diese schwerwiegende Stoffwechselentgleisung trete vor allem vermehrt in den ersten sechs Monaten nach Beginn der Neuroleptikatherapie auf (Vuk et al., 2017).

Auch auf die kardiale Funktion können Neuroleptika unerwünschte Wirkungen haben. Eine dänische Studie konnte hierzu nachweisen, dass weibliche Patienten unter antipsychotischer Polypharmazie signifikant erhöhte QTc-Intervalle in den EKG-Analysen zeigten (Elliott et al., 2017). Auch in Italien wurden die EKGs von über 2400 Psychosepatienten hinsichtlich QT-Zeit-Verlängerung analysiert. Auch hier trat der kardiale Effekt häufiger beim weiblichen Geschlecht auf und war insgesamt assoziiert mit einer antipsychotischen Polypharmazie (Nosè et al., 2016).

## 1.5 Problem der Polypharmazie

Es wurde bereits die defizitäre Studienlage bezüglich antipsychotischer Polypharmazie sowie mögliche negative Effekte einer antipsychotischen Therapie im Allgemeinen aufgeführt.

Betrachtet man also obige Literaturrecherche, so scheinen doch viele Quellen inklusive der Leitlinien von APA und DGPPN eindeutig gegen eine Kombination von mehreren Neuroleptika zu sprechen. Dennoch ist eine Polypharmazie bei Schizophrenie „eher die Regel als die Ausnahme“. Messer verweist dazu auf Werte von bis zu 30 % (Naber, 2000) und beschreibt die fehlende Evidenz bei häufiger Praxis nach Stahl als "a dirty little secret" (Stahl, 1999), wobei eine Polypharmazie im stationären Patientenkollektiv weitaus häufiger als im ambulanten vorzufinden sei (Messer und Schmauß, 2009, S. 53).

In einer Übersichtsarbeit von schizophren erkrankten Patienten in Finnland zwischen 2000 und 2007 zeigte sich eine Gesamtprävalenz der Polypharmazie von 46,2 %. Häufiger trat dabei eine Kombinationstherapie beim männlichen Geschlecht sowie langer Krankheitsdauer auf (Suokas et al., 2012). Laut einer Erhebung von Brüggemann et al. erhielten sogar 64 % der 2005 in der psychiatrischen Institutsambulanz der Hochschule Hannover behandelten Patienten eine Kombinationstherapie (Brüggemann und Elget, 2011). Weitere Studien untermauern die Häufigkeit solcher Kombinationsstrategien (Kan, 2004; Faries et al., 2005). Eine Japanische Studie ermittelte überdies 90 % kombiniert therapierte Patienten (Suzuki et al., 2004; Messer und Schmauß 2009, S. 53ff).

Laut oben bereits erwähnter Metaanalyse von 2012 (Corell et al., 2012) stieg die Verordnung von Kombinationstherapien in den letzten Jahrzehnten immer weiter an und schwankte mit geographischen Unterschieden von 7–53 %.

Wenn man sich aktuellere, weltweit erschienene Untersuchungen diesbezüglich ansieht, scheint die Praxis der antipsychotischen Polypharmazie weiter allgegenwärtig. So wurde in einem südafrikanischen Studienkollektiv eine Prävalenz von neuroleptischer Kombinationsbehandlung von 28,4 % (Armstrong et al., 2017), in Nigeria sogar 70,4 % beschrieben (Igbinomwanhia et al., 2017). Auch im asiatischen Raum ist eine neuroleptische Polypharmazie häufig vorzufinden. So wurden laut einer 2018 erschienenen retrospektiven Untersuchung 2016 in Vietnam 59,5 % der Schizophreniepatienten neuroleptisch kombiniert therapiert, in Myanmar dagegen nur 22,0 % (Yang et al., 2018). Etwas geringere Raten von neuroleptischer Polypharmazie bei Schizophreniepatienten fielen in einer weiteren asiatischen Längsschnittstudie 2018 auf: Hier wurden Raten von 12,7 % in China und 19,9 % in Japan festgestellt (Qui et al., 2018).

Eine systematische Literaturrecherche mit 19 Studien aus Australien ermittelte antipsychotische Polypharmazie in 5–61 % der Fälle (Westaway et al., 2016). In Ohio, USA, wurde die Entwicklung der neuroleptischen Polypharmazie untersucht. In einer Kohortenstudie konnte hierbei ein Rückgang von

29,5 % in 2008 auf 24,9 % in 2014 festgestellt werden (Fontanella et al., 2018).

Auch in Europa ist die Kombination von mehreren Neuroleptika weiterhin weit verbreitet. Szuldecka-Debek und seine Kollegen ermittelten eine durchschnittliche Rate von 22 % antipsychotischer Polypharmazie in 7 europäischen Ländern (Szuldecka-Debek et al., 2016). Laut einer englischen Verlaufsbeobachtung stiegen die Raten an Verordnungen mehrerer Neuroleptika zwischen 2004 und 2012 sogar stetig an (Heald et al., 2017).

Wenn man obige Daten bezüglich der Häufigkeit von Polypharmazie bei Schizophrenie betrachtet, kommt man zu dem Schluss, dass es sich tatsächlich um eine gängige klinische Praxis handelt. Wieso aber wird von diesem weit verbreiteten Vorgehen in Leitlinien eindeutig abgeraten?

Hierzu muss neben der unzureichenden Evidenz bezüglich der Wirksamkeit einer Polypharmazie auf die möglichen negativen Auswirkungen einer solchen verwiesen werden.

In einer weiteren großen Metaanalyse wurden neben der Effizienz einer Polypharmazie systematisch die unerwünschten Wirkungen erfasst. Es zeigte sich, dass Polypharmazie neben einer insgesamt erhöhten Nebenwirkungsrate häufiger mit parkinsonoiden Nebenwirkungen, Hyperprolaktinämie, Hypersalivation, Sedierung/Somnolenz, kognitiver Beeinträchtigung, Diabetes und Dyslipidämie einhergehen kann (Gallego et al., 2012).

Auch eine 2015 in China veröffentlichte landesweite Studie beschäftigte sich mit den Effekten der Polypharmazie. Hier zeigten kombiniert therapierte Patienten eine geringere Behandlungszufriedenheit und mehr Nebenwirkungen, jedoch ebenfalls eine höhere Lebensqualität im kognitiven Bereich sowie einen geringeren Bedarf an Benzodiazepinen (Li et al., 2015).

Aus einer systematischen Erhebung der Veröffentlichungen zwischen 2009 und 2014 geht ferner hervor, dass die Verabreichung von Antipsychotika mit einem erhöhten Auftreten somatischer Erkrankungen wie Diabetes, Fettleibigkeit, Schilddrüsenfehlfunktionen oder kardiovaskulären Erkrankungen einhergeht. Diese Begleiterkrankungen traten vermehrt bei hoher Dosierung und Polypharmazie auf. In wie weit diese Ergebnisse durch die Schwere der zugrundeliegenden Erkrankung und nicht durch die medikamentöse Therapie verursacht sind, sollte in weiteren Studien evaluiert werden (Corell et al., 2015).

Die Prävalenz von unerwünschten Nebenwirkungen bei neuroleptischer Kombinationstherapie untersuchte 2015 eine englische Metaanalyse aus 53 Einzelstudien. Neben vermehrten allgemeinen Nebenwirkungen, wie Gewichtszunahme und metabolischen Störungen, traten in bis zu 50% sexuelle Funktionsstörungen auf. Die Autoren mahnten daher zu systematischer Evaluation möglicher Nebenwirkungen, wie etwa der regelmäßigen Kontrolle von Blutzucker- und Lipidspiegeln (Young et al., 2015).

Iversen und seine Kollegen stellten neben somatischen Symptomen wie Gewichtszunahme, neurologischen und sexuellen Funktionsstörungen unter neuroleptischer Behandlung ebenfalls eine erhöhte Nebenwirkungsrate unter antipsychotischer Polypharmazie fest. Die Rate an unerwünschten

Arzneimittelleffekten stieg mit Erhöhung der Dosis, Kombination mehrerer Neuroleptika oder anderer Psychopharmaka (Iversen et al., 2017).

Eine englische Studie wiederum betrachtete die antipsychotische Therapie mit Risperidon- und Zuclo-penthixol-Injektionen in Mono- oder Kombinationstherapie mit weiteren Neuroleptika hinsichtlich Nebenwirkungen und konnte keine erhöhte Nebenwirkungsrate unter antipsychotischer Polypharmazie feststellen (Cordiner et al., 2016).

Das klinische Outcome unter antipsychotischer Polypharmazie war in einer finnischen Studie unter Beobachtung. Hier zeigte sich, dass antipsychotische Polypharmazie sowie steigende Dosierung von Neuroleptika mit schlechterem klinischem Funktionsniveau assoziiert waren (Moilanen et al., 2016). Man könnte hier allerdings vermuten, dass Patienten unter neuroleptischer Kombinationsbehandlung a priori kränker und damit in psychosozialen Funktionen eingeschränkter sein könnten, als ihre mono-therapierte Vergleichsgruppe.

Eine groß angelegte Studie mit fast 7000 Patienten aus England versuchte, die Risikofaktoren einer langfristigen antipsychotischen Polypharmazie zu ermitteln. Man fand u.a. heraus, dass jüngere, schwer kranke, alleinstehende, und obdachlose Patienten sowie solche, welche bereits Clozapin oder Depotinjektionen erhielten, besonders gefährdet waren, langfristig antipsychotische Kombinationen zu erhalten (Kadra et al., 2016).

Auch die im vorherigen Gliederungspunkt beschriebenen Auswirkungen einer antipsychotischen Therapie auf die Gehirnsubstanz müssen berücksichtigt werden. So konnten in mehreren Untersuchungen Verluste an Gehirnmasse bei Verabreichung von Neuroleptika beobachtet (Fusar-Poli et al., 2012; Radua et al., 2012; Ho et al., 2011) und eine Korrelation zwischen der Dosis und dem Ausmaß der zerebralen Veränderungen festgestellt werden (Andreasen et al., 2012). Da eine Polypharmazie mit erhöhten CPZ-Werten einhergehen kann (Correll et al., 2012), sind solche irreversiblen Strukturveränderungen des Gehirns bei simultaner Verabreichung mehrerer Antipsychotika unbedingt ernst zu nehmen. Besonders die Gesamtdosis scheint hier eine Rolle zu spielen.

Vor dem Hintergrund der Tatsache, dass weltweit die kardiovaskuläre Morbidität immer weiter zunimmt, sind auch die metabolischen Auswirkungen einer antipsychotischen Therapie nicht außer Acht zu lassen. So konnten vielfach negative Effekte durch Neuroleptika auf den Stoffwechsel nachgewiesen werden (Young et al., 2015; Corell et al., 2015; Bressington et al., 2016; Nosè et al., 2016; Aly El-Gabry et al., 2017; Bioque et al., 2017; Elliot et al., 2017; Sannohe et al., 2017; Vasudev et al., 2017; Vuk et al., 2017). Es gibt statistische Hinweise, dass sich diese Effekte mit steigender Dosis und unter antipsychotischer Kombinationstherapie noch gravierender auf den Organismus auswirken (Gallego et al., 2012; Corell et al., 2015; Young et al., 2015; Bressington et al., 2016; Nosè et al., 2016; Elliott et al., 2017; Sannohe et al., 2017).

Wang warnte vor steigenden Wechselwirkungen bei Kombination verschiedener Medikamente und

führte bezüglich neuroleptischer Rezeptorblockade auch einige theoretische Überlegungen an: durch exzessive striatale Rezeptorblockade durch mehrere Antipsychotika können sich nicht nur eine Toleranz sondern auch Entzugssymptome entwickeln. Ferner verwies er auf die verminderte synaptische Plastizität unter Neuroleptika und ermahnte daher, bei antipsychotischer Therapie das Prinzip „Weniger ist mehr“ zu befolgen (Wang, 2015).

In Zusammenschau der obigen Literaturrecherche, im Besonderen Corrells Metaanalyse und Messers Analysen - aus seinem Buch „Polypharmazie in der Behandlung psychischer Erkrankungen“ sowie einer 2012 (Messer et al., 2012) in der Fachzeitschrift Neurotransmitter erschienenen zertifizierten Fortbildung mit dem Titel „Nutzen und Risiken der Polypharmazie“ - können schließlich folgende in Tab. 1 aufgelistete Vor- und Nachteile einer Kombinationsbehandlung zusammengetragen werden (Messer und Schmauß, 2012, S. 62–68; Correll et al., 2012; Messer und Schmauß, 2009, S. 53-94):

*Tabelle 1: Begründung einer Polypharmazie mit Vor- und Nachteilen (Messer und Schmauß, 2012, S. 62–68; Correll et al., 2012; Messer und Schmauß, 2009, S. 53–94)*

<b>Gründe für eine Polypharmazie</b>	<b>Vorteile einer Polypharmazie</b>	<b>Nachteile einer Polypharmazie</b>
Non-Response unter neuroleptischer Monotherapie bei bis zu 30% (mangelhafte D <sub>2</sub> -Blockade)	Steigerung eines Effektes („Enhance effect“)	Zunahme u/o Verstärkung von unerwünschten Kurzzeit- und Langzeitnebenwirkungen
notwendige Therapieänderung bei größerer Krankheitsschwere und -dauer	Beschleunigung eines Effektes („Speed up effect“)	unerwünschte Arzneimittelinteraktionen
zu niedrige Empfehlungen für Höchstdosen der Antipsychotika	Verringerung von Nebenwirkungen vgl. mit Hochdosis-Monotherapie	Verringerung der Compliance
empirische Befunde über klinische Vorteile einer Polypharmazie	Verstärkung der erwünschten Sedierung in der Akutsituation	Zunahme der Kosten
klinische Praxis ohne rationale Verordnungsgewohnheiten des Behandlers	Behandlung schwerer Verhaltensauffälligkeiten oder Begleitsymptome	zunehmende Schwierigkeit in der Abgrenzung von Arzneimittelwirkungen
"Cross Titration" → Umstellung auf ein anderes Medikament	empirisch Verbesserung des klinischen Outcomes	erhöhte Mortalität
unterschiedliche Zielsymptomatik	antipsychotische Wirkung bei gleichzeitiger Sedierung	mögliche verstärkte Veränderungen der Gehirnstruktur
Entscheidung des Patienten oder der Angehörigen/Betreuer		fehlende Evidenz der Wirksamkeit und Sicherheit



Abschließend bleibt anzumerken, dass trotz all der möglichen Risiken und Nebenwirkungen einer antipsychotischen Kombinationsbehandlung die Behandlungsoptionen bei therapieresistenter Schizophrenie äußerst eingeschränkt sind. So lange es keine bahnbrechenden neuen Behandlungsstrategien gibt, die auch schwer Kranken die bestmögliche Symptommfreiheit ermöglichen, wird die antipsychotische Polypharmazie wohl weiterhin klinische Praxis bleiben.

## 1.6 COGPIP-Studie: Zusammenfassung und wichtigste Ergebnisse

Die Münchener COGPIP-Studie trägt den Studientitel „Psychoedukation bei schizophren Erkrankten: Neuropsychologisches Leistungsniveau und kognitives Training als Determinanten des Therapieerfolges - The Munich Cognitive Determinants of Psychoeducation and Information in Schizophrenic Psychoses (COGPIP) Study“.

Zwischen Februar 2006 und März 2008 wurden insgesamt 116 Patientin, welche sich in stationärer Behandlung der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Klinikums Rechts der Isar der TU München befanden, rekrutiert. Primäres Ziel war es, herauszufinden, ob und wie weit ein der Psychoedukation vorgeschaltetes kognitives Training den Therapieerfolg der Psychoedukation beeinflussen kann. Denn es lag die Vermutung nahe, dass kognitive Defizite, welche in hoher Anzahl bei schizophren Erkrankten vorzufinden sind, maßgeblich den Therapieerfolg einer psychoedukativen Therapie beeinflussen. Es galt daher zu überprüfen, ob durch ein gezieltes kognitives Übungsprogramm der Wissensstand schneller verbessert werden kann.

Hierzu wurden die Patienten randomisiert in zwei Gruppen eingeteilt, wobei eine Gruppe vor den psychoedukativen Sitzungen ein computergestütztes kognitives Training (COGPACK) über zwei Wochen erhielt. Als primäres Zielkriterium diente das krankheitsbezogene Wissen; sekundäre Zielkriterien stellten Compliance und stationäre Wiederaufnahme nach neun Monaten dar. Das kognitive Training zeigte keinen eindeutigen Effekt auf diese Zielvariablen. Jedoch konnte ermittelt werden, dass die kognitive Leistungsfähigkeit sowie das Ausgangswissen positiv mit dem Wissensstand nach Psychoedukation korrelierten. Künftig sollte also weiter verfolgt werden, ob und wie man die kognitive Leistungsfähigkeit und das Ausgangswissen verbessern kann, um schneller bessere Therapieerfolge durch Psychoedukation zu erhalten.

Die COGPIP-Studie zeichnet sich durch ein sehr breites Spektrum an erfassten Parametern aus. So konnten neben dieser primären Fragestellung zahlreiche weitere Ergebnisse im Sinne von explorativen Analysen gewonnen werden. Zum Beispiel stellte die Psychopathologie, welche durch den PANSS-Gesamtwert ermittelt wurde, keinen signifikanten Prädiktor für den Wissenszuwachs dar. Das legt nahe, dass auch schwer kranke Teilnehmer von der Psychoedukation profitieren konnten. Außerdem

wurden soziodemografische und klinische Variablen sowie Details zur Medikation erfasst und hinsichtlich des Wissenszuwachses analysiert. Keiner dieser Parameter erwies sich jedoch als statistisch signifikanter Prädiktor für den Wissensstand nach Psychoedukation (Pitschel-Walz et al., 2013, S. 79–90).

Weiterhin konnte bei 97 Patienten der Studie die Teilnahmequalität nach jeder psychoedukativen Gruppentherapie genauer untersucht und in zwei Extremgruppen eingeteilt werden (Bäumel, Baumgärtner, Pitschel-Walz et al., 2012, S. 289–290).

Hierzu wurde ein neu entwickelter „Teilnahmequalitätsbogen“ (TQB) eingeführt und auf Praktikabilität, Validität und Änderungssensitivität getestet. Außerdem wurden die Korrelationen des Partizipationsverhaltens mit soziodemografischen, anamnestischen und klinischen Parametern ermittelt. Eine weitere Fragestellung befasste sich mit der Vorhersage des Therapieerfolgs anhand der gemessenen Teilnahmequalität. Hierfür wurden kurzfristig der Erwerb von Krankheitswissen und mittelfristig die stationäre Wiederaufnahmerate sowie der psychopathologische Verlauf erfasst.

Unter anderem konnte so herausgefunden werden, dass weibliches Geschlecht, höheres Lebensalter und geringere psychopathologische Ausprägung mit einer höheren Teilnahmequalität einhergingen. Aber auch Patienten mit geringer Teilnahmequalität profitierten von der Psychoedukation. Bezüglich des Wissenserwerbs und mittelfristigen Krankheitsverlaufs besaß der TQB also keine Vorhersagevalidität, allerdings zeigte er sich als geeignetes Mittel, die Durchführung der Psychoedukation in der Praxis standardisiert zu erfassen und somit das Behandlungsangebot weiter zu verbessern (Bäumel et al., 2012, S. 301–312).

In einer weiteren Analyse wurden das krankheitsbezogene Wissen, die Compliance sowie das Krankheitskonzept von 22 Teilnehmern mit gemindertem Intelligenzniveau (IQ 70–85) verglichen mit 75 Teilnehmern mit einem IQ > 85. Es zeigte sich hier, dass auch Patienten mit kognitiven Defiziten erfolgreich in die Psychoedukationsgruppen integriert werden konnten (Pitschel-Walz et al., 2009, S. 305–320).

„Patienten mit kognitiven Defiziten profitierten subjektiv von der Psychoedukation, auch wenn der Wissenserwerb eingeschränkt war“ (Pitschel-Walz et al., 2011, S. 186–197).

Lüscher befasste sich im Rahmen der Studie mit dem schwierigen Umgang krankheitsuneinsichtiger Patienten in psychoedukativen Gruppen und fasste hierzu zusammen, dass kognitive Beeinträchtigungen häufig mit verminderter Krankheitseinsicht einhergehen. Allerdings merkte sie an, "dass die Compliance dieser Patienten nach 9 Monaten mit der von Patienten, deren kognitive Ausgangsleistung zu Beginn der Intervention signifikant höher war, zumindest vergleichbar ist (Pitschel-Walz et al. 2011)" (Lüscher et al., 2012, S. 335-342).

Ein IQ von 70–85 sollte demnach kein Ausschlusskriterium für die Teilnahme an Psychoedukation sein.

Zusammenfassend wurde in der Münchner COGPIP-Studie also nicht nur der Effekt eines kognitiven Trainings vor Psychoedukation untersucht, sondern es wurde auch ein neuer Teilnahmequalitätsbogen eingeführt und evaluiert mit besonderem Augenmerk auf die Teilnahme von Patienten mit kognitiven Defiziten.

Als Haupteckkenntnis kann festgehalten werden, dass das kognitive Ausgangsniveau und das krankheitsspezifische Ausgangswissen am besten den späteren Wissenszuwachs vorhersagen. Trotzdem stellt sich auch bei kognitiv stärker beeinträchtigten Patienten mit einem  $IQ < 85$  ein relevanter Wissenszuwachs ein. Bemerkenswert ist auch die Tatsache, dass die mittels Fremdbeurteilung als „wenig motiviert“ und nur eine „mäßige Teilnahmequalität“ zeigenden Patienten dennoch einen signifikanten Wissenszuwachs aufwiesen. Das heißt, weder kognitive, psychopathologische noch motivationale Handicaps sprechen gegen die Teilnahme an psychoedukativen Gruppen. In der nachfolgenden Arbeit gilt es zu untersuchen, inwiefern die Art der Medikation – Mono- vs. Kombination – mit den hier beschriebenen Variablen interagieren. Insbesondere interessiert die Frage, inwiefern die Art der Medikation vom psychopathologischen Schweregrad der Erkrankung beeinflusst wird und inwiefern sich diese beiden Variablen auf die Outcomevariablen auswirken.

## 2 Fragestellungen anhand der Daten aus der COGPIP-Studie

Vor dem Hintergrund der defizitären Evidenz einer Kombinationstherapie bei der Behandlung der Schizophrenie und der umfangreichen Datenerfassung der COGPIP-Studie schien es sinnvoll, die erhobenen Daten der Studie hinsichtlich klinischer Begründbarkeit einer Kombinationstherapie zu betrachten.

Hierfür wurden die Studienteilnehmer in Gruppen von antipsychotischer Kombinations- und Monotherapie eingeteilt und jene Gruppen auf statistische Unterschiede hinsichtlich soziodemographischer Daten sowie klinischer Variablen untersucht. Ferner wurde die gesamte antipsychotische Medikation in Chlorpromazin-Äquivalente umgerechnet, um so Korrelationen zwischen neuroleptischer Dosis und klinischen Faktoren zu bestimmen. Ein weiteres Augenmerk wurde auf die zusätzliche Verabreichung von Moodstabilizern, Antidepressiva und Sedativa gelegt.

Im Einzelnen wurden folgende Zusammenhänge zwischen Kombinationstherapie und den verschiedenen Variablen untersucht:

1. Wie hoch ist der Anteil an Mono- und Kombinationstherapie und werden bei Kombinationstherapie insgesamt mehr CPZ-Einheiten verabreicht?
2. Gibt es einen Zusammenhang zwischen Kombinationstherapie und den soziodemographischen Daten Alter, Geschlecht, Schulabschluss und berufliche Qualifikation?
3. Korreliert das Alter bei Krankheitsbeginn, die Krankheitsdauer, die Anzahl an stationären Voraufenthalten und das Vorkommen von Suizidversuchen mit der Verordnung mehrerer Antipsychotika?
4. Finden sich Zusammenhänge zwischen Kombinationstherapie und Psychopathologie (CGI, PANSS, GAF und Compliance) zu Studienbeginn? Treten unter Polypharmazie vermehrt Nebenwirkungen, gemessen mittels EPS-Skala, auf?
5. Hängen klinische Parameter während der Studie und die Verordnung einer Kombinationstherapie zusammen? Gibt es hier Unterschiede in der Länge des Indexaufenthaltes oder der Dauer bis zum Studieneinschluss, den während des Aufenthaltes anfänglich verabreichten CPZ-Einheiten oder dem Auftreten von Suizidalität oder Weglaufgefährdung? Werden kombiniert therapierte Patienten häufiger auf die geschützte Station zurückverlegt? Lässt sich eine Korrelation zwischen CPZ-Einheiten und den somatischen Faktoren Blutdruck, Puls und Gewichtsveränderung erkennen? Gibt es einen Zusammenhang zwischen Kombinationstherapie und der Verordnung von Moodstabilizern, Antidepressiva und Sedativa sowie weiteren Medikamenten?
6. Besteht ein Unterschied im Hinblick auf Wissenszuwachs und Wissensstand am Ende der Studie unter Kombinationstherapie verglichen mit Monotherapie?

7. Werden Studienteilnehmer, denen mehrere Antipsychotika verabreicht wurden, bis zur Katanamnese häufiger oder seltener wiederaufgenommen?

Mithilfe dieser Fragestellungen sollte zum einen untersucht werden, ob Patienten, welche mehrere Antipsychotika benötigten, von vornherein eine ausgeprägtere Krankheitsschwere präsentierten. Dafür wurden unter anderem die Krankheitsvorgeschichte sowie die Psychopathologie zu Studienbeginn herangezogen.

Zum anderen war von Interesse, ob während der Studie klinische Unterschiede unter Polypharmazie festzustellen seien. Ein Schwerpunkt wurde hier auf den Bedarf der Komedikation mit anderen Medikamenten sowie auf die somatischen Faktoren Blutdruck, Puls und Gewicht gelegt.

Weiterhin sollte ermittelt werden, ob sich die Verordnung von mehreren Antipsychotika auf die Variablen Wissen und Rehospitalisation auswirkt.

So sollten nicht nur mögliche Ursachen für eine antipsychotische Kombinationstherapie, sondern auch der klinische Erfolg einer solchen evaluiert werden.

## 3 Methodik

### 3.1 COGPIP-Studie

Viele wichtige Hypothesen und Erkenntnisse aus der COGPIP-Studie wurden im Einleitungsteil bereits beschrieben. Hier soll nun weiter auf die für diese Arbeit relevanten Details eingegangen werden

#### 3.1.1 Screening, Einschlusskriterien sowie Dropouts

Zwischen Februar 2006 und März 2008 erfolgte die Rekrutierung von Patienten der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Klinikums Rechts der Isar der TUM. Insgesamt 242 Patienten konnten gescreent werden. Neben freiwilliger Einverständniserklärung nach ausführlicher Aufklärung im Sinne eines „Informed Consent“ mussten folgende Einschlusskriterien zur Studienteilnahme erfüllt werden:

- Diagnose einer Psychose aus dem schizophrenen Formenkreis nach ICD-10 bzw. DSM-IV
- Alter zwischen 18 und 60 Jahren
- ausreichende Deutschkenntnisse
- Ausschluss nicht stabil eingestellter, schwerer somatischer Begleiterkrankungen

Von den 116 Teilnehmern zu t1 schieden bis t2 zehn Patienten aus. 97 Patienten konnten insgesamt zu allen drei Untersuchungszeitpunkten während der Studie untersucht werden. Bei Katanamnese zu t4 betrug die Anzahl noch 89. Für genauere Details zu den Dropouts sei auf nachfolgende Grafik verwiesen.

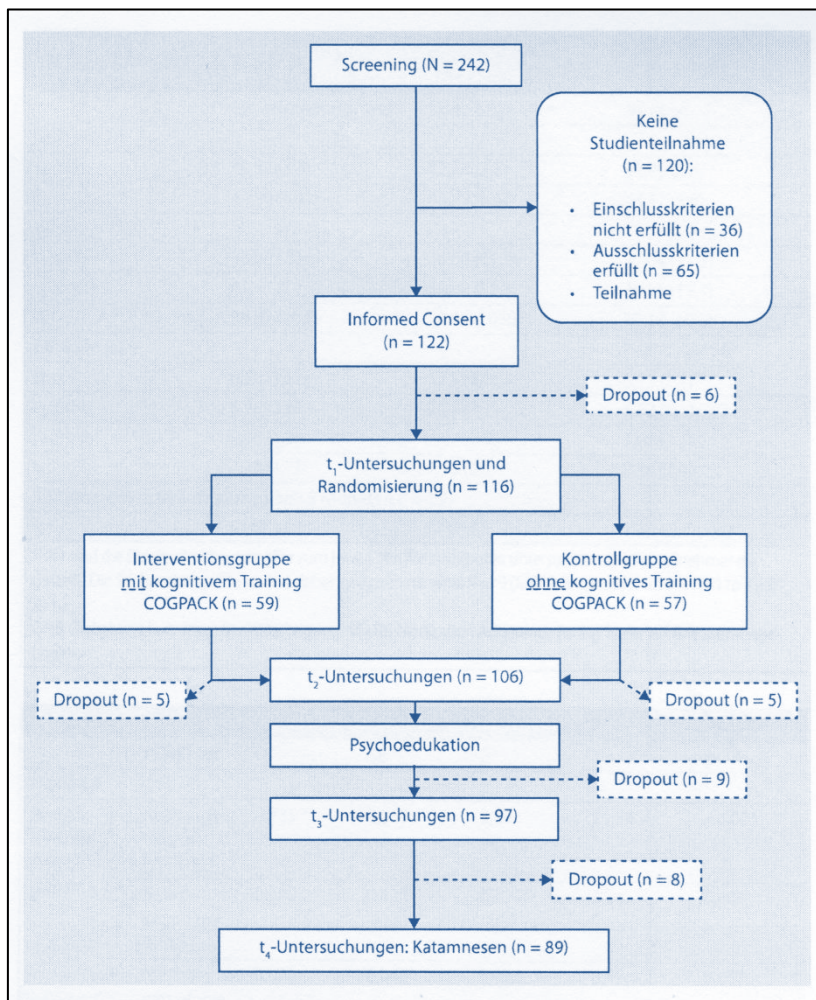


Abbildung 1: COGPIP-Studie: Dropouts (Pitschel-Walz et al., 2011, S. 84)

### 3.1.2 Studiendesign und Durchführung

Bei der COGPIP-Studie handelt es sich um eine prospektive Interventionsstudie mit zwei therapeutischen Interventionen: das kognitive COGPACK-Training sowie die Psychoedukation. Daten wurden zu vier festgelegten Zeitpunkten erhoben ( $t_1$ ,  $t_2$ ,  $t_3$ ,  $t_4$ ), zur Evaluation der unmittelbaren Interventionseffekte waren vor allem die Zeitpunkte  $t_2$  (prae) und  $t_3$  (post) relevant. Der genaue Ablauf ist der untenstehenden Grafik aus dem Studienprotokoll zu entnehmen.

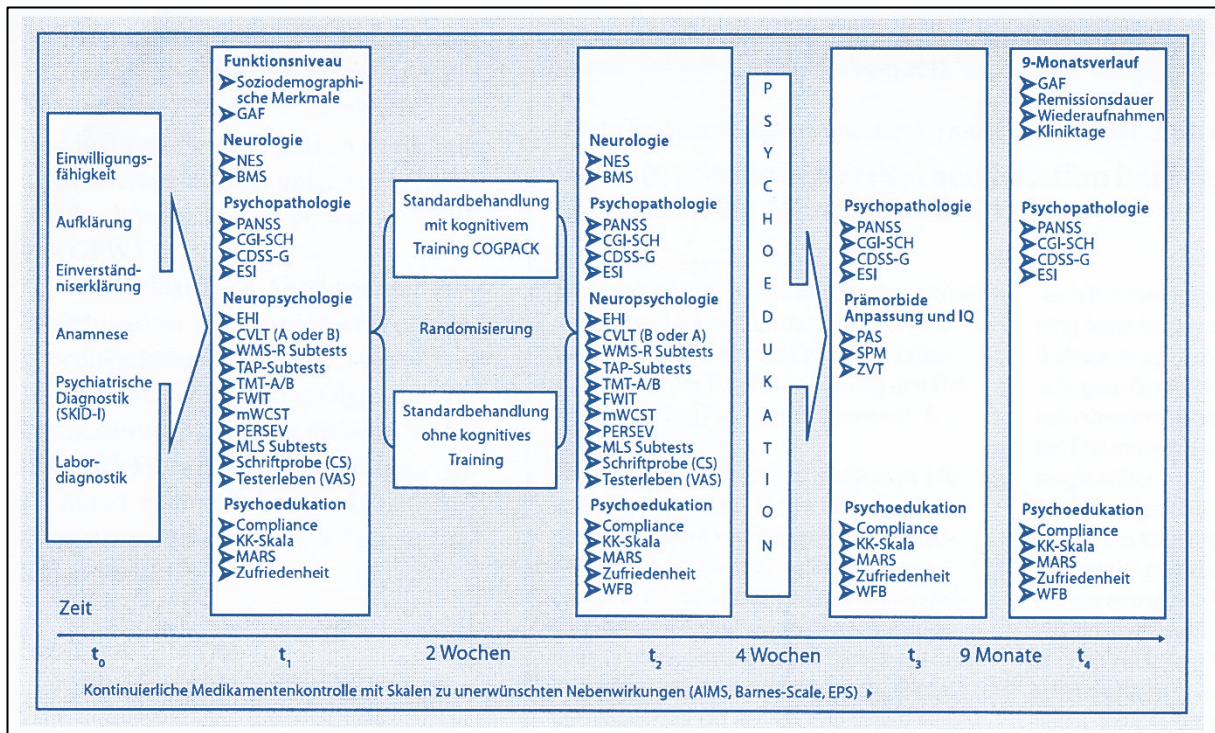


Abbildung 2: COGPIP-Studie: Studienablauf (Pitschel-Walz et al., 2011, S. 80)

Zum Studienbeginn (t<sub>1</sub>) wurden neben soziodemographischen Merkmalen zahlreiche psychopathologische und neuropsychologische Variablen erfasst sowie für die Bewertung der folgenden Psychoedukation relevante Daten erhoben. Danach erfolgte die randomisierte Zuteilung zu den beiden Studiengruppen. Der eine Teil der Teilnehmer erhielt daraufhin als Interventionsgruppe ein computergestütztes kognitives Training (COGPACK), der andere Teil wurde gemäß üblichem Standard stationär in Arbeits-, Beschäftigungs- und Kunsttherapie eingebunden.

Nach zwei bis vier Wochen erfolgte zu t<sub>2</sub> eine erneute ausführliche Testung hinsichtlich psychopathologischen, neuropsychologischen sowie neurologischen Variablen. Außerdem wurde das krankheitsbezogene Wissen vor Psychoedukation ermittelt. Daraufhin wurde das gesamte Studienkollektiv in eine vierwöchige, insgesamt acht Sitzungen umfassende psychoedukative Therapie eingebunden. Nach jeder Sitzung wurde durch Fremdbeurteilung die individuelle Teilnahmequalität geprüft und in einer 4-stufigen Likert-Skala festgehalten.

Weitere vier bis sechs Wochen später, nach dem Ende der Psychoedukation (t<sub>3</sub>), wurden die klinischen Variablen analog zu t<sub>1</sub> und t<sub>2</sub> erhoben sowie zusätzlich Daten bezüglich prämorbidier Anpassung untersucht.



### 3.1.3 Erhebungsinstrumente und Auswertung

Da in vorliegender Arbeit das Hauptaugenmerk auf der Verordnung von Kombinationstherapie während der Studie liegt, sollen die im Vorfeld verwendeten Erhebungsinstrumente nur in Kürze erläutert werden; es werden nur diejenigen hier aufgeführt, aus denen Daten für diese Arbeit verwendet wurden.

Bezüglich Psychopathologie und Nebenwirkungen wurden CGI, PANSS, GAF, COMP sowie EPS-Skalen verwendet.

#### Clinical Global Impression-Schizophrenia Scale (CGI-SCH):

Hierbei handelt es sich um ein weit verbreitetes und einfaches klinisches Instrument, um die Krankheitsschwere eines Patienten in sieben Stufen zu kategorisieren: 0 = nicht beurteilbar; 1 = überhaupt nicht krank; 2 = minimal krank; 3 = leicht krank; 4 = mäßig krank; 5 = deutlich krank; 6 = schwer krank; 7 = extrem schwer krank. Für diese Fremdbeurteilung ist klinische Erfahrung des Untersuchers erforderlich (Haro et al., 2003, S. 16-23).

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

Diese Skala umfasst insgesamt 30 Items, wobei sieben Items auf die positiven (PANSS pos: Wahnideen, formale Denkstörungen, Halluzinationen, Erregung, Größenwahn, Misstrauen/Verfolgungsideen, Feindseligkeit), sieben Items auf die negativen (PANSS neg: Affektverflachung, emotionaler Rückzug, mangelnder affektiver Rapport, soziale Passivität und Apathie, Schwierigkeiten beim abstrakten Denken, Sprache mangelnd spontan und flüssig, stereotype Gedanken) und 16 Items auf die globalen Faktoren (Sorge um Gesundheit, Angst, Schuldgefühle, Anspannung, Manierismen/unnatürliche Körperhaltung, depressive Verstimmung, motorische Verlangsamung, unkooperatives Verhalten, ungewöhnliche Denkinhalte, Desorientiertheit, mangelnde Aufmerksamkeit, Mangel an Urteilsfähigkeit und Einsicht, Willensschwäche, mangelnde Impulskontrolle, Selbstbezogenheit, aktives soziales Vermeidungsverhalten) der Erkrankung abzielen. Jedes einzelne Item wird mit einem Wert für den Schweregrad (1 = nicht vorhanden; 2 = fraglich pathologisch; 3 = leicht; 4 = mäßig; 5 = mäßig schwer; 6 = schwer; 7 = extrem schwer) beurteilt (Kay et al., 1987, S. 261-276).

Somit ergeben sich drei einzelne Scores zur Einschätzung sowohl der positiven als auch der negativen Symptome sowie ein Gesamtscore. In der vorliegenden Arbeit soll im Sinne einer explorativen Analyse lediglich der Gesamtscore des PANSS verwendet werden. Er reicht von einem Minimalwert, welcher dem Wert 30 entspricht, zu einer maximal erreichbaren Punktschwere von 210, bestehend aus je minimal 7 bis maximal 49 Punkten für positive und negative sowie 16 bis 112 Punkte für globale Faktoren.

### Global Assessment of Functioning (GAF):

Die Global Assessment of Functioning- Skala dient zur Einschätzung des allgemeinen Funktionsniveaus einer Person. Hierbei werden psychische, soziale und berufliche Funktionen zusammengefasst und ein Score von 0-100 gebildet. In Zehnerintervallen kann so die globale Funktionsfähigkeit eingeordnet werden, wobei ein Wert von null für fehlende Beurteilbarkeit steht, Werte zwischen 1-10 verweisen auf eine ständige Selbst- oder Fremdgefährdung. Die anhaltende Unfähigkeit, alleine zurecht zu kommen, wird durch einen Wert von 11–20 ausgedrückt. Mit ansteigenden Werten sinkt die Beeinträchtigung der Person: 21–30 Leistungsunfähigkeit in fast allen Bereichen; 31–40 starke; 41–50 ernsthafte; 51–60 mäßige; 61–70 leichte und 71–80 höchstens leichte Beeinträchtigung. Ergebnisse über 80 drücken gute und Werte über 90 optimale Leistungsfähigkeit bzw. Funktion im alltäglichen Leben aus (Cierpka et al., 2009, S. 151).

### Compliance (COMP):

Die Beurteilung der Compliance erfolgte mithilfe einer vierstufigen Rating-Skala, die Bäuml, Kissling und Pitschel-Walz bereits während der Vorgängerstudie PIP (Psychosen-Informations-Projekt; Bäuml J. et al., 1996) entwickelten und einführten. Hierbei kann die Medikamentencompliance sowohl für orale, als auch für Depot-Medikation evaluiert werden, wobei den Stufen Werte im Sinne einer Ordinalskala zugeordnet werden: 1 = sehr gute; 2 = gute; 3 = mäßige und 4 = schlechte Compliance. Die detaillierte Beschreibung der Zuordnung zu den einzelnen Stufen für orale und Depot-Medikation sei der untenstehenden Auflistung aus dem Arbeitsbuch für Psychoedukation bei Schizophrenie zu entnehmen (Bäuml und Gallinat, 2010).

<b>Stufe</b>	<b>Orale Medikation</b>	<b>Depotmedikation</b>
sehr gut	sehr regelmäßige Einnahme	erscheint immer pünktlich zur Injektion, akzeptiert Injektion
gut	Einnahme ziemlich regelmäßig vergisst die Einnahme nur 1- bis 2-mal wöchentlich	erscheint meist pünktlich, muss manchmal telefonisch erinnert werden, überzieht nicht länger als eine Woche
mäßig	vergisst fast jeden zweiten Tag die Einnahme, drängt auf eine aus ärztlicher Sicht nicht vertretbare Dosisreduktion	drängt auf eine nicht vertretbare Dosisreduktion, überzieht länger als eine Woche, sehr häufig telefonische Erinnerung
schlecht	keine oder nur sehr sporadische Einnahme, reduziert auf eine aus ärztlicher Sicht unvertretbar niedrige Dosis	erscheint trotz telefonischer Erinnerung nicht zum vereinbarten Termin, lehnt Injektion ab

Abbildung 3: Compliance-Rating (Bäuml, Pitschel-Walz et al., 2010)

### Wissensfragebogen (WFB):

Zur Ermittlung des krankheitsbezogenen Wissens wurde ein Fragebogen mit 100 Aussagen verwendet, welche jeweils auf ihre Richtigkeit von den Patienten zu beurteilen waren. Somit konnte das Wissensniveau bezüglich der eigenen Erkrankung jeweils vor und nach Psychoedukation bei den Patienten ermittelt werden, wobei sich die Fragen auf die Inhalte des standardisierten Psychoedukationsprogrammes von J. Bäuml et al. bezogen. Dieser Bogen beruht größtenteils auf dem von Pitschel-Walz und Bäuml entwickelten Fragebogen (Pitschel-Walz G., 1997), wurde allerdings später aufgrund statistischer Überlegungen von ursprünglich 100 auf 52 Fragen verkürzt (Jahn T. et al., 2011; Gsottschneider A., 2009). Der Fragebogen ist im Anhang einzusehen (Pitschel-Walz, 1997; Bäuml, Pitschel-Walz et al., 2012).

### Nebenwirkungen (EPS-Skala):

Zur Evaluierung der momentanen Nebenwirkungen wurde die EPS-Skala nach Simpson und Angus für extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen verwendet (Simpson und Angus, 1970). Dieses Fremdratinginstrument findet klinisch weite Verbreitung und kann sowohl für die Einschätzung der Parkinson-Symptomatik, als auch für die Objektivierung von Nebenwirkungen einer Neuroleptikatherapie, herangezogen werden. Dabei werden motorische Symptome (Rigidität, Glabellareflex, Tremor) sowie die Speichelsekretion mit 10 Items evaluiert und mittels einer fünfstufigen Einteilung skaliert. Ein Gesamtwert wird durch Addition der einzelnen Items und anschließende Division durch die Anzahl der Bewertungen ermittelt. Der Summenscore kann weiter nach Ausprägung in minimale (bis 0,3), leichte (0,4–1,0), mittlere (1,1–1,5) und schwere (ab 1,6) Ausprägung kategorisiert werden (Weyer, 2005).

## **3.2 Stichprobenbeschreibung**

Für vorliegende Arbeit war eine Auswertung der verabreichten Medikation während der gesamten Studiendauer vorgesehen. Daher kamen nur diejenigen Teilnehmer in Frage, die an der kompletten Studie von t1 bis t3 teilgenommen hatten. Wie bereits oben erwähnt, handelte es sich hierbei um 97 Patienten. Von diesen konnten die soziodemographischen Faktoren, Wissensstand sowie Daten bezüglich Krankheitsvorgeschichte und Psychopathologie einbezogen werden.

Im Hinblick auf die Medikation konnten 79 Patienten komplett analysiert werden. Gründe für eine mangelnde Auswertbarkeit war meist die Tatsache, dass diese Patienten am Schluss der Studie ambulant behandelt wurden und die Medikation daher nicht lückenlos nachzuvollziehen war. Weitere

Ursachen waren unvollständige stationäre Aufzeichnungen bezüglich der Medikamentenverordnung sowie teilweise oder komplett fehlende Kurven zum damaligen Klinikaufenthalt. Auch im Falle der Verabreichung von Chlorprothixen konnte die Auswertung hinsichtlich antipsychotischer Therapie nicht komplett durchgeführt werden, da für jenes Präparat kein entsprechender CPZ-Umrechnungsfaktor vorlag. Die CPZ-Äquivalente in den ersten vier Wochen waren bei 77 Patienten nachzuvollziehen. Bezüglich Blutdruck und Puls konnten 74 Patienten komplett ausgewertet werden, die Gewichtsveränderung während der Studie war bei 60 Patienten dokumentiert worden. Schließlich war von 89 Patienten die stationäre Wiederaufnahmerate bei Katamnese nach neun Monaten erfasst worden.

