

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
Universität Lübeck  
Direktor: Prof. Dr. med. Stefan Borgwardt

in Verbindung mit der

Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
Evangelisches Klinikum Bethel  
Universitätsklinikum OWL der Universität Bielefeld  
Direktor: Prof. Dr. med. Martin Driessen

---

**Leitliniengerechte Behandlung und Verlauf  
schwer und chronisch kranker Patienten mit Schizophrenie  
im stationär betreuten Wohnen**

---

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck  
- Aus der Sektion Medizin –  
vorgelegt von  
Lukas Schulze Mönking  
aus Münster  
Frankfurt 2022

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Martin Driessen

2. Berichterstatter: PD Dr. Alexander Iwen

Tag der mündlichen Prüfung: 30.8.2023

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 30.8.2023

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

# Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGEN .....	- 3 -
1 EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG .....	- 4 -
1.1 VORWORT .....	- 4 -
1.2 ENTWICKLUNG DER PHARMAKOTHERAPIE DER SCHIZOPHRENIE .....	- 4 -
1.3 ENTWICKLUNG DER VERSORGUNG DER PATIENTEN .....	- 12 -
1.4 FRAGESTELLUNGEN UND HYPOTHESEN .....	- 14 -
1.4.1 Haupthypothesen .....	- 15 -
1.4.2 Nebenfragestellungen und Nebenypothesen .....	- 16 -
2 MATERIAL UND METHODEN .....	- 17 -
2.1 PATIENTEN .....	- 17 