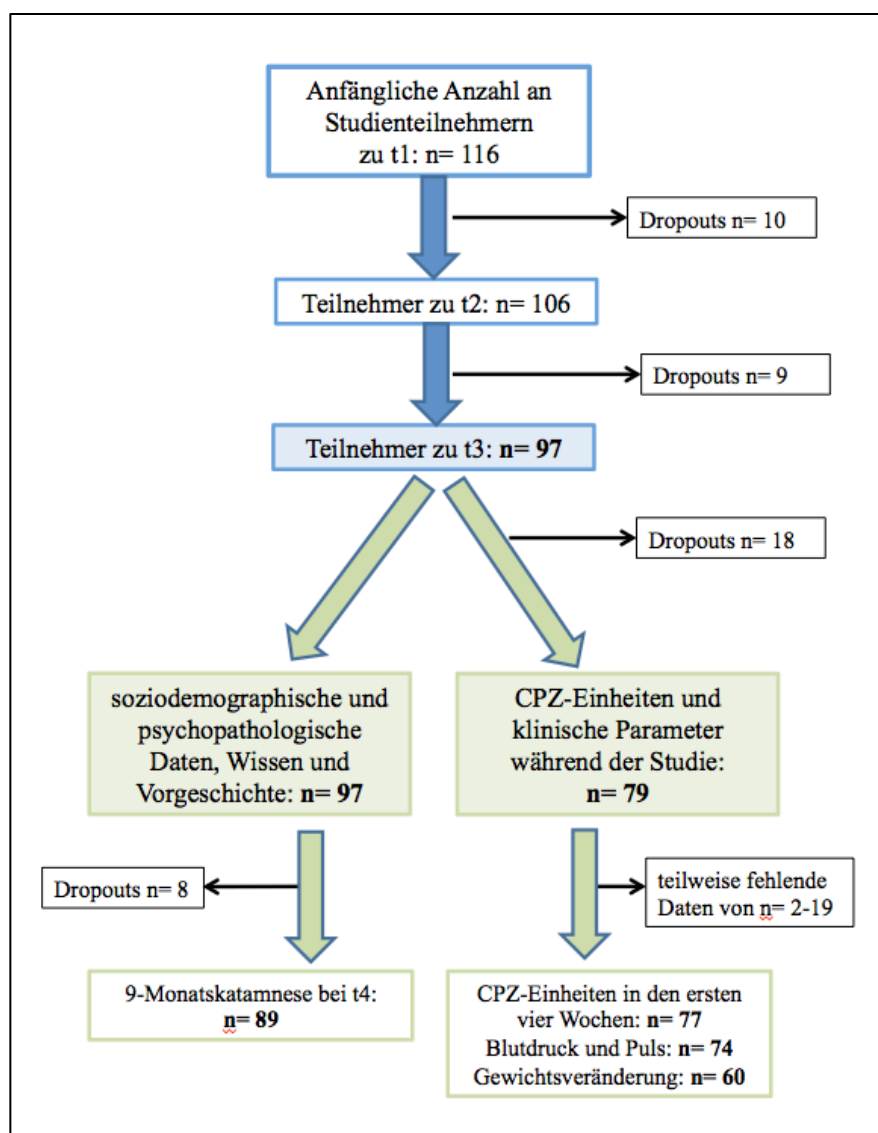


Abbildung 4: Stichprobenbeschreibung für vorliegende Arbeit

### 3.3 Erhebung der Medikation sowie soziodemographischer Daten

Für die Erhebung der während der Studie verabreichten Medikation wurden die entsprechenden Akten aus dem Archiv der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychiatrie der TU München verwendet. Aus den Kurvenblättern wurden die betreffenden Medikamentenanordnungen mitsamt Dosierung übernommen und in eine für die Auswertung erstellte Tabelle übertragen (siehe Erhebungstabelle im Anhang). Dabei wurden die meist dreimal täglich eingenommenen Dosen auf einen Wochenwert addiert und schließlich zu einem Gesamtwert für die Studiendauer zwischen t1 und t3 kumuliert. Falls einzelne Medikamenteneinnahmen vom Patienten verweigert wurden und dies dokumentiert war, wurde dies entsprechend berücksichtigt. Im Falle der Betreuung eines Studienteilnehmers in der Tagesklinik, waren keine stationären Kurvenblätter vorhanden. Hier wurde davon ausgegangen, dass die Medikamente gemäß bestehender Verordnung eingenommen worden waren.

So wurde für jedes einzelne Präparat aus den Klassen der Neuroleptika, Moodstabilizer, Antidepressiva und Sedativa verfahren.

Auch die soziodemographischen Daten, u.a. Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer sowie Anzahl stationärer Voraufenthalte, wurden aus den Patientenakten entnommen, um ggf. eine präzisere Einordnung in neu erstellte Gruppen zu ermöglichen. Bezüglich der Schulbildung wurden in Anlehnung an die frühere Auswertung der COGPIP-Daten vereinfacht vier Gruppen gebildet: 0 = kein Schulabschluss; 1 = Haupt-oder Sonderschulabschluss; 2 = Realschulabschluss; 3 = Abitur oder Fachabitur.

Auch im Hinblick auf die berufliche Qualifikation wurde die vormalige Auswertung im Rahmen der COGPIP-Studie von sieben auf vier Gruppen modifiziert und verkürzt: 0 = keine Berufsausbildung; 1 = derzeit in Schule/Ausbildung/Studium; 2 = abgeschlossene Lehre; 3 = abgeschlossenes Studium.

### 3.4 Umrechnung in CPZ-Äquivalente und Kategorisierung von Moodstabilizern, Antidepressiva und Sedativa

T. Jahn beschrieb 1989 in seiner Arbeit "Vorschlag zur Berechnung von Chlorpromazinäquivalenten" wie für verschiedene Substanzen aus der Gruppe der Neuroleptika ein CPZ-Wert ermittelt werden kann. Nach Diskussion zweier bereits existierender Algorithmen zur Berechnung von CPZ-Einheiten wurde damals ein weiterer Algorithmus, welcher auf systematisch recherchierten Literaturempfehlungen zur Dosierung basierte, entwickelt (Jahn und Mussgay, 1989, S. 257–267).

Beruhend auf jenem Algorithmus, wurden für diese Arbeit ebenfalls von T. Jahn errechnete Umrechnungsfaktoren für die in der COGPIP-Studie verabreichten Neuroleptika verwendet. Lediglich

für Chlorprothixen existierte noch kein CPZ-Umrechnungsfaktor, sodass bei Verabreichung jenes Präparats die Auswertung bezüglich neuroleptischer Therapie nicht komplett durchgeführt werden konnte. Folgend ist eine tabellarische Auflistung der verwendeten Umrechnungsfaktoren aufgeführt:

*Tabelle 2: CPZ-Umrechnungsfaktoren nach T.Jahn, 2010*

<b>Präparat</b>	<b>Umrechnungsfaktor</b>
Solian/Amisulpirid	0,33
Zyprexa/Olanzapin	16
Leponex/Clozapin	0,62
Seroquel/Quetiapin	0,53
Zeldox/Ziprasidone	3,33
Risperdal/Risperidon (auch Depot)	40
Abilify/Aripiprazol	16
Fluanxol /Flupentixol (auch Depot)	16
Haldol Decanoat/Haloperidol	22,22
Ciatyl Z/Zuclopenthixol	4,21
Glianimon/Benperidol	57,14
Atosil/Promethazin	5,33
Dipiperon/Pipamperon	0,83
Imap/Fluspirilen	22,22
Taxilan/Perazin	0,5
Serdolect/Sertindol	12,5
Invega/Paliperidon	33,33
Neurocil/Levopromazin	0,89

Bezüglich der Auswertung von Moodstabilizern, Antidepressiva und Sedativa existierte leider kein mit CPZ-Einheiten vergleichbarer Umrechnungsfaktor. Zur besseren Beurteilbarkeit der Augmentation mit obigen Substanzklassen wurde daher in Zusammenarbeit mit J. Bäuml eine Tabelle entwickelt, mit deren Hilfe die Präparate in eine tägliche niedrige oder mittlere bis hohe Dosierung eingeteilt werden konnten. Dies erfolgte auf der Basis von J. Bäumls langjähriger klinischer Erfahrung und durch schriftliche Rücksprache mit den Stationsärzten. Die genauen Dosierungen sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 3: Kategorisierung der Dosierungen für Moodstabilizer, Antidepressiva und Sedativa nach J. Bäuml, 2014

Gruppe	Handelsname/Wirkstoff	niedrige Dosierung	mittlere und hohe Dosierung
		täglich	täglich
<b>Antidepressiva</b>			
<b>SSRI</b>	Zoloft/Sertralin	bis 50 mg	mehr als 50 mg
	Cipralext/Escitalopram	bis 10 mg	mehr als 10 mg
	Cipramil/Citalopram	bis 20 mg	mehr als 20 mg
	Seroxat/Paroxetin	bis 20 mg	mehr als 20 mg
	Fluctin/Fluoxetin	bis 20 mg	mehr als 20 mg
	Fevarin/Fluvoxamin	bis 50 mg	mehr als 50 mg
<b>NaSSA</b>	Remergil/Mirtazapin	bis 15 mg	mehr als 15 mg
	Valdoxan/Agomelatin	bis 25 mg	mehr als 25 mg
<b>SNRI</b>	Trevilor/Venlafaxin	bis 75 mg	mehr als 75 mg
	Cymbalta/Duloxetin	bis 30 mg	mehr als 30 mg
<b>NARI</b>	Edronax/Reboxetin	bis 4 mg	mehr als 4 mg
<b>Trizyklika/NSMRI</b>	Saroten/Amitriptylin Aponal/Doxepin Anafranil/Clomipramin Tofranil/Imipramin	bis 75 mg	mehr als 75 mg
	Stangyl/Trimipramin	bis 100 mg	mehr als 100 mg
<b>MAO-Hemmer</b>	Jatrosom/Tranlylcypromin	bis 10 mg	mehr als 10 mg
	Aurorix/Moclobemid	bis 150 mg	mehr als 150 mg
<b>Moodstabilizer</b>			
	Quilorum ret./Lithiumcarbonat	bis 675 mg (Spiegel bis 0,6)	mehr als 675 mg (Spiegel über 0,6)
<b>Na-Blocker</b>	Tegretal/Carbamazepin	bis 600 mg	mehr als 600 mg
	Lamictal/Lamotrigin	bis 100 mg	mehr als 100 mg
	Trileptal/Oxcarbazepin	bis 800 mg	mehr als 800 mg
<b>+GABAerg</b>	Ergenyl Chrono/Valproat	bis 600 mg	mehr als 600 mg
	Topamax/Topiramamat	bis 300 mg	mehr als 300 mg
<b>GABA-Analoga</b>	Lyrica/Pregabalin	bis 150 mg	mehr als 150 mg
	Neurontin/Gabapentin	bis 600 mg	mehr als 600 mg
<b>Sedativa</b>			
<b>Benodiazepine</b>	Tavor/Lorazepam	bis 2 mg	mehr als 2 mg
	Valium/Valiquid/Diazepam	bis 5 mg	mehr als 5 mg
Benzodiazepinähnliche Z-drugs	Stilnox/Zolpidem	bis zu	mehr als
	Ximovan/Zopiclon	½ Tablette abends	½ Tablette abends
Antihistaminika	Vivinox/Diphenhydramin	1 Tablette	mehr als 1 Tablette
Weitere	Distraneurin/Clomethiazol	1 Tablette	mehr als 1 Tablette

### 3.5 Erfassung von Gewicht, Blutdruck, Puls, Suizidalität, Weglaufgefährdung und weiterer Medikation

Die Änderung des Gewichts wurde, wenn möglich, zwischen den Zeitpunkten t1 und t3 ermittelt. Häufig jedoch und regelhaft bei Aufenthalt in der Tagesklinik war die Aufzeichnung des Gewichts lückenhaft, sodass insgesamt von 60 Patienten die Gewichtsänderung zwischen t1 und t3 nachvollzogen werden konnte.

Da die klinischen Werte von Blutdruck und Puls je Patient in sehr unterschiedlicher Frequenz erfasst und dokumentiert worden waren (von einmal wöchentlich bis mehrmals täglich), wurden zur besseren Vergleichbarkeit jeweils die wöchentlichen Durchschnittswerte errechnet. Aus diesen Wochenmittelwerten konnte dann wiederum ein Gesamtmittelwert für die Dauer der Studie kalkuliert werden. In analoger Weise wurde mit den Pulswerten verfahren. Dieses Verfahren konnte für die Daten von 74 Patienten komplett angewandt werden.

Aus den Krankenakten wurde weiterhin ermittelt, ob überhaupt und in wie vielen Wochen Suizidalität oder Weglaufgefährdung auftrat. Um ferner die unterschiedliche Ausprägung von Suizidalität zu berücksichtigen, wurde hierfür eine weitere Abstufung angewandt. So wurde zusätzlich festgehalten, ob die Suizidalität in latenter, manifester oder akuter Form vorhanden und in wie vielen Wochen dies jeweils der Fall war. Es ergaben sich somit sowohl für Suizidalität als auch für Weglaufgefährdung unterschiedlich lange Zeitkontingente, sowie Durchschnittswerte für die Wochenzahl, welche für die verschiedenen Medikationsgruppen verglichen werden konnten.

Ebenfalls wurde die Verabreichung von Präparaten, welche weder den Substanzklassen der Neuroleptika, Moodstabilizer, Antidepressiva oder Sedativa zuzuordnen waren, festgehalten. Hierzu wurde lediglich die Anzahl an solchen Präparaten pro Woche in die Auswertungstabelle übertragen und erneut ein durchschnittlicher wöchentlicher Wert errechnet.

### 3.6 Auswertung

Die für die Auswertung relevanten Daten wurden anonymisiert und nach Hypothesen gegliedert in einen hierfür gestalteten Auswertungsbogen übertragen (siehe Auswertungsbogen im Anhang). Im Detail wurde so das Vorkommen von Mono- bzw. Kombinationstherapie zu den Zeitpunkten von Aufnahme, Screening (t0), Studieneinschluss, t1, t2 (prae), t3 (post) und t4 (Katamnese) festgehalten. Ferner wurden die Dosierungen der einzelnen Neuroleptika während der ersten vier Wochen des stationären Aufenthaltes sowie während des Studienzeitraumes erfasst und mittels CPZ-



Umrechnungsfaktor in CPZ-Einheiten transformiert. Da die Studiendauer nicht bei allen Teilnehmern exakt identisch war, wurde der kumulierte CPZ-Wert anschließend durch die Anzahl der Tage zwischen t1 und t3 dividiert und so ein relativer CPZ-Wert im Sinne einer besser vergleichbaren durchschnittlichen Tagesdosis ermittelt.

Die Einnahme von Moodstabilizern, Antidepressiva und Sedativa wurde wie oben beschrieben mithilfe einer vom medizinisch verantwortlichen Studienkoordinator (Prof. Bäuml) empirisch erstellten Tabelle in niedrige und mittlere bis hohe Dosisbereiche kategorisiert.

Im Anschluss wurden das generelle Vorkommen einer Verordnung, sowie die mittlere Wochenzahl einer Verabreichung mit niedrigen oder höheren Dosen berechnet und für Mono- versus Kombinationstherapie verglichen. So konnte die Augmentation der neuroleptischen Therapie auch hinsichtlich Dauer und Dosierung bewertet werden.

Im zweiten Teil des Auswertungsbogens wurden zu jeder Hypothese die relevanten Variablen anonymisiert festgehalten. Im Hinblick auf psychopathologische und klinische Variablen zu Studienbeginn wurde das Patientenkollektiv dichotomisiert hinsichtlich Kombinationstherapie und Monotherapie bei t1 untersucht.

Zur genaueren Betrachtung der Prävalenz von antipsychotischer Polypharmazie wurden drei Gruppen gebildet: Solche Teilnehmer, die zu jeder Zeit der Studie eine Monotherapie erhielten, diejenigen, die andauernd eine Kombinationstherapie einnahmen und schließlich eine dritte Gruppe mit Patienten, welche zeitweise mit nur einem und zeitweise mit mehreren Neuroleptika behandelt wurden. Für Variablen, welche sich auf den gesamten Zeitraum der Studie auswirkten (soziodemographische Daten, Indexaufenthalt, Zeitraum zwischen Aufnahme und Studieneinschluss, Suizidalität, Weglaufgefährdung, Somatische Faktoren, Medikation, Rückverlegungen auf geschützte Station), wurde ebenfalls jene dreifache Einteilung für die Gruppenvergleiche herangezogen.

Die für Hypothese 2, 3 und 7 erforderlichen Daten bezüglich Geschlecht, Schulbildung, beruflicher Qualifikation, Krankheitsdauer, Anzahl stationärer Voraufenthalte, Suizidversuche sowie stationäre Wiederaufnahmerate wurden zum größten Teil aus den Krankenakten entnommen und mit Werten aus dem bestehenden Datensatz der COGPIP-Studie verglichen und ggf. ergänzt.

Für Hypothese 4 waren die zu t1 psychopathologisch erhobenen Werte von CGI, PANSS, GAF, Compliance sowie Nebenwirkungen anhand EPS-Skala erforderlich. Sie wurden aus dem bestehenden Datensatz der COGPIP-Studie entnommen und weiter analysiert. Ebenso wurde mit den Daten bezüglich Wissen und Wissensstand sowie stationärer Wiederaufnahme zu t4 verfahren. Zur Analyse des Wissens wurde aufgrund aussagekräftigerer Ergebnisse in vorhergehenden Untersuchungen der verkürzte Fragenkatalog mit 52 Items verwendet. Die Originalfassung des Fragebogens umfasst 100 Items und ist im Anhang einzusehen.

Die zahlreichen klinischen Befunde für Hypothese 5 - im Einzelnen Medikation, Gewicht, Blutdruck, Puls, Suizidalität, Weglaufgefährdung und einzelne Studienzeiträume - wurden aus den alten Krankenakten entnommen.

All die oben genannten Variablen, ob nun aus den alten COGPIP-Daten oder neu erhoben, wurden innerhalb eines neuen Datensatzes in ein Projekt der Statistiksoftware SPSS (Statistical Product und Service Solutions, Version 21) eingespeist und dort weiter analysiert. Mit diesem Programm erfolgte sowohl die statistische Auswertung als auch die Erstellung von Diagrammen und Grafiken. Ergänzend wurden Schaubilder in Microsoft Powerpoint, Office und Word angefertigt.

Für einen großen Teil der vorliegenden Arbeit war es notwendig, die Medikationsgruppen Kombinations- versus Monotherapie auf signifikante Unterschiede hin zu untersuchen. Unter Berücksichtigung der Skalenniveaus der Variablen sowie der Verteilung der Daten wurde ein geeignetes statistisches Testverfahren ausgewählt. Zur Prüfung einer Normalverteilung wurde hierfür der Kolmogorov-Smirnov-Test im Vorfeld durchgeführt. Im Einzelnen kamen so folgende statistische Testverfahren zum Einsatz:

- Deskriptive Statistik: Zur Berechnung von Mittelwerten, Medianen, Spannweiten und Anteilen (Vorkommen von Kombinationstherapie, soziodemografische, klinische und testpsychologische Variablen).
- Chi-Quadrat-Test nach Pearson: Zur Feststellung signifikanter Gruppenunterschiede für qualitative, nominale oder ordinalskalierte Daten in unverbundenen Stichproben (Alter, Geschlecht, Schule und berufliche Qualifikation, CGI, Compliance, Vorkommen von Suizidalität und Weglaufgefährdung).
- Mann-Whitney-U-Test: Zur Evaluierung von Gruppenunterschieden bei 2 unabhängigen Stichproben mit quantitativen Variablen und beliebiger Verteilung (EPS-Nebenwirkungen).
- Kruskal-Wallis-Test: Zur Berechnung signifikanter Gruppenunterschiede unabhängiger Stichproben für 3 oder mehr Gruppen mit metrischen Daten und beliebiger Verteilung (stationäre Voraufenthalte, Länge des Indexaufenthaltes, Dauer von Suizidalität und Weglaufgefährdung, Medikation hinsichtlich Länge der Verordnung, Wissensstand und -erwerb).
- T-Test unabhängiger Stichproben: Zur Feststellung signifikanter Unterschiede in zwei Gruppen für normalverteilte, quantitative Daten (PANSS, GAF).
- Einfaktorielle ANOVA: Zur Ermittlung von Unterschieden in drei Gruppen für Daten mit normalverteilter, quantitativer Variablenausprägung (CPZ-Äquivalente, Blutdruck, Puls, Gewicht, Krankheitsdauer).

Um zu überprüfen, ob ein Zusammenhang zwischen neuroleptischer Therapie und somatischen Faktoren besteht, wurden lineare Regressionsanalysen durchgeführt. Hierbei wurde die Anzahl an CPZ-Äquivalenten als unabhängige Variable mit den mutmaßlich abhängigen Variablen Blutdruck, Puls und Gewicht korreliert.

Bei allen statistischen Berechnungen wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 bei zweiseitiger Prüfung verwendet. Die Nullhypothese wurde unterhalb einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % zugunsten der Alternativhypothese verworfen. Bei geringem Stichprobenumfang wurden Ergebnisse auch als Tendenzen ohne erreichtes Signifikanzniveau interpretiert.

Die verwendeten statistischen Verfahren werden im entsprechenden Ergebnisteil nochmals angegeben. Hier kamen auch verschiedene grafische Darstellungen zum Einsatz. Aufgeführt wurden neben Tabellen auch Balken-, Kreis- und Streudiagramme. Außerdem wurden zur Veranschaulichung Boxplots und Histogramme herangezogen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Antipsychotische Medikation insgesamt: Verteilung von Kombinations- und Monotherapie inklusive der zugehörigen CPZ-Einheiten

Zuerst soll die Prävalenz der Polypharmazie zu den verschiedenen Zeitpunkten erläutert werden. Hierbei konnten zu den Stichtagen vor der eigentlichen Studie (stationäre Aufnahme, Screening und Studieneinschluss) die Daten derjenigen Studienteilnehmer erhoben werden, deren Krankenakten vollständig erhalten waren. Es handelt sich dabei um die 80 Patienten, bei denen die Einsicht in die vollständigen Krankenakten möglich war. Zu den Stichtagen während der Studie konnten die Anteile der Polypharmazie aller 97 Studienteilnehmer ausgewertet werden. Hierzu konnte zusätzlich zu den Krankenakten auf die Datenbank der COGPIP-Studie zugegriffen und so die fehlenden Werte ergänzt werden. Schließlich konnte für 78 Patienten retrospektiv das Vorkommen von Polypharmazie neun Monate später bei Katamnese evaluiert werden. Folgende Tabelle und Abbildung fassen die Ergebnisse zusammen:

Tabelle 4: Kombinations- vs. Monotherapie im zeitlichen Verlauf

Zeitpunkt	t	Kombinationstherapie	Monotherapie	gesamt
Stationäre Aufnahme	tA	63,8% (n = 51)	36,3% (n = 29)	n = 80
Screening	t0	72,5% (n = 58)	27,5% (n = 22)	n = 80
Studieneinschluss	tE	78,8% (n = 63)	21,3% (n = 17)	n = 80
Studienbeginn	t1	72,2% (n = 70)	27,8% (n = 27)	n = 97
Vor Psychoedukation	t2	74,2% (n = 72)	25,8% (n = 25)	n = 97
Nach Psychoedukation	t3	61,9% (n = 60)	38,1% (n = 37)	n = 97
9-Monats-Katamnese	t4	50,0% (n = 39)	50,0% (n = 39)	n = 78

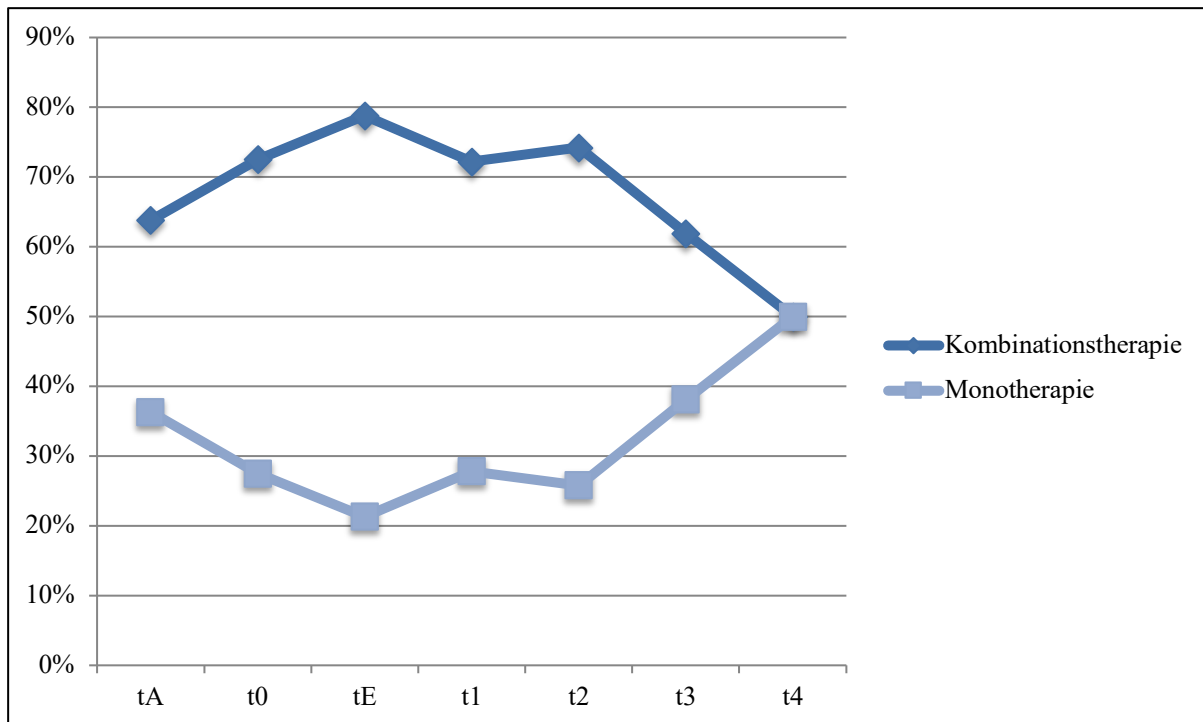


Abbildung 5: Kombinations- und Monotherapie im Verlauf von Aufnahme bis Katamnese nach 9 Monaten

Wie Tab. 4 erkennen lässt, war bei Aufnahme die Zahl der Kombinationstherapien mit 63,8 % bei etwa  $\frac{2}{3}$  vorhanden. Zum Screening-Zeitpunkt erhöhte sie sich auf 72,5 %. Bei Studieneinschluss waren es mit 78,8 % mehr als  $\frac{3}{4}$ . Zu Beginn der Psychoedukation (t2) blieb dieser Anteil mit 74,2 % ähnlich hoch, nach der Psychoedukation (t3) konnte die Zahl der Kombinationstherapierten auf 61,9 % reduziert werden. Bei der Katamnese nach 9 Monaten (t4) betrug dieser Anteil nur noch 50,0 %. Diese Zahlen zeigen, dass mit Beginn der stationären Aufnahme die Schwere der Erkrankung immer deutlicher wurde, so dass zunächst die Kombinationstherapien zunahmen. Im Laufe der Behandlung ging diese Rate wieder deutlich zurück und erreichte 9 Monate nach Entlassung mit 50 % den niedrigsten Wert. Dies zeigt, dass die Medikation auch immer eine Antwort auf die Schwere der Psychopathologie ist, die naturgemäß nach einer erfolgreichen Behandlung nachlassen sollte und damit auch zu einer weniger intensiven medikamentösen Therapie zwingt.

Wenn man nun obige Daten mit der Fragestellung betrachtet, wie viele Patienten insgesamt über die gesamte stationäre Studiendauer (t1–t3) hinweg mit mehreren Antipsychotika simultan behandelt wurden, zeigen sich folgende Anteile: Lediglich 17,5 % (n = 17) der Patienten wurden zu keiner Zeit mehrere neuroleptische Präparate gleichzeitig verordnet. Zeitweise erhielten 28,9 % (n = 28) mehr als ein antipsychotisches Medikament und in mehr als der Hälfte der Fälle (53,6 %, n = 52) wurde über die gesamte stationäre Studiendauer (t1–t3) hinweg eine Kombinationstherapie eingenommen. Im Folgenden veranschaulicht ein Kuchendiagramm jene Anteile.

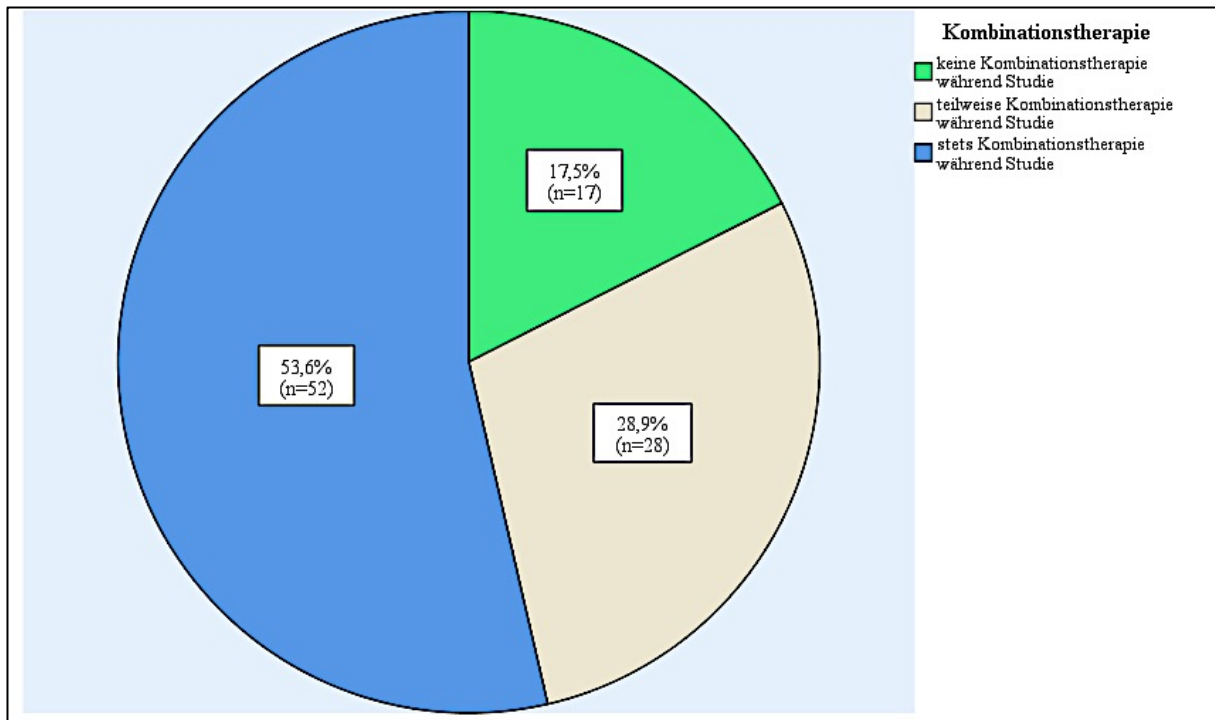


Abbildung 6: Aufschlüsselung der Kombinationstherapie während der Studienlaufzeit (t1– t3)

Hinsichtlich der eingenommenen Chlorpromazin-Einheiten zeigte sich, dass die 79 komplett ausgewerteten Patienten während der Studiendauer im Durchschnitt 497,5 CPZ-Äquivalente pro Tag erhielten. Solche Studienteilnehmer, die über die gesamte Erhebungsdauer hinweg eine Monotherapie einnahmen, wurden im Durchschnitt nur mit 303,4 CPZ-Äquivalenten therapiert. Jene, die zeitweise mit mehreren Antipsychotika behandelt wurden, kamen auf 408,7 CPZ-Einheiten pro Tag und diejenigen Patienten, welche die gesamte Studiendauer eine Kombinationstherapie benötigten, nahmen im Durchschnitt mit 606,2 CPZ-Einheiten wesentlich höhere tägliche Dosen zu sich.

Tabelle 5: Mittelwerte der CPZ-Äquivalente von Mono- vs. Kombinationstherapie

		CPZ-Äquivalente pro Tag	
		Mittelwert	Median
Gesamtkollektiv	100 % (n = 79)	497,5	454,4
keine Kombinationstherapie	17,5 % (n = 14)	303,4	267,7
teilweise Kombinationstherapie	28,9 % (n = 23)	408,7	361,3
stets Kombinationstherapie	53,6 % (n = 42)	606,2	505,6

Nach Kolmogorov-Smirnov-Test kann die Verteilung der CPZ-Äquivalente als normal betrachtet werden. Laut einfaktorieller ANOVA ergibt sich somit ein signifikanter Gruppenunterschied ( $p = 0,000$ ). Eine graphische Darstellung der verabreichten CPZ-Einheiten nach Gruppen aufgeteilt mitsamt den entsprechenden Medianen ist im Folgenden zu finden.

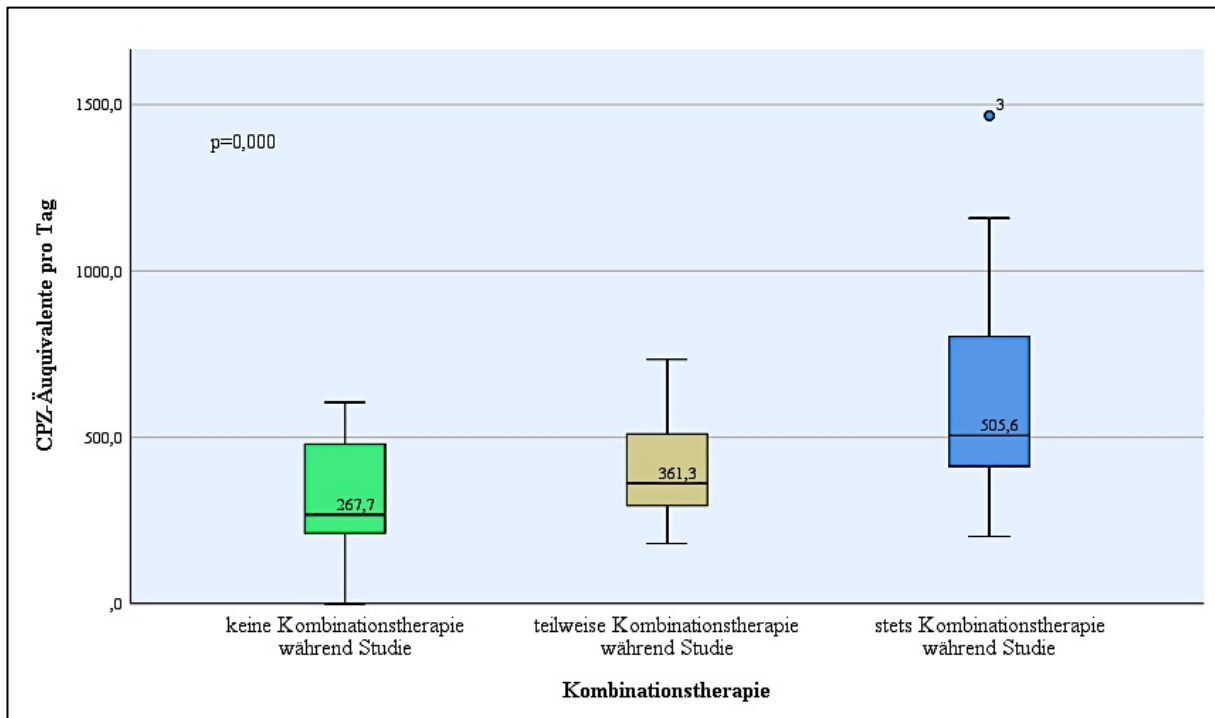


Abbildung 7: CPZ-Äquivalente von Mono- vs. Kombinationstherapie, Median

Um einzuordnen, ob die Patienten unter Kombinationstherapie in der Anfangsphase des stationären Aufenthaltes einen höheren Medikamentenbedarf aufwiesen, wurden auch die CPZ-Einheiten innerhalb der ersten vier Wochen berechnet. Es zeigte sich ein genereller Bedarf von 426,8 CPZ-Äquivalenten. Die Patienten, welche später während der Studie monotherapiert wurden, erhielten durchschnittlich 337,2, jene mit späterer Kombinationstherapie 514,7 und diejenigen, welche nur zum Teil mehrere Antipsychotika während der Studiendauer einnahmen, erhielten im Mittel 320,0 CPZ-Äquivalente pro Tag. Es ist anzumerken, dass sich die ersten vier Wochen des stationären Aufenthaltes bei manchen Teilnehmern mit der Studie überschneiden, bei anderen nicht. Deshalb ist das Ergebnis nicht als unabhängige Stichprobe auswertbar, sondern lediglich als tendenzieller Hinweis zu verstehen.

In folgender Tabelle sind sowohl die kumulierten als auch die relativen CPZ-Einheiten während der ersten vier Wochen aufgeführt.

Tabelle 6: CPZ-Äquivalente während der ersten vier Wochen des stationären Aufenthaltes

		CPZ-Äquivalente in den ersten vier Wochen	
		kumuliert (Tag 1-28)	relativ (pro Tag)
Gesamtkollektiv	100 % (n = 79)	11950,4	426,8
keine Kombinationstherapie	17,5 % (n = 14)	9440,6	337,2
teilweise Kombinationstherapie	28,9 % (n = 23)	8960,9	320,0
stets Kombinationstherapie	53,6 % (n = 42)	14411,6	514,7

Zur Veranschaulichung wie sich die Dosierungen gemessen in CPZ-Äquivalenten in den einzelnen Medikationsgruppen im Verlauf verändert haben, soll eine zusammenfassende Tabelle aufgeführt werden:

Tabelle 7: Kombinations- vs. Monotherapie im Vergleich von Aufnahmezeitraum und Studienlaufzeit

	CPZ: Wochen 1-4 nach Aufnahme	CPZ: während des Studienzeitraums	Dosisveränderung im Verlauf
Gesamtkollektiv	+++ (426,8)	++++ (497,5)	↑
keine Kombinationstherapie	++ (337,2)	+ (303,4)	↓
teilweise Kombinationstherapie	++ (320,0)	+++ (408,7)	↑
stets Kombinationstherapie	++++ (514,7)	+++++ (606,2)	↑

Wie Tab. 7 zeigt, hatten die Patienten, die durchgehend mit einer Monotherapie behandelt werden konnten, zu Beginn der Aufnahme eine höhere Dosis als im Vergleich zum anschließenden Studienzeitraum. Das heißt, die ursprüngliche Medikation reichte offensichtlich aus, um die Akutphase unter Kontrolle zu bringen und im Laufe der Zeit konnte die Dosis sogar weiter reduziert werden.

Patienten, die sowohl eine Mono- als auch eine spätere Kombinationstherapie erhielten, hatten eine vergleichsweise geringere Dosis bei Aufnahme, während des weiteren Studienzeitraumes musste die Dosis deutlich erhöht werden. Offensichtlich war die Anfangsdosis zu gering, um den psychopathologischen Schweregrad ausreichend zu therapieren.



Und Patienten, die durchgehend mit einer Kombinationstherapie behandelt werden mussten, hatten bereits bei Aufnahme eine deutlich höhere Dosis als die beiden oben beschriebenen Medikationsformen; im weiteren Verlauf, während der Studie, musste die Dosis zusätzlich eskaliert werden. Offensichtlich war dies der deutlich höheren psychopathologischen Schwere der Erkrankung geschuldet.

## **4.2 Antipsychotische Medikation und Soziodemographische Daten: Geschlecht, Alter, Schulbildung und berufliche Qualifikation**

Das Studienkollektiv umfasste insgesamt 97 Patienten, die zwischen Februar 2006 und März 2008 mit einer Diagnose aus dem schizophrenen Formenkreis in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Technischen Universität München stationär oder tagklinisch behandelt wurden. Zuerst soll eine kurze Beschreibung der Gesamtstichprobe erfolgen:

Das Geschlechterverhältnis war weitgehend ausgeglichen, das Durchschnittsalter betrug 34 Jahre, wobei die jüngsten Studienteilnehmer 18 und der älteste zum Zeitpunkt t1 59 Jahre alt war. Ein Drittel hatte Realschulabschluss, 40% Abitur oder Fachhochschulreife. Eine abgeschlossene Berufsausbildung wiesen 42,3 % auf, ein abgeschlossenes Studium 16,5 %. Patienten ohne beruflichen Abschluss waren mit 24,7 % eher in der Minderheit, 16,5 % befanden sich noch in Ausbildung. Das heißt, es handelt sich um ein relativ anspruchsvolles Patientengut mit entsprechend hohen Erwartungen an das Therapie-Outcome, was in der Regel auch von Seiten der Angehörigen so erwartet wird. So sehr eine positive Erwartungshaltung den Therapierfolg beflügeln kann, so sehr kann ein überhöhter Erwartungsdruck auch zu Überforderung und Demotivation führen.

Bei 23,7 % der Patienten handelte es sich um die Ersthospitalisierung, 76,3 % hatten bereits ein oder mehrere stationäre Rezidive aufzuweisen. Die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug 8,47 Jahre. Die Zahl der durchschnittlichen stationären Behandlungen betrug 4,83 mit einer Spannweite von 1 bis maximal 40 Voraufenthalten. 58,8 % litten unter einer paranoid-halluzinatorischen Psychose (F 20.0), bei 36,1 % wurde eine schizoaffektive Psychose diagnostiziert, die restlichen 5,1 % zeigten eine hebephrene, eine katatone oder eine chronisch wahnhafte Symptomatik.

Eine Übersicht bietet die folgende Tabelle. Weitere Details zur Krankheitsvorgeschichte sind in den entsprechenden Kapiteln zu finden.

Tabelle 8: Soziodemographische Daten, Stichprobenbeschreibung

Soziodemographisches Merkmal	Variablen-Ausprägung	Häufigkeit/Ergebnisse n	Prozent
Patienten gesamt		97	100 %
Geschlecht	weiblich	54	55,7 %
	männlich	43	43,3 %
Alter	Mittelwert	34,0 Jahre	
	Minimum	18 Jahre	
	Maximum	59 Jahre	
höchste abgeschlossene Schulbildung	kein Schulabschluss	4	4,1 %
	Hauptschulabschluss	22	22,7 %
	Realschulabschluss	33	34,0 %
	Abitur/FOS	38	39,2 %
Berufliche Qualifikation	Keine abgeschlossene Ausbildung	24	24,7 %
	derzeit in Schule/Ausbildung/Studium	16	16,5 %
	abgeschlossene Ausbildung	41	42,3 %
	abgeschlossenes Studium	16	16,5 %

Hinsichtlich Geschlechterverteilung und Auftreten von Kombinationstherapie zeigten sich eindeutige Ergebnisse: Von den 54 weiblichen Studienteilnehmerinnen erhielten 20,4 % (n = 11) zu keiner Zeit der Studie mehrere Antipsychotika gleichzeitig. 38,9 % (n = 21) der Frauen erhielten zeitweise eine antipsychotische Kombinationstherapie und 40,7 % (n = 22) wurden über die gesamte Studiendauer hinweg simultan mehrere Neuroleptika verabreicht. Bei den Männern allerdings wurden 69,8 % (n = 30) durchgehend kombiniert therapiert und nur 16,3 % (n = 7) erhielten zeitweise sowie 14,0 % (n = 6) zu keiner Zeit während der Studie eine antipsychotische Kombinationstherapie.

Nach Chi-Quadrat-Test besteht ein signifikanter Unterschied im Vorkommen von Kombinationstherapie zwischen den Geschlechtern ( $p = 0,000$ ).

Zur Veranschaulichung sei auf nachfolgendes Diagramm verwiesen.

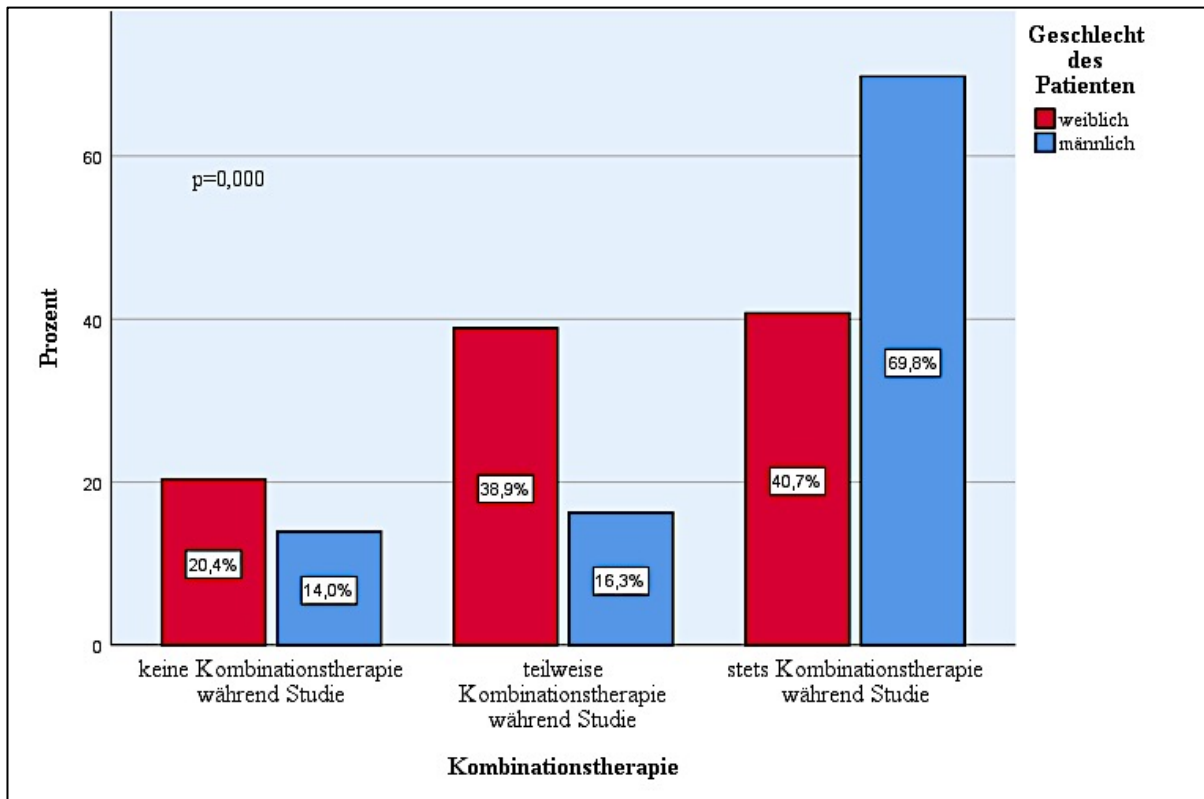


Abbildung 8: Geschlechterverteilung und neuroleptische Kombinationstherapie

Bezüglich der Verabreichung von mehreren Antipsychotika im Hinblick auf das Alter lassen sich folgende Kennzahlen beschreiben: Durchschnittlich waren die Studienteilnehmer 34,0 Jahre alt. Patienten, welche zu keinem Zeitpunkt der Studie kombiniert therapiert wurden, waren im Mittel 36,8 (Median 37,0) Jahre alt. Solche, denen teilweise mehrere Neuroleptika verabreicht wurden, wiesen ein durchschnittliches Alter von 34,9 (Median 35,5) und diejenigen, welche permanent kombiniert therapiert wurden eines von 32,6 (Median 32,0) Jahren auf.

Bei Annahme einer Normalverteilung des Alters nach Kolmogorov-Smirnov-Test ergibt sich durch einfaktorielle ANOVA kein signifikanter Gruppenunterschied ( $p = 0,263$ ).

In folgender Abbildung ist dies graphisch wiedergegeben.

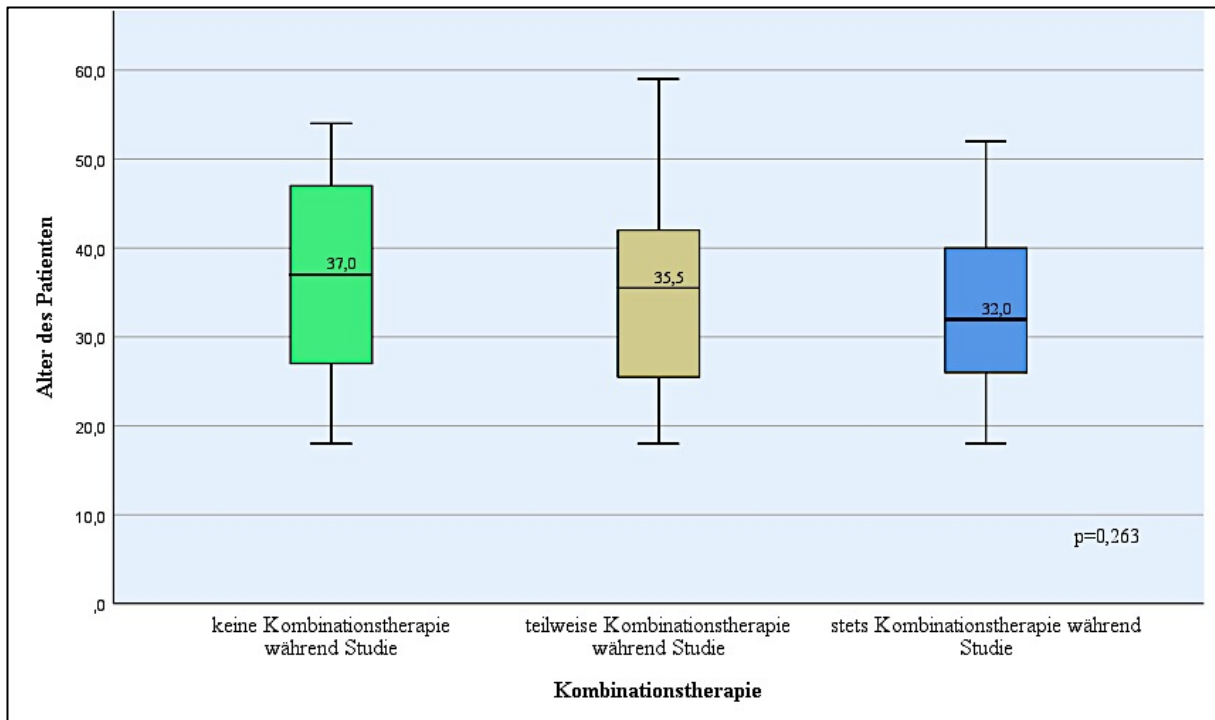


Abbildung 9: Alter und neuroleptische Kombinationstherapie, Median

Vergleicht man die Gruppen der Kombinationstherapie mit der der Monotherapie, so zeigen sich im Hinblick auf schulische und berufliche Qualifikation folgende Verteilungen: Patienten unter Monotherapie hatten alle einen Schulabschluss. Davon je 35,3 % (n = 6) Abitur oder Realschulabschluss und 29,4 % Hauptschulabschluss. Mit 64,7 % (n = 11) konnte der Großteil der 17 monotherapierten Patienten zudem eine abgeschlossene Ausbildung vorweisen. Jeweils 11,8 % (n = 2) hatten ein Studium absolviert, befanden sich derzeit noch in Ausbildung oder hatten niemals eine Ausbildung abgeschlossen. Ähnlich zeigte sich die Verteilung bei den Patienten, welche zeitweise eine Kombinationstherapie erhielten: Auch sie hatten alle erfolgreich eine Schule besucht. Mit 57,1 % (n = 16) hatte über die Hälfte von ihnen Abitur oder Fachhochschulreife erworben, jeweils 21,4 % (n = 6) hatten eine Real- oder Hauptschule erfolgreich abgeschlossen. Bezüglich der beruflichen Qualifikation wiesen die zeitweise kombinationstherapierten Patienten in je 21,4 % (n = 6) ein abgeschlossenes Studium oder überhaupt keine Ausbildung auf. 32,1 % (n = 9) hatten eine Berufsausbildung absolviert und 25,0 % (n = 7) befanden sich zum Studienzeitpunkt noch in Ausbildung.

Für die Studienteilnehmer unter andauernder Polypharmazie gestaltete sich die Aufteilung etwas anders: Alle diejenigen, welche die Schule abgebrochen hatten und daher keinen Schulabschluss vorweisen konnten, befanden sich in dieser Medikationsgruppe (n = 4). Weitere 30,7 % (n = 16) unter Polypharmazie hatten das Abitur, 40,4 % (n = 21) einen Realschulabschluss und 21,2 % (n = 11) einen

Hauptschulabschluss absolviert. Auch der Anteil, welcher niemals eine Ausbildung abgeschlossen hatte, war mit 30,7 % (n = 6) in der Kombinationsgruppe am größten. Weitere 15,4 % (n = 8) hatten erfolgreich ein Studium und 40,4 % (n = 21) eine Ausbildung absolviert. 13,5 % (n = 7) befanden sich während der Studie noch in der Schule, in einer Ausbildung oder einem Studium.

Trotz dieser Tendenzen, dass fehlender Schulabschluss und mangelnde berufliche Erfolge häufiger mit Polypharmazie einhergingen, waren laut Chi-Quadrat-Test nach Pearson weder für schulische ( $p = 0,167$ ), noch für berufliche Qualifikation ( $p = 0,301$ ) signifikante Gruppenunterschiede festzustellen.

Folgende Tabelle fasst die Anteile und absoluten Zahlen der oben beschriebenen Variablenausprägungen zusammen.

Tabelle 9: Schulabschluss, berufliche Qualifikation und neuroleptische Kombinationstherapie

	keine Kombinations- therapie (n=17)	teilweise Kombinations- therapie (n=28)	stets Kombinations- therapie (n=52)	gesamt (n=97)
Abitur/FOS	35,3 % (n = 6)	57,1 % (n = 16)	30,7 % (n = 16)	39,1 % (n = 38)
Realschule	35,3 % (n = 6)	21,4 % (n = 6)	40,4 % (n = 21)	34,0 % (n = 33)
Hauptschule	29,4 % (n = 5)	21,4 % (n = 6)	21,2 % (n = 11)	22,6 % (n = 22)
kein Schulabschluss	-	-	7,7 % (n = 4)	4,1 % (n = 4)
abgeschlossenes Studium	11,8 % (n = 2)	21,4 % (n = 6)	15,4 % (n = 8)	16,5 % (n = 16)
abgeschlossene Aus- bildung	64,7 % (n = 11)	32,1 % (n = 9)	40,4 % (n = 21)	42,3 % (n = 41)
derzeit in Schule/ Ausbildung/Studium	11,8 % (n = 2)	25,0 % (n = 7)	13,5 % (n = 7)	16,5 % (n = 16)
keine abgeschlos- sene Ausbildung	11,8 % (n = 2)	21,4 % (n = 6)	30,7 % (n = 16)	24,7 % (n = 24)

Zur Veranschaulichung sei auf folgende Balkendiagramme verwiesen:

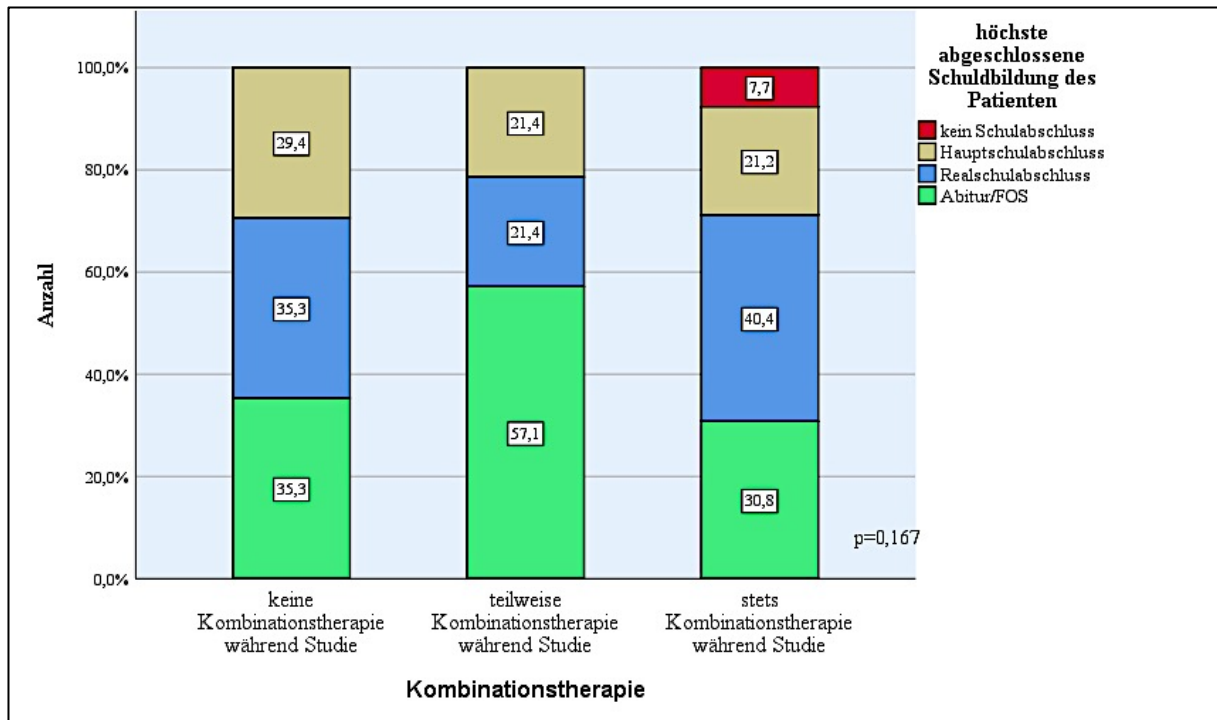


Abbildung 10: Schulabschluss und neuroleptische Kombinationstherapie

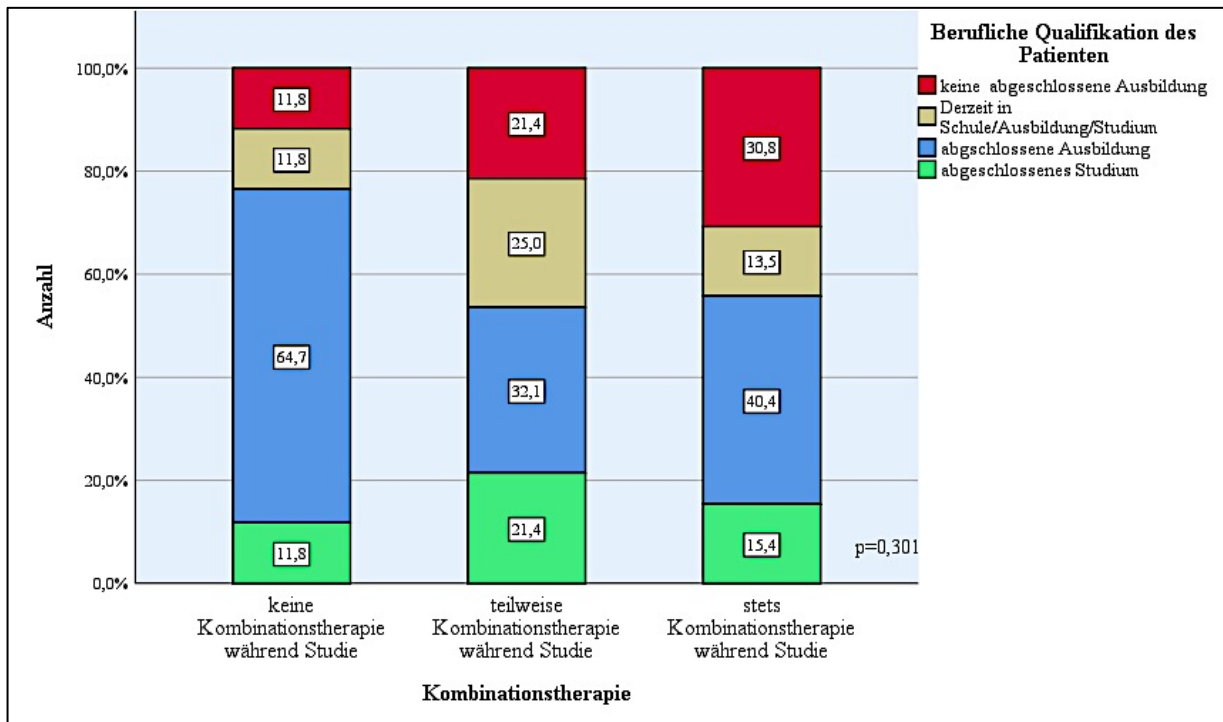


Abbildung 11: Berufliche Qualifikation und neuroleptische Kombinationstherapie

### 4.3 Antipsychotische Medikation und Krankheitsvorgeschichte: Alter bei Krankheitsbeginn, Krankheitsdauer, stationäre Aufenthalte und Suizidversuche

Im Hinblick auf die Krankheitsvorgeschichte und das Vorkommen von Kombinationstherapie zeigten sich folgende Ergebnisse:

In Betrachtung des Alters bei Ersterkrankung wiesen die ausschließlich bzw. teilweise monotherapierten Patienten mit 28,4 bzw. 28,6 ein deutlich höheres Alter bei Ersterkrankung auf als ihre kombiniert therapierte Vergleichsgruppe mit 23,1 Jahren. Insgesamt waren die Studienteilnehmer im Durchschnitt seit dem 26. Lebensjahr an einer Psychose erkrankt mit einer Spannweite von 15 bis 46 Jahren bei Ersterkrankung. Nach Kolmogorov-Smirnov Test ist das Alter bei Ersterkrankung als normalverteilt zu betrachten. Laut einfaktorieller ANOVA sind diese Gruppenunterschiede signifikant ( $p = 0,004$ ).

Die unterschiedliche Verteilung in den Gruppen ist gut in untenstehender Grafik zu erkennen. Nachfolgende Tabelle führt die Werte nochmals auf.

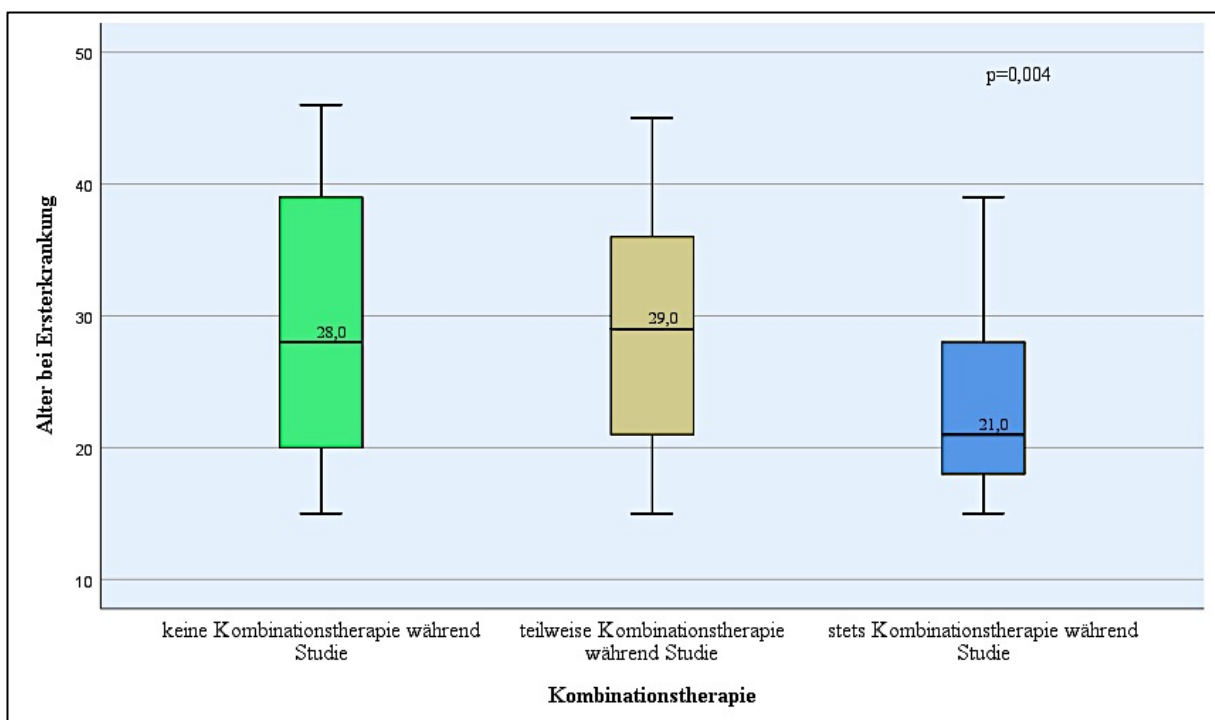


Abbildung 12: Alter bei Krankheitsbeginn und neuroleptische Kombinationstherapie, Median

Tabelle 10: Alter bei Krankheitsbeginn und neuroleptische Kombinationstherapie

Kombinationstherapie zwischen t1 und t3	Alter bei Krankheitsbeginn		
	Mittelwert	Median	Spannweite (Min.–Max.)
keine Kombinationstherapie (n = 17)	28,4	28,0	15–46
teilweise Kombinationstherapie (n = 28)	28,6	29,0	15–45
stets Kombinationstherapie (n = 52)	23,1	21,0	15–39
gesamt (n = 97)	25,6	24,0	15–46

Das Gesamtstudienkollektiv von 97 Patienten war im Mittel bereits 8,47 Jahre an einer Schizophrenie erkrankt. Die minimale Krankheitsdauer umfasste dabei 0 Jahre, das heißt, es handelte sich um die Erstmanifestation einer Schizophrenie. Der Patient, welcher die längste Krankheitsvorgeschichte vorweisen konnte, litt bereits seit 33 Jahren an einer schizophrenen Psychose.

Jene 17 Patienten, welche während der Studie zu keiner Zeit eine Kombinationstherapie erhielten, wiesen im Mittel eine Krankheitsdauer von 8,47 Jahren. Bei zeitweiser Kombinationstherapie war eine mittlere Erkrankungsdauer von 6,32 Jahren auszumachen. Patienten, welche über die gesamte Studiendauer hinweg kombiniert therapiert wurden, litten im Durchschnitt bereits seit 9,50 Jahren an einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis. Der Unterschied in diesen Gruppen ist nach Kruskal-Wallis-Test nicht signifikant auf einem 95 % Signifikanzniveau ( $p = 0,081$ ).

Die Mittelwerte, Mediane sowie Minima und Maxima der bezüglich Krankheitsdauer untersuchten Gruppen sind in folgender Tabelle und Abbildung aufgeführt.

Tabelle 11: Krankheitsdauer und neuroleptische Kombinationstherapie

Kombinationstherapie zwischen t1 und t3	Krankheitsdauer in Jahren		
	Mittelwert	Median	Spannweite (Min.–Max.)
keine Kombinationstherapie (n = 17)	8,47	7,0	0–33
teilweise Kombinationstherapie (n = 28)	6,32	3,0	0–29
stets Kombinationstherapie (n = 52)	9,50	8,0	0–27
gesamt (n = 97)	8,47	7,0	0–33



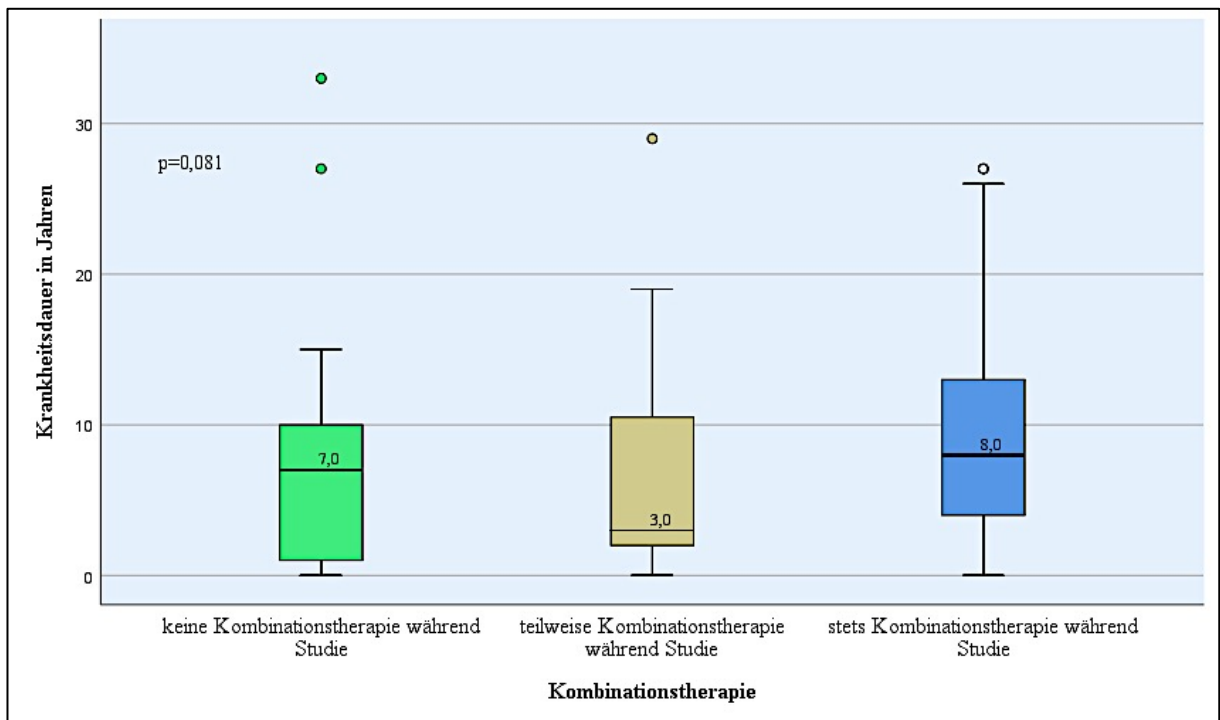


Abbildung 13: Krankheitsdauer und neuroleptische Kombinationstherapie, Median

Betrachtet man anschließend die Anzahl an stationären Aufenthalten, getrennt nach Vorkommen von Kombinationstherapie oder Monotherapie, so sind folgende Unterschiede festzustellen: Während bei andauernder Polypharmazie im Durchschnitt 6,51 (Minimum: 1 – Maximum: 40) stationäre Aufenthalte festzustellen waren, wiesen die andauernd monotherapierten Patienten lediglich 3,00 (Minimum: 1 – Maximum: 9) Klinikaufenthalte auf. Patienten unter zeitweiser Kombinationstherapie waren im Durchschnitt mit nur 2,82 (Minimum: 1 – Maximum: 40) Voraufenthalten noch seltener stationär vorbehandelt. Basierend auf dem Kruskal-Wallis-Test ist dieser Unterschied als hochsignifikant anzunehmen ( $p = 0,001$ ).

Das gesamte Studienkollektiv wies im Durchschnitt 4,83 stationäre Behandlungen auf mit einem Minimum von 0 und einem Maximum von 40 Aufenthalten auf.

Die Zahlen sind in untenstehender Tabelle erneut aufgeführt und in einem Balkendiagramm visualisiert.

Tabelle 12: Stationäre Aufenthalte und neuroleptische Kombinationstherapie

Kombinationstherapie zwischen t1 und t3	Anzahl an stationären Aufenthalten		
	Mittelwert	Median	Spannweite (Min.–Max.)
keine Kombinationstherapie (n = 17)	3,00	2,0	1–9
teilweise Kombinationstherapie (n = 28)	2,82	2,0	1–40
stets Kombinationstherapie (n = 52)	6,51	5,0	1–40
gesamt (n = 97)	4,83	3,0	1–40

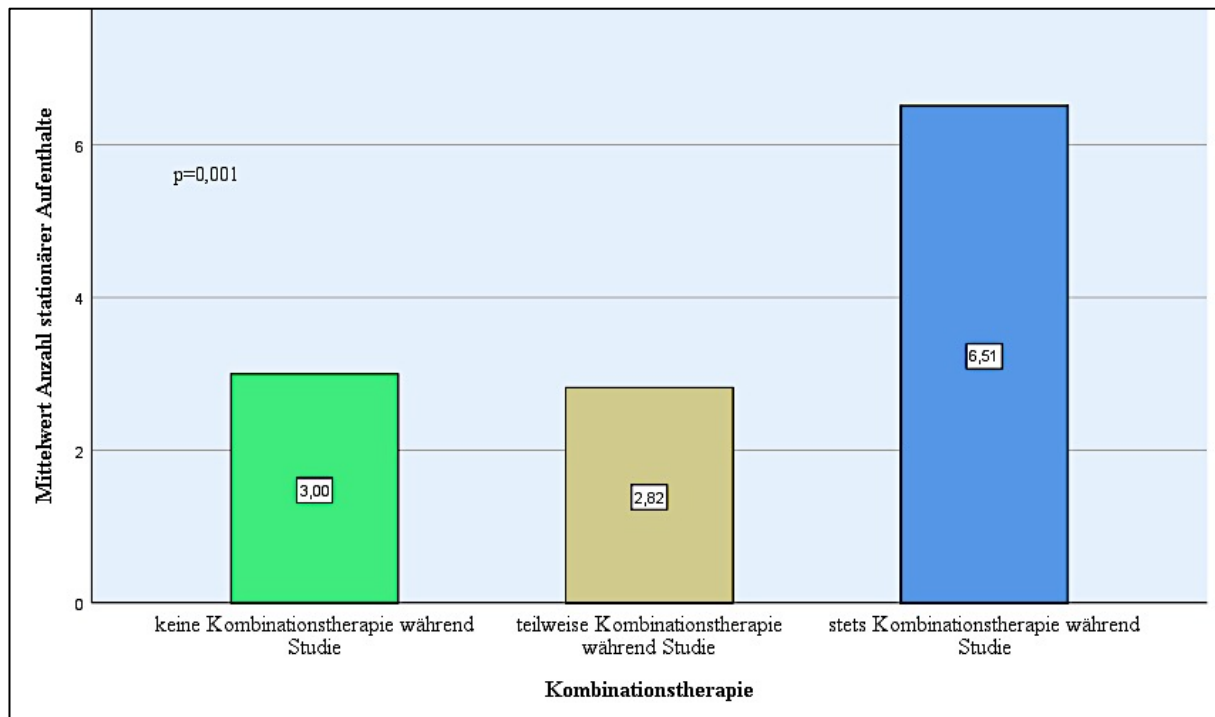


Abbildung 14: Stationäre Aufenthalte und neuroleptische Kombinationstherapie, Mittelwert

Im Hinblick auf das Vorhandensein von Suizidversuchen in der Vorgeschichte zeigte sich kein eindeutiger Gruppenunterschied. So waren bei jenen 17 Patienten, welche während der Studiendauer stets eine Monotherapie erhielten, in vier Fällen Suizidversuche in der Vergangenheit aufgetreten, was einem Anteil von 23,5 % entspricht. Bei den 28 zeitweise kombiniert therapierten Patienten waren es 7 Selbstmordversuche, entsprechend einer Rate von 25,0 %. Eine leicht höhere Rate von 36,5 % (n = 19) war bei den Patienten unter andauernder Polypharmazie zu beobachten. Trotz des erkennbaren Trends

ist dieser Gruppenunterschied nach Chi-Quadrat-Test nicht signifikant ( $p = 0,436$ ). Insgesamt waren bei 30 der 97 Patienten Suizidversuche in der Vorgeschichte zu evaluieren. Die Zahlen sind in untenstehender Tabelle nochmals zusammengefasst.

Tabelle 13: Suizidversuche in der Vorgeschichte und neuroleptische Kombinationstherapie

Kombinationstherapie zwischen t1 und t3		Suizidversuche in der Vorgeschichte	
keine Kombinationstherapie	(n = 17)	23,5 %	(4 von 17)
teilweise Kombinationstherapie	(n = 28)	25,0 %	(7 von 28)
stets Kombinationstherapie	(n = 52)	36,5 %	(19 von 52)
gesamt	(n = 97)	30,9 %	(30 von 97)

Nachfolgendes Balkendiagramm führt die Anteile an stattgehabten Suizidversuchen nach Medikationsgruppen getrennt auf:

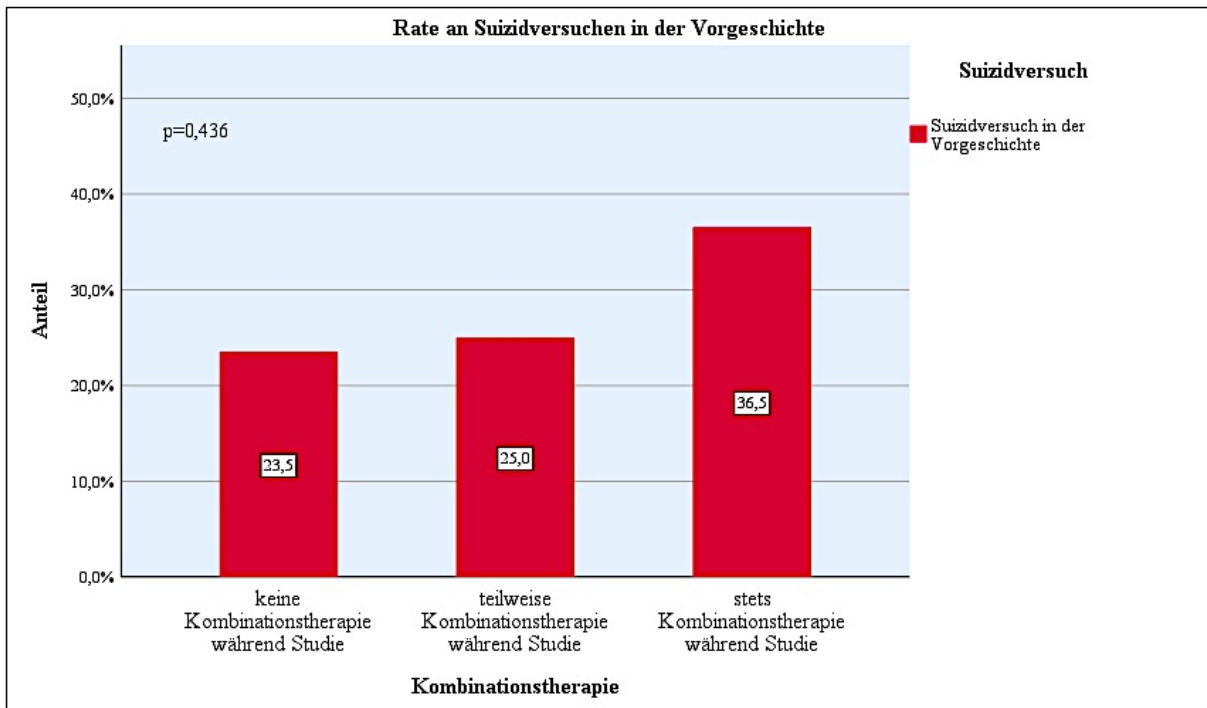


Abbildung 15: Suizidversuche in der Vorgeschichte und neuroleptische Kombinationstherapie

Zur Veranschaulichung sollen die soziodemographischen und krankheitsbezogenen Daten nochmals in einer Tabelle zusammengefasst und die Gruppen dichotomisiert nach keine oder teilweise und stets Kombinationstherapie eingeteilt werden. Die entsprechenden Signifikanzen für Unterschiede in den Gruppen wurden mittel Chi-Quadrat-Test für nominale bzw. ordinale Variablen und Mann-Whitney-U-Test für quantitative Variablen ermittelt.

Tabelle 14: Kombinations- vs. Monotherapie und soziodemographische bzw. krankheitsbezogene Daten

	keine oder teilweise Kombinationstherapie (n=45)	stets Kombi- nationstherapie (n=52)	gesamt (n=97)	Signifikanz
weiblich	71 % (n = 32)	42 % (n = 22)	56 % (n = 54)	p = 0,004
männlich	29 % (n = 13)	58 % (n = 30)	44 % (n = 43)	
Durchschnittsalter in Jahren	35,6	32,6	34,0	p = 0,188
Abitur	48,9 % (n = 22)	30,7 % (n = 16)	39,1 % (n = 38)	p = 0,074
Ausbildung oder Studium	62,2 % (n = 28)	55,9 % (n = 29)	58,8 % (n = 57)	p = 0,485
Alter bei Krank- heitsbeginn	28,5	23,1	25,6	p = 0,005
Krankheitsdauer in Jahren	7,44	9,50	8,55	p = 0,030
Stationäre Aufenthalte	2,89	6,51	4,83	p = 0,000
Suizidversuche in der Vorgeschichte	24,4 % (n = 11)	36,5 % (n = 19)	30,9 % (n = 30)	p = 0,199

Wie Tab. 14 zeigt, hatten die 45 Patienten mit steter Monotherapie bzw. Wechsel von Mono- und Kombitherapie mit einem Geschlechterverhältnis von 32 Frauen zu 13 Männern, einen Männeranteil von 29 %. Mit einem nahezu umgekehrten Geschlechterverhältnis von 30 Männern gegenüber 22 Frauen war der Männeranteil mit 58 % bei den immer kombiniert Therapierten genau doppelt so hoch. Im Durchschnitt waren die nie bzw. teilweise kombiniert Therapierten gut 35 Jahre alt; die Rate an Abiturienten betrug in dieser Gruppe etwa 50 %, fast zwei Drittel konnten eine abgeschlossene Berufsausbildung oder ein abgeschlossenes Studium vorweisen. Die waren im Mittel bei Ersterkrankung

fast 29 Jahre alt. Die Krankheitsdauer lag bei etwa 7,5 Jahren. Die Zahl der stationären Aufenthalte lag bei etwa 2,9 und Suizidversuche in der Vorgeschichte hatten etwa 24 %.

Bei den Patienten mit steter Kombinationstherapie hatten nur 31 % Abitur, gut über die Hälfte hatten eine Ausbildung oder ein Studium abgeschlossen. Das Alter bei Ersterkrankung lag mit 23 Jahren über fünf Jahre unter dem der Vergleichsgruppe; die Krankheitsdauer war mit 9,5 Jahren deutlich länger und trotz eines geringeren Alters war die Zahl der stationären Aufenthalte mit 6,51 mehr als doppelt so hoch wie in der anderen Gruppe. Die Zahl der Suizidversuche war mit 36,5 % ebenfalls über 10 % höher.

Das heißt zusammengefasst, Patienten mit durchgehender Kombinationstherapie waren im Durchschnitt jünger, häufiger männlich, hatten eine längere Krankheitsdauer, früheres Ersterkrankungsalter und doppelt so viele stationäre Vorbehandlungen wie die Vergleichsgruppe. Es handelt sich also hiermit um ein deutlich kränkeres Klientel.

#### **4.4 Antipsychotische Medikation, Psychopathologie und Nebenwirkungen zu Studienbeginn: CGI, PANSS, GAF, Compliance und EPS bei t1**

Bei der Auswertung des CGI-Wertes (Clinical Global Impression-Scale), welcher die Einschätzung der Krankheitsschwere widerspiegelt, ergab sich beim gesamten Studienkollektiv ein Mittelwert von 4,52. Das bedeutet, dass die Patienten durchschnittlich als mäßig bis deutlich krank eingeschätzt wurden. Dabei kamen sowohl ein CGI-Wert von 1, welcher eine minimale Krankheitsschwere ausdrückt, als auch ein Punktwert von 7, was eine extrem schwere Krankheitsausprägung bedeutet, nicht vor. Im Detail zeigten 2 Patienten (2,1 %) eine leichte, 49 (50,5 %) eine mäßige, 40 (41,2 %) eine deutliche und 6 (6,2 %) eine schwere Ausprägung der Schizophrenie bei Studienbeginn nach Einschätzung der Studienärzte.

Betrachtet man den CGI-Wert bezüglich des Vorkommens von Kombinationstherapie bei Studienbeginn, so zeigt sich insgesamt ein minimal höherer Mittelwert von 4,53 als im Gesamtkollektiv. Dabei zeigte ein Patient einen CGI-Wert von 3 (1,4 %), 34 Patienten (48,6 %) wurden als mäßig, 32 (45,7 %) als deutlich und 3 (4,3 %) Patienten als schwer krank eingeschätzt.

Jene Patienten, welche zu t1 nur ein Antipsychotikum einnahmen, kamen im Mittel auf einen CGI-Wert von 4,48 mit einem leicht kranken (3,7 %), 15 (55,6 %) mäßig kranken, 8 deutlich kranken (29,6 %) und 3 (11,1 %) schwer kranken Patienten.

Laut Chi-Quadrat-Test nach Pearson besteht kein signifikanter Unterschied der Verteilung der CGI-Werte zwischen den Gruppen mit oder ohne Kombinationstherapie bei t1 ( $p = 0,338$ ).

Der Sachverhalt wird in den nachfolgenden Tabellen unter verschiedenen Gesichtspunkten zusammengefasst und zur visuellen Verdeutlichung auch nochmals in einer Abbildung grafisch aufgeführt.

Tabelle 15: Clinical Global Impression (CGI) und neuroleptische Kombinationstherapie zu t1

	CGI = 3 (leicht krank)	CGI = 4 (mäßig krank)	CGI = 5 (deutlich krank)	CGI = 6 (schwer krank)
keine Kombinationstherapie zu t1 (n = 27)	3,7 % (n= 1)	55,6 % (n = 15)	29,6 % (n = 8)	11,1 % (n = 3)
Kombinationstherapie zu t1 (n = 70)	1,4 % (n= 1)	48,6 % (n = 34)	45,7 % (n = 32)	4,3 % (n = 3)
gesamt (n = 97)	2,1 % (n= 2)	50,5 % (n = 49)	41,2 % (n = 40)	6,2 % (n = 6)

Zur Veranschaulichung der Ergebnisse wurde eine Dichotomisierung der CGI Werte in CGI 1–4 (leicht bis mäßig krank) und CGI 5–7 (deutlich bis schwer krank) vorgenommen. Nach Chi-Quadrat-Test besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in dieser Aufteilung ( $p = 0,000$ ).

Untenstehende Tabelle 16 führt diese Gruppeneinteilung auf. Auch im nachfolgenden Balkendiagramm wurden die Ergebnisse gemäß dieser Dichotomisierung visualisiert.

Tabelle 16: CGI-Dichotomisierung nach leicht bis mäßig (CGI 1–4) und deutlich bis schwer krank (CGI 5–7)

	CGI 1–4 (leicht bis mäßig krank)	CGI 5–7 (deutlich bis schwer krank)	Gesamt CGI 1–7
keine Kombinationstherapie zu t1	59,3 % (n = 16)	40,7 % (n = 11)	100 % (n = 27)
Kombinationstherapie zu t1	50,0 % (n = 35)	50,0 % (n = 35)	100 % (n = 70)
gesamt	n = 51	n = 46	n = 97

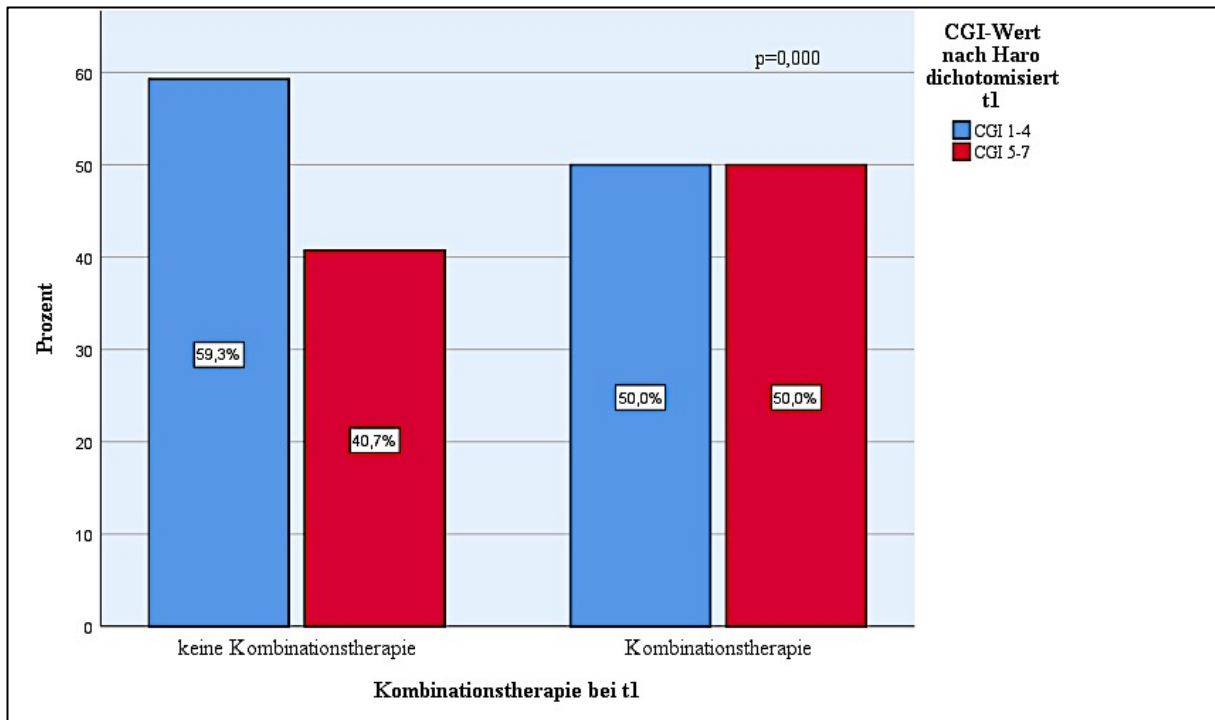


Abbildung 16: Clinical Global Impression (CGI) und neuroleptische Kombinationstherapie zu t1

Bei der Auswertung des PANSS-Summenwertes bei Studienbeginn (t1) zeigte sich im Gesamtstudienkollektiv ein Mittelwert von 68,0 bei einem Minimum von 38 und einem Maximum von 101.

Ähnlich waren die Ergebnisse in der Untergruppe jener Patienten, welche mehrere Neuroleptika bei Studienbeginn erhielten. Hier konnten ein Mittelwert von 69,0 sowie Extremwerte von 38 und 101 festgestellt werden. Auch die PANSS-Summenwerte der monotherapierten Patienten waren mit einem Mittelwert von 65,1 und niedrigstem PANSS-Wert von 40, sowie höchstem von 93, vergleichbar.

Insgesamt betrachtet konnte also kein signifikanter Unterschied in der Psychopathologie bei Studienbeginn, gemessen mittels t-Test, festgestellt werden ( $p = 0,219$ ).

Da die Urteilsfähigkeit für nachfolgende Fragestellungen von Interesse schien, wurde dieser Unterpunkt des PANSS gesondert analysiert. Hier zeigte sich, dass unter Monotherapie ein Durchschnittswert von 3,30, unter Kombinationstherapie ein ähnlicher von 3,07 zu beobachten war. Unter neuroleptischer Kombinationsbehandlung wiesen die Patienten also einen etwas niedrigeren Mangel an Einsicht auf. Dieser Unterschied ist laut t-Test nicht signifikant ( $p = 0,384$ ).

Nachfolgende Tabelle fasst die Ergebnisse zusammen.

Tabelle 17: Psychopathologie (PANSS) und neuroleptische Kombinationstherapie zu t1

	PANSS-Summenwert zu t1			Item G12 (Mangel an Urteilsfähigkeit und Einsicht) Mittelwert
	Mittelwert	Median	Spannweite (Min.–Max.)	
keine Kombinationstherapie zu t1	65,1	64,0	40–93	3,30
Kombinationstherapie zu t1	69,0	69,5	38–101	3,07
gesamt	68,0	68,0	38–101	3,13

In nachfolgender Grafik ist die vergleichbare Gruppenverteilung der PANSS-Summenwerte durch optisch ähnliche Boxplots gut zu erkennen.

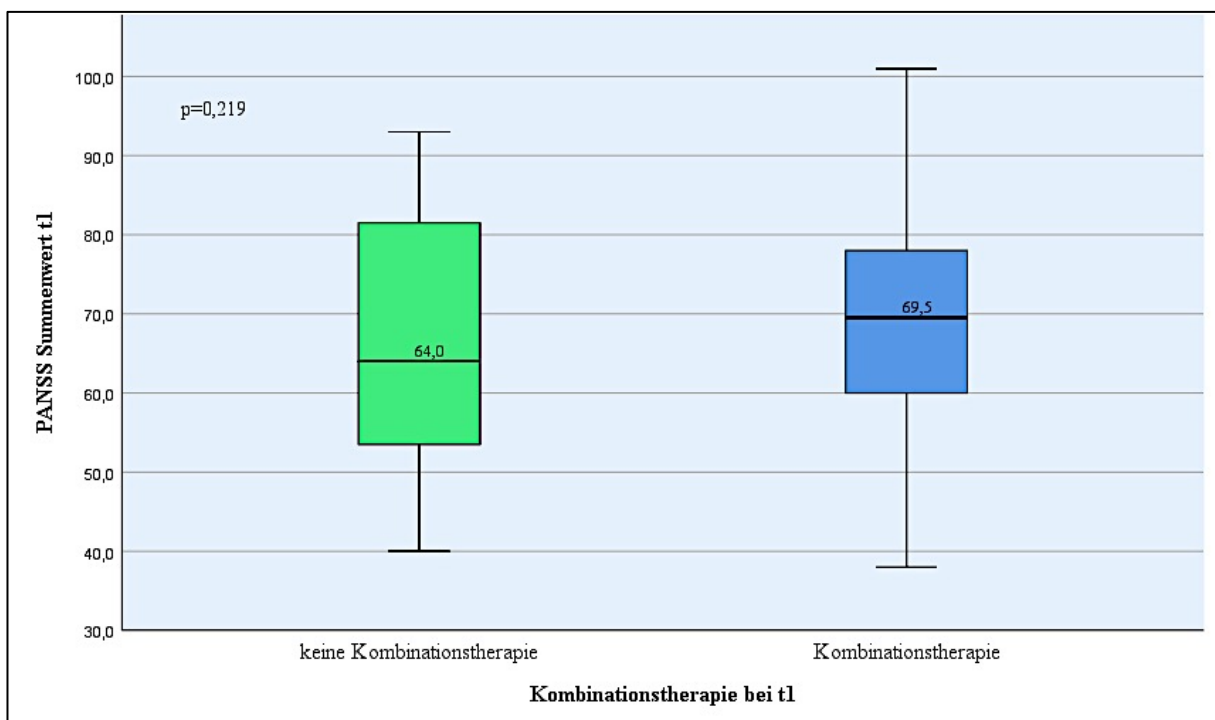


Abbildung 17: Psychopathologie (PANSS) und neuroleptische Kombinationstherapie zu t1, Median

Im Hinblick auf die soziale Kompetenz zu Studienbeginn ergab sich im Gesamtkollektiv ein GAF-Durchschnittswert von 47,9 mit Extremwerten von 26 und 70. In der Gruppe der Kombinationstherapie ließ sich ein Mittelwert von 47,0 sowie ein maximaler Wert von 70 und ein minimaler von 26 beobachten. Ähnlich präsentierte sich der GAF-Wert unter Monotherapie bei Studienbeginn. Hier



reichten die Werte von 33 bis 70 und mittelten sich auf einen Durchschnitt von 50,3. Nach t-Test ist der Unterschied des GAF-Werts in den beiden Gruppen nicht signifikant ( $p = 0,171$ ).

Zur Veranschaulichung dienen folgende Tabelle und Abbildung.

Tabelle 18: Global Assessment of Functioning (GAF) und neuroleptische Kombinationstherapie zu t1

	Global Assessment of Functioning (GAF) zu t1		
	Mittelwert	Median	Spannweite (Min.–Max.)
keine Kombinationstherapie zu t1	50,3	51,0	33–70
Kombinationstherapie zu t1	47,0	48,0	26–70
gesamt	47,9	48,0	26–70

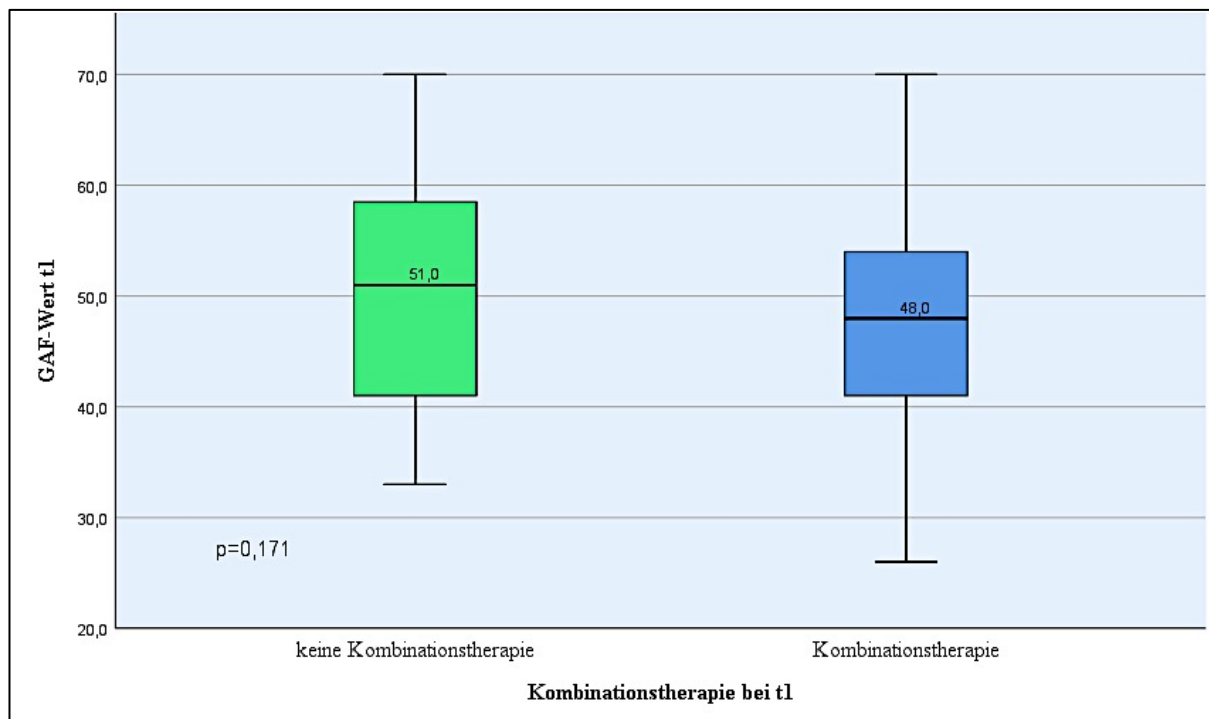


Abbildung 18: Global Assessment of Functioning (GAF) und neuroleptische Kombinationstherapie zu t1, Median

Betrachtet man nun die Compliance mit Hilfe des von J. Bäuml und seinen Kollegen entwickelten Compliance-Ratings, so ist zu erkennen, dass mit 47,4 % (n = 46) annähernd die Hälfte der Patienten eine sehr gute Compliance bezüglich der Medikamenteneinnahme zu Studienbeginn präsentierte. 41,2 % (n = 40) des Gesamtkollektivs wiesen eine gute und nur 11,3 % (n = 11) der Patienten eine mäßige Compliance auf. Kein einziger der Studienteilnehmer legte eine schlechte Compliance an den Tag.

Für die Untergruppe jener Patienten mit Kombinationstherapie ließ sich eine sehr gute Compliance bei 44,3 % (n = 31), eine gute bei 44,3 % (n = 31) und eine mäßige bei 11,4 % (n = 8) feststellen. In der Monotherapiegruppe wiesen 55,6 % (n = 15) der Patienten eine sehr gute, 33,3 % (n = 9) eine gute und 11,1 % (n = 3) nur eine mäßige Compliance auf.

Die Unterschiede im Compliance-Rating zwischen den Gruppen Kombinations- versus Monotherapie sind nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test nach Pearson,  $p = 0,580$ ).

In folgender Tabelle und Abbildung sind die Verteilungen nochmals veranschaulicht.

Tabelle 19: Compliance-Rating und neuroleptische Kombinationstherapie zu t1

	sehr gute Compliance (COMP = 1)	gute Compliance (COMP = 2)	mäßige Compliance (COMP = 3)
keine Kombinationstherapie zu t1 (n = 27)	55,6 % (n = 15)	33,3 % (n = 9)	11,1 % (n = 3)
Kombinationstherapie zu t1 (n = 70)	44,3 % (n = 31)	44,3 % (n = 31)	11,4 % (n = 8)
gesamt (n = 97)	47,4 % (n = 46)	41,2 % (n = 40)	11,3 % (n = 11)

Zur Veranschaulichung wurde auch der Compliance-Wert dichotomisiert in die Gruppen sehr gute und gute bis mäßige Compliance. Die beiden entstehenden Gruppen sind mit 46 zu 51 annähernd groß. Hierbei zeigte sich, dass sich die Anteile an sehr guter und guter bis mäßiger Compliance in den beiden Medikationsgruppen jeweils umdrehten. Das heißt, knapp 56 % der Monotherapierten wies eine sehr gute, 56% der kombiniert Therapierten eine gute bis mäßige Compliance auf. Auch wenn die Tendenz zur besseren Compliance unter Monotherapie hier sichtbarer wird, sind diese Gruppenunterschiede nach Chi-Quadrat-Test als nicht signifikant einzustufen ( $p = 0,413$ ).

Folgende Tabelle und Grafik zeigen diese Werte nochmals auf.

Tabelle 20: Compliance-Rating dichotomisiert und neuroleptische Kombinationstherapie zu t1

	sehr gute Compliance (COMP = 1)	gute und mäßige Compliance (COMP = 2 und COMP = 3)
keine Kombinationstherapie zu t1 (n = 27)	55,6 % (n = 15)	44,4 % (n = 12)
Kombinationstherapie zu t1 (n = 70)	44,3 % (n = 31)	55,7 % (n = 39)
gesamt (n = 97)	47,4 % (n = 46)	52,6 % (n = 51)

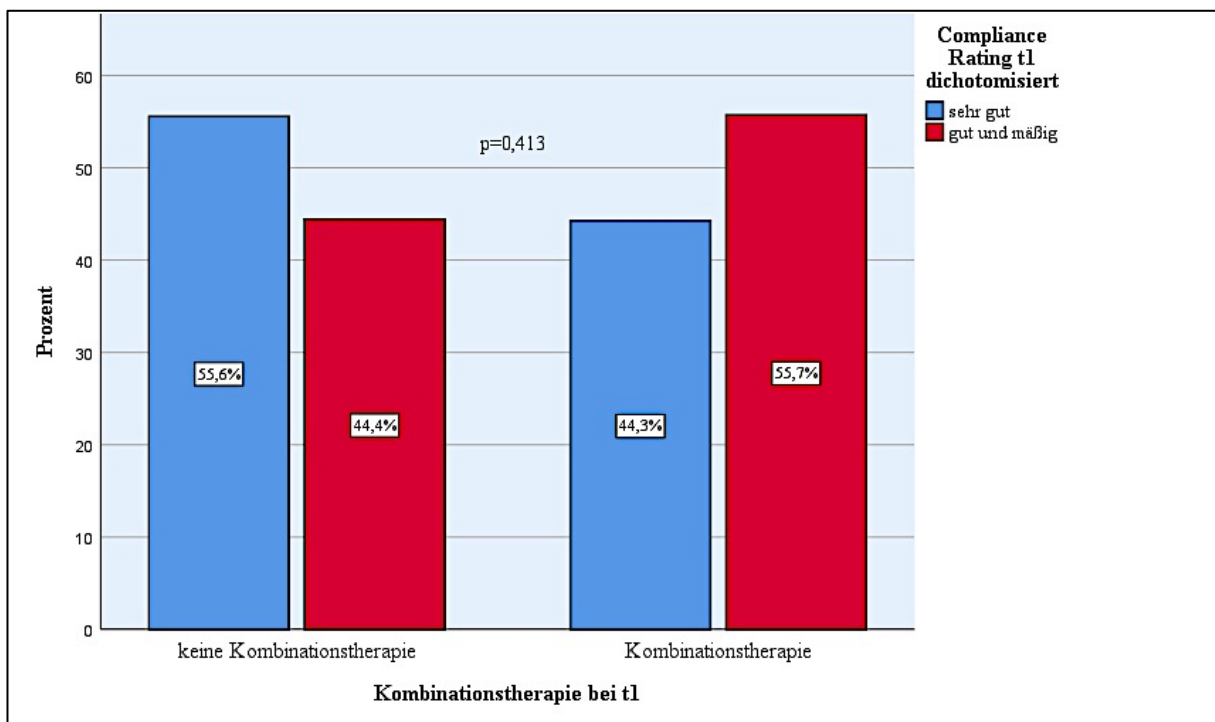


Abbildung 19: Compliance-Rating und neuroleptische Kombinationstherapie zu t1

Um festzustellen, ob eine ähnlich gute Klinik unter Kombinationstherapie nicht mit gesteigerten Nebenwirkungen erkauft wird, wurde mittels der EPS-Skala für extrapyramidale Nebenwirkungen das Vorkommen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu t1 ermittelt. Hierbei zeigte sich, dass der Summenscore der Nebenwirkungen durchschnittlich unter Monotherapie mit einem Mittelwert von 0,32 im Bereich „leicht“ (> 0,3–1,0) sogar etwas höher war als unter Kombinationstherapie mit einem Mittelwert von 0,27, der in die Kategorie „minimal“ (bis 0,3) einzustufen ist. Die entsprechende

Erklärung für die Ermittlung des EPS-Wertes ist auf S. 27 zu finden. Nach Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben ist dieser Gruppenunterschied nicht signifikant ( $p = 0,980$ ).

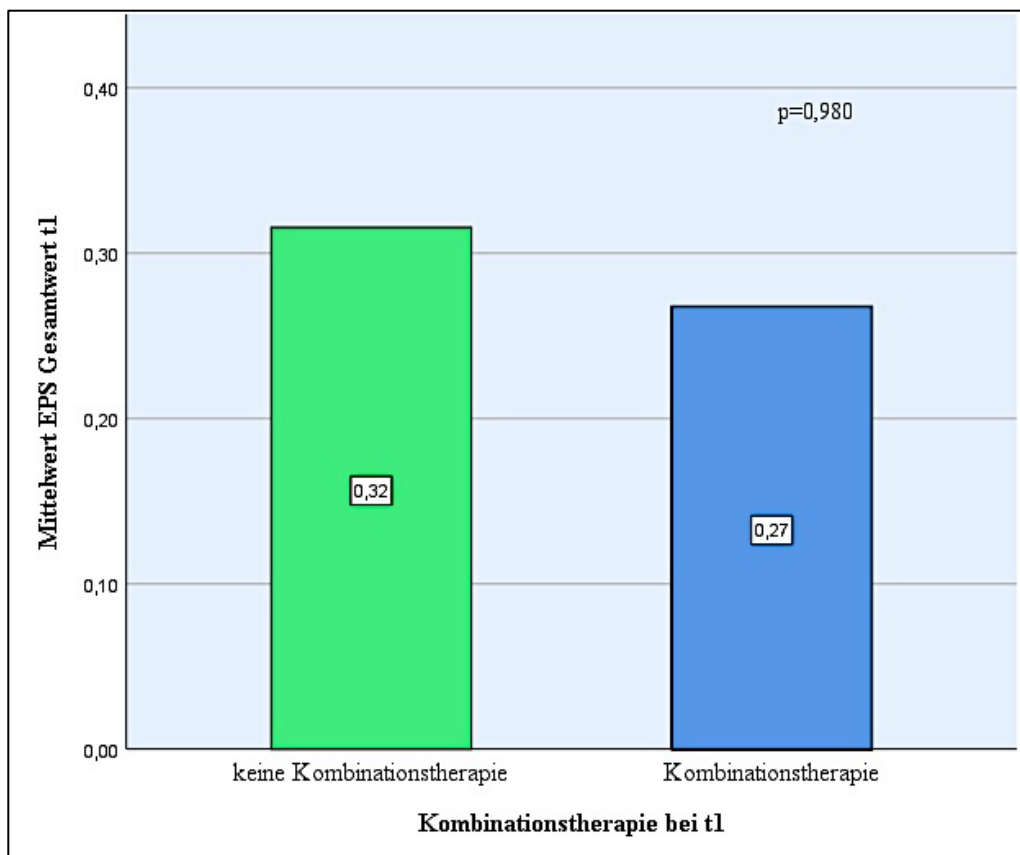


Abbildung 20: Nebenwirkungen (EPS) und neuroleptische Kombinationstherapie zu t1, Mittelwert

## 4.5 Antipsychotische Medikation und klinische Parameter während der Studie:

### 4.5.1 Indexaufenthalt und Zeitraum zwischen Aufnahme und Studieneinschluss

Bei Analyse des Indexaufenthaltes war festzustellen, dass die Patienten durchschnittlich knapp 110 Tage, also zwischen drei und vier Monate stationär behandelt wurden. Betrachtet man die einzelnen Medikationsgruppen, so fiel auf, dass jene Patienten, welche über die gesamte Studiendauer eine Monotherapie erhielten, im Mittel 79,2 Tage lang in der Klinik waren mit Extremwerten des Aufenthaltes von 19-273 Tagen. Diejenigen Studienteilnehmer, welche teilweise mehrere Antipsychotika erhielten, befanden sich durchschnittlich 112,4 Tage in stationärer Behandlung, wobei der kürzeste Aufenthalt 28 und der längste 369 Tage betrug. Schließlich waren jene Patienten, bei denen über die gesamte

Studiendauer eine Kombinationstherapie angeordnet war, im Mittel 118,2 Tage in stationärer Betreuung mit einer Mindestaufenthaltsdauer von 27 Tagen und einem Höchstwert von 334 Tagen. Ferner ist zu erkennen, dass in allen drei Gruppen sehr lange Indexaufenthalte, im Sinne von Ausreißern nach oben, zu beobachten waren.

Die Unterschiede in den oben analysierten Gruppen waren nach Kruskal-Wallis-Test für unabhängige Stichproben signifikant ( $p = 0,013$ ).

Zur Veranschaulichung sei auf untenstehende Tabelle und Abbildung verwiesen.

Tabelle 21: Länge des Indexaufenthaltes und neuroleptische Kombinationstherapie

	Länge des Indexaufenthaltes in Tagen		
	Mittelwert	Median	Spannweite (Min.– Max.)
keine Kombinationstherapie	79,2	63,0	19–273
teilweise Kombinationstherapie	112,4	101,5	28–369
stets Kombinationstherapie	118,2	98,5	27–334
gesamt	109,7	96,0	19–369

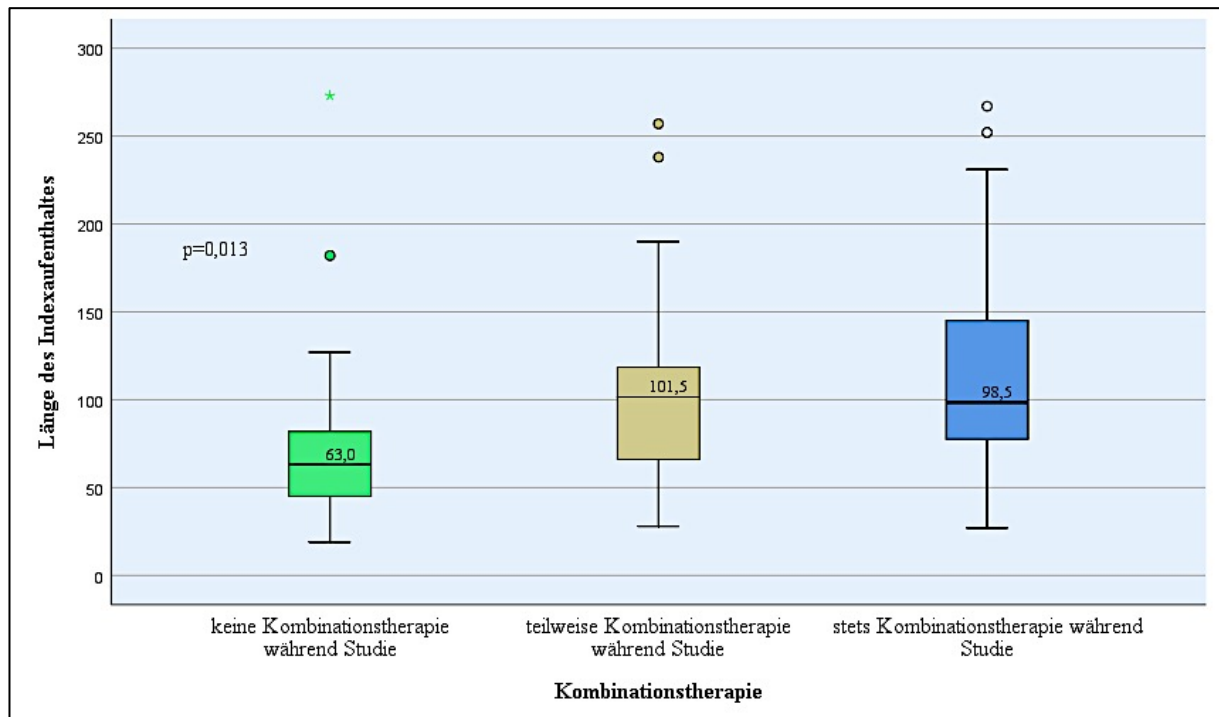


Abbildung 21: Länge des Indexaufenthaltes und neuroleptische Kombinationstherapie, Median

Prüft man die Kombinations- versus Monotherapiegruppen im Hinblick auf die Länge zwischen stationärer Aufnahme und Studieneinschluss, so zeigen sich keine eindeutigen Unterschiede. Vom Gesamtdurchschnitt mit 29,4 Tagen weichen die einzelnen Mittelwerte mit 35,5 Tagen für andauernde Monotherapie, 29,6 Tagen für teilweise Kombinationstherapie und 27,2 Tagen für andauernde Polypharmazie während der Studie nur leicht ab. Auch wenn hier ein Trend erkennbar ist, dass eine Kombinationstherapie mit kürzerer Zeit zwischen stationärer Aufnahme und Studieneinschluss einhergeht, sind die Gruppenunterschiede nach Kruskal-Wallis Test für unabhängige Stichproben nicht signifikant ( $p=0,847$ ). Wie schon bei Betrachtung des Indexaufenthaltes fällt außerdem auf, dass in allen drei Gruppen Ausreißer mit sehr großem Zeitraum bis zum Einschluss in die Studie vorkommen.

Tabelle 22: Zeitspanne von stationärer Aufnahme bis Studieneinschluss und neuroleptische Kombinationstherapie

	Zeitspanne von stationärer Aufnahme bis Studieneinschluss in Tagen		
	Mittelwert	Median	Spannweite (Min.–Max.)
keine Kombinationstherapie	35,5	24,0	2–190
teilweise Kombinationstherapie	29,6	20,0	2–122
stets Kombinationstherapie	27,2	17,5	0–180
gesamt	29,4	19,0	0–190

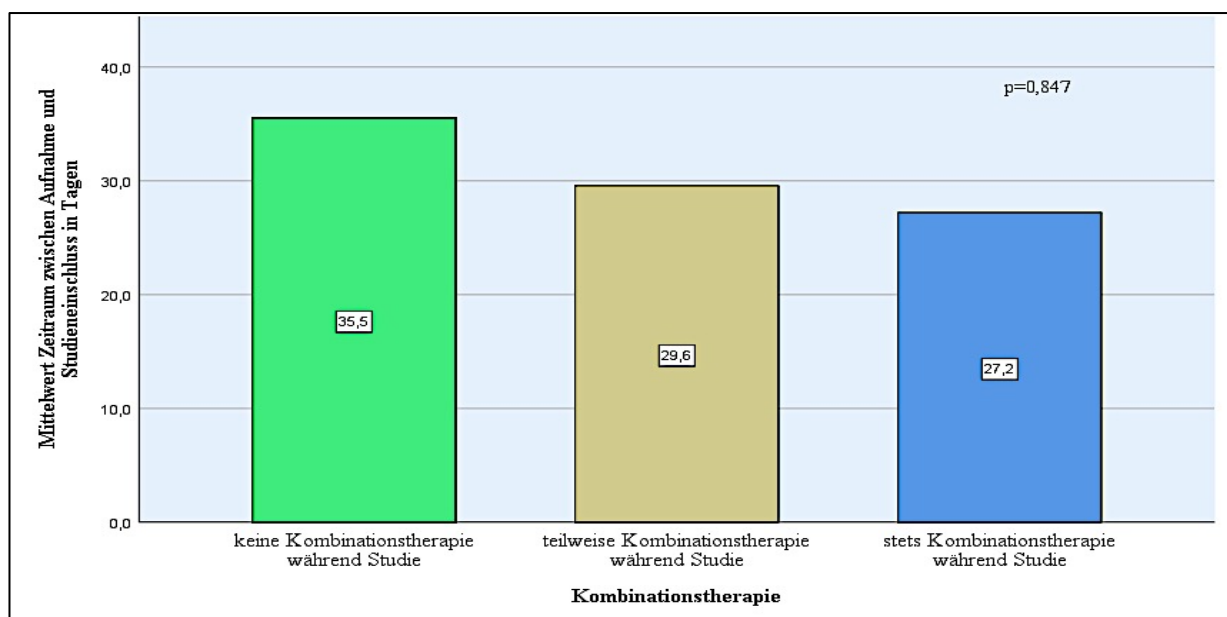


Abbildung 22: Zeitspanne von stationärer Aufnahme bis Studieneinschluss und neuroleptische Kombinationstherapie, Mittelwert

#### 4.5.2 Suizidalität, Weglaufgefährdung und Rückverlegungen auf die geschützte Station

Von den 79 Patienten, deren Krankenakten komplett ausgewertet werden konnten, wiesen 45,6 % (n = 36) mindestens eine Woche lang während der Studie latente Suizidalität auf. Von diesen 36 Patienten waren 22 andauernd, 8 teilweise und 6 Patienten zu keiner Zeit kombiniert therapiert. Dies ergibt Anteile von Suizidalität in den Untergruppen von 51,2 % für die andauernde und 36,4 % für die teilweise Polypharmazie sowie 42,9 % für die Monotherapie. Diese Gruppenunterschiede sind nach Chi-Quadrat-Test nach Pearson als nicht signifikant einzustufen ( $p = 0,513$ ).

Differenziert man die Suizidalität nun noch qualitativ, unterteilt in die Ausprägungen latente, manifeste und akute Suizidalität, so zeigt sich, dass sowohl manifeste (n = 7) als auch akute Suizidalität (n = 2) lediglich bei andauernder Kombinationstherapie anzutreffen waren. Untenstehende Tabelle fasst obige Ergebnisse zusammen.

Tabelle 23: Suizidalität während der Studie und neuroleptische Kombinationstherapie

	Anzahl an Patienten mit mindestens einer Woche Suizidalität	
	mindestens latent	davon manifest oder akut
keine Kombinationstherapie (n = 14)	43 % (n = 6)	---
teilweise Kombinationstherapie (n = 22)	36 % (n = 8)	---
stets Kombinationstherapie (n = 43)	51 % (n = 22)	20,9 % (n = 9)
gesamt (n = 79)	46 % (n = 36)	11,4 % (n = 9)

Um die Ausprägung der Suizidalität nicht nur qualitativ, sondern auch quantitativ auszuwerten, wurde die Anzahl der Wochen, in denen die Suizidalität auftrat, erfasst. Hier zeigte sich, von allen 79 betrachteten Patienten ausgehend, dass unter Monotherapie durchschnittlich in 1,43 Wochen, bei teilweiser Kombinationstherapie in 1,50 und bei dauerhafter Kombinationstherapie in 2,63 Wochen Suizidalität festzustellen war. Dabei betrug der Mittelwert der Dauer an Suizidalität im Gesamtkollektiv 2,10 Wochen.

Nach Kruskal-Wallis-Test unabhängiger Stichproben ist dieses Ergebnis nicht signifikant ( $p = 0,307$ ). Untenstehende Abbildung veranschaulicht allerdings den Trend.

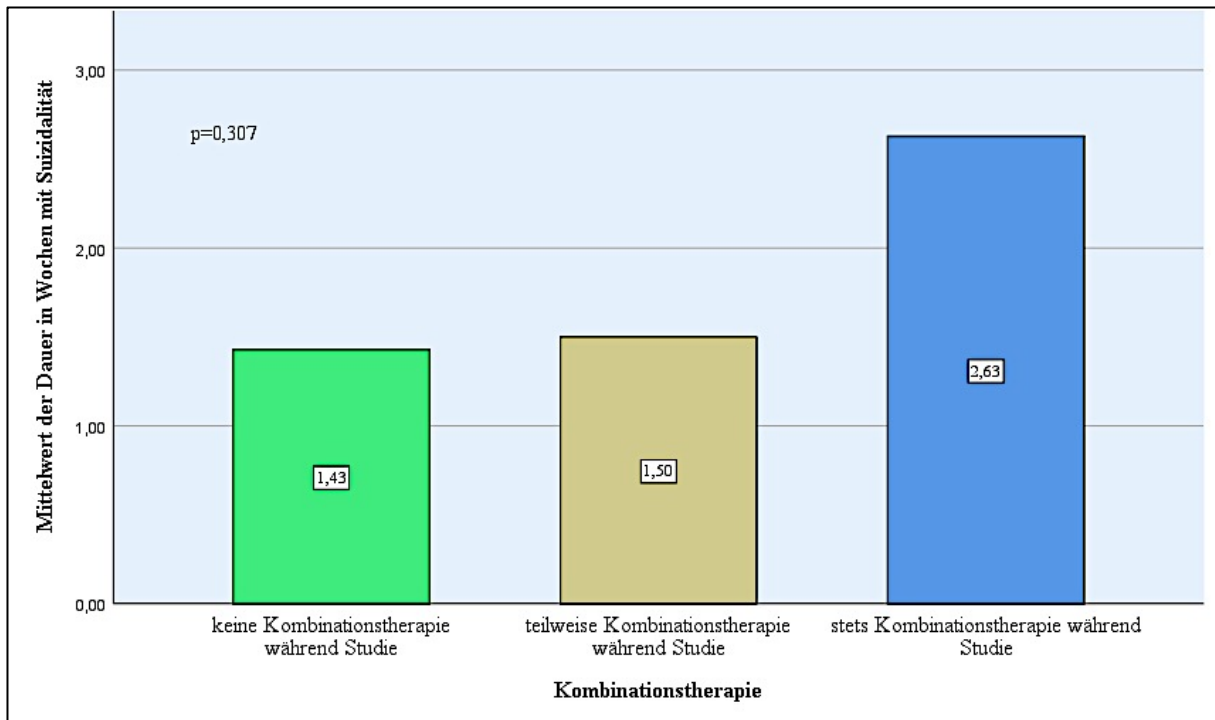


Abbildung 23: Dauer der Suizidalität während der Studie und neuroleptische Kombinationstherapie, Mittelwert

Insgesamt in 11 der 79 Krankenakten war in mindestens einer Woche Weglaufgefährdung vermerkt. Das entspricht einem Anteil von 13,9%. Im Mittel dauerte die Weglaufgefährdung bei diesen 11 Studienteilnehmern 3,45 Wochen an. 9 von den 11 weglaufgefährdeten Patienten erhielten über die gesamte Studiendauer mehrere Antipsychotika, 2 nur teilweise und 1 Patient war andauernd monotherapiert.

Tabelle 24: Weglaufgefährdung während der Studie und neuroleptische Kombinationstherapie

	Patienten mit Weglaufgefährdung		Patienten ohne Weglaufgefährdung		gesamt
keine Kombinationstherapie	7 %	(n = 1)	93 %	(n = 13)	100 % (n = 14)
teilweise Kombinationstherapie	9 %	(n = 2)	91 %	(n = 20)	100 % (n = 22)
stets Kombinationstherapie	17 %	(n = 8)	83 %	(n = 35)	100 % (n = 43)
gesamt	14 %	(n = 11)	86 %	(n = 68)	100 % (n = 79)



Das Vorkommen von Weglaufgefährdung ist in den unterschiedlichen Gruppen nach Chi-Quadrat-Test nach Pearson nicht signifikant unterschiedlich ( $p = 0,416$ ).

Betrachtet man das Gesamtkollektiv im Hinblick auf die Dauer der Weglaufgefährdung, getrennt nach den Medikationsgruppen, so zeigt sich für monotherapierte und teilweise kombiniert therapierte eine durchschnittliche Dauer mit Weglaufgefährdung von 0,14 Wochen. Für andauernde Polypharmazie beträgt der Mittelwert 0,77 Wochen. Für das Gesamtkollektiv errechnet sich daraus ein Wert von 0,48 Wochen mit Weglaufgefährdung.

Die Gruppenunterschiede in der Dauer der Weglaufgefährdung waren nach Kruskal-Wallis-Test unabhängiger Stichproben nicht signifikant ( $p = 0,352$ ).

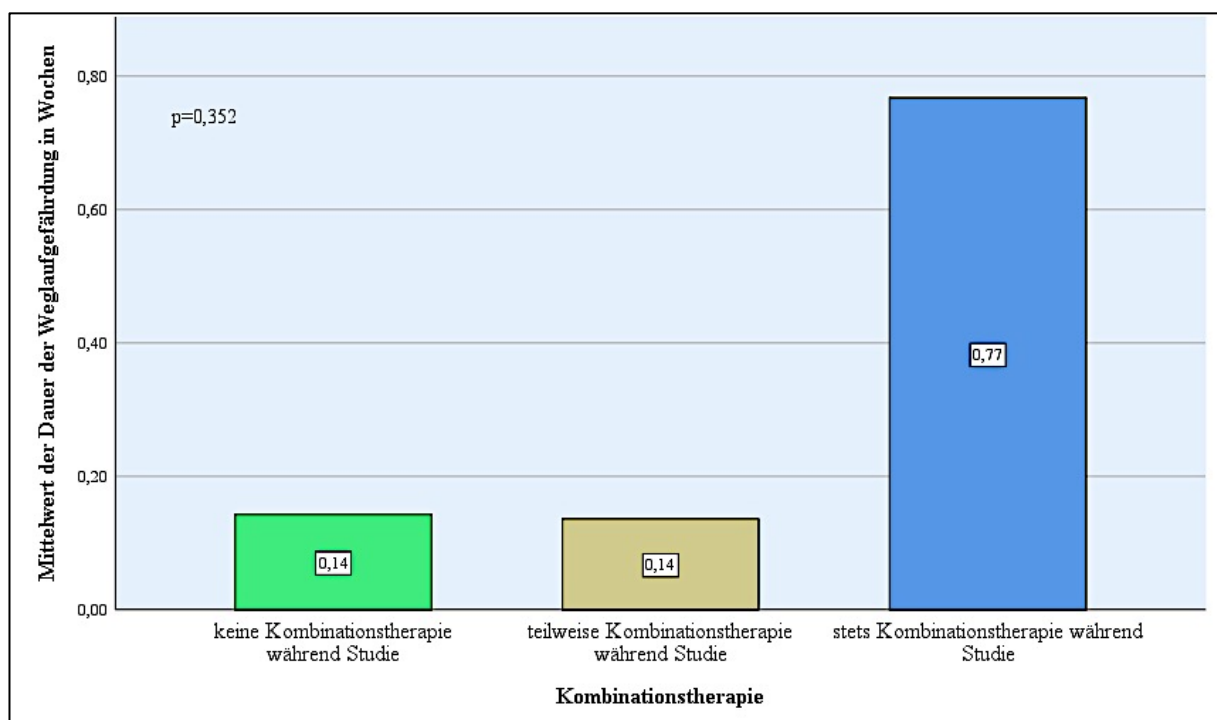


Abbildung 24: Weglaufgefährdung während der Studie und neuroleptische Kombinationstherapie, Mittelwert

Kleiner noch als die Anzahl der Weglaufgefährdeten war diejenige der stationären Rückverlegungen. Lediglich 7 Patienten mussten während der Studie zurück in eine geschützte Station verlegt werden. Von ihnen war je ein Patient unter Mono- und teilweiser Kombinationstherapie. Die restlichen 5 Patienten waren andauernd kombiniert therapiert.

Bei dieser geringen Anzahl ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede nach Chi-Quadrat-Test nach Pearson ( $p = 0,617$ ).

Tabelle 25: Rückverlegungen auf die geschützte Station während der Studie und neuroleptische Kombinationstherapie

	keine Rück- verlegung auf geschützte Station	Rückverlegung auf geschützte Station	gesamt
keine Kombinationstherapie	93 % (n = 13)	7 % (n = 1)	100 % (n = 14)
teilweise Kombinationstherapie	95 % (n = 21)	5 % (n = 1)	100 % (n = 22)
stets Kombinationstherapie	88 % (n = 38)	12 % (n = 5)	100 % (n = 43)
gesamt	91 % (n = 72)	9 % (n = 7)	100 % (n = 79)

#### 4.5.3 Somatische Faktoren: Blutdruck, Puls und Gewichtsveränderung

Um die somatischen Auswirkungen einer Neuroleptikatherapie zu evaluieren, wurden Blutdruck, Puls und Gewichtszunahme getrennt nach den Gruppen Monotherapie sowie teilweise und andauernde Kombinationstherapie untersucht. All diese Variablen konnten laut Kolmogorov-Smirnov-Test als normalverteilt betrachtet werden.

Hierbei wies das Gesamtkollektiv im Durchschnitt einen systolischen Blutdruck von 117,2 mmHg sowie einen diastolischen von 73,6 mmHg bei einer Herzfrequenz von 90,0/min auf. Und im Mittel wogen die Patienten am Studienende 3,3 kg mehr als zu Studienbeginn.

In der Monotherapiegruppe betrug der durchschnittliche Blutdruck 115,4/72,7 mmHg bei einem Puls von 87,7/min und einer Gewichtszunahme von 3,36 kg. Als ganz ähnlich erwiesen sich die Werte der teilweise kombiniert Therapierten. Hier betrug der Blutdruck im Mittel 115,5/72,2 mmHg, der Puls 90,6/min und die Gewichtszunahme 2,76 kg. Bei andauernder Kombinationstherapie schließlich mittelte sich der Blutdruck auf 118,5/74,5 mmHg, der Puls auf 90,3 /min und 3,52 kg nahmen die Patienten durchschnittlich zu. Für alle diese somatischen Faktoren waren die Gruppenanalysen laut einfaktorieller ANOVA nicht signifikant ( $p = 0,380$ ;  $p = 0,287$ ;  $p = 0,698$ ;  $p = 0,793$ ). Die folgende Tabelle fasst die Zahlen zusammen.

Tabelle 26: Mittelwerte der Blutdrücke, Gewichtszunahme während der Studie (t1–t3) und neuroleptische Kombinationstherapie

	durchschnittlicher systolischer Blutdruck	durchschnittlicher diastolischer Blutdruck	durchschnittliche Herzfrequenz	durchschnittliche Gewichtsveränderung
keine Kombinationstherapie (n = 17)	115,4 mmHg (n = 11)	72,7 mmHg (n = 11)	87,7/min (n = 11)	+3,36 kg (n = 9)
teilweise Kombinationstherapie (n = 28)	115,5 mmHg (n = 21)	72,2 mmHg (n = 21)	90,6/min (n = 21)	+2,76 kg (n = 16)
stets Kombinationstherapie (n = 52)	118,5 mmHg (n = 42)	74,5 mmHg (n = 42)	90,3/min (n = 42)	+3,52 kg (n = 35)
gesamt (n = 97)	117,2 mmHg (n = 74)	73,6 mmHg (n = 74)	90,0/min (n = 74)	+3,30 kg (n = 60)
Signifikanz für Gruppenunterschiede (Einfaktorielle ANOVA)	p = 0,380	p = 0,287	p = 0,698	p = 0,793

Betrachtet man die durchschnittlichen systolischen Blutdruckwerte detaillierter nach ihrer Ausprägung und Verteilung in den einzelnen Gruppen, so fällt auf, dass mit 64,9 % der überwiegende Teil der Probanden mit unter 120 mmHg optimale Blutdruckwerte während der Studie präsentierte. Etwa ein Viertel (25,7 %) zeigte mit 120–129 mmHg normale Werte, bei 8,1% wurden hochnormale Blutdruckwerte mit 130–139 mmHg festgestellt. Nur ein einzelner Teilnehmer zeigte einen durchschnittlichen systolischen Blutdruckwert im hypertensiven Bereich. Mit 140,3 mmHg lag dieser allerdings nur minimal über dem Grenzwert zur Hypertonie.

In der monotherapierten Gruppe war bei gut der Hälfte (54,5 %) ein optimaler, bei 36,4 % ein normaler und bei 9,1 % der Patienten ein hochnormaler Blutdruck ermittelt worden. Jeweils zwei Drittel der teilweise und stets kombiniert therapierten Patienten präsentierten optimale, 28,6 % der teilweise und 21,4 % der andauernd kombiniert Behandelten zeigten normale und 4,8 % bzw. 9,5 % der Teilnehmer in der teilweisen bzw. andauernden Kombinationsgruppe hochnormale Blutdruckwerte. Der einzige Patient mit minimal hypertensivem Durchschnittswert war in der Kombinationsgruppe zu finden.

Nachfolgende Tabelle führt die Zahlen nochmals auf.

Tabelle 27: Einteilung der systolischen Blutdruckwerte und neuroleptische Kombinationstherapie

	Kategorisierung der systolischen Blutdruckwerte mit Angabe der Blutdruckwerte in mmHg				
	optimal (< 120)	normal (120–129)	hochnormal (130–139)	erhöht (> 140)	gesamt
keine Kombinationstherapie	54,5 % (n = 6)	36,4 % (n = 4)	9,1 % (n = 1)	0 % (n = 0)	100 % (n = 11)
teilweise Kombinationstherapie	66,7 % (n = 14)	28,6 % (n = 6)	4,8 % (n = 1)	0 % (n = 0)	100 % (n = 21)
stets Kombinationstherapie	66,7 % (n = 28)	21,4 % (n = 9)	9,5 % (n = 4)	2,4 % (n = 1)	100 % (n = 42)
gesamt	64,9 % (n = 48)	25,7 % (n = 19)	8,1 % (n = 6)	1,4 % (n = 1)	100 % (n = 74)

Um den Zusammenhang zwischen oben genannten somatischen Faktoren und antipsychotischer Therapie genauer zu evaluieren, wurde untersucht, ob eine Änderung dieser Variablen mit steigender Zahl an CPZ-Einheiten zu beobachten sei. Hier zeigten sich leichte Korrelationen für den systolischen ( $r = 0,241$ ;  $r^2 = 0,058$ ,  $p = 0,039$ ) sowie den diastolischen Blutdruck ( $r = 0,150$ ;  $r^2 = 0,023$ ;  $p = 0,202$ ). Auch die Herzfrequenz stieg mit den CPZ-Äquivalenten an ( $r = 0,226$ ;  $r^2 = 0,051$ ;  $p = 0,053$ ). Bezüglich des Gewichts war allerdings keine Korrelation mit der Höhe der antipsychotischen Dosierung festzustellen ( $r = 0,007$ ;  $r^2 = 0,000$ ;  $p = 0,955$ ).

Die Streudiagramme der folgenden Seiten veranschaulichen die beschriebenen Zusammenhänge.

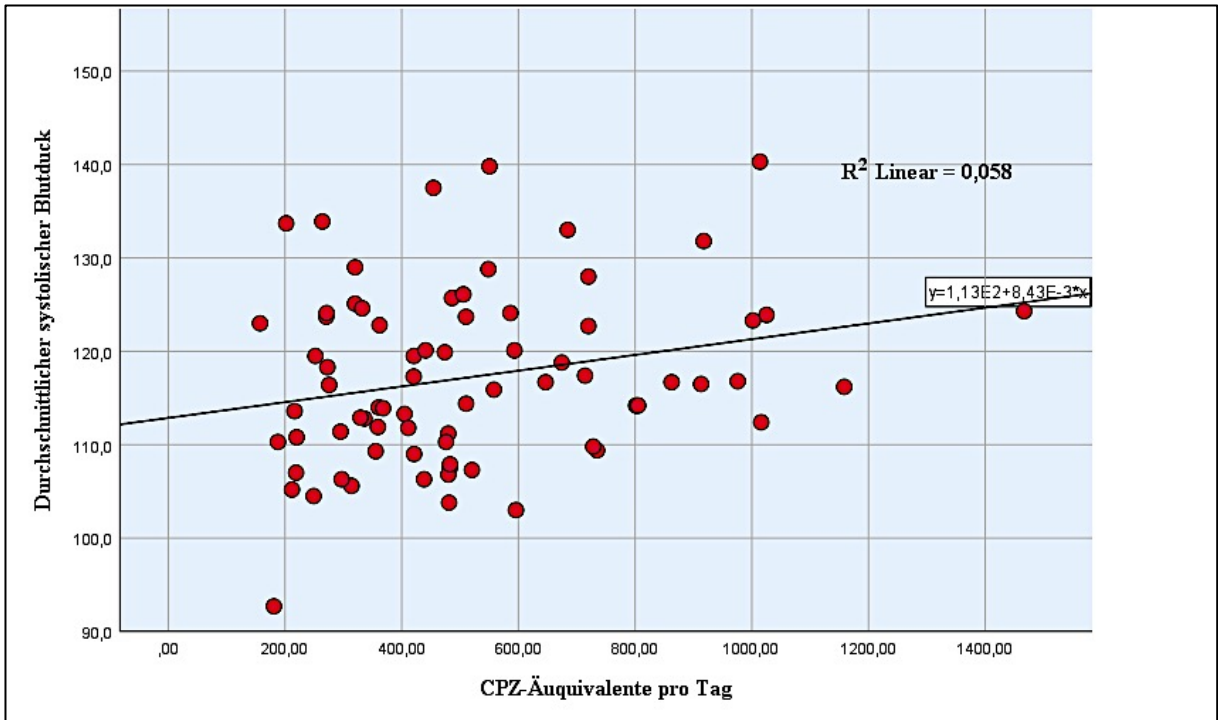


Abbildung 25: Streudiagramm der systolischen Blutdruckwerte und CPZ-Einheiten

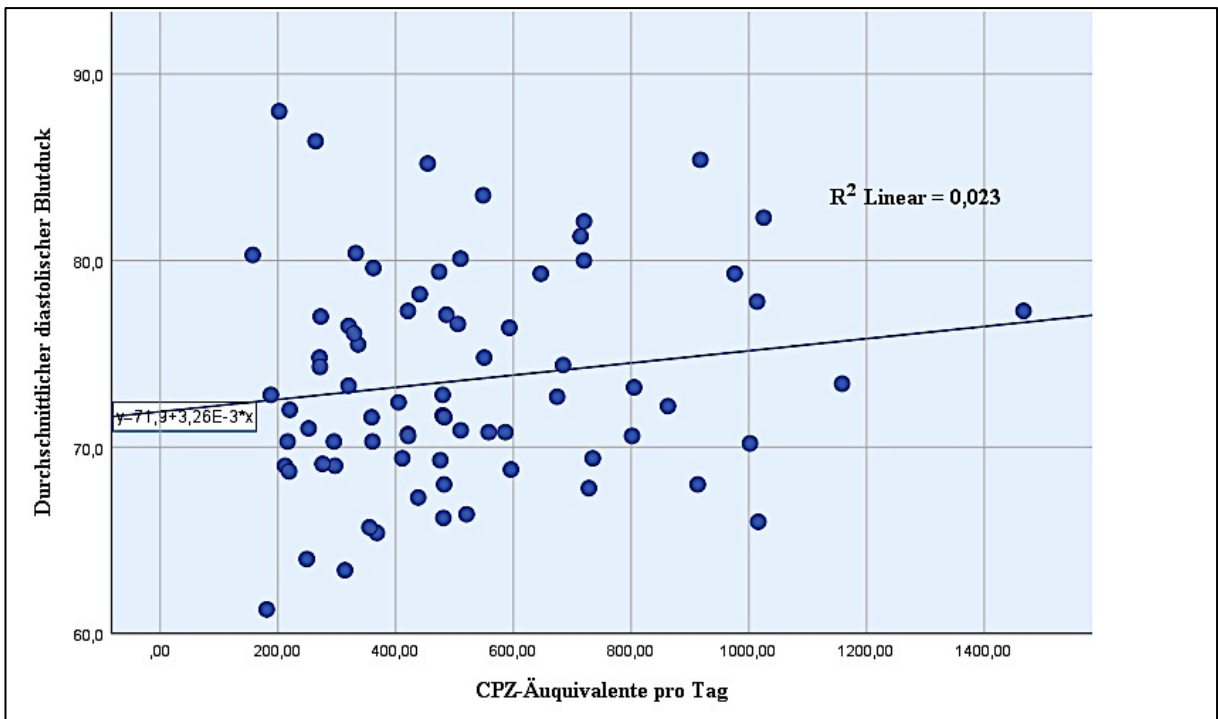


Abbildung 26: Streudiagramm der diastolischen Blutdruckwerte und CPZ-Einheiten

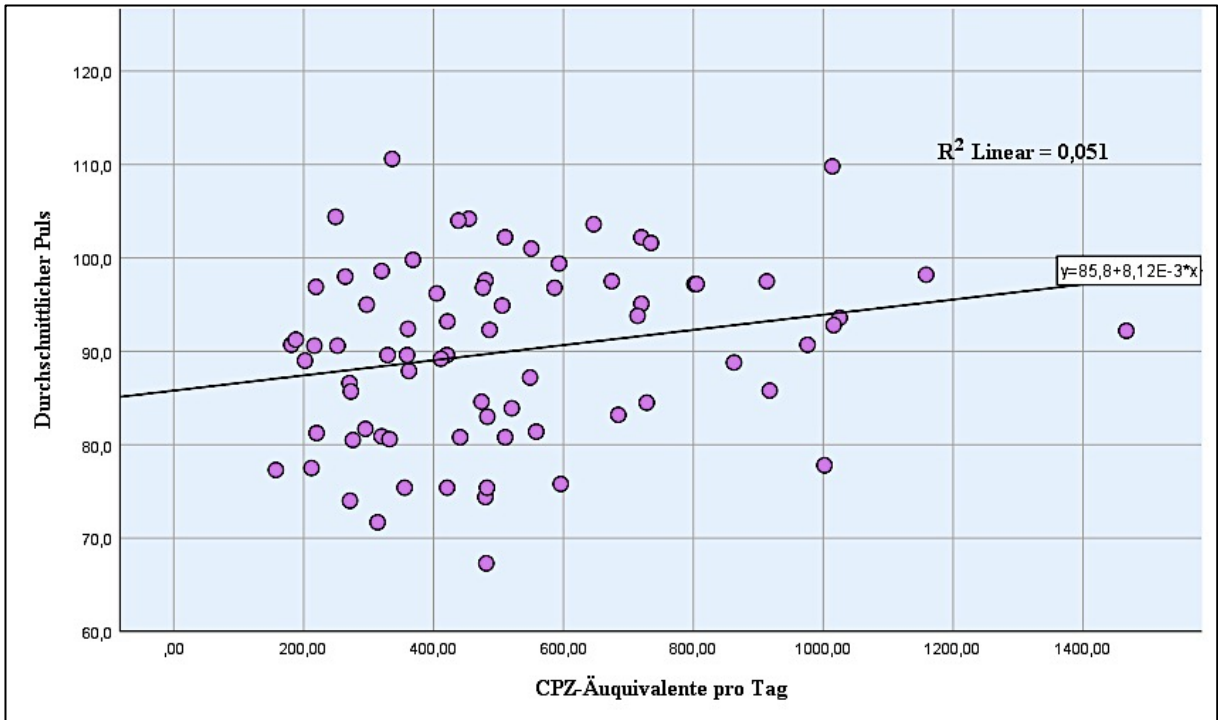


Abbildung 27: Streudiagramm der Pulswerte und CPZ-Einheiten

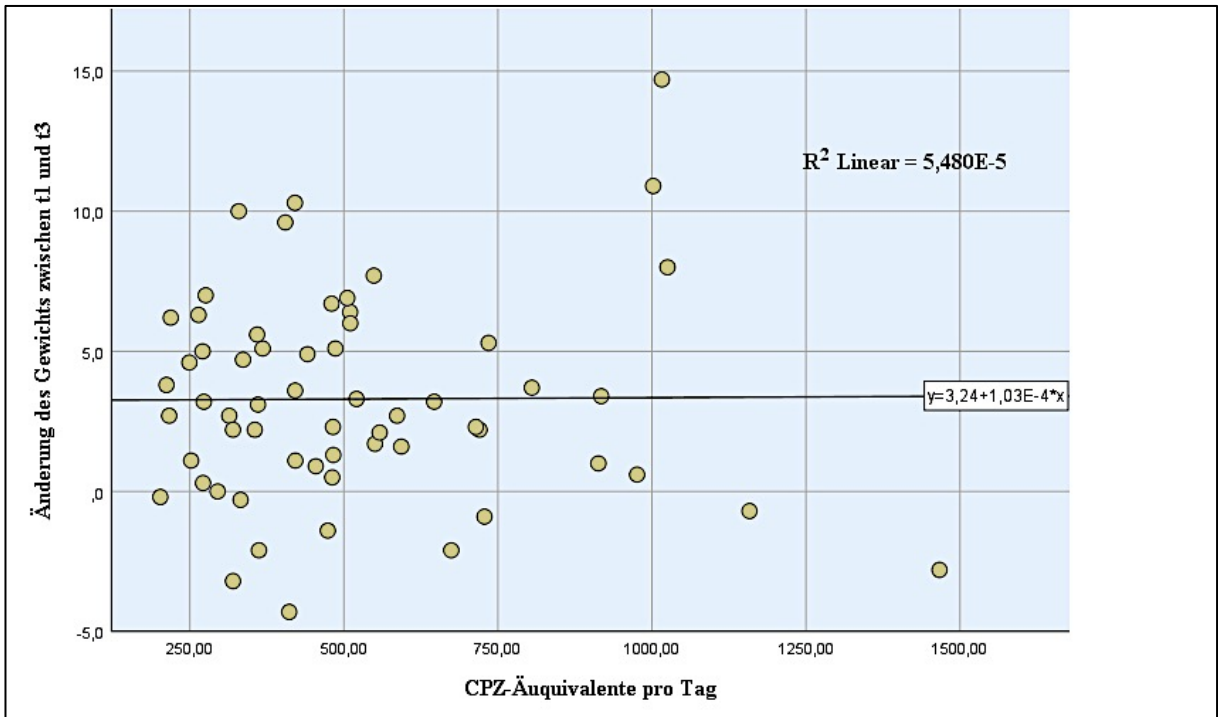


Abbildung 28: Streudiagramm der Gewichtsveränderung und CPZ-Einheiten

#### 4.5.4 Zusätzliche Medikation: Antidepressiva, Moodstabilizer, Sedativa und Anzahl weiterer Medikamente

Im Rahmen der Medikamentenanalyse wurden auch die Moodstabilizer, Antidepressiva und Sedativa detailliert erfasst. Betrachtet man deren Verordnung lediglich dahingehend, ob ein Patient im Laufe der Studie (t1–t3) eines der Präparate aus obenstehenden Gruppen benötigte, so erhält man folgende Aufteilung: 50,6 % (n = 40) der Patienten erhielten Moodstabilizer, bei 59,5 % (n = 47) waren Antidepressiva und bei 48,1 % (n = 38) Sedativa für mindestens eine Studienwoche angesetzt. Dabei benötigten die Patienten unter Monotherapie in 50,0 % der Fälle (n = 7) einen Moodstabilizer, in 64,3 % (n = 9) ein Antidepressivum und in 42,9 % (n = 6) ein Sedativum. Teilweise kombiniert therapierte Patienten hatten in 45,5 % (n = 10) Bedarf an Moodstabilizern und nahmen in 68,3 % (n = 15) Antidepressiva sowie in 50 % der Fälle (n = 11) Sedativa ein. Von denjenigen, welche während der Studie andauernd mit mehreren Antipsychotika therapiert wurden, nahmen 53,5 % (n = 23) einen Moodstabilizer und der gleiche Anteil ein Antidepressivum ein, 48,8 % (n = 21) erhielten Sedativa.

Die Unterschiede in den Gruppen sind laut Chi-Quadrat-Test für keine der Medikamentengruppen signifikant (Moodstabilizer:  $p = 0,828$ ; Antidepressiva:  $p = 0,480$ ; Sedativa:  $p = 0,907$ ).

Folgende Tabelle gibt die oben beschriebenen Anteile zusammengefasst wieder.

Tabelle 28: Moodstabilizer, Antidepressiva und Sedativa neben der neuroleptischen Medikation

	Moodstabilizer	Antidepressiva	Sedativa
keine Kombinationstherapie (n = 14)	50,0 % (n = 7)	64,3 % (n = 9)	42,9 % (n = 6)
teilweise Kombinationstherapie (n = 22)	45,5 % (n = 10)	68,2 % (n = 15)	50,0 % (n = 11)
stets Kombinationstherapie (n = 43)	53,5 % (n = 23)	53,5 % (n = 23)	48,8 % (n = 21)
gesamt (n = 79)	50,6 % (n = 40)	59,5 % (n = 47)	48,1 % (n = 38)

Berücksichtigt man allerdings zusätzlich die Dosierung, eingeteilt in niedrige sowie mittlere und hohe Dosierung, sowie die Dauer der Verordnung, so ergeben sich andere Verteilungen auf die Gruppen.

Im Falle der Moodstabilizer zeigte sich so, dass das Studienkollektiv insgesamt für durchschnittlich 1,9 Wochen Moodstabilizer in niedriger und 3,1 Wochen in mittlerer bis hoher Dosierung einnahm. Patienten unter Monotherapie kamen im Mittel auf 1,1 Wochen mit niedriger und 3,7 Wochen mit mittlerer bis hoher Dosierung. Bei zeitweiser Verordnung von mehreren Antipsychotika war eine

durchschnittliche Einnahmedauer von 2,2 Wochen in niedriger und 2,5 Wochen in höherer Dosis festzustellen. Unter andauernder Verordnung einer Kombinationstherapie ergaben sich schließlich durchschnittlich 2,0 Wochen mit geringer und 3,1 Wochen mit höherer Dosis an Moodstabilizern. Eine Signifikanz der Gruppenunterschiede ist nach Kruskal-Wallis-Test sowohl für niedrige, als auch für mittlere bis hohe Dosis an Moodstabilizern nicht gegeben ( $p = 0,469$ ;  $p = 0,828$ ).

Untenstehende Abbildung visualisiert diese Aufteilung.

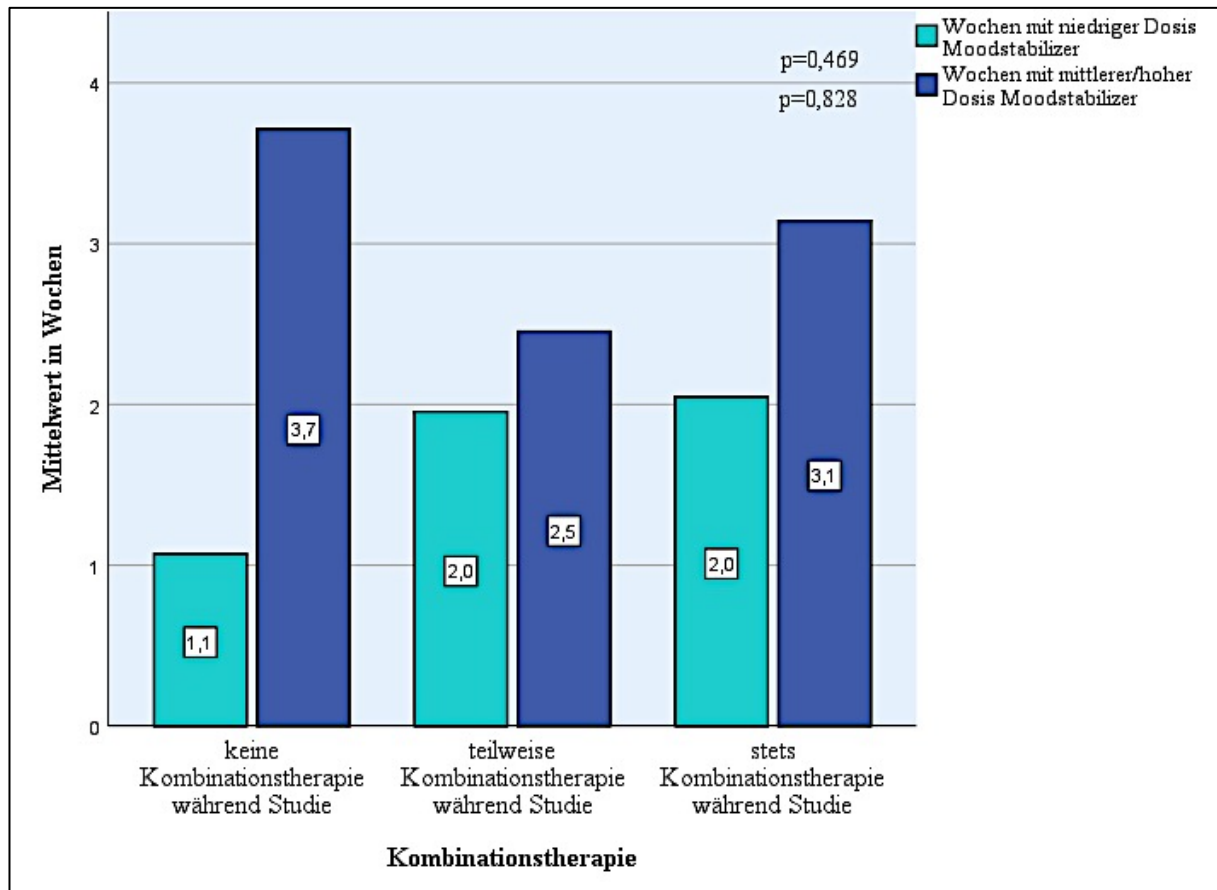


Abbildung 29: Dauer und Dosierung von Moodstabilizern neben der neuroleptischen Medikation, Mittelwert

Bezüglich der Augmentation mit Antidepressiva waren Gesamtanteile von durchschnittlich 1,6 Wochen niedrig dosierter und 3,2 Wochen mittel bis hoch dosierter antidepressiver Therapie zu ermitteln. Dabei wurde unter Monotherapie die Verordnung von Antidepressiva in 1,9 Wochen in niedriger und 3,9 Wochen in höherer Dosierung notwendig. Im Mittel erhielten teilweise kombiniert therapierte Studienteilnehmer 1,5 Wochen niedrig dosierte und 3,2 Wochen lang mittel bis hoch dosierte Antidepressiva. Bei Kombinationstherapie schließlich zeigten sich durchschnittliche Therapiedauern von 1,6 und 2,9 Wochen für niedrige bzw. mittlere bis hohe Dosierung.



Auch hier hielten die Gruppenunterschiede bezüglich Signifikanz dem Kruskal-Wallis-Test nicht stand ( $p = 0,840$ ;  $p = 0,787$ ).

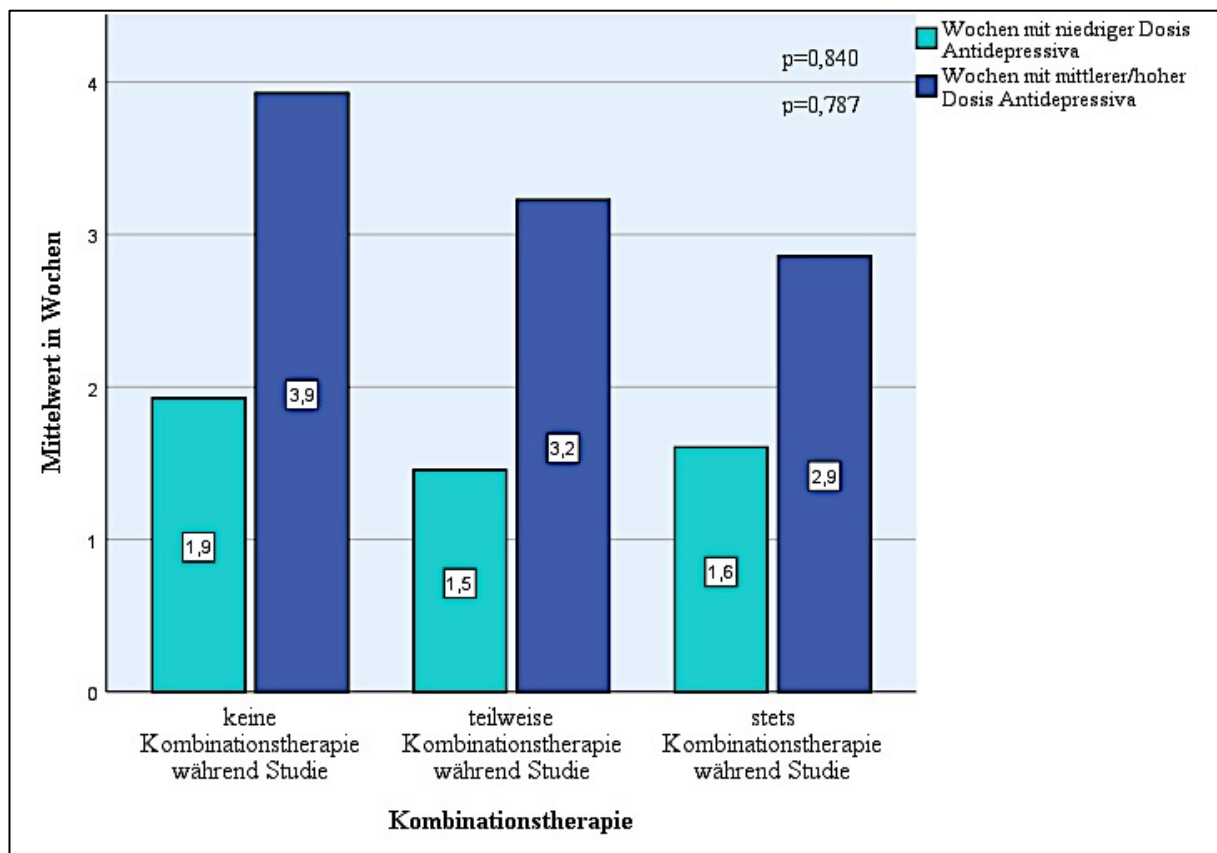


Abbildung 30: Dauer und Dosierung von Antidepressiva neben der neuroleptischen Medikation, Mittelwert

Betrachtet man schließlich die Verordnung von Sedativa, so war zu erkennen, dass lediglich in durchschnittlich 0,7 Wochen eine hoch dosierte Sedierung erforderlich war. 2,7 Wochen lang hingegen erhielten die Patienten im Mittel eine niedrige Dosis an Benzodiazepinen und anderen Beruhigungsmitteln.

Für Monotherapie war hierbei zu analysieren, dass durchschnittlich in nur 0,1 Wochen mittel- bis hochdosierte und in 2,3 Wochen niedrigdosierte Sedativa zum Einsatz kamen. Wurden Patienten teilweise mit mehreren Antipsychotika therapiert, zeigte sich in 3,0 Wochen ein zusätzlicher Bedarf an Sedativa in niedriger und in 0,7 Wochen in hoher Dosis. Eine Augmentation mit Sedativa war für andauernd kombiniert therapierte Patienten in 2,7 Wochen niedrig- und 0,9 Wochen hochdosiert notwendig.

Erneut waren per Kruskal-Wallis-Test keine signifikanten Gruppenunterschiede festzustellen ( $p = 0,853$ ;  $p = 0,221$ ).

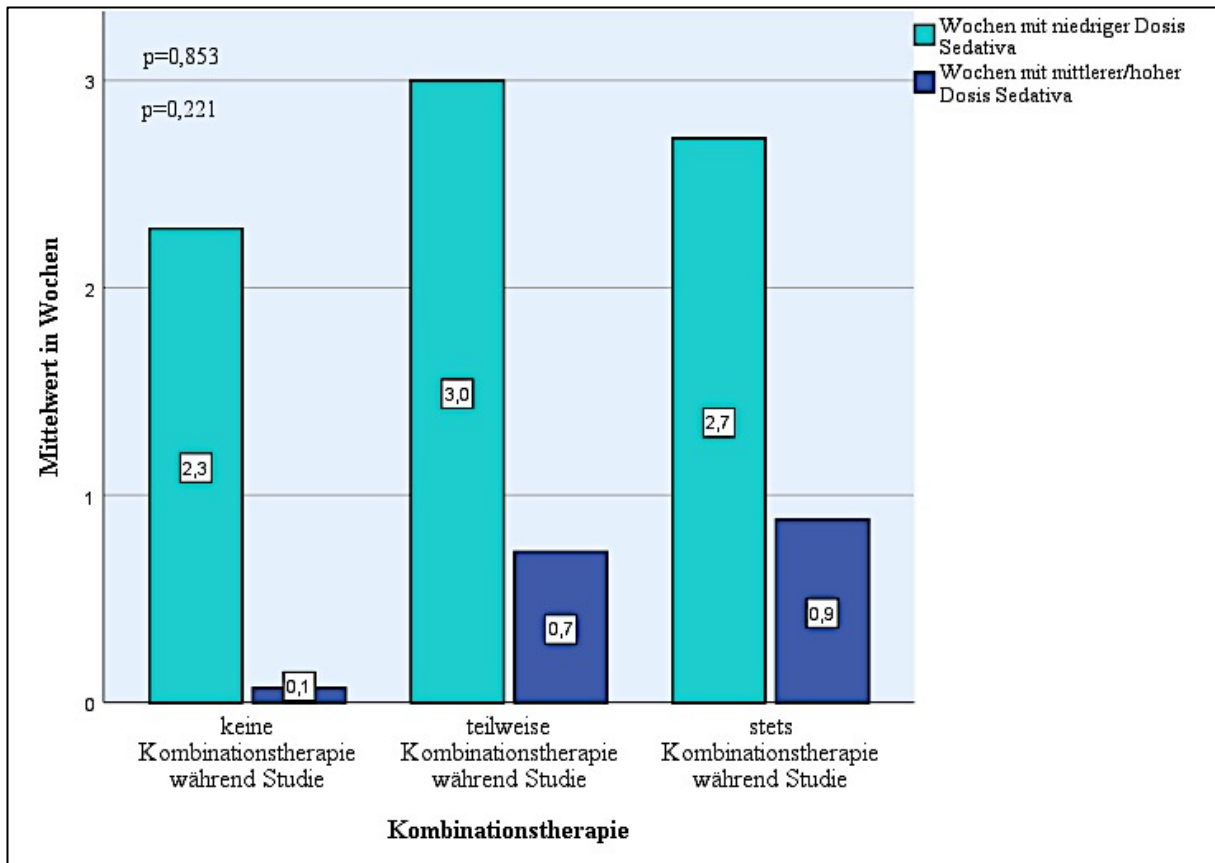


Abbildung 31: Dauer und Dosierung von Sedativa neben der neuroleptischen Medikation, Mittelwert

Die sonstigen Medikamente, welche die Patienten einnahmen, wurden nach wöchentlicher Anzahl gemittelt und als Durchschnittswert analysiert. Hierbei umfasste die maximale wöchentliche Anzahl an weiteren Präparaten 9,00 Medikamente. Im Durchschnitt erhielten die Patienten 0,98 weitere Wirkstoffe. Unter Monotherapie betrug der Mittelwert 0,86 Medikamente pro Woche, unter teilweiser Kombinationstherapie 0,90. Bekamen die Patienten andauernd mehrere Antipsychotika, waren ihnen im Mittel 1,05 sonstige Medikamente wöchentlich verordnet. Die minimale Anzahl umfasste in allen drei Gruppen jeweils 0 Medikamente. Maximal waren 4,67 Präparate unter Monotherapie, 2,70 unter teilweiser und 9,00 unter andauernder Kombinationstherapie notwendig.

Dieser Unterschied ist nach Kruskal-Wallis-Test nicht signifikant ( $p = 0,852$ ).

Tabelle 29: Anzahl sonstiger Medikamente neben der neuroleptischen Medikation

	Anzahl sonstiger Medikamente während der Studie (t1–t3)		
	n	Mittelwert	Spannweite (Min. –Max.)
keine Kombinationstherapie	n = 14	0,86	0,00–4,67
teilweise Kombinationstherapie	n = 22	0,90	0,00–2,70
stets Kombinationstherapie	n = 43	1,05	0,00–9,00
gesamt	n = 79	0,98	0,00–9,00

#### 4.6 Antipsychotische Medikation und Wissen: Wissenszuwachs und Wissensstand bei t3

Bei Analyse der Ergebnisse des Wissensfragebogens zu Studienende waren durchschnittlich 40,2 der 52 Fragen von allen Patienten richtig beantwortet worden. Dabei kreuzten Studienteilnehmer unter Monotherapie im Mittel 40,9 Fragen korrekt an, wobei der schlechteste Teilnehmer 13 und der beste 51 richtige Fragen vorzuweisen hatte. Patienten unter teilweiser oder andauernder Kombinationstherapie wussten durchschnittlich auf je 40,0 Fragen die richtige Antwort mit minimal korrekten Antworten von 11 für teilweise sowie 6 für andauernde Polypharmazie und maximal richtig gelösten Aufgaben von jeweils 52.

Nach Kruskal-Wallis-Test für unabhängige Stichproben sind die Gruppenunterschiede nicht signifikant ( $p = 0,965$ ). Untenstehende Tabelle führt die Mittelwerte mitsamt minimal und maximal korrekten Antworten auf und folgende Abbildung visualisiert diese Verteilung zusätzlich mittels Boxplot.

Tabelle 30: Wissensfragebogen zu t3 und neuroleptische Kombinationstherapie

	Korrekte Antworten im Wissensfragebogen bei t3		
	Mittelwert	Median	Spannweite (Min.—Max.)
keine Kombinationstherapie	40,9	45,0	13–51
teilweise Kombinationstherapie	40,0	44,0	11–52
stets Kombinationstherapie	40,0	43,5	6–52
gesamt	40,2	44,0	6–52

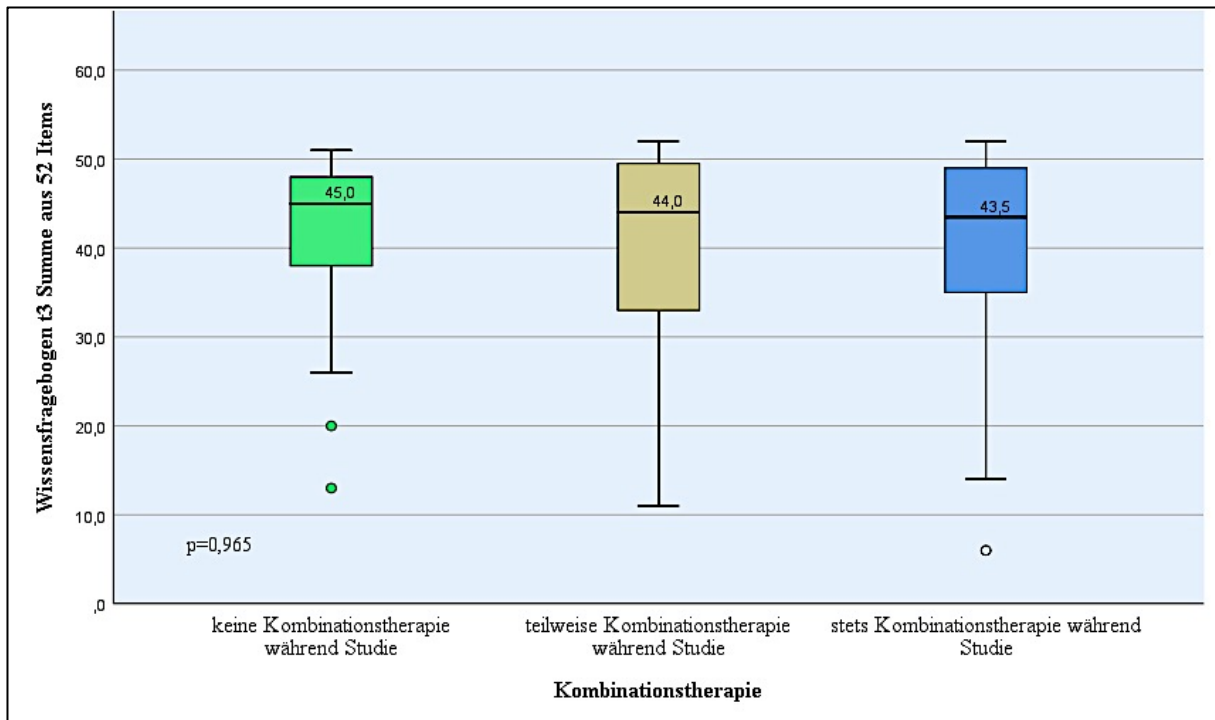


Abbildung 32: Wissensfragebogen zu t3 und neuroleptische Kombinationstherapie, Median

Folgende Ergebnisse waren bezüglich des prozentualen Wissenszuwachses nach der Psychoedukation festzustellen: Hier steigerte sich das Patientenkollektiv im Mittel um 13,9 %, wobei die Spannweite von -66,7 % bis +123,5 % reichte. Unterteilt nach den Medikationsgruppen waren ähnliche Werte zu beobachten. Patienten unter Monotherapie gewannen durchschnittlich 12,5 % dazu mit Extremwerten von -38,1 % bis +85,0 %. Bei teilweiser Kombinationstherapie sahen die Ergebnisse wie folgt aus: Im Mittel war eine Verbesserung um 14,6 % auszumachen, wobei Differenzen von -66,7 % bis +100,0 % auftraten. Unter andauernder Kombinationstherapie wurden durchschnittlich 13,9% bessere Ergebnisse im Wissenstest nach Psychoedukation erzielt. Die größte Verschlechterung betrug in dieser Gruppe -60,0 %, der ausgeprägteste Wissenszuwachs +123,5 %.

Auch diese Gruppenunterschiede sind nach Kruskal-Wallis-Test nicht signifikant ( $p = 0,623$ ).

Analog zur Auswertung des Wissensstandes folgen Tabelle und Boxplots.

Tabelle 31: Wissenszuwachs während der Studie und neuroleptische Kombinationstherapie

	Prozentualer Wissenszuwachs bei t3		
	Mittelwert	Median	Spannweite (Min., Max.)
keine Kombinationstherapie	12,5 %	10,0 %	-38,1 %, +85,0 %
teilweise Kombinationstherapie	14,6 %	12,2 %	-66,7 %, +100,0 %
stets Kombinationstherapie	13,9 %	6,3 %	-60,0 %, +123,5 %
gesamt	13,9 %	8,8 %	-66,7 %, +123,5 %

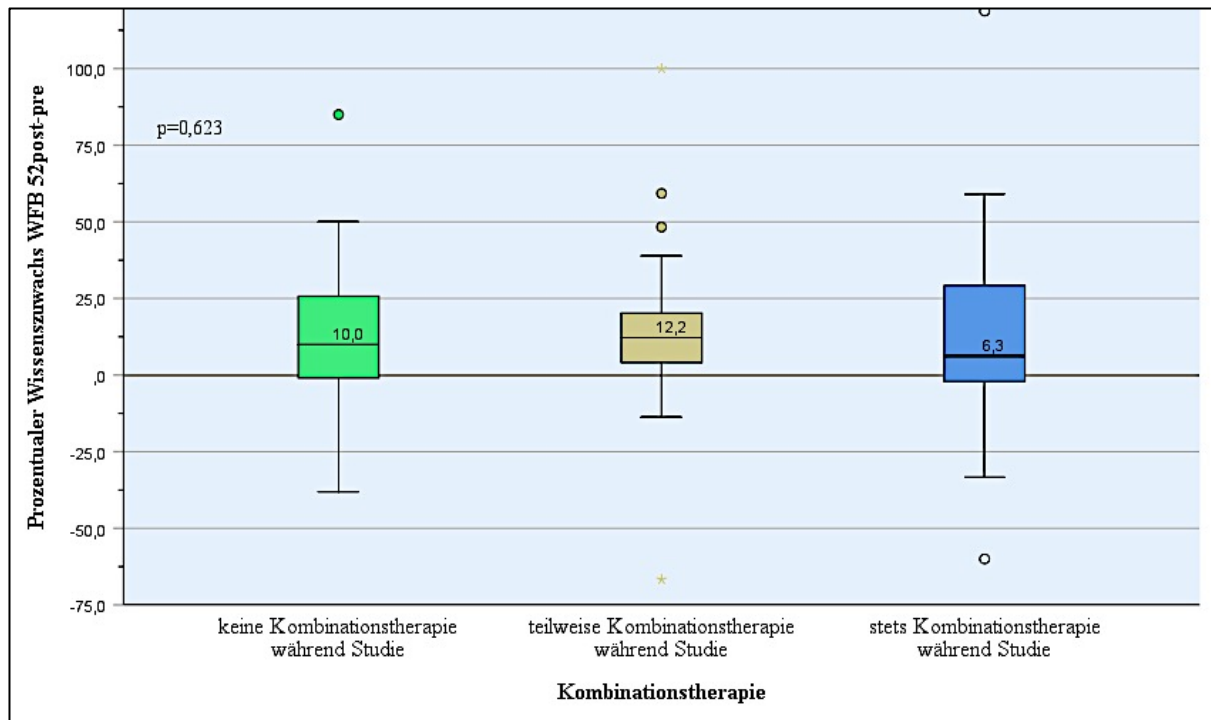


Abbildung 33: Wissenszuwachs während der Studie und neuroleptische Kombinationstherapie, Median

## 4.7 Antipsychotische Medikation und stationäre Wiederaufnahmerate zur Katamnese t4

Zum Katamnesezeitpunkt t4 nach neun Monaten wurde insgesamt bei 16 von 89 Patienten eine Wiederaufnahme eruiert. Von diesen 16 Patienten, bei denen innerhalb der neun Monate nach Studienende eine Rehospitalisierung nötig geworden war, waren 3 Patienten während der Studie überhaupt nicht, 5 Patienten teilweise und 8 andauernd kombiniert therapiert worden. Das entspricht Anteilen von 17,6 % für Monotherapie, 19,2 % für teilweise Kombinationstherapie und 17,4% für dauernde Kombinationstherapie.

Die Signifikanz bezüglich Gruppenunterschiede nach Chi-Quadrat-Test nach Pearson liegt hier bei  $p = 0,980$ .

Tabelle 32: Wiederaufnahmerate zu t4 und neuroleptische Kombinationstherapie

	keine Wiederaufnahme bis t4	Wiederaufnahme bis t4	gesamt
keine Kombinationstherapie	82,4 % (n = 14)	17,6 % (n = 3)	100 % (n = 17)
teilweise Kombinationstherapie	80,8 % (n = 21)	19,2 % (n = 5)	100 % (n = 26)
stets Kombinationstherapie	82,6 % (n = 38)	17,4 % (n = 8)	100 % (n = 46)
gesamt	82,0 % (n = 73)	18,0 % (n = 16)	100 % (n = 89)

## 5 Diskussion

### 5.1 Antipsychotische Medikation insgesamt: Verteilung von Kombinations- und Monotherapie inklusive der zugehörigen CPZ-Einheiten

#### **Kombinations- und Monotherapie**

Betrachtet man das Vorkommen der Kombinationstherapie im Studienkollektiv, so fällt auf, dass zu allen Erhebungszeitpunkten mindestens die Hälfte der Patienten simultan mit mehreren Antipsychotika behandelt wurde. Sowohl die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) als auch die American Psychiatric Association (APA) raten in ihren Leitlinien grundsätzlich von einer Kombinationstherapie in der Behandlung der Schizophrenie ab. Dennoch ist dieses Vorgehen gängige Praxis und ist, wie aus der Literaturrecherche im Einleitungsteil ersichtlich wird, in manchen Studien in bis zu 90 % anzutreffen (Soukas et al., 2012; Brüggemann et al., 2011; Suzuki et al., 2004).

Ergänzend ist darauf hinzuweisen, dass in manchen Studien strengere Kriterien für eine Polypharmazie definiert worden waren. So wurde mitunter erst ab einer simultanen Verabreichung von mindestens zwei Neuroleptika über 60 (Qui et al.; 2018) bzw. 90 Tage (Fontanella et al.; 2018) von Polypharmazie gesprochen. In vorliegender Untersuchung wurde jede gleichzeitige Gabe von Neuroleptika als Kombinationstherapie betrachtet, auch wenn es sich um eine Überlappung bei Präparatewechsel oder nur eine kurzfristige zusätzliche Gabe handelte. Dieser Umstand könnte teilweise die hohen Raten an neuroleptischer Kombinationstherapie verglichen mit anderen Studien erklären.

Messer weist in seinem Buch „Polypharmazie in der Behandlung psychischer Erkrankungen“ ferner darauf hin, dass eine Polypharmazie im stationären Patientenkollektiv weitaus häufiger als im ambulanten vorzufinden sei (Messer und Schmauß, 2009, S. 54f).

Da die COGPIP-Studie ausschließlich im stationären Umfeld durchgeführt wurde, erklärt dies zum einen die hohen Raten an Polypharmazie. Außerdem zeigte sich, dass bereits bei der stationären Aufnahme fast 64 % der Patienten mehrere Neuroleptika erhielten. Dieser Umstand lässt vermuten, dass das Studienkollektiv von vornherein eine schwere Ausprägung der Schizophrenie präsentierte und daher vermehrt eine Kombinationstherapie nötig war.

Von anfänglich 64 % stieg die Rate an Polypharmazie im Laufe des Aufenthaltes in der Klinik weiter an und betrug während der Studie zu t2 fast 75 %, um dann wieder auf knapp 62 % bei t3 zu fallen. Dies zeigt zum einen, dass die simultane Verordnung von mehreren Antipsychotika in einigen Fällen nur vorübergehend war und als therapeutische Intervention auf die sich nicht bessernde Symptomatik zu verstehen ist. Mit den derzeitig eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten bei therapieresistenter

Schizophrenie lässt sich eine neuroleptische Kombinationsbehandlung im klinischen Alltag häufig nicht vermeiden und es ist anzunehmen, dass auch im vorliegenden Studienkollektiv die Kombinationstherapie als notwendige Maßnahme zur Erreichung einer bestmöglichen Symptombefreiheit angewandt wurde.

Bezüglich der Überführung einer Kombinations- in eine Monotherapie wurden in der Einleitung bereits einige Hinweise auf Studien aufgeführt. So konnte eine Verbesserung von Aufmerksamkeit und alltäglichen Exekutivfunktionen bei Wechsel von Polypharmazie auf ein einziges Präparat festgestellt werden (Hori et al., 2013). Allerdings schienen auch die Studienabbrüche mit dem Wechsel auf eine Monotherapie anzusteigen (Carol et al., 2011).

Auch in einer prospektiven randomisierten kontrollierten Studie wurden die Effekte bei Wechsel von zwei auf ein Antipsychotikum untersucht. Hierbei waren die Patienten zu Beginn stabil auf eine Kombinationstherapie mit zwei Neuroleptika eingestellt und eine Gruppe wechselte experimentell auf nur ein einziges Präparat. Es zeigten sich im Laufe eines Jahres vermehrt Symptome – evaluiert durch PANSS- und CGI-Werte – bei gleichbleibender Nebenwirkungsrate (Constantine et al., 2015).

Correll dagegen machte in einer Metaanalyse 2012 die Beobachtung, dass eine Kombinationstherapie häufig ohne klinische Verschlechterung in eine Monotherapie konvertiert werden könne (Correll und Gallego, 2012).

### **CPZ-Einheiten**

Betrachtet man nun die verabreichten CPZ-Einheiten unter Mono- und Kombinationstherapie, so fällt eine wesentlich höhere Dosierung bei letzterer auf. Patienten, welche über die gesamte Studiendauer hinweg nur ein Antipsychotikum einnahmen, kamen im Durchschnitt auf etwa 300 CPZ-Einheiten pro Tag. Bei teilweiser Verabreichung von mehreren Neuroleptika ergaben sich Werte von knapp über 400 CPZ-Einheiten und diejenigen Patienten, die durchgängig kombiniert therapiert wurden, wiesen im Mittel sogar über 600 CPZ-Äquivalente pro Tag auf.

Interessanter scheint hier der historische Vergleich. Denn direkt nach Entdeckung des Chlorpromazins beschrieb Delay 1952 erstaunliche Veränderungen der Psychomotorik nach Gabe von 100mg Chlorpromazin pro Tag (Bangen, 2012) – ein Bruchteil also von heutzutage gängigen Dosierungen.

Die DGPPN empfiehlt in ihren Leitlinien Dosisbereiche in der Akuttherapie der Schizophrenie von 300-1000 CPZ-Einheiten pro Tag und 300–600 für die Langzeitbehandlung. Im Mittel wurden die Studienteilnehmer in wesentlich geringerer Dosierung als dem empfohlenen Höchstwert therapiert. Nur insgesamt sechs Patienten überschritten im Mittel die Höchstdosis von 1000 CPZ-Einheiten und das auch nur geringfügig.

Die täglichen CPZ-Einheiten lagen in den ersten vier Wochen des Aufenthaltes mit knapp 430 sogar noch unter den Durchschnittswerten des Gesamtkollektivs während der Erhebungsphase. Dies könnte



zum einen an einer anfänglich unklaren Diagnose liegen, zum anderen müssen viele Neuroleptika erst schrittweise aufdosiert werden. Doch schon hier zeigten sich insgesamt höhere Dosierungen bei den später komplett kombiniert Therapierten. Allerdings überschritten sich die ersten vier Wochen des Aufenthaltes bei einigen Patienten mit der Studie, sodass der Wert nicht als unabhängige Variable betrachtet werden darf.

Dennoch ist eine langdauernde antipsychotische Therapie, auch wenn sie sich unterhalb der empfohlenen Maximaldosis bewegt, nicht zu verharmlosen. Denn in mehreren Studien konnten, wie vorangehend erläutert, Assoziationen zwischen Neuroleptikagabe und hirnstrukturellen Veränderungen festgestellt werden (Fusar-Poli et al., 2012; Radua et al., 2012; Ho et al., 2011). Weiterhin korrelierte das Ausmaß der zerebralen Effekte mit der Intensität und Dauer der antipsychotischen Therapie (Andreasen et al., 2013). Da die Schizophrenie in den meisten Fällen eine lang andauernde, mitunter lebenslange medikamentöse Therapie erfordert, ist die geringstmögliche Dosis bei Verabreichung von Antipsychotika anzustreben.

Neben diesen noch größtenteils unerforschten, langfristigen Effekten einer antipsychotischen Therapie ist ebenso auf kurzfristige Wirkungen zu achten. Wie eingangs erwähnt, sind eine erhöhte Nebenwirkungsrate (Gallego et al., 2012), vermehrtes Auftreten von somatischen Erkrankungen (Correll et al., 2015) sowie metabolische und sexuelle Störungen (Young et al., 2015) bei antipsychotischer Polypharmazie zu befürchten.

Obwohl zahlreiche Quellen darauf hinweisen, dass die Kombination mehrerer Neuroleptika gängige Praxis bei der Behandlung im schweren Schub oder bei Therapieresistenz ist, besteht noch immer ein Defizit an entsprechender Evidenz, dass eine solche Polypharmazie der empfohlenen Monotherapie auch wirklich überlegen ist. Ebenso defizitär ist allerdings die Studienlage, was die bestmögliche alternative Therapieoption bei nicht tolerierbarer Symptomatik unter Monotherapie darstellt. Es ist anzunehmen, dass die Patienten der COGPIP-Studie aufgrund nicht akzeptierbarer Nebenwirkungen unter Monotherapie auf eine Kombinationstherapie eingestellt wurden. Um dies zu evaluieren, soll in den folgenden Teilen der Arbeit sowohl die klinische Begründbarkeit, als auch das Outcome unter Kombinationstherapie genauer beleuchtet werden.

## **5.2 Antipsychotische Medikation und Soziodemographische Daten: Geschlecht, Alter, Schulbildung und berufliche Qualifikation**

### **Geschlecht**

In vorliegender Auswertung erhielten die männlichen Patienten wesentlich häufiger eine durchgehende Kombinationstherapie als ihre weibliche Vergleichsgruppe. Dies könnte an der ausgeprägteren

Symptomatik bei Männern mit Schizophrenie liegen, sodass bei ihnen häufiger die klinische Notwendigkeit zur Verabreichung mehrerer Antipsychotika gegeben war.

Aus einer US-amerikanischen Metaanalyse geht hervor, dass Männer häufiger bzw. schwerwiegender unter Negativsymptomen leiden. Außerdem wiesen sie höhere Werte in der Physical Anhedonia Scale auf, was die Autoren zu der Vermutung führte, dass soziale und interpersonale Defizite bei an Schizophrenie erkrankten Männern stärker als bei Frauen ausgeprägt seien (Miettunen und Jääskeläinen, 2010).

In einer Studie von Han zeigten sich bei männlichen Schizophreniepatienten schlechtere Werte, was Kurz- und Langzeitgedächtnis angeht, verglichen mit ihrer weiblichen Vergleichsgruppe (Han et al., 2012).

Auch in einer chinesischen Schizophreniestudie präsentierten sich die männlichen Patienten mit ausgeprägteren klinischen Einbußen. Im Durchschnitt wiesen sie mehr Negativsymptome auf als die weiblichen Studienteilnehmer. Ferner zeigten die männlichen Patienten eine geringere Funktionalität, was alltägliches Leben und soziale Interaktion anging (Hui et al., 2014).

Eine große Metaanalyse mit über 6000 Patienten aus mehreren asiatischen Ländern zeigte neben den häufiger auftretenden Negativsymptomen bei Männern, dass diese im Vergleich zu Frauen wesentlich häufiger eine antipsychotische Kombinationstherapie sowie weitere Psychopharmaka erhielten, was möglicherweise die erhöhte Nebenwirkungsrate erklärte. Die Autoren forderten wegen dieses geschlechterspezifischen Verhaltens bezüglich Medikamentenverordnungen und den damit verbundenen Nebenwirkungen, nach Geschlechtern getrennte Leitlinien für Schizophrenie zu erwägen (Xiang et al., 2011).

Erneut wurde 2015 ein häufigeres Auftreten von Negativsymptomen bei männlichen, verglichen zu weiblichen, Schizophreniepatienten festgestellt. Weiterhin zeigten sich höhere Raten von Suchtverhalten und mehr soziale Defizite bei den an Schizophrenie erkrankten Männern (Rietschel et al., 2015).

Eine finnische Metaanalyse zeigte ebenfalls ein häufigeres Vorkommen von Polypharmazie bei männlichen Patienten (Suokas et al., 2012).

Häfner beschrieb hierzu 2015 einen protektiven Effekt des Östrogens, welches durch eine Downregulierung des D<sub>2</sub>-Rezeptors das spätere Erkrankungsalter sowie die Symptomatik bei Frauen beeinflusst (Häfner et al., 2015).

Was die soziale Funktion und die Remissionsraten anbelangt, stellte Galderisi 2012 allerdings keinen Unterschied zwischen Männern und Frauen fest. Es bleibe aber zu hoffen, dass trotz der akuter klinischen Ausprägung bei Männern das Langzeitergebnis bezüglich sozialer Funktion durch ergänzende Maßnahmen dem der Frauen gleichkomme (Galderisi et al., 2012).

Es ist also anzunehmen, dass das männliche Patientenkollektiv der COGPIP-Studie, wie schon in zahlreichen anderen Studien beschrieben, eine ausgeprägtere Klinik, vor allem bezüglich Negativ-

symptomatik, aufwies und deshalb häufiger bzw. über einen längeren Zeitraum eine Kombinationstherapie erforderlich schien.

### **Alter**

Auch bezüglich der Altersverteilung bei Mono- und Kombinationstherapie zeigten sich Unterschiede. So waren die andauernd kombiniert therapierten Patienten im Durchschnitt vier Jahre jünger als diejenigen, welche durchgehend eine Monotherapie erhielten. Das mag auf den ersten Blick irritieren, doch auch hier könnte die Begründung in der milderen Klinik, diesmal bei älteren Schizophreniepatienten, liegen.

So konnten Cohen und seine Kollegen 2014 feststellen, dass bei älteren Schizophreniepatienten seltener akustische Halluzinationen auftraten und dass die verbalen Halluzinationen häufiger als "gute Stimmen" eingeschätzt wurden (Cohen et al., 2014).

Schon 1993 wurde ein geringeres Vorkommen von produktiven Symptomen einer Schizophrenie im höheren Alter beschrieben (Belitsky und McGlashan, 1993).

Und auch Häfner und seine Kollegen stellten 1998 in Heidelberg fest, dass die Ausprägung der schizophrenen Symptomatik besonders bei Männern mit steigendem Alter abnahm. Die Autoren erklärten hierzu, dass laut dem Vulnerabilitäts-Stress-Modell von Zubin und Spring solche Individuen mit hoher Disposition für Schizophrenie ein höheres Risiko hätten, frühzeitig eine Psychose zu entwickeln. Und eben jene höhere Disposition oder Vulnerabilität führte auch häufiger zu schwerer klinischer Ausprägung. Es schiene daher schlüssig, dass dementsprechend späteres Auftreten der Schizophrenie mit geringerer Vulnerabilität und auch milderer Klinik einherginge (Häfner et al., 1998).

### **Schulbildung**

Im Hinblick auf den höchsten abgeschlossenen Schulabschluss der Patienten und dem Vorkommen von Kombinationstherapie zeigte sich in vorliegender Auswertung eine relativ ausgeglichene Verteilung über die verschiedenen Schulformen und beruflichen Qualifikationen hinweg. Dies verdeutlicht, dass die Schizophrenie eine Krankheit aller gesellschaftlichen und intellektuellen Untergruppen ist. Ein Hochschulprofessor kann ebenso wie ein Obdachloser zu jeder Zeit seines Lebens an einer Psychose erkranken. Zwar scheinen Lebensstil, Suchtverhalten und psychische Belastungen den Ausbruch der Krankheit gemäß dem Vulnerabilität-Stress-Modell beeinflussen zu können. Bildung und gesellschaftlicher Status tun dies in erster Linie aber nicht. Dies zeigt sich auch in der Tatsache, dass die größte Untergruppe des Studienkollektivs erfolgreich Abitur absolviert hatte und fast ein Viertel sogar ein abgeschlossenes Studium vorweisen konnte.

Allerdings ist hier zu beachten, dass der Zeitpunkt der Erstmanifestation erheblichen Einfluss auf die schulische Laufbahn nehmen dürfte. Erkrankt ein Patient noch vor Abschluss der Schule, wird er

krankheitsbedingt schlechtere Leistungen erbringen, als seine gesunden Mitschüler. Dass ein früher Ausbruch der Schizophrenie v. a. bei männlichen Patienten in der ersten Lebenshälfte mit häufigeren und schwerwiegenderen Symptomen einhergehen kann (Häfner et al., 2015), könnte die Notwendigkeit der Polypharmazie bei den Schulabbrechern erklären. Auch die geringere Rate von andauernder Polypharmazie bei Abiturienten könnte mit einem späteren Ausbruch der Schizophrenie und einer damit verbundenen geringeren Krankheitsschwere mit höherem kognitivem Leistungsniveau während der Schulzeit einhergehen.

Kendler und seine Kollegen untersuchten durch Datenbankrecherche von über 180.000 Individuen den Zusammenhang schulischer Leistungen mit dem Auftreten von Schizophrenie. Während kognitive Leistungsfähigkeit insgesamt invers mit dem Risiko für Schizophrenie korrelierte, fanden sich bezüglich der Schulbildung erhöhte Raten sowohl bei niedriger, als auch in geringerem Ausmaß bei sehr hoher Schulbildung. Insgesamt kamen die Autoren so zu dem Schluss, dass kognitive Defizite als statistischer Risikofaktor für Schizophrenie gelten können und nicht nur als prodromale Veränderung im Rahmen der Krankheit. Ferner seien individuelle Umweltfaktoren zum großen Teil verantwortlich für die Assoziation zwischen niedriger Schulbildung und höherem Psychoserisiko (Kendler et al., 2015).

### **Berufliche Qualifikation**

Auch wenn die berufliche Qualifikation sowohl bei Mono- als auch Kombinationstherapie annähernd ausgeglichen verteilt war, zeigten sich auch hier unterschiedliche Tendenzen. So war der größte Anteil an Polypharmazie bei Patienten ohne abgeschlossene Ausbildung zu finden. Da die Fähigkeit, erfolgreich einen Beruf zu erlernen und auszuüben, in großem Maße von der kognitiven und sozialen Leistungsfähigkeit abhängt, ist anzunehmen, dass die Krankheitsschwere bei diesen Patienten ebendiese Fähigkeiten negativ beeinflusste und sie daher häufiger mit mehreren Antipsychotika behandelt werden mussten.

Wiederum ist hier der Zeitpunkt der Erstmanifestation zu beachten. Denn die Symptome äußern sich am stärksten in den ersten Jahren nach Erstmanifestation und erreichen daraufhin ein Plateau (Häfner et al., 2015). Frühzeitig Erkrankte, welche schwerwiegenderere Symptome präsentierten und daher nicht in der Lage waren, eine berufliche Qualifikation zu erwerben, könnten also durchaus häufiger eine Mehrfachverordnung von Neuroleptika erfordern als solche, welche später und eventuell mit geringerer produktiver Symptomatik (Belitsky und McGlashan, 1993) erkrankt waren.

Ferner geben schlechte schulische und berufliche Ausbildungsleistungen lediglich Hinweise auf die Einschränkungen während der Schul- und Ausbildungszeit und liefern keinerlei Indizien dafür, wie schwer die Krankheit zu einem späteren Lebenszeitpunkt ausgeprägt war.

Zusammenfassend betrachtet umfasst vorliegende Auswertung, was Schulbildung und berufliche Qualifikation betrifft, ein zu kleines Studienkollektiv, um aussagekräftige statistische Zusammenhänge zu

überprüfen. Dennoch konnte tendenziell festgestellt werden, dass sowohl Schulabbrecher als auch Patienten ohne berufliche Qualifikation in der Kombinationsgruppe häufiger vertreten waren.

### 5.3 Antipsychotische Medikation und Krankheitsvorgeschichte: Alter bei Krankheitsbeginn, Krankheitsdauer, stationäre Aufenthalte und Suizidversuche

#### Alter bei Krankheitsbeginn

Bezüglich des Alters bei Krankheitsbeginn ergaben sich im Patientenkollektiv der COGPIP-Studie eindeutige Ergebnisse. So wiesen die stets neuroleptisch kombiniert Therapierten mit durchschnittlich 23 Jahren ein signifikant geringeres Alter bei Ersterkrankung auf als die beiden teilweise oder immer monotherapierten Vergleichsgruppen mit je gut 28 Jahren.

Nach derzeitigem Forschungsstand wird davon ausgegangen, dass ein früheres Ausbrechen einer Schizophrenie tendenziell mit einem schwereren Verlauf und einer schlechteren Prognose einhergeht. So führt Möller in seinem Lehrbuch für Psychiatrie und Psychotherapie auf, dass das Haupterkrankungsalter zu 90 % beim männlichen und zu zwei Dritteln beim weiblichen Geschlecht vor dem 30. Lebensjahr liegt (Möller et al., 2009, S. 140). Ferner wird aufgezeigt, dass ein jüngeres Alter bei Erstmanifestation mit einer eher ungünstigen Prognose einhergeht (Möller et al., 2009, S. 165).

Häfner kommt in seinen epidemiologischen Studien zu dem Ergebnis, dass die Symptomschwere bei Männern mit zunehmendem Alter bei Ersterkrankung abnimmt (Häfner et al., 1998) bzw. die Krankheit sich bei jungen Männern früher und schwerer manifestiert (Häfner et al., 2015). Hierbei nehme die Symptomschwere nach der ersten Krankheitsepisode deutlich ab (Häfner et al., 2019). Kadra beschreibt in seiner Untersuchung eine häufigere Rate an Kombinationstherapie bei jüngeren Patienten (Kadra et al., 2016). Es ist also davon auszugehen, dass vor allem jene früh erkrankten Patienten einen schwereren Krankheitsverlauf mit ausgeprägteren Symptomen repräsentieren und deshalb häufiger einer neuroleptischen Kombinationstherapie bedurften. Um eine größtmögliche Symptomkontrolle und damit Vermeidung negativer Krankheitsfolgen wie Störungen der sozialen Integration oder Suizidalität zu vermeiden, scheint es notwendig, gerade jung erkrankte Patienten konsequent neuroleptisch zu therapieren. Auch im Patientenkollektiv vorliegender Studie schien bei Patienten mit geringerem Alter bei Ersterkrankung in Folge ausgeprägterer Krankheitsschwere häufiger einer neuroleptischen Kombinationstherapie notwendig. Zur Wahrung der Chancengleichheit, vor allem das soziale Funktionsniveau junger Schizophreniepatienten betreffend, sollte auch in Zukunft vor allem bei früh erkrankten Männern auf größtmögliche Symptomkontrolle geachtet werden, auch wenn dies vorübergehend eine Verordnung mehrerer Neuroleptika beinhaltet.

## Krankheitsdauer

Betrachtet man die Unterschiede in der Krankheitsdauer bezüglich einer Kombinationstherapie zu Studienbeginn, so waren keine signifikanten Unterschiede festzustellen. Zwar waren die stets kombiniert therapierten Patienten mit 9,50 Jahren im Mittel über ein Jahr länger erkrankt als ihre monotherapierte Vergleichsgruppe mit 8,47 Jahren, allerdings reichte die Spannweite in beiden Gruppen von Erstmanifestationen bis zu mehreren Jahrzehnten umfassenden Krankheitsvorgeschichten.

Doch dieses Ergebnis lässt sich gut mit den oben erwähnten Hinweisen, dass die Symptomatik einer Schizophrenie in den ersten Jahren nach Manifestation am stärksten ausgeprägt sei (Häfner et al., 2015), vereinbaren. Patienten, welche eine geringere Krankheitsdauer aufwiesen, könnten möglicherweise in einer frühen Phase der Erkrankung mit ausgeprägteren Symptomen ebenso häufig eine Kombinationstherapie benötigen wie langjährige Schizophreniepatienten. In vielen weiteren Studien ergaben sich Hinweise, dass vor allem die Produktivsymptomatik im Laufe der Erkrankung abnimmt (Cohen et al., 2014; Belitsky et al., 1993; Häfner et al., 1998). Doch auch Patienten, welche seit vielen Jahren an einer Schizophrenie erkrankt waren, benötigten häufig mehrere Antipsychotika. Dies könnte daran liegen, dass sich die Schizophrenie bei chronischem Verlauf negativ auf die Hirnstruktur und damit auch konsekutiv nachteilig auf das klinische Erscheinungsbild auswirken kann.

Zipursky und seine Kollegen fassten 2013 zusammen, dass nur wenige an Schizophrenie erkrankte Patienten einen zunehmenden Funktionsverlust, wie er für neurodegenerative Erkrankungen typisch sei, aufwiesen. Dennoch hätten ein Viertel der untersuchten Patienten langfristig ein schlechtes klinisches Outcome gezeigt. Erfreulicherweise könne man aber bei bis zu 75 % von einer kompletten oder teilweisen Remission sprechen (Zipursky et al., 2013).

Ferner sei ein fortschreitender Verlust an Gehirns substanz, vor allem in den frühen Erkrankungsjahren, mit zunehmender Krankheitsdauer bei Schizophrenie mittels MRT-Untersuchungen festzustellen. In wie weit dieses morphologische Korrelat allerdings auf die Schizophrenie selbst zurückzuführen ist, oder ob weitere Faktoren, wie etwa Substanzmissbrauch, dafür verantwortlich gemacht werden können, bleibt ungeklärt (Reilly und Murray, 2013).

Auch die langfristige Verordnung von Antipsychotika als möglich Ursache einer irreversiblen zerebralen Schädigung und damit klinischen Verschlechterung, darf nicht komplett ausgeschlossen werden. Wie bereits in der Einleitung und in der vorigen Diskussion erwähnt, gibt es immer wieder Hinweise darauf, dass Antipsychotika zu einer Abnahme der Gehirnmasse führen können (Andreasen et al., 2013; Fusar-Poli et al., 2012; Radua et al., 2012; Ho et al., 2011).

Soukas und seine Kollegen stellten in ihrer Metaanalyse ein vermehrtes Vorkommen von Polypharmazie bei langer Krankheitsdauer fest (Soukas et al., 2012). Auch in unserem Studienkollektiv waren bei den Patienten unter antipsychotischer Polypharmazie tendenziell eine längere Krankheitsdauer und häufigere stationäre Vorbehandlungen festzustellen.

Insgesamt betrachtet sind die Prognose sowie der klinische Verlauf der Schizophrenie und die damit einhergehende Notwendigkeit einer Kombinationstherapie nur sehr schwer abzuschätzen. In der Regel verläuft die Krankheit in Schüben und es scheint eine gewisse Abnahme der produktiven Symptomatik mit Fortschreiten der Erkrankung beobachtbar. Trotz häufiger Remissionen schreitet die Einschränkung der sozialen und kognitiven Kapazität bei zahlreichen Patienten immer weiter fort, sodass auch nach jahrzehntelanger Krankheit keine stabile Phase erreicht ist und ein Therapieversuch mit mehreren Antipsychotika eine gerechtfertigte Option darstellen kann.

Zusammenfassend konnte in vorliegender Arbeit kein signifikanter Zusammenhang von Krankheitsdauer und Verordnungshäufigkeit einer antipsychotischen Kombinationstherapie festgestellt werden, wenn auch tendenziell bei längerer Krankheitsdauer häufiger mehrere Antipsychotika zum Einsatz kamen.

### **Stationäre Aufenthalte**

Bei der Auswertung der stationären Aufenthalte im Hinblick auf die Häufigkeit einer Kombinationstherapie konnte eine signifikant höhere Anzahl an Klinikaufenthalten bei Patienten mit andauernder Polypharmazie festgestellt werden. So wiesen die andauernd kombiniert Therapierten im Mittelwert mit über sechs stationären Voraufenthalten mehr als doppelt so viele auf wie ihre beiden Vergleichsgruppen. Auch bei der Medianberechnung zeigt sich mit 5 versus 2 stationären Voraufenthalten ein deutlicher Unterschied. Dieses Ergebnis bestärkt die Hypothese, dass schwer erkrankte Patienten häufiger mit mehreren Antipsychotika behandelt werden müssen. Denn es ist anzunehmen, dass eine hohe Anzahl an Klinikaufenthalten auf einen schwerwiegenden Verlauf bzw. auf mangelnden Therapieerfolg hindeutet und die Verordnung mehrerer Neuroleptika dieser stärkeren Krankheitsschwere angepasst ist. Allerdings ist zu beachten, dass der Mittelwert der Kombinationstherapierten durch mehrere extreme Ausreißer mit bis zu 40 Aufenthalten angehoben wurde.

### **Suizidversuche in der Vorgeschichte**

Bei Auswertung der anamnestisch stattgefundenen Suizidversuche zeigten sich keine signifikant höheren Raten von Suizidversuchen bei Patienten mit Polypharmazie, wenn auch mit über einem Drittel tendenziell ein höherer Anteil unter Kombinationstherapie zu beobachten war als unter teilweiser/steter Monotherapie, wo nur etwa ein Viertel Suizidversuche in der Vorgeschichte zeigten.

Um eine Vorstellung der allgemeinen Häufigkeit von Suizidalität zu erhalten, soll eine kurze Übersicht diesbezüglich aufgeführt werden. In der Gesamtbevölkerung zeigte sich 2002 eine Rate an Suizidversuchen von ungefähr 150 pro 100000. Als Lebenszeitprävalenz für Suizidversuche kann in etwa ein Anteil von 1–2% angegeben werden (Möller et al., 2009, S. 384ff).

Bei Schizophrenie allerdings ist Suizidalität dramatisch häufiger vorzufinden. Auch in vorliegendem

Studienkollektiv war bei fast einem Drittel der Patienten bereits ein Suizidversuch unternommen worden. Man kann durchaus behaupten, dass die Suizidalität eine der bedrohlichsten Ursachen für eine frühzeitige Sterblichkeit im Rahmen von Psychosen ist. Möller führt hierzu auf, dass annähernd zehn Prozent aller Personen, welche einen Suizidversuch unternehmen, an einer schizophrenen Psychose leiden (Möller et al., 2009, S. 390). Suizidversuche träten demnach also zehnmal häufiger unter Schizophrenie auf als in der Allgemeinbevölkerung.

Auch in einem türkischen Studienkollektiv konnten mit insgesamt fast 23 % sehr hohe Raten von Suizidversuchen bei Schizophreniepatienten festgestellt werden. Das Vorkommen von Suizidalität korrelierte hier unter anderem mit depressiven Symptomen und Suchtverhalten (Togay et al., 2015).

Laut einer chinesischen Metaanalyse betrage die Rate von Suizidalität unter Schizophreniepatienten etwa 10% (Mao und Zhang, 2015). Unabhängig von den Suizidversuchen zeigte sich der Anteil an durch Suizid Verstorbenen ebenfalls zehnmal so hoch wie in der Gesamtbevölkerung.

Ganz allgemein ist davon auszugehen, dass Suizidalität als multifaktoriell bedingtes Verhalten sowohl affektiv-kognitive als auch lebenssituativ psychosoziale Beeinträchtigungen beinhaltet. Auch die freie Willensentscheidung muss als potentielle rationale Motivation für einen Suizid erwogen werden. Aus ärztlicher Sicht liegt allerdings in den meisten Fällen von suizidalem Verhalten ein psychopathologisches Korrelat wie Depression, Sucht oder akut produktiv psychotische Symptomatik in Form von imperativem Stimmenhören etc. zu Grunde (Möller et al., 2009, S. 384ff).

Gallego und seine Kollegen ermittelten durch Evaluation von über 3.300 Patientenakten die wichtigsten Risikofaktoren für Suizidalität bei Patienten mit Schizophrenie und affektiven Störungen. Es zeigte sich, dass vor allem bereits stattgefundene Suizidversuche sowie finanzielle oder soziale Verluste gehäuft mit Suizidversuchen einhergingen. Daher mahnten sie zu großzügiger Hospitalisation oder häufigeren Follow-ups bei Auftreten von derartigen Risikofaktoren (Gallego et al., 2015).

In einer kanadischen Erhebung wurden Details zum Suizid bei schweren psychischen Erkrankungen retrospektiv für die Jahre 1998 bis 2010 ermittelt. Es zeigte sich, dass an Schizophrenie Erkrankte durchschnittlich früher und häufiger mit "harten" Methoden Suizid begingen, verglichen mit Patienten mit bipolaren oder anderen Störungen (Sinyor et al., 2015).

Hinsichtlich der Genetik konnte ein Zusammenhang zwischen Polymorphismen des Serotonin-Rezeptors und dem Auftreten von Suizidalität bei Schizophrenie und anderen psychischen Erkrankungen festgestellt werden (Medeiros Alves et al., 2015).

Möglicherweise liegt im Serotoninhaushalt ein vielversprechender Ansatzpunkt zur Behandlung nicht nur von depressiven Symptomen sondern auch von Suizidalität.

In vorliegender Studie war Suizidalität in der Vorgeschichte sowohl unter Monotherapie als auch unter Polypharmazie häufig anzutreffen. Die Notwendigkeit einer Kombination von mehreren Antipsychotika bei vermuteter Therapieresistenz und größerer Krankheitsschwere konnte nicht eindeutig auf eine



erhöhte Rate von Suizidversuchen in der Vorgeschichte zurückgeführt werden. Die Unberechenbarkeit der Suizidalität erfordert immer wieder eine differenzierte und sensible Evaluation, auch bei scheinbar leichteren Verläufen und gutem Ansprechen auf die antipsychotische Therapie.

Da die Selbsttötung einen wichtigen Faktor der frühzeitigen Mortalität bei Schizophrenie darstellt, ist bei Erkrankungen aus dem psychotischen Formenkreis besonders auf das Auftreten von Risikofaktoren wie Depression oder mögliche Auslöser wie persönliche Lebenskrisen, zu achten. Deshalb sollte eine depressive Begleiterkrankung frühzeitig diagnostiziert und bestmöglich therapiert werden. Bezogen auf die Fragestellung lässt sich feststellen, dass die Verordnung mehrerer Antipsychotika nicht signifikant mit dem Auftreten von vorher stattgehabten Suizidversuchen korrelierte. Trotzdem bleibt festzuhalten, dass die Rate an Studienpatienten mit mindestens einer Woche latenter Suizidalität in der Gruppe der entweder nur mono- bzw. zeitweise auch kombiniert therapierten Patienten 39 % betrug, währenddessen die Dauerkombinierten eine Rate von 51 % aufwiesen. In letzterer Gruppe erhielten 41 % (9 von 22) zumindest vorübergehend die Einstufung „manifeste oder akute Suizidalität“, wohingegen dieses Rating bei der ersteren Gruppe überhaupt nicht vergeben werden musste. Das heißt, dass auch die erhöhte Suizidgefährdung dazu beigetragen haben dürfte, warum diese Patientengruppe einer durchgehenden Kombinationsbehandlung bedurfte. Prinzipiell muss mit zunehmender Krankheitschwere und Therapieresistenz ganz besonders auf Suizidalität geachtet werden.

## **5.4 Antipsychotische Medikation, Psychopathologie und Nebenwirkungen zu Studienbeginn: CGI, PANSS, GAF, Compliance und EPS bei t1**

### **Krankheitsschwere (CGI)**

Bei Auswertung der Krankheitsschwere zu Studienbeginn, gemessen mit dem CGI-Wert, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Mono- versus Kombinationstherapie. Allerdings war die Verteilung der Schweregrade „leicht bis mäßig“ (CGI 1–4) und „deutlich bis schwer“ (CGI 5–7) zu Ungunsten der dauernd kombiniert Behandelten mit 50 % zu 41 % verschoben (s.S.54).

Es wurde in vorliegender Arbeit vermutet, dass eine Kombinationstherapie vor allem bei ausgeprägter Klinik und nicht tolerierbarer Symptomatik unter Monotherapie zum Einsatz käme. Man kann das Ergebnis, dass kein größerer signifikanter Unterschied in den CGI-Werten zwischen der Verordnung von einem oder mehreren Antipsychotika aber auch so interpretieren, dass eben durch die Kombinationstherapie kein wesentlicher Unterschied bei Studienbeginn mehr bestand. Es könnte also sein, dass Patienten mit ausgeprägter Klinik relativ gut auf eine Kombinationstherapie ansprechen bzw. davon profitierten, dass sie bei Studienbeginn keinen deutlich schlechteren klinischen Eindruck als ihre monotherapierte Vergleichsgruppe machten.

### **Krankheitsschwere (PANSS)**

Ein präziseres Instrument zur Erfassung der Symptomausprägung bei Schizophrenie ist der PANSS-Wert (Positive and Negative Syndrome Scale). Denn hier wird nicht nur der Gesamteindruck evaluiert, sondern die einzelnen schizophreniespezifischen Symptome werden in separaten Skalen einzeln bewertet und aufsummiert.

Auch bezüglich dieses psychopathologischen Wertes zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei Mono- versus Kombinationstherapie zu Studienbeginn.

Allerdings ist der PANSS-Gesamtwert bei den kombiniert Therapierten fast um 4 Punkte (69,0 vs. 65,1) höher als bei den monotherapiert Behandelten. Auch der Spitzenwert liegt mit 101 in der Kombinationsgruppe deutlich über dem von 83 in der Monotherapiegruppe.

### **Funktionsniveau (GAF)**

Wenn man obenstehende psychopathologische Werte zu Studienbeginn betrachtet, so liegt es nahe, dass auch bezüglich der Funktionalität keine signifikanten Unterschiede zwischen Kombinations- und Monotherapie festgestellt werden konnten. Eine Verbesserung der alltäglichen Exekutivfunktionen bei Wechsel auf eine Monotherapie wurde in einer anderen Studie festgestellt (Hori et al., 2013). In der COGPIP-Studie konnten die kombiniert therapierten Patienten zumindest mit den monotherapierten mithalten was die Funktionstüchtigkeit im täglichen Leben angeht. Allerdings ist zu beachten, dass die Patienten der Kombinationsgruppe im Durchschnitt auch vier Jahre jünger waren. Dieser Umstand könnte die Funktionalität mit beeinträchtigen. Ferner ist auch für die Betrachtung des GAF-Wertes der Stichprobenumfang nicht ausreichend groß genug, um statistisch eindeutige Ergebnisse zu generieren.

### **Compliance**

Auch bei Analyse der Gruppenunterschiede bezüglich der Compliance war kein signifikanter Unterschied festzustellen. Jedoch fand sich mit 55,6 % ein höherer Anteil an sehr guter Compliance bei der Monotherapiegruppe im Vergleich zur Kombinationstherapie mit 44,3 %. Wenn man sich vor Augen hält, dass die Verordnung von nur einem Antipsychotikum weniger tägliche Tabletteneinnahmen erforderlich macht, so scheint es naheliegend, dass zumindest die Compliance hinsichtlich Medikamenteneinnahme mit ansteigender Medikamentenzahl sinken könnte. Denn manche der Patienten aus der Kombinationsgruppe mussten häufig mehr als zehn Tabletten pro Tag zu sich nehmen. Auch Messer geht von einer Abnahme der Compliance bei Verordnung von mehreren Antipsychotika aus (Messer, 2009). Trotz dieses scheinbar logischen Zusammenhanges konnte im COGPIP-Studienkollektiv kein statistisch nachweisbarer Compliance-Unterschied festgestellt werden. Unter der Annahme, dass kombiniert Therapierte tendenziell eine größere Krankheitsschwere aufwiesen, könnte dies darauf hinweisen, dass sie ausreichend gut eingestellt waren, um hinsichtlich Compliance mit der monotherapierten Vergleichsgruppe mitzuhalten.

## Nebenwirkungen

Bezüglich der Nebenwirkungen zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen Mono- und Kombinationstherapie. Bekamen die Patienten zu t1 nur ein Antipsychotikum, so waren die extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen im Mittel sogar etwas stärker ausgeprägt. Dies dürfte einer der gewichtigsten Argumente für eine Kombinationstherapie sein. Wenn nämlich ein hochpotentes Neuroleptikum erst in hoher Dosis zur ausreichenden Symptomreduktion führt und dadurch EPMS verursacht, kann durch die ergänzende Behandlung mit einem niedrigpotenten Neuroleptikum die Dosis des hochpotenten Neuroleptikums reduziert und dadurch die EPMS-Rate gesenkt werden. Durch die ergänzende Behandlung mit einem niedrigpotenten Präparat wird gleichzeitig die erforderliche neuroleptische Potenz und damit Behandlungswirksamkeit erhalten. Insgesamt waren erfreulicherweise bei allen Patienten durchschnittlich nur minimale bis leichte Nebenwirkungen mittels EPS-Skala zu objektivieren. Nur in Einzelfällen kamen ausgeprägte Frühdyskinesien vor.

In einer großen Metaanalyse konnten allerdings häufiger parkinsonoide Nebenwirkungen unter neuroleptischer Polypharmazie beobachtet werden (Gallego et al., 2012). Auch in chinesischen (Li et al., 2015) und englischen Studien (Young et al., 2015) traten vermehrt neuroleptische Nebenwirkungen unter Kombinationstherapie auf.

Hierzu soll angemerkt werden, dass die Häufigkeit von Frühdyskinesien je nach Individuum und Präparat erheblich variiert. So verursachen atypische Neuroleptika deutlich seltener jene akuten Beeinträchtigungen der Motorik wie typische Antipsychotika. Ferner treten extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen tendenziell häufiger und stärker mit ansteigender neuroleptischer Potenz und damit einhergehender D<sub>2</sub>-Blockade auf. Zur genaueren Evaluierung der Nebenwirkungen müssten also die Präparate getrennt hinsichtlich ihrer Rezeptorprofile untersucht werden.

Außerdem sollte beachtet werden, dass Frühdyskinesien und parkinsonoide Effekte in der Regel reversibel sind. Im Gegensatz dazu bilden sich die stereotypen, quälenden Bewegungen von Spätdyskinesien häufig nicht mehr vollständig zurück. Um die Gesamtheit der möglichen durch Antipsychotika verursachten motorischen Störungen zu berücksichtigen, müssten also auch weitere Nebenwirkungen, wie Spätdyskinesien oder Akathisie, mitberücksichtigt werden. Trotz dieser Einschränkungen der in vorliegender Arbeit analysierten Nebenwirkungsrate, zeichnete sich dennoch das erfreuliche Ergebnis ab, dass Patienten unter Kombinationstherapie akut nicht mit stärkeren motorischen Nebenwirkungen zu kämpfen hatten. Denn sowohl die akuten Verkrampfungen der Gesichtsmuskulatur im Rahmen von Frühdyskinesien, als auch Hypokinese und Rigor des Parkinsonoids werden von den Patienten als überaus quälend empfunden.

Zusammengefasst konnte im Studienkollektiv der COGPIP-Studie hinsichtlich der Krankheitsschwere, gemessen mittels CGI-, PANSS-, GAF- und Compliance-Werten, eine tendenzielle höhere Krankheits- und Noncompliance-Rate bei den kombiniert Behandelten beobachtet werden, die jedoch in keinem der genannten Bereiche statistische Signifikanz erreichte. Darüberhinaus traten akut keine

ausgeprägteren motorischen Nebenwirkungen unter Verabreichung mehrerer Antipsychotika auf. Um festzustellen, ob die kombiniert therapierten Patienten in der Vorgeschichte bzw. unter evtl. vorhergehender Monotherapie schlechtere psychopathologische Werte aufwiesen, müsste entweder eine möglicherweise ethisch fragwürdige Interventionsstudie mit Wechsel auf Monotherapie durchgeführt werden, oder nach anamnestischen Hinweisen auf eine vormalig ausgeprägtere Klinik gefahndet werden. Studien mit ähnlicher Fragestellung wurden bereits erwähnt. So zeigten stabil auf zwei Antipsychotika eingestellte Patienten schlechtere Werte bezüglich CGI und PANSS, nachdem ihnen nur noch ein einziges Präparat verabreicht wurde (Constantine et al., 2015). Weiterhin wurden vermehrt Studienabbrücher bei Wechsel auf eine Monotherapie beobachtet (Carol et al., 2011).

Messer fasste in seiner umfassenden Auflistung von Studien bis 2009 (siehe S. 9) bezüglich Outcome unter Kombinationstherapie widersprüchliche Ergebnisse zusammen. So konnten häufig größere klinische Verbesserungen unter Kombinationstherapie beobachtet werden. Genauso zeigte sich allerdings auch eine fehlende Symptomreduzierung in zahlreichen anderen Studien.

In vorliegender Arbeit wird aufgrund der Ergebnisse angenommen, dass die Patienten eben mithilfe der Kombinationstherapie ein annähernd ähnlich gutes klinisches Erscheinungsbild wie jene unter Monotherapie an den Tag legten. Dabei mussten sie keine stärkeren motorischen Nebenwirkungen erdulden.

Ob nun die Kombination mehrerer Antipsychotika verglichen mit einer Monotherapie tatsächlich das klinische Outcome signifikant verbessern kann, ist bis dato noch nicht ausreichend durch Studien untermauert und muss in Zukunft durch weitere, klinisch hochwertige Studien überprüft werden. Hierbei handelt es sich um eine klinisch sehr relevante Fragestellung, die für den praktischen Behandlungsalltag von größter Bedeutung ist.

## **5.5 Antipsychotische Medikation und klinische Parameter während der Studie**

### **5.5.1 Indexaufenthalt und Zeitraum zwischen Aufnahme und Studieneinschluss**

Bei Auswertung der Länge des Indexaufenthaltes waren in den Gruppen von teilweise und andauernd kombiniert therapierten Patienten signifikant längere Klinikaufenthalte aufgefallen. Schon Soukas und seine Kollegen beobachteten längere Indexaufenthalte bei Patienten unter Kombinationstherapie (Soukas et al., 2012).

Unter der Annahme, dass therapieresistente sowie medikamentös schwer einstellbare Patienten

häufiger mit einer Kombinationstherapie behandelt werden, erscheint es naheliegend, dass diese Patientengruppe ebenfalls einen längeren stationären Aufenthalt benötigt. Hypothetisch sollten unter Kombinationstherapie auch häufiger schwerwiegende Nebenwirkungen oder Zwischenfälle auftreten, welche hier aber nicht zu verifizieren waren. Im vorigen Abschnitt wurde bereits beschrieben, dass die kombiniert therapierten Patienten der COGPIP-Studie ein annähernd gleich gutes psychopathologisches Profil zu Studienbeginn wie die Monotherapiegruppe präsentierten. Beim Vergleich der stationären Vorbehandlung bis zum Studieneinschluss ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Medikationszweigen finden; bei immer Monotherapierten betrug die Latenz 35,5 Tage, beim Wechsel auf Mono- und Kombinationstherapie 29,6 Tage und bei immer Kombinationstherapierten waren 27,2 Tage zu verzeichnen. Tendenziell könnte daraus gefolgert werden, dass es bei den Monotherapierten ca. 1 Woche länger dauerte, bis sie psychopathologisch und neurokognitiv in der Lage waren, einen Informed Consent zu geben. Hypothetisch könnte daraus geschlossen werden, dass die insgesamt etwas kränkeren Patienten der Kombinationsgruppe durch die Kombinationsbehandlung dennoch 1 Woche früher in der Lage waren, in die Studienteilnahme einzuwilligen.

Ein langer Klinikaufenthalt geht neben hohen Kosten auch immer mit einer subjektiven Belastung und eventuell auch erschwerter Wiedereingliederung in den normalen Alltag für den Patienten einher. Dennoch benötigen Schizophreniepatienten vor allem im akuten Schub eine intensive multimodale Therapie, welche häufig nur im stationären Umfeld zu verwirklichen ist. Auch Gallego und seine Kollegen empfahlen eine großzügige Hospitalisation bei Auftreten von Risikofaktoren (Gallego et al., 2015), um vulnerable Patienten vor der schlimmsten der möglichen Folgen, dem Suizid, zu schützen.

Die teilweise sehr langen Klinikaufenthalte in vorliegender Studie, welche sich mitunter über ein Jahr ausweiteten, weisen erneut darauf hin, wie komplex und variabel sich sowohl der Verlauf als auch die Behandlung einer schizophrenen Psychose gestalten kann.

Die vermutlich häufigste Ursache für eine Verzögerung des Studieneinschlusses liegt in der fehlenden Zustimmung und/oder der mangelnden Mitwirkungsfähigkeit. Diese korreliert sehr häufig mit der fehlenden Krankheitseinsicht. Deshalb wurde das Item G12 der PANSS-Skala (Mangel an Urteilsfähigkeit und Einsicht) zu t1 mit den Medikationsstrategien korreliert. Hierbei zeigten sich keine statistischen Gruppenunterschiede (Mittelwerte: 3,30 für Monotherapie und 3,07 für Kombinations-therapie); unter Monotherapie war allerdings ein tendenziell etwas größerer Mangel an Einsichtsfähigkeit erfasst worden. Zu bedenken ist hier, dass das Item G12 für diejenigen Patienten, welche kein Einverständnis zu der Studienteilnahme gegeben hatten, gar nicht erfasst werden und dadurch die für diese Fragestellung interessante Patientengruppe leider statistisch nicht berücksichtigt werden konnte.

Insgesamt zeigt sich bezüglich der Länge zwischen stationärer Aufnahme und Studieneinschluss eine enorme Variabilität in allen Gruppen, was das breite Spektrum der Erscheinungsformen von Schizophrenie widerspiegeln dürfte. So konnte ein Patient schon am Tag seiner Aufnahme für die Studie

rekrutiert und eingeschlossen werden, während sich andere ein halbes Jahr in der Klinik befanden, bevor sie für die Studienteilnahme bereit oder zur Teilnahme fähig waren.

## 5.5.2 Suizidalität, Weglaufgefährdung und Rückverlegungen auf die geschützte Station

### **Suizidalität**

Annähernd die Hälfte der Studienteilnehmer wies während der Studiendauer mindestens einmal eine latente Suizidalität auf. Bereits in der Vorgeschichte waren bei fast einem Drittel der Patienten Suizidversuche vorgekommen.

Schätzungen zu Folge treten Suizidgedanken auch in der Durchschnittsbevölkerung bei über 8% mindestens einmal im Leben auf (Laux et al., 2009, S. 386).

In vorliegendem Patientenkollektiv kam Suizidalität sowohl unter Kombinations- als auch unter Monotherapie vor. Tendenziell war eine wenngleich nicht signifikant aber doch deutlich längere Dauer der Suizidalität (2,63 Wochen vs. 1,50 bzw. 1,43 Wochen) bei der durchgehenden Kombinationstherapie zu erkennen. Die Rate an manifester bzw. akuter Suizidalität während des Indexaufenthaltes betrug bei den kombiniert therapierten Patienten 21 %, bei den anderen beiden Gruppen kam diese Problematik nicht vor.

Suizidalität tritt gehäuft bei Depressionen auf und affektive Begleiterkrankungen stellen bei Schizophrenie eine bedeutende Komorbidität dar. Es konnte festgestellt werden, dass ein Zusammenhang zwischen genetischen Polymorphismen des Serotonin-Rezeptors und dem Auftreten von Suizidalität besteht (Medeiros et al., 2015). Eine interessante Fragestellung bleibt weiterhin, ob bei Suizidalität gehäuft depressive Begleiterkrankungen zu diagnostizieren sind und der medikamentöse Eingriff in den Serotoninhaushalt, beispielsweise durch Antidepressiva aus der Gruppe der Serotonin-Reuptake-Inhibitoren, die Suizidalität beeinflussen könnte. Diese Frage kann mit den hier vorliegenden Daten nicht abschließend beurteilt werden.

Das häufigere Vorkommen sowie die tendenziell stärkere Ausprägung von Suizidalität unter Kombinationstherapie erforderte offensichtlich eine intensive antipsychotische Therapie.

### **Weglaufgefährdung und Rückverlegungen auf die beschützte Station**

Bei der Analyse des Vorkommens von Weglaufgefährdung ist zuallererst anzumerken, dass die geringe Anzahl von nur 11 weglaufgefährdeten Studienteilnehmern eine signifikante statistische Auswertung kaum möglich macht und die Ergebnisse daher nur als explorative Analyse von Trends betrachtet werden dürfen. Trotz der mangelnden Signifikanz waren bei den mit durchgehender Kombinations-

therapie behandelten Patienten längere Phasen von Weglaufgefährdung zu erkennen, was auf eine ausgeprägtere Krankheitsschwere hindeutet. Analog zum Vorkommen von Suizidalität liegt auch hier die Begründung für eine Kombinationstherapie. Denn potentiell gefährliches Verhalten durch Entfernung aus dem stationären Umfeld muss unbedingt vermieden werden. Beispielsweise durch Intensivierung der medikamentösen Therapie in Form einer Kombinationsbehandlung.

7 Rückverlegungen auf die geschützte Station waren während des Studienverlaufs vorzufinden. Diese geringe Anzahl lässt keine eindeutige Auswertung im Hinblick auf Unterschiede in den Medikationsgruppen zu. Häufige Gründe für Rückverlegungen von der offenen auf die geschlossene Station waren akute Suizidalität und Weglaufgefährdung. Wie im obigen Teil ersichtlich, lag bei fast der Hälfte der Studienteilnehmer Suizidalität und bei 11 Patienten Weglaufgefährdung vor. Erfahrungsgemäß werden gefährdete Patienten bereits bei Aufnahme auf eine geschützte Station gebracht, sodass nur wenige Stationswechsel während der Studie nötig waren. Dennoch betrug die Rate an Rückverlegungen bei den monotherapierten 6 % und bei den durchgehend kombiniert behandelten Patienten 10 %. Die durchschnittliche Dauer der Weglaufgefährdung betrug bei Ersteren 0,14 und bei Letzteren 0,77 Wochen; dies war allerdings nicht statistisch signifikant, unterstreicht aber, dass die Hochrisikopatienten häufiger in der Kombinationsgruppe zu finden waren.

### **5.5.3 Somatische Faktoren: Blutdruck, Puls und Gewichtsveränderung**

Um die somatischen Auswirkungen einer Neuroleptikatherapie besser einzuschätzen, wurden die Faktoren Blutdruck, Puls und Gewichtsveränderung während der Studiendauer genau ermittelt. Da die komplexen Zusammenhänge einer antipsychotischen Therapie und deren Auswirkungen auf den Stoffwechsel und insbesondere den Kreislauf schwer einzuordnen sind, soll ein kurzer pharmakologischer Überblick gegeben werden.

So liegt die Hauptwirkung von Neuroleptika, insbesondere der ersten Generation, in einer Blockade des D<sub>2</sub>-Rezeptors und der damit verbundenen Milderung der Produktivsymptomatik. Doch neben Dopamin-Rezeptoren beeinflussen insbesondere Atypika mehrere weitere Angriffspunkte. So können durch Hemmung des muskarinergen Acetylcholin-Rezeptors, welche zum Beispiel bei Clozapin stark ausgeprägt ist, motorische Nebenwirkungen abgeschwächt werden. Im Gegenzug aber sind vegetative Symptome wie Tachykardie oder Verwirrtheit möglich. Mithilfe der Blockade des 5-HT<sub>2</sub>-Serotonin-Rezeptors ist eine zusätzliche Linderung der Negativsymptome möglich. Dafür jedoch kann, vor allem in höherer Dosierung, ein klinisch relevanter Blutdruckanstieg resultieren. Der Antagonismus am H<sub>1</sub>-Histamin-Rezeptor wirkt mitunter sedierend und damit blutdrucksenkend, kann jedoch Appetit und Gewichtszunahme fördern. Schließlich führt die Blockade von Adrenalin-Rezeptoren in zahlreichen

Fällen zu Hypotonie und Sturzgefahr sowie zu reflektorischer Tachykardie. Weiterhin wird diskutiert, dass eine Insulinresistenz bei atypischen Neuroleptika zusätzlich zu metabolischen Störungen führen könnte (Böhm und Herdegen, 2010, S. 354–355; 370–380).

Derlei divergierende und sich teilweise gegenseitig auslösende oder verstärkende Nebenwirkungen der verschiedenen Rezeptormodulationen sind nur schwer berechenbar. Und obige Erläuterung stellt lediglich jenen Bereich dar, welcher Blutdruck, Puls und Gewicht betrifft. Die Auswirkungen auf die Elektrophysiologie des Herzens, Senkung der Krampfschwelle, Hyperprolaktinämie sowie Blutbildveränderungen und weitere vegetative Störungen seien als bedeutsame Nebenwirkungen nur am Rande erwähnt.

Im Bezug auf die in vorliegender Arbeit untersuchten somatischen Faktoren ist im Allgemeinen davon auszugehen, dass Neuroleptika tendenziell den Blutdruck senken, die Herzfrequenz steigern, sowie das Risiko für ein metabolisches Syndrom - mit erhöhten Blutfetten, Diabetes, Übergewicht und schließlich Hypertonie - erhöhen.

In einer großen internationalen Metaanalyse, welche über 25.000 Schizophreniepatienten miteinbezog, zeigte fast ein Drittel der untersuchten Individuen ein metabolisches Syndrom. Dabei stieg das Risiko mit der Krankheitsdauer und als sensitivster Diagnoseparameter stellte sich der Bauchumfang heraus. Ferner konnten unter Clozapin die höchsten Raten an metabolischen Störungen beobachtet werden. Ein regelmäßiges Monitoring kardiovaskulärer Risikofaktoren sowie adäquate Therapie sind daher strengstens empfohlen (Mitchell et al., 2013).

Auch in Dänemark ist laut einer 2011 erfolgten Studie der Anteil des metabolischen Syndroms unter Schizophreniepatienten weitaus höher als in der Allgemeinbevölkerung. Hierbei konnten jedoch keine Unterschiede weder zwischen Mono- und Kombinationstherapie, noch zwischen Antipsychotika der ersten oder zweiten Generation festgestellt werden (Krane-Gartiser et al., 2011).

Über 1400 Schizophreniepatienten wurden in einer weiteren multizentrischen Studie hinsichtlich ihres metabolischen Zustands untersucht. Es zeigte sich nicht nur, dass etwa ein Viertel der Patienten die Kriterien eines metabolischen Syndroms erfüllte, sondern auch, dass dieser Umstand mit einer ausgeprägteren Psychopathologie einherging (Arango et al., 2008).

Um das unterschiedliche Risiko verschiedener Antipsychotika für metabolische Störungen zu evaluieren, bildeten Gupta und seine Kollegen sieben verschiedene Behandlungsgruppen. Olanzapin zeigte die größten Effekte auf Gewicht, Blutdruck und biochemische Parameter, gefolgt von Clozapin. Aripiprazol und Amisulpirid dagegen zeigten geringere Effekte auf den Stoffwechsel. Dennoch mahnten die Autoren bei allen Antipsychotika, als mögliche Induktoren eines metabolischen Syndroms, zu strengerer kardiovaskulärer Überwachung (Gupta et al., 2014).

Im Tierversuch allerdings wurden kurzfristige Effekte von Antipsychotika beobachtet, welche mit den klinischen Beobachtungen zum Teil nicht übereinstimmen. Es zeigte sich, dass die atypischen



Antipsychotika Clozapin und Risperidon die Stressreaktion und damit Blutdruck und Puls vermindern konnten. Dies traf für das klassische Neuroleptikum Haloperidol nicht zu (van den Buuse, 2003).

Diese theoretisch zu erwartende Blutdrucksenkung konnte jedoch auch klinisch beobachtet werden. In Portugal wurden Schizophreniepatienten hinsichtlich ihres kardiovaskulären Risikos mit einer Kontrollgruppe verglichen. Hier zeigte sich durchschnittlich ein niedrigerer Blutdruck bei Psychosen, was die Autoren jedoch auf die häufige Komedikation mit Benzodiazepinen zurückführten. Dennoch forderten sie bei erhöhter Rate von Nikotinabusus, Fettleibigkeit und ungesunder Lebensführung eine engere Zusammenarbeit von Psychiatern und Hausärzten in der Betreuung von Schizophreniepatienten (Ferreira et al., 2010).

In einer koreanischen Studie wiederum konnte ein signifikanter Blutdruckanstieg nach der Therapie mit Clozapin, nicht aber mit Olanzapin, festgestellt werden (Woo et al., 2009).

Im Studienkollektiv der CATIE-Studie (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) wurden fast 1500 Patienten rekrutiert. Es zeigte sich, dass über 60 % der Hypertonie-Patienten nicht therapiert wurden. Auch hier mahnten die Autoren dringend zu strengerer Überwachung der kardiovaskulären Risikofaktoren (Nasrallah et al., 2006).

Auch eine Analyse der Überwachung von metabolischen Störungen bei fast 700 deutschen Schizophreniepatienten mahnte die unzureichende Qualität und Häufigkeit des metabolischen Monitorings an. Vor allem bezüglich des Blutdrucks mahnten die Autoren strengere Kontrollen bei einer Antipsychotikatherapie an (Deuschle et al., 2013).

Unter Beachtung dieser kardiovaskulären Risiken einer antipsychotischen Therapie wurde der protektive Effekt einer zusätzlichen Metformingabe zu Clozapin untersucht. Eine Verringerung sowohl von Gewichtszunahme, als auch Blutfetten und -zucker konnte beobachtet werden, sodass die Autoren eine prophylaktische Metformintherapie bei Neuroleptikagabe durchaus in Erwägung ziehen (Hebrani et al., 2015).

In einer aktuellen finnischen Studie mit an Schizophrenie erkrankten Menschen (n = 62.250) konnte festgestellt werden, dass die stationären Krankenhausaufnahmen wegen kardiovaskulären Ereignissen und Diabetes im Verlauf von 14,1 Jahren bei den medikamentös behandelten Patienten exakt gleich war wie bei der unbehandelten Gruppe. Bei der Mortalitätsanalyse fand sich sogar ein signifikanter Vorteil der medikamentös Behandelten, deren Sterberate im Verlauf dieser 14,1 Jahre war mit 25,7 % signifikant geringer als bei den Unbehandelten mit 46,2 %; bei den Clozapin-Behandelten betrug diese Quote sogar nur 15,6 %. Die günstigsten Verlaufsprofile fanden sich hierbei unter Clozapin und Olanzapin, dicht gefolgt von der Patientengruppe mit Kombinationsbehandlungen. Insbesondere die Suizidrate wurde durch Polypharmazie sehr günstig beeinflusst (Taipale, Tiihonen, Correll, et al, 2020).

## **Blutdruck und Puls**

Die divergierenden Effekte bezüglich des Blutdrucks unter antipsychotischer Therapie müssen in kontrollierten Folgestudien noch genauer analysiert werden. In vorliegendem Studienkollektiv konnte kein signifikanter Unterschied sowohl im systolischen, als auch im diastolischen Mittelwert der Blutdrücke zwischen Kombinations- und Monotherapie festgestellt werden. Allerdings zeigte sich eine leichte Korrelation zwischen verabreichten CPZ-Äquivalenten und den durchschnittlichen Blutdruckwerten. Hier ist zum einen zu beachten, dass Antipsychotika akut den Blutdruck senken können. Im Gegenzug aber erhöhen sie langfristig das Risiko für ein metabolisches Syndrom und eine damit verbundene Hypertonie. Welcher dieser beiden Effekte bei den Patienten der COGPIP-Studie überwog, ist im Nachhinein nur schwer festzustellen. Allerdings könnte der Umstand, dass steigende CPZ-Einheiten tendenziell mit höheren Blutdruckwerten einhergingen, auf ein erhöhtes Risiko für metabolische Störungen hinweisen. Während der Studiendauer wurden die Vitalparameter der Patienten meist regelmäßig kontrolliert und gegebenenfalls auch therapiert. Mit Durchschnittswerten von unter 120/80 mmHg lagen fast zwei Drittel der Studienteilnehmer zum überwiegenden Teil im optimalen Bereich. Lediglich 6 Patienten präsentierten im Mittel systolische Blutdruckwerte im hochnormalen Bereich (130 – 139 mmHg) und nur ein einziger Studienteilnehmer überschritt mit durchschnittlich 140,3 mmHg minimal den Grenzwert zur pathologischen Hypertonie. Um dennoch eine erhöhte Mortalität durch kardiovaskuläre Begleiterkrankungen bestmöglich einzudämmen, ist eine engmaschige Kontrolle auch nach den stationären Aufenthalten unbedingt fortzuführen.

Was die durchschnittliche Herzfrequenz betrifft, müssen ebenfalls divergierende pharmakologische Effekte beachtet werden. Tendenziell ist mit einem höheren Puls unter Neuroleptikatherapie zu rechnen. Allerdings kann auch die sedierende und angstlösende Komponente einiger Präparate die Herzfrequenz senken. In vorliegendem Studienkollektiv konnte analog zu den Blutdruckwerten kein Gruppenunterschied zwischen Mono- und Kombinationstherapie festgestellt werden. Es war aber eine leichte Korrelation zwischen Puls und CPZ-Äquivalenten zu ermitteln. Da die Herzfrequenz allerdings von zahlreichen weiteren Faktoren, wie psychischer Erregung, Angst oder Komedikation abhängt, dürfen die hier ermittelten Werte lediglich als Trend verstanden werden und spiegeln nicht die alleinige pharmakologische Wirkung der antipsychotischen Therapie wider.

## **Gewichtszunahme**

Bezüglich des Gewichts war weder ein Gruppenunterschied zwischen Mono- und Kombinationstherapie, noch ein Zusammenhang zwischen Gewichtszunahme und CPZ-Einheiten auszumachen. Es war lediglich festzustellen, dass das Gesamtstudienkollektiv im Mittel nach der Studie 3,3 kg schwerer war als davor. Hierbei muss bedacht werden, dass die Gewichtszunahme von unzähligen weiteren Faktoren abhängig ist. Neben der Beeinflussung durch Antipsychotika stellen Lebensstil oder somatische Begleiterkrankungen bedeutende Einflussfaktoren dar. Weiterhin ist bezüglich der statistischen

Auswertung zu beachten, dass nur bei 60 Studienteilnehmern das Gewicht regelmäßig dokumentiert worden war. Patienten, welche tagklinisch an der Studie teilnahmen, wurden nicht immer regelmäßig gewogen. Des Weiteren wurde weder eine Kontrolle der Nahrungszufuhr noch der körperlichen Betätigung durchgeführt. Um die Effekte einer Neuroleptikatherapie auf das Gewicht genauer zu überprüfen, müssten Studiendesigns angewandt werden, welche diese Einflussgrößen mit beachten.

Dennoch ist die Steigerung von Hunger und Gewicht und das damit erhöhte Risiko für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms auch in vorliegendem Studienkollektiv an- und vor allem auch ernst zu nehmen. Denn neben der erhöhten Suizidrate stellen kardiovaskuläre Erkrankungen eine wichtige Ursache der frühzeitigen Mortalität bei Schizophrenie dar. Abgesehen davon dürfte auch die Lebensqualität unter schwerem Übergewicht leiden und erhöhte Behandlungskosten durch Folgeerkrankungen belasten das Gesundheitssystem nicht unerheblich.

Neueste Studien belegen allerdings, dass die Mortalität von medikamentös nicht behandelten Patienten signifikant größer ist als bei neuroleptisch Therapierten (Taipale et al., 2018).

Wie aus obenstehender Literaturrecherche ersichtlich, traten diese somatischen Nebenwirkungen einer Neuroleptikatherapie in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus vieler Studien. Besonders der routinemäßige Umgang mit metabolischen Störungen bei Psychosen ist dabei von großem Interesse und das Monitoring muss unbedingt verbessert werden. So könnte die Messung des Bauchumfangs zusätzliche Hinweise auf metabolische Störungen geben. Ferner sollte auch eine Metformingabe unter Therapie mit Atypika als eine erfolgversprechende präventive Maßnahme beachtet werden. Die effektivsten Maßnahmen zur Prävention von metabolischen Störungen dürften allerdings eine umfassende psychoedukative Aufklärung bezüglich Ernährung und Bewegungsverhalten, die engmaschige ambulante Kontrolle von Psychosepatienten sowie die bessere Zusammenarbeit mit Ärzten anderer Fachbereiche sein.

#### **5.5.4 Zusätzliche Medikation: Antidepressiva, Moodstabilizer, Sedativa und Anzahl weiterer Medikamente**

Insgesamt betrachtet waren die Augmentation mit Moodstabilizern, Antidepressiva oder Sedativa sowohl unter Mono- als auch unter Kombinationstherapie annähernd gleich häufig. Analysierte man jedoch die Verordnung unterteilt nach Dauer und Dosierung, so zeigten sich zumindest gewisse Tendenzen innerhalb der Gruppen.

So war zu erkennen, dass unter Monotherapie tendenziell länger eine mittlere bis hohe Dosis an Moodstabilizern verordnet wurde. Diese Augmentation könnte als eine Alternative zur Kombination von mehreren Antipsychotika zu verstehen sein. Denn auch durch zusätzliche Gabe von Stimmungs-

stabilisatoren erhofft man sich eine erhöhte Response-Rate und klinische Verbesserung bei mangelndem Ansprechen auf eine konventionelle antipsychotische Monotherapie. Meist wurden in vorliegender Studie Lithiumpräparate oder Antikonvulsiva, wie Carbamazepin, Valproinsäure oder Lamotrigin, verabreicht. Doch auch diese Kombination von verschiedenen Wirkstoffen bietet nicht nur Chancen sondern auch Risiken.

Messer fasst in seiner Monographie „Polypharmazie in der Behandlung psychischer Erkrankungen“ zusammen, dass die zusätzliche Verabreichung von Stimmungsstabilisatoren in der Therapie der Schizophrenie in den letzten Jahrzehnten erheblich zugenommen habe. Wo früher vor allem Therapiestrategien mit Lithium weite Verbreitung fanden, werde nun zunehmend Valproinsäure verabreicht. Diese könne nicht nur das Anfallsrisiko senken, sondern habe auch positive Effekte auf psychotische Symptome und Feindseligkeit gezeigt. Auch bei Carbamazepin wurde eine Abnahme der Aggressivität beobachtet. Jedoch seien die Wechselwirkungen durch Induktion des hepatischen Isoenzym 3A4 sowie das Agranulozytoserisiko zu beachten. Lithium dagegen könne vor allem bei affektiven Begleitsymptomen eine erfolversprechende Komedikation darstellen. Jedoch liege für all diese Präparate noch keine ausreichende Evidenz vor (Messer und Schmauß 2009, S. 68–72).

In einer prospektiven, randomisierten Studie mit 160 Patienten wurden die metabolischen Effekte einer Valproat-Augmentation mit Olanzapin und Risperidon untersucht. Insgesamt stiegen hier sowohl Blutfette und Cholesterin, als auch Gewicht und Blutzucker in Form von HbA1c an, bei Olanzapin ausgeprägter. Diese Parameter gelten als wichtige Indikatoren für kardiovaskuläre Erkrankungen und eine Valproinsäure-Augmentation könnte das metabolische Risikoprofil nicht unerheblich beeinflussen. Weitere Studien diesbezüglich müssen für eine ausreichende Klarheit sorgen (Meltzer et al., 2011).

Leucht und Kollegen untersuchten 2014 mit der Fragestellung einer klinischen Verbesserung unter Carbamazepin-Augmentation 10 kontrollierte, randomisierte Studien innerhalb einer Metaanalyse. Bezüglich des klinischen Zustandes, ermittelt mit Hilfe der Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), konnte keine Überlegenheit einer zusätzlichen Carbamazepin-Gabe gegenüber einer antipsychotischen Monotherapie festgestellt werden. Allerdings zeigten sich Hinweise, dass Carbamazepin die motorischen Nebenwirkungen reduzieren könne. Doch auch hier mahnten die Autoren die mangelnde Evidenz, vor allem aufgrund zu kleiner Stichproben in den Studien, an und empfahlen daher keine standardmäßige Augmentation mit Carbamazepin bei Schizophrenie (Leucht et al., 2014).

In einer kleineren Beobachtung konnte Lamotrigin die Positivsymptomatik bei therapierefraktärer Schizophrenie verbessern (Ohnuma et al., 2013). Eine weitere Studie wiederum konnte jedoch keinen klinischen Benefit durch eine Augmentation mit Lamotrigin nachweisen (Vayisoğlu et al., 2013).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass ähnlich der Kombination mehrerer Antipsychotika, auch bezüglich Augmentation mit Moodstabilizern keine eindeutige Therapieempfehlung gegeben werden kann und die Komedikation mit Lithium und Antikonvulsiva in der Regel eine Einzelfallentscheidung

darstellt. In der COGPIP-Studie fand vor allem die Augmentation bei antipsychotischer Monotherapie Anwendung. Ob und in wie fern diese für den breiten klinischen Einsatz gerechtfertigt ist, muss in größeren Studien und Metaanalysen weiter überprüft werden.

Auch was die Augmentation von Antidepressiva betrifft, konnten in folgender Arbeit tendenziell längere Verordnungen bei Monotherapie ermittelt werden.

Hierzu einige grundlegende Gedanken. Es wurde bereits erwähnt, dass bei Therapieresistenz und mit Dauer der Schizophrenie zunehmend die negativen Symptome in den Vordergrund rücken (Belitsky et al., 1993; Cohen et al., 2014). Ferner ist davon auszugehen, dass Antipsychotika, vor allem diejenigen der ersten Generation, vornehmlich mittels D<sub>2</sub>-Blockade auf die Positivsymptomatik wirken. Da die Patienten unter Monotherapie zu Studienbeginn tendenziell etwas kürzer erkrankt waren als jene unter Kombinationstherapie, stellt die Krankheitsdauer hier keine Erklärung für die häufigere Verordnung von Antidepressiva dar. Ein weiterer Ansatzpunkt könnte sein, dass unter Kombinationstherapie ein breiteres Spektrum an Rezeptoren beeinflusst wird. So greifen atypische Neuroleptika neben D<sub>2</sub>-Rezeptoren auch vermehrt an Serotonin- und Ach-Rezeptoren an. Möglicherweise konnte durch Ausdehnung der pharmakologischen Ansatzpunkte im Rahmen einer Kombination mehrerer Antipsychotika das Wirkspektrum der Therapie verbreitert werden sodass Antidepressiva in geringerem Umfang als unter Monotherapie notwendig waren.

Messer fasste hierzu zusammen, dass vor allem im Prodromalstadium und in der postakuten Remissionsphase depressive Symptome zu beobachten seien. Trotz der intrinsischen antidepressiven Aktivität moderner Antipsychotika, sei die Augmentation mit Antidepressiva nicht nur weit verbreitet, sondern auch hinsichtlich klinischer Wirksamkeit evident. Zahlreiche Studien konnten positive Effekte auf die Minussymptomatik durch Augmentation mit Antidepressiva zeigen. Dennoch bestehe keine eindeutige Handlungsempfehlung für den generellen Einsatz von antidepressiven Medikamenten (Messer, 2009).

In einer großen Metaanalyse über 168 Placebo-kontrollierte Studien konnte eine Verbesserung der negativen Symptome sowohl für Antidepressiva als auch für Antipsychotika der zweiten Generation und der Kombination aus beiden festgestellt werden. Neuroleptika der ersten Generation hingegen zeigten keinen eindeutigen Effekt auf die Negativsymptomatik (Fusar-Poli et al., 2015).

In einer weiteren Metaanalyse wurden 18 doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studien zusammengefasst. Hier empfahlen die Autoren, Schizophreniepatienten mit Depression zuerst optimal auf ein Antipsychotikum der zweiten Generation einzustellen. Falls die Therapie mit Antidepressiva notwendig werde, sei zuerst ein Serotonin-Reuptake-Inhibitor (SSRI) zu bevorzugen. Allerdings variere die Wirksamkeit von Antidepressiva erheblich und sei von diversen individuellen Faktoren abhängig. Ferner dürfe auch das Risiko einer Verschlechterung der psychotischen Symptome unter antidepressiver Therapie nicht außer Acht gelassen werden (Mao und Zhang, 2015).

Wie in der Diskussion der Suizidalität bereits erwähnt, konnte ein Zusammenhang zwischen der

Genetik des Serotonin-Rezeptors und dem Vorkommen von Suizidalität festgestellt werden (Medeiros Alves et al., 2015). Ein Einsatz von Antidepressiva, welche den Serotonin-Haushalt beeinflussen, scheint also doppelt sinnvoll, um sowohl depressive Symptome zu mildern, als auch das Risiko der Suizidalität zu mindern.

Laut einer 2014 veröffentlichten doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie konnten sich allerdings weder die Kombination eines Antipsychotikums mit dem Selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitor Citalopram noch mit dem Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor Reboxetin hinsichtlich Negativsymptomatik gegen die Placebogruppe durchsetzen (Usall et al., 2014).

Zusammenfassend fehlt also auch bezüglich der Verordnung von Antidepressiva noch eine ausreichende Evidenz, um eindeutige Therapieempfehlungen zu geben. Weitere Studien sind auch hier erforderlich, um die theoretischen Überlegungen zur Wirksamkeit von Antidepressiva auf die Minus-symptomatik weiter zu erhellen. Da allerdings negative Symptome wie depressive Verstimmung, Anhedonie, Sprachverarmung oder Apathie die Lebensqualität ganz immens beeinträchtigen, stellt die zusätzliche Verordnung von Antidepressiva in jedem Fall einen gerechtfertigten Therapieversuch dar.

Bei Betrachtung des Sedativabedarfs zeigte sich zunächst, dass in allen Medikationsgruppen etwa die Hälfte der Patienten mindestens in einer Studienwoche einen Bedarf an Sedativa hatte. Zumeist handelte es sich hierbei um Substanzen aus der Gruppe der Benzodiazepine. Häufig ist ein Klinikaufenthalt eine belastende und aufwühlende Situation, sodass die Verordnung von Beruhigungsmitteln nicht ungewöhnlich erscheint. Zudem ist davon auszugehen, dass viele Patienten aufgrund eines akuten Schubes oder einer Verschlechterung der Schizophrenie in die Klinik kamen. Vorübergehende Symptome wie Agitiertheit, Angst oder Aggression sind in dieser Phase der Krankheit häufig vorzufinden und werden oftmals mit Benzodiazepinen therapiert.

Analysiert man jedoch den Sedativabedarf detaillierter nach Dauer und Dosis, so zeigt sich, dass Sedativa überwiegend in geringer Dosis verordnet wurden. Für höhere Dosierungen fiel auf, dass ein längerer Bedarf vor allem unter Kombinationstherapie zur Anwendung kam.

Unter der Annahme, dass viele Neuroleptika, vor allem die älteren der ersten Generation, eine intrinsische sedierende Wirkung aufweisen, mag der gesteigerte Bedarf an Beruhigungsmitteln bei höher dosierter antipsychotischer Therapie zunächst verwundern. Eine mögliche Ursache hierfür ist, dass die Patienten unter Kombinationstherapie von vornherein ausgeprägtere Plus-symptomatik zeigten und daher häufiger einer Sedierung bedurften. Weiterhin ist besonders bei atypischen Antipsychotika die sedierende Komponente schwächer ausgeprägt, sodass eine Komedikation mit Benzodiazepinen notwendig werden kann.

Messer fasst in seinem Buch hierzu zusammen, dass die Komedikation mit Benzodiazepinen zusätzlich zu Antipsychotika fast regelhaft sei. Hierzu seien in mehreren Studien signifikante sedierende Effekte beschrieben, die psychotische Symptomatik selbst beeinflussten die Beruhigungsmittel

allerdings nicht. Trotz der Sicherheit und geringen Nebenwirkungsrate müsse bei Benzodiazepinen auf ihr Abhängigkeits- und Missbrauchspotenzial bei längerem Gebrauch hingewiesen werden (Messer und Schmauß 2009, S. 74–75).

Auch in einer anderen Literaturrecherche wurde der Effekt einer zusätzlichen Benzodiazepingabe bei Schizophrenie beleuchtet. Hier stellten die Autoren keinen langfristigen Benefit einer solchen Augmentation fest. Durch kurzfristige Gabe bei agitierten Patienten konnte allerdings die erwünschte Sedierung erreicht werden. Ferner sei auch nicht mit erhöhter Nebenwirkungsrate unter Benzodiazepinen zu rechnen. Jedoch mahnten die Autoren die häufig ungenügende Qualität der Studien an und hofften auf zukünftig weitere Untersuchungen (Dold et al., 2012).

In einer Metaanalyse aus 16 kontrollierten, randomisierten Studien wurde ersichtlich, dass die Augmentation mit Benzodiazepinen die Response-Rate einer antipsychotischen Therapie nicht steigern konnte. Die Autoren empfahlen daher erneut, Benzodiazepine nur kurzfristig zur Behandlung akuter Erregungszustände einzusetzen (Dold et al., 2013).

Der Einsatz von Benzodiazepinen und Sedativa im Allgemeinen scheint bei Agitiertheit und akuter Erregung im Rahmen einer Schizophrenie gängige Praxis zu sein. Der positive sedierende Effekt ist vielfach beschrieben, ebenso allerdings auch die fehlende Wirksamkeit im Hinblick auf die Psychose selbst. Auch in vorliegendem Studienkollektiv benötigten die Patienten durchschnittlich fast drei Wochen lang eine zusätzliche Sedierung, sowohl bei Mono- als auch unter Kombinationstherapie. Um die Ausbildung einer Abhängigkeit einzuschränken, sollten die Präparate allerdings nur kurzfristig und in möglichst niedriger Dosierung eingesetzt werden, was bei den Studienteilnehmern der COGPIP-Studie in der Regel der Fall war.

Bei Analyse des Bedarfs an weiteren Medikamenten zeigte sich kein signifikant höherer Bedarf unter Kombinationstherapie. Allerdings wurden hierfür alle Präparate außer Antipsychotika, Moodstabilizer, Antidepressiva und Sedativa zusammengefasst. Diese explorative Analyse könnte also lediglich einen diskreten Hinweis darauf geben, ob die Patienten einer Medikationsgruppe wesentlich kränker und damit mit deutlich mehreren Zusatzmedikamenten therapiert wären. Ein solcher Hinweis war allerdings nicht auszumachen.

Durchschnittlich erhielten die Studienteilnehmer lediglich ein weiteres Medikament. Verglichen zum Beispiel mit einem Patienten auf einer internistischen Station dürfte das eine ausgesprochen niedrige Anzahl an verordneten Medikamenten sein. Allerdings ist hierbei zu beachten, dass ein Ausschlusskriterium das Vorliegen von schweren somatischen Erkrankungen war. Weiterhin wurden nur Patienten unter sechzig Jahren in die Studie eingeschlossen. Multimorbide und geriatrische Patienten entfielen daher grundsätzlich. Ferner war das Durchschnittsalter mit nur 34 Jahren insgesamt recht jung, sodass mit schweren somatischen Störungen eher selten zu rechnen war.

## 5.6 Wissen: Wissenszuwachs und Wissensstand bei t3

Patienten, welche während der COGPIP-Studie zum Teil oder andauernd eine Kombination aus mehreren Antipsychotika erhalten hatten, zeigten zum Ende der Studie hin ein ähnlich gutes krankheitsbezogenes Wissen wie ihre monotherapierte Vergleichsgruppe. Auch was den Wissenszuwachs durch die Psychoedukation anbelangt, konnte die Gruppe der kombiniert Behandelten mit der Monotherapie mithalten.

Bereits davor war der Zusammenhang zwischen krankheitsbezogenem Wissen und weiteren Variablen während der COGPIP-Studie analysiert worden. Es zeigte sich, dass weder die Krankheitsdauer, noch das psychosoziale Funktionsniveau (GAF), soziodemographische Variablen, oder Chlorpromazin-Einheiten mit dem Wissensstand nach Psychoedukation korrelierten. Auch das als Intervention während der Studie durchgeführte computergestützte kognitive Training führte zu keinem signifikant höheren Durchschnittsergebnis im Wissenstest in der Experimentalgruppe. Die anfängliche Psychopathologie erwies sich ebenfalls nicht als signifikanter Prädiktor für den Wissensstand. Lediglich das bestehende Ausgangswissen und die Neurokognition korrelierten positiv mit den Ergebnissen der Wissensfragebögen nach Psychoedukation (Pitschel-Walz et al., 2013).

Weiterhin fanden J. Bäuml und seine Kollegen heraus, dass auch Patienten mit einer anfänglich schlechten Teilnahmequalität bei der Psychoedukation ein ähnlich gutes Wissen erwerben konnten wie jene, mit guter Teilnahmequalität (Bäuml et al., 2012).

Es ist also davon auszugehen, dass weder die anfängliche Krankheitsschwere, eine schlechtere Teilnahmequalität, noch – wie in vorliegender Arbeit analysiert – die Notwendigkeit einer Kombinationstherapie den Erfolg einer Psychoedukation limitieren. Auch Patienten mit ausgeprägter Symptomatik und hohem Medikamentenbedarf können von psychoedukativen Interventionen profitieren.

In einer prospektiven, randomisierten Studie konnte allerdings festgestellt werden, dass sich die Aufmerksamkeit bei Wechsel einer Kombinations- in eine Monotherapie verbesserte (Hori et al., 2013).

Es läge nahe, dass sich mit Steigerung der Aufmerksamkeit noch bessere Erfolge und größerer Wissenserwerb in den psychoedukativen Gruppen erzielen ließe. Es ist demnach künftig zu prüfen, ob sich der Wechsel einer Polypharmazie hin zur Verordnung nur eines Neuroleptikums positiv auf das krankheitsbezogene Wissen auswirken kann.

Allerdings präsentierten sich Patienten in China unter Kombinationstherapie mit höherer Lebensqualität dank einer besseren kognitiven Leistung als unter Monotherapie (Li et al., 2015).

Dieses Ergebnis lässt wiederum vermuten, dass eine größere Zufriedenheit bezüglich Kognition unter Kombinationstherapie ebenfalls positive Effekte auf die Ergebnisse der Psychoedukation haben könnte. Denn auch bei geringerer Aufmerksamkeitsleistung könnten Patienten, welche eine höhere



Lebensqualität genießen, motivierter und belastbarer sein und dadurch mehr von der Psychoedukation profitieren.

Doch diese Zusammenhänge zwischen Medikation und Wissenserwerb alleine rechtfertigen nicht die Entscheidung zu einer Kombinations- oder Monotherapie. Denn oberste Ermessensgrundlage für die Medikation muss die maximal erreichbare Symptomfreiheit und damit die möglichst selbstständige und selbstbestimmte Lebensführung eines jeden Patienten sein. Ließe sich durch einen Wechsel auf eine Monotherapie beispielsweise die Aufmerksamkeit und der Wissenserwerb steigern, im Gegenzug verschlechterten sich aber Symptome und Lebensqualität, wäre dies abzulehnen. Jedoch spielen auch Kognition und Krankheitswissen eine entscheidende Rolle sowohl für die Krankheitsbewältigung als auch für die Lebensqualität des Patienten. Im Rahmen eines Gesamtbehandlungskonzepts sind demnach die wichtigen Aspekte der Krankheit individuell für jeden Einzelnen zu bewerten und zu gewichten.

## 5.7 Stationäre Wiederaufnahmerate zur Katamnese t4

Die Raten an stationären Wiederaufnahmen nach Studienende bis zum Katamnesezeitpunkt nach neun Monaten waren in allen drei Medikationsgruppen annähernd gleich. Dies lässt vermuten, dass die Patienten, welche während der gesamten Studie mehrere Antipsychotika benötigten, annähernd stabil eingestellt waren wie die Patienten unter Monotherapie. Die Kombinationstherapie hatte dahingehend den gewünschten Effekt, dass das Langzeitoutcome nach neun Monaten zumindest bezüglich Rehospitalisierung mit Monotherapie vergleichbar war.

Die Rate von stationären Wiederaufnahmen dürfte allerdings von vielen weiteren Faktoren und nicht nur dem Vorkommen einer Kombinationstherapie abhängen.

In einer großen Taiwanesischen Kohortenstudie, welche über 10.000 Patienten betrachtete, waren die Raten an stationären Aufnahmen für orale und Depotmedikation gleich, dafür aber spielten Faktoren wie die Herkunftsregion oder der Versicherungsstatus eine Rolle (Huang et al., 2013).

Als den besten Prediktor für zukünftige Rehospitalisationen stellte Hoffmann die Anzahl an vorherigen stationären Aufenthalten fest (Hoffmann et al., 1994).

Bezüglich der Therapie mit Atypika vs. klassischen Neuroleptika traten in einer Studie von Herceg und seinen Kollegen keine Unterschiede in der Rehospitalisierungsrate auf (Herceg et al., 2008).

Werneck dagegen konnte eine Überlegenheit bezüglich Rehospitalisation von Clozapin gegenüber Risperidon feststellen (Werneck et al., 2011).

Im Gegensatz dazu stellten Valevski und seine Kollegen 2012 keine Vorteile von Antipsychotika der

zweiten Generation gegenüber denen der ersten Generation bezüglich Wiederaufnahme fest. Lediglich im Vergleich mit Depot-Präparaten der ersten Generation erwies sich Clozapin diesbezüglich überlegen (Valevski et al., 2012).

In einer randomisierten, kontrollierten Studie fanden Remington und seine Kollegen 2011 heraus, dass die Rehospitalisierungsrate sogar gesenkt werden könne, wenn man stabilen Patienten nur jeden zweiten Tag eine Neuroleptikadosis verordne (Remington et al., 2011).

Die Vielfältigkeit der untersuchten Variablen, welche eine Rehospitalisierung beeinflussen, zeigt, wie schwer vorherzusagen der Verlauf einer Schizophrenie im Allgemeinen und die Notwendigkeit von stationären Wiederaufnahmen im Speziellen, ist. Im Kollektiv der COGPIP-Studie zumindest war kein Unterschied bezüglich der Wiederaufnahmerate nach neun Monaten zwischen Kombinations- und Monotherapie festzustellen. In wie weit allerdings die Verordnung mehrerer Antipsychotika den Langzeitverlauf beeinflusst und welche Faktoren mit einer baldigen oder häufigen Rehospitalisierung korrelieren, muss in weiteren Studien genauer evaluiert werden.

## 6 Zusammenfassung

Die Münchner COGPIP-Studie, welche primär die Auswirkungen eines computergestützten kognitiven Trainings auf die psychoedukativen Maßnahmen bei Schizophreniepatienten untersuchte, zeichnet sich durch ein breites Spektrum erhobener Parameter aus. Vor dem Hintergrund der gängigen Verordnungspraxis der neuroleptischen Kombinationsbehandlung entgegen aktuellen Leitlinien schien es sinnvoll, die Daten der COGPIP-Studie mit besonderem Augenmerk auf die klinische Begründbarkeit einer Kombinationstherapie ergänzend zu analysieren.

Hierzu wurden die während der Studie erfassten Variablen durch retrospektiv gewonnene Daten aus den Krankenakten ergänzt. Neben soziodemographischen, krankheitsspezifischen und somatischen Faktoren wurde ebenfalls die Augmentation mit weiteren Psychopharmaka beleuchtet sowie die Dosis der verabreichten Neuroleptika kumuliert und in CPZ-Äquivalente umgerechnet.

Der Anteil von Patienten mit permanenter Kombinationstherapie betrug hierbei 54 %. Intermittierend wurden 29 % mit mehreren Neuroleptika therapiert und nur 18 % erhielten stets eine Monotherapie. Der Anteil an Kombinationsbehandlung stieg von 64 % nach stationärer Aufnahme an auf 79 % bei Studieneinschluss, um nach Beendigung der psychoedukativen Gruppen wieder auf 62 % abzusinken und betrug neun Monate später nur noch 50 %. Offensichtlich bestand hier ein enger Zusammenhang zwischen Akuität und Kombinationsbehandlung.

Die durchgehende Kombination mehrerer Antipsychotika ging mit signifikant höheren CPZ-Äquivalenten (606 vs. 368) einher und wurde vermehrt beim männlichen Geschlecht (58 % vs. 29 %), bei geringerem Durchschnittsalter bei Studieneinschluss (33 vs. 36 Jahre) als auch bei Krankheitsbeginn (23 vs. 29 Jahre), längerer Krankheitsdauer (9,5 vs. 7,4 Jahre) sowie bei einer größeren Anzahl stationärer Voraufenthalte (6,5 vs. 2,9) und stattgehabten Suizidversuchen (37 % vs. 24 %) angewandt. Alter, Schulbildung, berufliche Qualifikation und Krankheitsdauer ließen keine Vorhersage auf die Notwendigkeit einer Kombinationstherapie zu, allerdings kam die permanente Kombinationsbehandlung tendenziell häufiger bei Schulabbrechern und Patienten ohne abgeschlossene Berufsausbildung zum Einsatz.

Bezüglich der Psychopathologie zeigten Patienten unter durchgehender Kombinationstherapie zu Studienbeginn eine ähnliche Symptomausprägung wie jene unter Monotherapie, gemessen an CGI, PANSS und GAF und fielen durch vergleichbar gute Compliance auf ohne unter erhöhten Nebenwirkungen, gemessen mittels EPS-Skala, zu leiden. Patienten mit Weglaufgefährdung und Suizidalität mussten während der Studie tendenziell und jene mit einem längeren Indexaufenthalt sogar signifikant häufiger mit einer neuroleptischen Kombination behandelt werden. Dies spricht ebenfalls dafür, dass die Kombinationsstrategie in erster Linie auf das höhere Ausmaß an Erkrankung zurückzuführen war.

Bei Betrachtung der somatischen Faktoren konnte ein positiver Trend zwischen verabreichten CPZ-

Einheiten und Blutdruck sowie Puls festgestellt werden, der allerdings keine signifikante Gewichtung erreichte; das Gros aller RR-Werte lag im nicht pathologischen Bereich. Die metabolischen Effekte der Neuroleptika machten sich mit einer Gewichtszunahme von 3,3 kg bemerkbar und waren unter Monotherapie ähnlich stark ausgeprägt.

Unter Kombinationstherapie fiel ferner ein niedrigerer Bedarf an Moodstabilizern und Antidepressiva auf, was an einer breiteren pharmakologischen Rezeptorblockade liegen könnte. Der höhere Sedativabedarf dürfte durch die tendenziell ausgeprägtere Krankheitsschwere bei jenen Patienten zu erklären sein, die einer Kombinationstherapie bedurften.

Patienten unter Kombinationstherapie konnten des Weiteren einen ähnlich guten Wissensstand und Wissenszuwachs nach Psychoedukation sowie eine vergleichbar niedrige Wiederaufnahmerate bei Katanamnese präsentieren wie ihre monotherapierte Vergleichsgruppe.

Zusammenfassend deuten die Ergebnisse darauf hin, dass eine Kombinationstherapie die pragmatische Anpassung an den höheren Schweregrad der Erkrankung widergespiegelt bei eher jüngeren und männlichen Patienten mit häufigeren Voraufenthalten, ausgeprägterer Suizidalität und häufigeren Brüchen in der schulischen wie beruflichen Ausbildung. Die klinischen Outcome-Variablen zeigten sich erfreulicherweise in allen Gruppen ähnlich, sodass unterstellt werden kann, dass durch eine klinisch adaptierte Medikation die „Chancengleichheit“ für eine erfolgreiche Behandlung ohne erhöhte motorische Nebenwirkungsrate auch für schwerer Kranke gewahrt wurde. Dieses optimistisch stimmende Ergebnis ist ermutigend in Hinsicht auf eine konsequente Medikation auch und vor allem bei schwerer erkrankten Patienten. Denn eine größtmöglichen Symptommfreiheit als Voraussetzung für eine selbstbestimmte Lebensführung sollte auch in Zukunft oberstes Ziel in der Behandlung der Schizophrenie sein. Die psychopharmakologische Therapie soll und muss sich weiterhin an den Vorgaben der entsprechenden Fachgesellschaften in Form der S-3-Leitlinien orientieren. Gleichzeitig muss aber weiterhin das therapeutische Privileg einer davon indiziert abweichenden Dosierung möglich sein, um auch schwer und schwerst kranken Menschen aus dem schizophrenen Formenkreis ein Optimum an Symptomremission bzw. weitgehender Symptomsuppression zu ermöglichen.

Die positive Korrelation zwischen CPZ-Äquivalenten und Blutdruck mit Puls sowie einer generellen Gewichtszunahme mahnen allerdings zu sorgfältiger Kontrolle und Therapie negativer metabolischer Effekte unter Neuroleptikatherapie und sollten ebenso wie die klinischen Erfolgsmöglichkeiten einer Kombinationsbehandlung durch entsprechende Folgestudien genauer verifiziert werden.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Aly El-Gabry D.; Abdel Aziz K.; Okasha T.; Azzam H.; Okasha A. (2017): Antipsychotic Polypharmacy and Ist Relation to Metabolic Syndrome in Patients with Schizophrenia: An Egyptian Study. In: J. Clin. Psychopharmacol. 2017, Nov 28. DOI: 10.1097/JCP.0000000000000815.
2. American Psychiatric Association, Workgroup on Schizophrenia (2004): Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. Hg. v. Workgroup on Schizophrenia American Psychiatric Association. Washington DC. Online verfügbar unter <http://www.pbhcare.org/pubdocs/upload/documents/APA%20Schizophrenia%20Guidelines%2004.pdf>, zuletzt aktualisiert am 15.05.2006, zuletzt geprüft am 19.02.2013.
3. Andreasen N.C.; Liu D.; Ziebell S.; Vora A.; Ho B.C. (2013): Relapse duration, treatment intensity, and brain tissue loss in schizophrenia: a prospective longitudinal MRI study, Bd. 170, S. 609–615. DOI:10.1176/appi.ajp.2013.1205674.
4. Arango C.; Bobes J.; Aranda P.; Carmena, R.; Garcia-Garcia M.; Rejas J. (2008): A comparison of schizophrenia outpatients treated with antipsychotics with and without metabolic syndrome: findings from the CLAMORS study. In: *Schizophrenia research* 104 (1-3), S. 1–12. DOI: 10.1016/j.schres.2008.05.009.
5. Arenz D. (2008): Eine kleine Geschichte der Schizophrenie. Bonn: Rabe.
6. Armstrong K. S; Temmingh H. (2017): Prevalence of and factors associated with antipsychotic polypharmacy in patients with serious mental illness: Findings from a cross-sectional study in an upper-middle-income country. In *Rev Bras Psiquiatr.* 2017 oct-Dec; 39(4):293–301. DOI: 10.1590/1516-4446-2016-2015.
7. Bangen H. C. (1992): Geschichte der medikamentösen Therapie der Schizophrenie. Berlin: Verlag für Wissenschaft und Bildung.
8. Bäuml J.; Baumgärtner J.; Froböse T. Gsottschneider A.; Keller Z.; Lüscher S.; Scherr M.; Pitschel-Walz G.; Jahn T. (2012): Partizipationsverhalten schizophoren erkrankter Patienten in Psychoedukationsgruppen. Erste Ergebnisse mit dem Teilnahmequalitätsbogen. In: *Psychotherapeut*, 4/2012, S. 301–312.
9. Bäuml J.; Pitschel-Walz G., Berger H.; Gunia H.; Juckel G.; Heinz A. (Hg.) (2010): Arbeitsbuch PsychoEdukation bei Schizophrenie (APES). Mit Manual für die Gruppenleitung; mit 70 Tabellen. 2., völlig neu bearb. Aufl. Stuttgart: Schattauer (Psychoedukation).
10. Bäuml J.; Pitschel-Walz, G. (2012): Psychoedukation, quo vadis? Was will, kann und muss dieses Verfahren leisten? In: *Psychotherapeut*, 4/2012: Springer-Verlag, S. 289–290.
11. Belitsky R.; McGlashan T.H. (1993): The Manifestations of Schizophrenia in Late Life: A Death of Data. In: *Schizophrenia Bulletin*, 19 (4), 1993, S. 683–685. Online verfügbar unter <http://schizophreniabulletin.oxfordjournals.org/content/19/4/683.short>. DOI: 10.1093/schbul/19.4.683.

12. Bioque M.; Garcia-Portilla M.; Garcia-Rizo C.; Cabrera B., Lobo A.; Ganzales-Pinto A.; Diaz-Caneja C.; Corripio I.; Vieta E.; Castro-Fornieles J.; Bobes J.; Gutierrez-Fraille M.; Rodriguez-Jimenez R.; Mezquida G.; Llerena A.; Saiz-Ruiz J.; Bernardo M., PEPs Group. (2017): Evolution of metabolic risk factors over a two-year period in a cohort of first episodes of psychosis. In: *Schizophr Res.* 2017 Jun 26. DOI: 10.1016/j.schres.2017.06.032.
13. Böhm R.; Herdegen T. (Hg.) (2010): *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie*. 328 Tabellen. 2. aktualisierte Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme.
14. Bressington D.; Mui J.; Tse M.; Gray R.; Cheung E.; Chien W. (2016): Cardiometabolic health, prescribed antipsychotics and health-related quality of life in people with schizophrenia-spectrum disorders: a cross-sectional study. In: *BMC Psychiatry* 2016 Nov; 16(1):411. DOI: 10.1186/s12888-016-1121-1.
15. Brüggemann, B.; Elgeti, H. (2011): *Polypharmazie bei Patienten mit schizophrenen Störungen*, Bd. 14, S. 14–16.
16. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (2011): Combination and high-dose atypical antipsychotic therapy in patients with schizophrenia: systematic review, Dec 2011, Bd. 2, S. e2301.
17. Carol A. Tamminga, M.D (2011): When Is Polypharmacy an Advantage? In: *American Psychiatric Association (Hg.): The American Journal of Psychiatry*, 186, 2011, S. 663. Online verfügbar unter <http://ajp.psychiatryonline.org/article.aspx?articleID=115997>.
18. Cierpka M. (Hg.) (2009): *Operationalisierte Psychodynamische Diagnostik OPD-2. Das Manual für Diagnostik und Therapieplanung*. 2., überarb. Aufl. Bern: Huber.
19. Cohen C.I.; Izediuno I.; Yadaack A.M.; Ghosh, B.; Garrett M.(2014): Characteristics of auditory hallucinations and associated factors in older adults with schizophrenia. In: *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 22 (5), S. 442–449. DOI: 10.1016/j.jagp.2013.07.001.
20. Constantine R. J.; Andel R.; McPherson M.; Tandon R. (2015): The risks and benefits of switching patients with schizophrenia or schizoaffective disorder from two to one antipsychotic medication: A randomized controlled trial, Bd. 166, S. 194–200. DOI: 10.1016/j.schres.2015.05.038.
21. Cordiner M.; Shajahan P.; McAvoy S.; Bashir M.; Taylor M. (2016): Effectiveness of long-acting antipsychotics in clinical practice: 2. Effects of antipsychotic polypharmacy on risperidone long-acting and zuclopenthixol decanoate. In: *Ther Adv Psychopharmacol.* 2016 Apr;6(2): 66–76. DOI: 10.1177/2045125315623584.
22. Correll C.U.; Gallego J.A. (2012): Antipsychotic polypharmacy: a comprehensive evaluation of relevant correlates of a long-standing clinical practice, Bd. 35, S. 661–681. DOI: 10.1016/j.psc.2012.06.007.
23. Deuschle, M.; Paul, F.; Brosz, M.; Bergemann, N.; Franz, M.; Kammerer-Ciernioch, J. et al. (2013): Assessment of cardiovascular disease risk in patients with schizophrenia spectrum

- disorders in German psychiatric hospitals: results of the pharmacoepidemiologic CATS study. In: *Social psychiatry and psychiatric epidemiology* 48 (8), S. 1283–1288. DOI: 10.1007/s00127-013-0676-0.
24. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) (2006): S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie, Band 1 - Schizophrenie. Hg. v. Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie. Darmstadt. Online verfügbar unter [http://www.dgppn.de/fileadmin/user\\_upload/\\_medien/download/pdf/kurzversion-leitlinien/s3-praxisleitlinien-bd1-schizophrenie.pdf](http://www.dgppn.de/fileadmin/user_upload/_medien/download/pdf/kurzversion-leitlinien/s3-praxisleitlinien-bd1-schizophrenie.pdf), zuletzt aktualisiert am 23.11.2005, zuletzt geprüft am 19.02.2013.
  25. DGPPN e.V. (Hrsg.) für die Leitliniengruppe: S3-Leitlinie Schizophrenie. Langfassung, 2019, Version 1.0, zuletzt geändert am 15. März 2019, verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/038-009.html>.
  26. Dold M; Li C.; Gillies D.; Leucht S. (2013): Benzodiazepine augmentation of antipsychotic drugs in schizophrenia: a meta-analysis and Cochrane review of randomized controlled trials. In: *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 23 (9), S. 1023–1033. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2013.03.001.
  27. Dold M.; Li C.; Tardy M.; Khorsand V.; Gillies D.; Leucht S.(2012): Benzodiazepines for schizophrenia. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 11, S. CD006391. DOI: 10.1002/14651858.CD006391.pub2.
  28. Elliott A.; Mørk T.; Højlund M.; Christensen T.; Jeppesen R.; Madsen N.; Viuff A.; Hjorth P.; Nielsen J.; Munk-Jørgensen P. (2017): QTc interval in patients with schizophrenia receiving antipsychotic treatment as monotherapy or polypharmacy. In: *CNS Spectr.* 2017 Jun 29: 1–6. DOI: 10.1017/S1092852917000402.
  29. Ferreira, L.; Belo A.; Abreu-Lima C. (2010): A case-control study of cardiovascular risk factors and cardiovascular risk among patients with schizophrenia in a country in the low cardiovascular risk region of Europe. In: *Revista portuguesa de cardiologia : órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese journal of cardiology : an official journal of the Portuguese Society of Cardiology* 29 (10), S. 1481–1493.
  30. Fontanella CA.; Hiance-Steelesmith DL.; Guirgis H.; Campo JV. (2018): Trends in and Predictors of Long-Term Antipsychotic Polypharmacy Use Among Ohio Medicaid Patients with Schizophrenia, 2008-2014. In: *Psychiatr Serv.* 2018 Sep 1;69(9): 1015–1020. doi: 10.1176/appi.ps.201800052.
  31. Fusar-Poli P.; Smieskova R.; Kempton M. J.; Ho B. C.; Andreasen N. C.; Borgwardt S. (2013): Progressive brain changes in schizophrenia related to antipsychotic treatment? A meta-analysis of longitudinal MRI studies, *Bd. 37*, S. 1680–1691. DOI:10.1016/j.neubiorev.2013.06.001.
  32. Fusar-Poli P.; Papanastasiou E.; Stahl D.I.; Rocchetti M.; Carpenter W.; Shergill S.; McGuire P. (2015): Treatments of Negative Symptoms in Schizophrenia: Meta-Analysis of 168 Randomized

- Placebo-Controlled Trials. In: *Schizophrenia bulletin* 41 (4), S. 892–899. DOI: 10.1093/schbul/sbu170.
33. Galderisi S.; Bucci P.; Üçok A.; Peuskens, J. (2012): No gender differences in social outcome in patients suffering from schizophrenia. In: *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* 27 (6), S. 406–408. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2011.01.011.
  34. Gallego J. A.; Nielsen J.; Hert M.; Kane J. M.; Correll C. U. (2012): Safety and tolerability of antipsychotic polypharmacy, Bd. 11, S. 527–542. DOI: 10.1517/14740338.2012.683523.
  35. Gallego J. A.; Rachamalla V.; Yuen E. Y.; Fink S.; Duque L. M.; Kane J. M. (2015): Predictors of suicide attempts in 3.322 patients with affective disorders and schizophrenia spectrum disorders. DOI: 10.1016/j.psychres.2015.05.024.
  36. Galling B.; Roldan A.; Hagi K., Rietschel L.; Walyzada F.; Zheng W.; Cao X.; Xiang Y.; Zink M.; Kane J.; Nielsen J.; Leucht S.; Correl C. (2017): Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. In: *World Psychiatry*. 2017 Feb; 16(1): 77–89. DOI: 10.1002/wps.20387.
  37. Gastaldon C.; Papola D.; Ostuzzi G. (2017): Antipsychotic combinations in schizophrenia. In: *Epidemiol Psychiatr Sci* 2017 Oct; 26(5):462–465. DOI: 10.1017/S2045796017000245.
  38. Gupta A.; Dadheech G.; Yadav, D.; Sharma P.; Gautam S. (2014): Metabolic issues in schizophrenic patients receiving antipsychotic treatment. In: *Indian journal of clinical biochemistry : IJCB* 29 (2), S. 196–201. DOI: 10.1007/s12291-013-0415-z.
  39. Häfner H. (2019): From Onset and Prodromal Stage to a Life-Long Course of Schizophrenia and Its Symptom Dimensions: How Sex, Age, and Other Risk Factors Influence Incidence and Course of Illness. In: *Psychiatry J.* 2019 Apr 16; 2918:9804836. DOI: 10.1155/2019/9804836.
  40. Häfner H. (2015): What is schizophrenia? 25 years of research into schizophrenia - the Age Beginning Course Study, Bd. 5, S. 167–169. DOI: 10.5498/wjp.v5.i2.167.
  41. Häfner H. (2005): *Das Rätsel Schizophrenie. Eine Krankheit wird entschlüsselt. 3., vollst. überarb. Aufl.* München: Beck.
  42. Häfner H.; Hambrecht M.; Löffler W.; Munk-jørgensen P.; Riecher-Rössler A. (1998): Is schizophrenia a disorder of all ages? A comparison of first episodes and early course across the life-cycle, *Psychol Med.* 1998, Bd. 28, S. 351–365. PMID: 9572092.
  43. Han M.; Huang X.-F.; Chen D.-C.; Xiu M. H.; Hui L.; Liu H. et al. (2012): Gender differences in cognitive function of patients with chronic schizophrenia. In: *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 39 (2), S. 358–363. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2012.07.010.
  44. Haro J. M.; Kamath S. A.; Ochoa S.; Novick D.; Rele K.; Fargas A. et al. (2003): The Clinical Global Impression-Schizophrenia scale. A simple instrument to measure the diversity of symptoms present in schizophrenia, Bd. 107, S. 16–23.



45. Heald A.; Livingston M.; Jung A.; De Hert M. (2017): Prescribing in schizophrenia and psychosis: INcreasing polypharmacy over time. In: *Hum Psychopharmacol.* 2017 mar;32(2). DOI: 10.1002/hup.2579.
46. Hebrani P. Manteghi A. A.; Behdani F.; Hessami E.; Rezayat K. A.; Marvast M. N.; Rezayat A. A. (2015): Double-blind, randomized, clinical trial of metformin as add-on treatment with clozapine in treatment of schizophrenia disorder. In: *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences* 20 (4), S. 364–371.
47. Herceg M.; Jukić V.; Vidović D.; Erdeljić V.; Celić I.; Kozumplik O. et al. (2008): Two-year rehospitalization rates of patients with newly diagnosed or chronic schizophrenia on atypical or typical antipsychotic drugs: retrospective cohort study. In: *Croatian medical journal* 49 (2), S. 215–223. DOI: 10.3325/cmj.2008.2.215.
48. Ho, B.-C.; Andreasen N. C.; Ziebell S.; Pierson R.; Magnotta V. (2011): Long-term antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia. In: *Arch Gen Psychiatry* 68 (2), S. 128–137. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.199.
49. Hoffmann H. (1994): Age and other factors relevant to the rehospitalization of schizophrenic outpatients. In: *Acta psychiatrica Scandinavica* 89 (3), S. 205–210. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1994.tb08093.x.
50. Hori H.; Yoshimura R.; Katsuki A.; Sugita A.-I.; Atake K.; Nakamura J. (2013): Switching to antipsychotic monotherapy can improve attention and processing speed, and social activity in chronic schizophrenia patients. In: *J Psychiatr Res* 47 (12), S. 1843–1848. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2013.08.024.
51. Huang S.-S.; Lin C.-H.; Loh E.-W.; Yang H.; Chan C. H. ; Lan T. H. (2013): Antipsychotic formulation and one-year rehospitalization of schizophrenia patients: a population-based cohort study. In: *Psychiatric services (Washington, D.C.)* 64 (12), S. 1259–1262. DOI: 10.1176/appi.ps.201200506.
52. Hui C. L.-M.; Leung C.-M.; Chang W.-C.; Chan S. K.-W.; Lee E. H.-M.; Chen E. Y.-H. (2014): Examining gender difference in adult-onset psychosis in Hong Kong. In: *Early intervention in psychiatry*. DOI: 10.1111/eip.12167.
53. Igbinomwanhia N.; Olotu S.; James B. (2017): Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy among outpatients with schizophrenia attending a tertiary psychiatric facility in Nigeria. In: *Ther Adv Psychopharmacol* 2017 Jan;7(1): 3–10. DOI: 10.1177/2045125316672134.
54. Jahn T., Mussgay L. (1989): Die statistische Kontrolle möglicher Medikamenteneinflüsse in experimentalpsychologischen Schizophreniestudien: ein Vorschlag zur Berechnung von Chlorpromazinäquivalenten. In: *Zeitschrift für Klinische Psychologie*, Bd. 18: Verlag für Psychologie, S. 257–267.
55. Iversen T.; Stehen N.; Dieset I.; Hope S.; Mørch R.; Gardsjord E.; Jørgensen K.; Melle I.; Andreassen O.; Molden E.; Jönsson E. (2017): Side effect burden of antipsychotic drugs in real life –

- Impact of gender and polypharmacy. In: *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2017 Nov 7. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2017.11.004.
56. Kadra G.; Stewart R., Shetty H., Downs J.; MacCabe J.; Taylor D., Hayes R. (2016): Predictors of long-term (>6months) antipsychotic polypharmacy prescribing in secondary mental healthcare. In: *Schizophrenia Res*. 2016 Jul; 174 (1–3): 106-12. DOI: 10.1016/j.schres.2016.04.010.
  57. Kay S. R.; Fiszbein A.; Opler L. A. (1987): The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia, *Bd. 13*, S. 261–276. DOI: 10.1093/schbul/13.2.261.
  58. Kendler K. S.; Ohlsson H.; Mezuk B.; Sundquist K.; Sundquist J. (2016): A Swedish National Prospective and Co-relative Study of School Achievement at Age 16, and Risk for Schizophrenia, Other Nonaffective Psychosis, and Bipolar Illness. DOI: 10.1093/schbul/sbv103.
  59. Krane-Gartiser K.; Breum L.; Glümrr C.; Linneberg A.; Madsen M.; Køster A. et al. (2011): Prevalence of the metabolic syndrome in Danish psychiatric outpatients treated with antipsychotics. In: *Nordic journal of psychiatry* 65 (5), S. 345–352. DOI: 10.3109/08039488.2011.565799.
  60. Leucht S.; Helfer B.; Dold M.; Kissling W.; McGrath J. (2014): Carbamazepine for schizophrenia. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 5, S. CD001258. DOI: 10.1002/14651858.CD001258.pub3.
  61. Li Q.; Xiang Y.-T.; Su Y.-A.; Shu L.; Yu X.; Chiu H. et al. (2015): Antipsychotic polypharmacy in schizophrenia patients in China and its association with treatment satisfaction and quality of life: findings of the third national survey on use of psychotropic medications in China. In: *The Australian and New Zealand journal of psychiatry* 49 (2), S. 129–136. DOI: 10.1177/0004867414536931.
  62. Lüscher S.; Froböse T.; Pitschel-Walz G.; Bäuml J. (2012): Psychoedukative Strategien bei schizophren erkrankten Patienten mit fehlender Krankheitseinsicht, *Psychotherapeut* *Bd. 57* (4), Juli 2012, S. 335–342. DOI: 10.1007/s06278-012-0925-9.
  63. Malandain L.; Thibaut F.; Grimaldi-Bensouda L.; Falissard B.; Abenham L.; Nordon C.; CGS study group. (2017): Correlates and predictors of antipsychotic drug polypharmacy in real-life settings: Results from a nationwide cohort study. In: *Schizophr Res*. 2017 May 27. DOI: 10.1016/j.schres.2017.05.015.
  64. Mao Y.-M.; Zhang M.-D. (2015): Augmentation with antidepressants in schizophrenia treatment: benefit or risk. In: *Neuropsychiatric disease and treatment* 11, S. 701–713. DOI: 10.2147/NDT.S62266.
  65. Medeiros Alves V. de; Bezerra D. G.; Andrade T. G. de; de Melo Neto V. L.; Nardi A. E. (2015): Genetic Polymorphisms Might Predict Suicide Attempts in Mental Disorder Patients: A Systematic Review And Meta-Analysis, *Bd. 14*, S. 820–827. PMID: 26166439.
  66. Meltzer H. Y.; Bonaccorso S. Bobo W. V.; Chen Y.; Jayathilake K. (2011): A 12-month randomized, open-label study of the metabolic effects of olanzapine and risperidone in psychotic patients: influence of valproic acid augmentation. In: *The Journal of clinical psychiatry* 72 (12), S. 1602–1610. DOI: 10.4088/JCP.10m05997.

67. Messer T.; Schmauß M. (2012): Schizophrenie- Nutzen und Risiken der Polypharmazie. Zertifizierte Fortbildung. In: Neurotransmitter, 10/2012, S. 62–68. Online verfügbar unter [http://www.root.webdestination.de/kunden/01extern/bdn\\_redaktion\\_ssl\\_neu/upload/62\\_68\\_nt1012\\_fb\\_cme\\_polypharmazie.pdf](http://www.root.webdestination.de/kunden/01extern/bdn_redaktion_ssl_neu/upload/62_68_nt1012_fb_cme_polypharmazie.pdf).
68. Messer T.; Schmauß M. (2009): Polypharmazie in der Behandlung psychischer Erkrankungen. 2. Aufl.: Springer-Verlag.
69. Miettunen J.; Jääskeläinen E.(2010): Sex differences in Wisconsin Schizotypy Scales – a meta-analysis. In: Schizophrenia bulletin 36 (2), S. 347–358. DOI: 10.1093/schbul/sbn075.
70. Mitchell A. J.; Vancampfort D.; Sweers K.; van Winkel R.; Yu W.; Hert M. de (2013): Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders--a systematic review and meta-analysis. In: Schizophrenia bulletin 39 (2), S. 306–318. DOI: 10.1093/schbul/sbr148.
71. Möller H.-J.; Laux G.; Deister A; Braun-Scharm H. (2009): Psychiatrie und Psychotherapie, 4. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag.
72. Möller H.-J.; Müller N. (Hg.) (2004): Schizophrenie. Langzeitverlauf und Langzeittherapie. Vienna: Springer Vienna.
73. Moilanen J.; Haapea M.; Jääskeläinen E.; Veijola J.; Isohanni M.; Koponen H.; Miettunen J. (2016): Long-term antipsychotic use and its association with outcomes in schizophrenia – the Northern Finland Birth Cohort 1966. In : Eur Psychiatry 2016 Aug;36: 7–14. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2016.03.002.
74. Nasrallah H. A.; Meyer J. M.; Goff D. C.; McEvoy J. P.; Davis S. M.; Stroup T. S.; Lieberman J. A. (2006): Low rates of treatment for hypertension, dyslipidemia and diabetes in schizophrenia: data from the CATIE schizophrenia trial sample at baseline. In: Schizophrenia research 86 (1–3), S. 15–22. DOI: 10.1016/j.schres.2006.06.026.
75. Nosè M.; Bighelli I.; Castellazzi M.; Martinotti G.; Carrà G.; Lucii C.; Ostuzzi G.; Sozzi F.; Barbui C.; STAR NETWORK GROUP (2016). In: Epidemiol Psychiatr Sci. 2016 Dec; 25(6): 532–540. DOI: 10.1017/S2045796015000906.
76. Ohnuma T.; Takebayashi Y.; Higashiyama R.; Shibata N.; Arai H. (2013): Low-dose lamotrigine augmentation therapy improves residual symptoms in treatment-resistant schizophrenia: a report of five cases. In: Asia-Pacific psychiatry : official journal of the Pacific Rim College of Psychiatrists 5 (4), S. 336–343. DOI: 10.1111/j.1758-5872.2012.00225.x.
77. Pitschel-Walz G.; Gsottschneider A.; Froböse T.; Kraemer S.; Bäuml J.; Jahn T. (2013): Neuropsychologie der Psychoedukation bei Schizophrenie. Results of the Munich COGPIP study. In: Der Nervenarzt, (Januar 2013) 84, S. 79–90.
78. Pitschel-Walz G. (1997): Die Einbeziehung der Angehörigen in die Behandlung schizophrener Patienten und ihr Einfluss auf den Krankheitsverlauf. Frankfurt am Main, New York: P. Lang (Europäische Hochschulschriften. Reihe VI, Psychologie Publications universitaires européennes. Série VI, Psychologie European university studies. Series VI, Psychology, vol. 581).

79. Pitschel-Walz G.; Bäuml J.; Froböse T.; Gsottschneider A.; Jahn T. (2009): Do individuals with schizophrenia and a borderline intellectual disability benefit from psychoeducational groups?, *Bd. 13*, S. 305–320. DOI: 10.1177/1744629509353237.
80. Pitschel-Walz G. Froböse T.; Krämer S.; Gsottschneider A.; Bäuml J. Jahn T. (2011): Subjektives Wirksamkeitserleben in psychoedukativen Gruppen bei Schizophrenie, In: *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie*; *Bd. 40*, S. 186–197. DOI: 10.1026/1616-3443/a000101.
81. Plato; Nüsslin F. A. (1848): *Apologie des Sokrates*. 2. verb. und verm. Aufl. Mannheim: Tobias Löffler. Online verfügbar unter <https://books.google.de/books?id=xJo-AAAAcAAJ&printsec=frontcover&dq=apologie+des+sokrates&hl=de&sa=X&ved=0CDQQ6AEwA2oVChMIvpyAnv79xgI VBflyCh14tgj0#v=onepage&q&f=false>.
82. Qiu H.; He Y.; Zhang Y.; He M.; Liu J.; Chi R.; Si T.; Wang H.; Dong W. (2018): Antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia in China and Japan. In: *Aust N Z J Psychiatry*. 2018 Oct 12:4867418805559. doi: 10.1177/0004867418805559.
83. Radua J.; Borgwardt S.; Crescini A.; Mataix-Cols D.; Meyer-Lindenberg A.; McGuire P. K.; Fusar-Poli P. (2012): Multimodal meta-analysis of structural and functional brain changes in first episode psychosis and the effects of antipsychotic medication. In: *Neurosci Biobehav Rev* 36 (10), S. 2325–2333. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2012.07.012.
84. Remington G.; Seeman P.; Feingold A.; Mann S.; Shammi C.; Kapur S. (2011): "Extended" antipsychotic dosing in the maintenance treatment of schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial. In: *J Clin Psychiatry* 72 (8), S. 1042–1048. DOI: 10.4088/JCP.09m05866yel.
85. Riederer P.; Laux G.; Pöldinger W. (Hg.) (1992): *Neuro-Psychopharmaka. Ein Therapie-Handbuch Band 1: Allgemeine Grundlagen der Pharmakopsychiatrie*. Vienna: Springer Vienna; Imprint: Springer.
86. Rietschel L.; Lambert M.; Karow A.; Zink M.; Müller H.; Heinz A. et al. (2015): Clinical high risk for psychosis: gender differences in symptoms and social functioning. In: *Early intervention in psychiatry*. DOI: 10.1111/eip.12240.
87. Sannohe T.; Ohnuma T.; Takeuchi M.; Tani E.; Miki Y.; Takeda M.; Katsuta N.; Takebayashi Y.; Nakamura T.; Nishimon S.; Kimoto A.; Higashiyama R.; Shibata N.; ohda T.; Suzuki Y.; Yamagishi S.; Tomino Y.; Arai H. (2017): High doses of antipsychotic polypharmacy are relates to an increase in serum levels of pentosidine in patients with schizophrenia. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2017.02.019.
88. Scharfetter C. (2006): *Eugen Bleuler, 1857–1939. Polyphrenie und Schizophrenie*. 1. Aufl. Zürich: VDF Hochschulverlag an der ETH.
89. Sinyor M.; Schaffer A.; Remington G. (2015): Suicide in schizophrenia: an observational study of coroner records in Toronto, *Bd. 76*, S. e98–103. DOI: 10.4088/JCP.14m09047.
90. Suokas J. T.; Suvisaari J. M.; Haukka J.; Korhonen P.; Tiihonen J. (2012): Description of long-term polypharmacy among schizophrenia outpatients: Springer-Verlag (*Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*).

91. Szkultecka-Debek M.; Miernik K.; Stelmachowski J.; Jakovljevic M.; Jukic V.; Adamssoo K.; Janno S.; Bitter I.; Tolna J.; Jarema M.; Jankovic S.; Pecenak J.; Vavrusova L.; Tavcoar R.; Walczak J.; Talbot D.; Augustynska J. (2016): Treatment patterns of schizophrenia based on the data from seven Central and Eastern European Countries. In: *Psychiatr Danub.* 2016 sep; 28(3): 234–242.
92. Taipale H.; Mittendorfer-Rutz E.; Alexanderson K.; Majak M.; Mehtälä J.; Hoti F.; Jedenius E.; Erukson D.; Leval A.; Sermon J.; Tanskanen A.; Tiihonen J. (2018): Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia. In: *Schizophr. Res.* 2018 Juli;197:274-280. DOI: 10.1016/j.schres.2017.12.010.
93. Taipale H.; Tanskanen A.; Methälä J.; Vattulainen P.; Correll U.C.; Tiihonen J. (2020) 20-year follow-up study of physical morbidity and mortality in relationship to antipsychotic treatment in a nationwide cohort of 62,250 patients with schizophrenia (FIN20). *World Psychiatry*, Vol.19: 1: 61–68.
94. Tiihonen J.; Taipale H.; Mehtälä J.; Vattulainen P.; Correll CU.; Tanskanen A. (2019): Association of Antipsychotic Polypharmacy vs Monotherapy With Psychiatric Rehospitalization Among Adults With Schizophrenia. In: *JAMA Psychiatry.* 2019 Feb 20. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2018.4320.
95. Togay B.; Noyan H.; Tasdelen R.; Uçok A. (2015): Clinical variables associated with suicide attempts in schizophrenia before and after the first episode. DOI: 10.1016/j.psychres.2015.07.025.
96. Usall J.; López-Carrilero R.; Iniesta R.; Roca M.; Caballero M.; Rodriguez-Jimenez R. et al. (2014): Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of reboxetine and citalopram as adjuncts to atypical antipsychotics for negative symptoms of schizophrenia. In: *The Journal of clinical psychiatry* 75 (6), S. 608–615. DOI: 10.4088/JCP.13m08551.
97. Valevski A.; Gilat Y.; Olfson M.; Benaroya-Milshtein N.; Weizman A. (2012): Antipsychotic monotherapy and adjuvant psychotropic therapies in schizophrenia patients: effect on time to re-admission. In: *International clinical psychopharmacology* 27 (3), S. 159–164. DOI: 10.1097/YIC.0b013e328350ddbe.
98. van den Buuse M. (2003): Acute effects of antipsychotic drugs on cardiovascular responses to stress. In: *European journal of pharmacology* 464 (1), S. 55–62. DOI: 10.1016/s0014-2999(03)01369-4.
99. Vasudev K.; Choi Y.; Norman R.; Kim R.; Schwarz U. (2017): Genetic Determinants of Clozapine-Induced Metabolic Side Effects. In: *Can J Psychiatry.* 2017 Feb; 62(2): 138–149. DOI 10.1177/0706743716670128.
100. Vayısoğlu S.; Anıl Yağcıoğlu A. Elif; Yağcıoğlu S.; Karahan S.; Karcı O.; Gürel S. C.; Yazıcı M. Kâzım (2013): Lamotrigine augmentation in patients with schizophrenia who show partial response to clozapine treatment. In: *Schizophrenia research* 143 (1), S. 207–214. DOI: 10.1016/j.schres.2012.11.006.

101. Vuk A.; Kuzmann M.; Baretic M., Osvatic M. (2017): Diabetic ketoacidosis associated with antipsychotic drugs: case reports and a review of literature. In: *Psychiatr Danub.* 2017 Jun; 29(2): 121–135.
102. Wang C. (2015): Psychopharmacological treatment for schizophrenia: less is more. In *Shanghai Arch Psychiatry.* 2015 Dec 25; 27(6): 368–70. DOI 10.11919/j.issn.1002-0829.215086.
103. Werneck A. P.; Hallak J. C.; Nakano E.; Elkis H. (2011): Time to rehospitalization in patients with schizophrenia discharged on first generation antipsychotics, non-clozapine second generation antipsychotics, or clozapine. In: *Psychiatry research* 188 (3), S. 315–319. DOI: 10.1016/j.psychres.2011.04.004.
104. Westaway K.; Sluggett J.; Alderman C.; Procter N.; Poughhead E. (2016): Prevalence of multiple antipsychotic use and associated adverse effects in Australian with mental illness. In: *Int J Evid Based Healthc.* 2016 Sep; 14(3): 104–12. DOI: 10.1097/XEB.0000000000000082.
105. Weyer G. (Hg.) (2005): *Internationale Skalen für Psychiatrie. 5., vollständig überarb. und erw. Aufl.* Göttingen: Beltz Test.
106. Wolf K. (2010): Evidenz für Polypharmazie bei Schizophrenie ist dünn. In: *Der Neurologe und Psychiater*, 2010 (1): 28-9. München: Springer Medizin. Online verfügbar unter <http://www.springermedizin.de/evidenz-fuer-polypharmazie--bei-schizophrenie-ist-duenn/201114.html>.
107. Woo Y. S.; Kim W.; Chae, J.-H.; Yoon B.-H.; Bahk W.-M. (2009): Blood pressure changes during clozapine or olanzapine treatment in Korean schizophrenic patients. In: *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry* 10 (4 Pt 2), S. 420–425. DOI: 10.1080/15622970801910399.
108. Xiang Y.-T.; Wang C.-Y.; Si T.-M.; Lee E. H. M.; He Y.-L.; Ungvari G. S. et al. (2011): Sex differences in use of psychotropic drugs and drug-induced side effects in schizophrenia patients: findings of the Research on Asia Psychotropic Prescription (REAP) studies. In: *The Australian and New Zealand journal of psychiatry* 45 (3), S. 193–198. DOI: 10.3109/00048674.2010.538839.
109. Yang S. Y.; Chen L. Y.; Najooan E.; Kallivayalil R. A.; Viboonma K.; Jamaluddin R.; Javed A.; Hoa D. T. Q.; Iida H.; Sim K.; Swe T.; He Y. L.; Park Y.; Ahmed H. U.; De Alwis A; Chiu H. F.; Sartorius N.; Tan C.H.; Chong M. Y.; Shinfuku N.; Lin S. K. (2018): Polypharmacy and psychotropic drug loading in patients with schizophrenia in Asian countries: Fourth survey of Research on Asian Prescription Patterns on antipsychotics. In: *Psychiatry Clin Neurosci.* 2018 May 14. doi: 10.1111/pcn.12676.
110. Young S. L.; Taylor M.; Lawrie S. M. (2015): "First do no harm." A systematic review of the prevalence and management of antipsychotic adverse effects. In: *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* 29 (4), S. 353–362. DOI: 10.1177/0269881114562090.
111. Zink M.; Englisch S.; Meyer-Lindenberg A. (2011): Polypharmazie bei schizophrenen Psychosen. In: *Der Nervenarzt*, Bd. 82, Juli 2011, S. 853–858.

112. Zipursky R.B., Reilly T.J.; Murray R. M. (2013): The myth of schizophrenia as a progressive brain disease, Bd. 39, S. 1363–1372. DOI: 10.1093/schbul/sbs135.

## 8 Anhang

### 8.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: COGPIP-Studie: Dropouts (Pitschel-Walz et al., 2011, S. 84).....	23
Abbildung 2: COGPIP-Studie: Studienablauf (Pitschel-Walz et al., 2011, S. 80) .....	24
Abbildung 3: Compliance-Rating (Bäumel, Pitschel-Walz et al., 2010).....	26
Abbildung 4: Stichprobenbeschreibung für vorliegende Arbeit .....	28
Abbildung 5: Kombinations- und Monotherapie im Verlauf von Aufnahme bis Katamnese nach 9 Monaten.....	37
Abbildung 6: Aufschlüsselung der Kombinationstherapie während der Studienlaufzeit (t1–t3) .....	38
Abbildung 7: CPZ-Äquivalente von Mono- vs. Kombinationstherapie, Median .....	39
Abbildung 8: Geschlechterverteilung und neuroleptische Kombinationstherapie .....	43
Abbildung 9: Alter und neuroleptische Kombinationstherapie, Median .....	44
Abbildung 10: Schulabschluss und neuroleptische Kombinationstherapie .....	46
Abbildung 11: Berufliche Qualifikation und neuroleptische Kombinationstherapie .....	46
Abbildung 12: Alter bei Krankheitsbeginn und neuroleptische Kombinationstherapie, Median.....	47
Abbildung 13: Krankheitsdauer und neuroleptische Kombinationstherapie, Median.....	49
Abbildung 14: Stationäre Aufenthalte und neuroleptische Kombinationstherapie, Mittelwert.....	50
Abbildung 15: Suizidversuche in der Vorgeschichte und neuroleptische Kombinationstherapie.....	51
Abbildung 16: Clinical Global Impression (CGI) und neuroleptische Kombinationstherapie zu t1 .....	55
Abbildung 17: Psychopathologie (PANSS) und neuroleptische Kombinationstherapie zu t1, Median.....	56
Abbildung 18: Global Assessment of Functioning (GAF) und neuroleptische Kombinationstherapie zu t1, Median .....	57
Abbildung 19: Compliance-Rating und neuroleptische Kombinationstherapie zu t1 .....	59
Abbildung 20: Nebenwirkungen (EPS) und neuroleptische Kombinationstherapie zu t1, Mittelwert.....	60
Abbildung 21: Länge des Indexaufenthaltes und neuroleptische Kombinationstherapie, Median.....	61
Abbildung 22: Zeitspanne von stationärer Aufnahme bis Studieneinschluss und neuroleptische Kombinationstherapie, Mittelwert.....	62
Abbildung 23: Dauer der Suizidalität während der Studie und neuroleptische Kombinationstherapie Mittelwert.....	64
Abbildung 24: Weglaufgefährdung während der Studie und neuroleptische Kombinationstherapie, Mittelwert.....	65



Abbildung 25: Streudiagramm der systolischen Blutdruckwerte und CPZ-Einheiten .....	69
Abbildung 26: Streudiagramm der diastolischen Blutdruckwerte und CPZ-Einheiten .....	69
Abbildung 27: Streudiagramm der Pulswerte und CPZ-Einheiten .....	70
Abbildung 28: Streudiagramm der Gewichtveränderung und CPZ-Einheiten .....	70
Abbildung 29: Dauer und Dosierung von Moodstabilizern neben der neuroleptischen Medikation, Mittelwert .....	72
Abbildung 30: Dauer und Dosierung von Antidepressiva neben der neuroleptischen Medikation, Mittelwert .....	73
Abbildung 31: Dauer und Dosierung von Sedativa neben der neuroleptischen Medikation, Mittelwert .....	74
Abbildung 32: Wissensfragebogen zu t3 und neuroleptische Kombinationstherapie, Median .....	76
Abbildung 33: Wissenszuwachs während der Studie und neuroleptische Kombinationstherapie, Median.....	77

## 8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Begründung einer Polypharmazie mit Vor- und Nachteilen (Messer und Schmauß, 2012, S. 62–68; Correll et al., 2012; Messer und Schmauß, 2009, S. 53–94) .....	16
Tabelle 2: CPZ-Umrechnungsfaktoren nach T.Jahn, 2010.....	30
Tabelle 3: Kategorisierung der Dosierungen für Moodstabilizer, Antidepressiva und Sedativa nach J. Bäuml, 2014.....	31
Tabelle 4: Kombinations- vs. Monotherapie im zeitlichen Verlauf.....	36
Tabelle 5: Mittelwerte der CPZ-Äquivalente von Mono- vs. Kombinationstherapie.....	38
Tabelle 6: CPZ-Äquivalente während der ersten vier Wochen des stationären Aufenthaltes .....	40
Tabelle 7: Kombinations- vs. Monotherapie im Vergleich von Aufnahmezeitraum und Studienlaufzeit.....	40
Tabelle 8: Soziodemographische Daten, Stichprobenbeschreibung .....	42
Tabelle 9: Schulabschluss, berufliche Qualifikation und neuroleptische Kombinationstherapie.....	45
Tabelle 10: Alter bei Krankheitsbeginn und neuroleptische Kombinationstherapie .....	48
Tabelle 11: Krankheitsdauer und neuroleptische Kombinationstherapie .....	48
Tabelle 12: Stationäre Aufenthalte und neuroleptische Kombinationstherapie.....	50
Tabelle 13: Suizidversuche in der Vorgeschichte und neuroleptische Kombinationstherapie .....	51
Tabelle 14: Kombinations- vs. Monotherapie und soziodemographische bzw. krankheitsbezogene Daten.....	52
Tabelle 15: Clinical Global Impression (CGI) und neuroleptische Kombinationstherapie zu t1 .....	54
Tabelle 16: CGI-Dichotomisierung nach leicht bis mäßig (CGI 1-4) und deutlich bis schwer krank (CGI 5-7).....	54
Tabelle 17: Psychopathologie (PANSS) und neuroleptische Kombinationstherapie zu t1 .....	56
Tabelle 18: Global Assessment of Functioning (GAF) und neuroleptische Kombinationstherapie zu t1 .....	57
Tabelle 19: Compliance-Rating und neuroleptische Kombinationstherapie zu t1 .....	58
Tabelle 20: Compliance-Rating dichotomisiert und neuroleptische Kombinationstherapie zu t1 .....	59
Tabelle 21: Länge des Indexaufenthaltes und neuroleptische Kombinationstherapie.....	61
Tabelle 22: Zeitspanne von stationärer Aufnahme bis Studieneinschluss und neuroleptische Kombinationstherapie.....	62
Tabelle 23: Suizidalität während der Studie und neuroleptische Kombinationstherapie .....	63
Tabelle 24: Weglaufgefährdung während der Studie und neuroleptische Kombinationstherapie.....	64
Tabelle 25: Rückverlegungen auf die geschützte Station während der Studie und neuroleptische Kombinationstherapie.....	66

Tabelle 26: Mittelwerte der Blutdrücke, Gewichtszunahme während der Studie (t1–t3) und neuroleptische Kombinationstherapie.....	67
Tabelle 27: Einteilung der systolischen Blutdruckwerte und neuroleptische Kombinationstherapie ...	68
Tabelle 28: Moodstabilizer, Antidepressiva und Sedativa neben der neuroleptischen Medikation .....	71
Tabelle 29: Anzahl sonstiger Medikamente neben der neuroleptischen Medikation .....	75
Tabelle 30: Wissensfragebogen zu t3 und neuroleptische Kombinationstherapie .....	75
Tabelle 31: Wissenszuwachs während der Studie und neuroleptische Kombinationstherapie .....	77
Tabelle 32: Wiederaufnahmerate zu t4 und neuroleptische Kombinationstherapie .....	78

### 8.3 Abkürzungsverzeichnis

5-HT	5-Hydroxytryptamin (Serotonin-Rezeptor)
Ach	Acetylcholin
ANOVA	Analysis of variance
APA	American Psychiatric Association
APES	Arbeitsbuch Psychoedukation bei Schizophrenie
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
CGI	Clinical Global Impressions
COGPIP	Cognitive Determinants of Psychoeducation and Information in Schizophrenic Psychoses
COMP	Compliance
CPZ	Chlorpromazin
D <sub>2</sub>	Dopamin-2(-Rezeptor)
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EPS	Extrapyramidalmotorische Störungen
GABA	Gamma-aminobutyric acid
GAF	Global Assessment of Functioning
H <sub>1</sub>	Histamin-1(-Rezeptor)
ICD	International Classification of Diseases
IQ	Intelligenzquotient
MAO	Monoaminoxidase
Na	Natrium
NARI	Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren
NaSSA	Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva
NPU	Neuropsychologische Untersuchung
NSMRI	Nichtselektive Monoamin-Reuptake-Inhibitoren
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
SPSS	Statistical Product und Service Solutions
SSRI	Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren
TQB	Teilnahmequalitätsbogen
WFB	Wissensfragebogen

## 8.4 Wissensfragebogen

1

### SCHIWI – Fragebogen für Patienten und Angehörige

(Fragebogen zum Wissensstand von Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis)

Name (erster Buchstabe):	Vorname (erster Buchstabe):	Station:	Studien-Nr.:
<u>vor</u> Beginn der psychoedukativen Gruppen (Zutreffendes bitte unterstreichen)		Datum:	
<u>nach</u> dem Ende der psychoedukativen Gruppen (Zutreffendes bitte unterstreichen)		Datum:	

Sehr geehrte Damen und Herren,

der vorliegende Fragebogen enthält 20 verschiedene Themenbereiche zum Krankheitsbild der Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis.

**Beantworten Sie bitte jede der Fragen mit „ja“ oder mit „nein“.** Lassen Sie bitte keine Frage aus! In jedem Fragekasten sind die „ja“ und „nein“ – Antworten sehr unterschiedlich verteilt, es können alle 5 Antworten „ja“ oder auch „nein“ lauten. Machen Sie Ihr Kreuz immer dort, wo Sie es für zutreffend halten. Für Ihre Mitarbeit bereits im Voraus herzlichen Dank!

1	Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis I: Stimmt ja oder nein?	Ja	nein
1.1	Schizophrene Erkrankungen haben in den letzten 50 Jahren stark zugenommen		
1.2	Menschen mit einer Psychose sind oft sehr kreativ und originell		
1.3	In der Psychose gibt es gleichzeitig eine allgemeine und eine private Wirklichkeit		
1.4	Unter Schizophrenie versteht man eine gespaltene Persönlichkeit		
1.5	Es liegt eine Störung der Informationsverarbeitung im Gehirn vor		

2	Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis II: Stimmt ja oder nein?	Ja	nein
2.1	Männer sind häufiger betroffen als Frauen		
2.2	Etwa 10% aller Menschen erkranken daran		
2.3	Typischerweise beginnt die Erkrankung zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr		
2.4	Wenn ein Elternteil erkrankt ist, werden etwa 5% der Kinder auch krank		
2.5	Wird ein Geschwisterkind krank, erkranken ca. 50% der anderen Geschwister auch		

3	Plus-Symptome: Stimmt ja oder nein?	Ja	nein
3.1	Die Beschwerden werden eingeteilt in „Plus“ und „Minus“ – Symptome		
3.2	Typische Plus –Symptome sind Antriebsmangel und Müdigkeit		
3.3	Plussymptome sind für Laien oft nicht zu erkennen		
3.4	Bei Plussymptomen haben die Patienten keine Selbstmordgedanken		
3.5	Plus meint, dass zum bisherigen Erleben etwas ganz Neues hinzukommt		

4	Minus-Symptome: Stimmt ja oder nein?	Ja	nein
4.1	Minus-Symptome sind für die meisten Patienten kein Problem		
4.2	Plus- und Minussymptome können gleichzeitig auftreten		
4.3	Nach Plussymptomen müssen immer Minussymptome folgen		
4.4	Minussymptome sprechen besser auf Medikamente an als Plussymptome		
4.5	Minussymptome dauern oft länger als Plussymptome		

(Prof. Dr. med. J. Bäuml, Dr. Th. Froboese, Dr. S. Lüscher, Dr. Dipl.-Psych. S. Kraemer, PD Dr. Dipl.-Psych. G. Pitschel-Walz, Prof. Dr. Dipl.-Psych. Th. Jahn, Klinik für Psychiatrie u. Psychotherapie, Klinikum rechts der Isar der TUM, 81675 München, Ismaninger Str. 22; 2020-04-10)

5	Plus- und Minussymptome: Stimmt ja oder nein?	Ja	nein
5.1	Vergiftungsängste sind die häufigsten Plusssymptome		
5.2	Gedankeneingebung zählt zu den Ichstörungen		
5.3	Konzentrationsstörungen können sowohl Plus- als auch Minussymptome sein		
5.4	Patienten mit Minussymptomen sind immer schwer depressiv		
5.5	Patienten können selber gar nichts machen zur Besserung der Minussymptome		

6	Der Neurostoffwechsel bei Psychosen: Stimmt ja oder nein?	ja	nein
6.1	Für Psychosen gibt es biologische Ursachen		
6.2	Im limbischen System (Stimmungszentrum) ist das Dopamin erhöht		
6.3	Im Frontalhirn (Stirnhirn) ist das Dopamin erhöht		
6.4	In der Sehrinde ist das Dopamin erhöht		
6.5	Zu viel Dopamin erzeugt ein Parkinsonoid („Zitterkrankheit“)		

7	Reizverarbeitung im Gehirn: Stimmt ja oder nein?	ja	nein
7.1	Die Minussymptome entstehen durch einen Überschuss an Dopamin		
7.2	Durch die Blockade von Dopamin kann es zu verstärktem Milchfluss kommen		
7.3	Die Reizverarbeitung im Gehirn erfolgt nur durch Botenstoffe		
7.4	Neuroleptika erhöhen den Dopamingehalt im Gehirn		
7.5	Alkohol und Drogen erhöhen das Rückfallrisiko		

8	Vulnerabilitäts-Stress – Modell: Stimmt ja oder nein?	ja	nein
8.1	Das Vulnerabilitäts-Stress-Modell gilt für alle seelischen Erkrankungen		
8.2	Genetische Einflüsse spielen eine wichtige Rolle		
8.3	Kindheitstraumata haben keine Bedeutung		
8.4	Mangelnde soziale Fertigkeiten können zu Stress führen		
8.5	Neuroleptika können die Widerstandsfähigkeit gegenüber Stress verbessern		

9	Vulnerabilitäts-Stress-Bewältigungs-Modell: Stimmt ja oder nein?	ja	nein
9.1	Psychotherapie verringert die eigene Verletzlichkeit		
9.2	Neuroleptika beseitigen die eigene Verletzlichkeit		
9.3	Angehörigengruppen verringern den Stress in der Familie		
9.4	Die Vulnerabilität hängt von der eigenen Willensstärke ab		
9.5	Entspannungsübungen erleichtern die Bewältigung von Stress		

10	Psychopharmaka bei Psychosen: Stimmt ja oder nein?	Ja	nein
10.1	Antidepressiva lindern Minussymptome		
10.2	Neuroleptika können abhängig machen		
10.3	Niederpotente Neuroleptika wirken besonders gut gegen Plusssymptome		
10.4	Typische Neuroleptika bessern den Dopaminmangel im Frontalhirn (Stirnhirn)		
10.5	Tranquilizer (Beruhigungsmittel) können abhängig machen		

11	Diese Medikamente sind typische Neuroleptika: Stimmt ja oder nein?	Ja	nein
11.1	Haloperidol (z. B. Haldol)		
11.2	Ziprasidone (z. B. Zeldox)		
11.3	Olanzapin (z. B. Zyprexa)		
11.4	Amisulprid (z. B. Solian)		
11.5	Fluphenazin (z. B. Dapotum)		

12	Verursachen typischerweise eine Gewichtszunahme: Stimmt ja oder nein?	Ja	nein
12.1	Aripiprazol (z. B. Abilify)		
12.2	Risperidone (z. B. Risperdal)		
12.3	Clozapin (z. B. Leponex)		
12.4	Olanzapin (z. B. Zyprexa)		
12.5	Ziprasidone (z. B. Zeldox)		

13	Machen typischerweise ein Parkinsonoid (Steifigkeit): Stimmt ja oder nein?	Ja	nein
13.1	Quetiapin (z. B. Seroquel)		
13.2	Biperiden (z. B. Akineton)		
13.3	Haloperidol (z. B. Haldol)		
13.4	Risperidone (z. B. Risperdal)		
13.5	Clozapin (z. B. Leponex)		

14	Sinnvolle Kombinationen von mehreren Neuroleptika: Stimmt ja oder nein?	Ja	nein
14.1	Zwei hochpotente Neuroleptika (z. B. Haldol + Fluanxol)		
14.2	Drei hochpotente Neuroleptika (z. B. Amisulprid + Risperidone + Fluphenazin)		
14.3	Ein nieder- und ein hochpotentes Neuroleptikum (z. B. Clozapin + Aripiprazol)		
14.4	Ein hoch- und ein niederpotes Neuroleptikum (z. B. Quetiapin + Risperidon)		
14.5	Zwei niederpotes Neuroleptika (z. B. Olanzapin + Levomepromazin)		

15	Psychotherapie bei schizophrenen Psychosen I: Stimmt ja oder nein?	Ja	nein
15.1	Psychotherapie wird bei Menschen mit Psychosen zu selten eingesetzt		
15.2	Psychotherapie verbessert die Durchsetzungsfähigkeit		
15.3	Verhaltenstherapie ist sehr geeignet bei Psychosen		
15.4	In der Verhaltenstherapie wird kaum gesprochen, nur geübt		
15.5	In der Verhaltenstherapie müssen sich die Patienten nicht aktiv beteiligen		

16	Psychotherapie bei schizophrenen Psychosen II: Stimmt ja oder nein?	ja	nein
16.1	Psychotherapie hilft nur bei Depressionen		
16.2	Medikation und Tiefenpsychologische Behandlung schließen sich aus		
16.3	In der Akutphase ist die Tiefenpsychologie nicht zu empfehlen		
16.4	Erfahrungsaustausch mit anderen Patienten gibt mehr Sicherheit		
16.5	Intensives Heilfasten kann die Rückfallgefahr erhöhen		

17	<b>Psychosoziale Maßnahmen: Stimmt ja oder nein?</b>	ja	nein
17.1	Psychosoziale Maßnahmen zählen zur Grundbehandlung		
17.2	Alle Psychosozialen Maßnahmen werden von den Krankenkassen bezahlt		
17.3	Eine Erwerbsunfähigkeitsrente ist zunächst auf 2 Jahre begrenzt		
17.4	Betreutes Wohnen ermöglicht ein selbstbestimmtes Leben		
17.5	Der Behindertenausweis schützt vor sozialer Benachteiligung		

18	<b>Rückfallschutzbehandlung: Stimmt ja oder nein?</b>	ja	nein
18.1	Ohne Medikation beträgt das Rückfallrisiko im ersten Jahr etwa 30-40%		
18.2	Neuroleptika verringern das Rückfallrisiko im ersten Jahr auf 10-20%		
18.3	Ersterkrankte sollten die Medikation zunächst ein bis zwei Jahre lang nehmen		
18.4	Bei einem Rückfall unter Neuroleptika werden die Medikamente ganz abgesetzt		
18.5	Wiederholt Erkrankte brauchen eine geringere Dosis		

19	<b>Frühwarnzeichen (FWZ): Stimmt ja oder nein?</b>	ja	nein
19.1	Typische FWZ: Stimmenhören und Verfolgungswahn		
19.2	Typische FWZ: Erhöhte Geräusch- und Lärmempfindlichkeit		
19.3	Durch wiederholte Rückfälle werden die meisten Patienten stabiler		
19.4	Medikation und Stressvermeidung sind die wichtigsten Schutzfaktoren		
19.5	Typische FWZ: Schlafstörungen und erhöhte Nervosität		

20	<b>Verlauf der Erkrankung und Krisenplan (KP): Stimmt ja oder nein?</b>	ja	nein
20.1	Wichtige Inhalte des Krisen-Plans: Mietvertrag und Führerschein		
20.2	Durch Psychoedukation werden Patienten und Angehörige zu Experten		
20.3	Bei Krisen sollen Angehörige nur im Notfall hinzugezogen werden		
20.4	„Eiserne Ration“: Medikamente, die bei Krisen selbständig genommen werden		
20.5	„Positiver Knick“: Deutliche Besserung auch noch nach zwanzig und mehr Jahren		

Durch Ihre Antworten wollen wir einen Überblick bekommen, welche Informationen Ihnen bereits vertraut sind und auf welchen Gebieten wir Sie noch besser unterstützen sollten, damit Sie möglichst gut über diese Erkrankung Bescheid wissen.

Herzlichen Dank für die komplette Beantwortung aller Fragen!

J. Bäuml (April 2012/2020)



## 8.5 Erfassungsbogen

**Angaben zum Patienten:** Name \_\_\_\_\_ Geburtsdatum \_\_\_\_\_ Patientennummer \_\_\_\_\_ Datum \_\_\_\_\_

Stationär von \_\_\_\_\_ bis \_\_\_\_\_ auf Station 7/1  7/2  7/3  9/1  9/2  behandelnder Arzt \_\_\_\_\_

		Neuroleptika					
Termine	Datum	1	2	3	4	5	6
Aufnahme							
	Woche 1						
	Woche 2						
	Woche 3						
	Woche 4						
	kumuliert						
t1	Woche 1						
	Woche 2						
	Woche 3						
	Woche 4						
	Woche 5						
	Woche 6						
	Woche 7						
	Woche 8						
	Woche 9						
	Woche 10						
	Woche 11						
	Woche 12						
	Woche 13						
	Woche 14						
	Woche 15						
	Woche 16						
	t1-3, Σ kumuliert						
t4							

Ter mine	Datum	Name/ Abkürzung	Moodstabilizer				Antidepressiva				Sedativa/BDZ				Anzahl Andere Medi- kamente	CGI	Gewicht In kg KG	Blut druck Wöchentlicher Durchschnitt	Puls
			1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4					
t1		Woche 1																	
		Woche 2																	
		Woche 3																	
		Woche 4																	
		Woche 5																	
		Woche 6																	
		Woche 7																	
		Woche 8																	
		Woche 9																	
		Woche 10																	
		Woche 11																	
		Woche 12																	
		Woche 13																	
		Woche 14																	
		Woche 15																	
		Woche 16																	
		Kumuliert																	
t4																			
		Änderung																	
		Durchschnitt																	

## 8.6 Auswertungsbogen

<b>Zu Hypothese 2</b>	Alter und Geschlecht
	Schulbildung
	Berufliche Qualifikation
<b>Zu Hypothese 3</b>	Krankheitsdauer
	Anzahl stationäre Aufenthalte
	Suizidversuche
<b>Zu Hypothese 4</b>	CGI
	PANSS
	GAF
	Compliance
	EPS
<b>Zu Hypothese 5</b>	Länge des Indexaufenthaltes
	Zeitraum zwischen Aufnahme und Studieneinschluss
	Suizidalität (Wochen latent, manifest, akut)
	Weglaufgefährdung (Wochen)
	Rückverlegungen auf die geschützte Station
	Blutdruck und Puls (Mittelwerte)
	Gewichtszunahme
	<b>Moodstabilizer</b> (Wochen niedriger/mittlerer bis hoher Dosis)
	<b>Antidepressiva</b> (Wochen niedriger/mittlerer bis hoher Dosis)
	<b>Benzodiazepine</b> (Wochen niedriger/mittlerer bis hoher Dosis)
	Anzahl weiterer Medikamente (Mittelwert/Woche)
<b>Zu Hypothese 6</b>	Wissenszuwachs
	Wissensstand bei t3
<b>Zu Hypothese 7</b>	Stationäre Wiederaufnahme bei t4

**Auswertung für Patient Nr.:**

**Chlorpromazineinheiten:**  
In den ersten vier Wochen des Aufenthaltes

Name Neuroleptikum	Dosis kumuliert	Umrechnungsfaktor	CPZ-Einheiten kumuliert
1			
2			
3			
4			
5			
6			

kumulierte CPZ-Einheiten:

Zwischen t1 und t3

Name Neuroleptikum	Dosis kumuliert	Umrechnungsfaktor	CPZ-Einheiten kumuliert
1			
2			
3			
4			
5			
6			

kumulierte CPZ-Einheiten:  Indexaufenthalt

Relative CPZ-Einheiten:

Zu Hypothese 1	Relative CPZ-Einheiten
	CPZ-Einheiten in den ersten vier Wochen
Kombinationstherapie-Aufnahme	Screening <input type="checkbox"/> Studieneinschluss <input type="checkbox"/>
t1	t1 <input type="checkbox"/> t2 <input type="checkbox"/> t3 <input type="checkbox"/> t4 <input type="checkbox"/>
Kombinationstherapie	nie <input type="checkbox"/> teilweise <input type="checkbox"/> stets <input type="checkbox"/>

## 8.7 Danksagung

*Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Josef Bäuml, danke ich zuallererst für die Überlassung des Themas, die andauernde Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung sowie die abschließende, sorgfältige Durchsicht der Arbeit.*

*Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Hans Förstl, dem Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, danke ich für die Möglichkeit, diese Promotionsarbeit an der hiesigen Klinik durchführen zu können.*

*Herrn Prof. Dr. phil. Dipl.-Psych. T. Jahn, Frau PD Dr. rer. biol. hum. Dipl.-Psych. Gabriele Pitschel-Walz und Frau Dr. phil. Dipl.-Psych. Sibylle Kraemer möchte ich für die Aushändigung der COGPIP-Daten sowie die statistische Unterstützung danken.*

*Ebenso gilt mein Dank dem Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie für die kompetente Beratung.*

*Auch möchte ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Technischen Universität München, insbesondere allen an der COGPIP-Studie Mitwirkenden, herzlich danken.*

*Mein besonderer Dank gilt allen Patientinnen und Patienten, die durch ihr Einverständnis zur Teilnahme diese Untersuchung erst ermöglicht haben.*

*Meiner Familie und meinen Freunden, insbesondere Christian und unserer Tochter Luzia, möchte ich für ihre Unterstützung und Liebe sowohl während des Studiums als auch darüber hinaus ganz herzlich danken.*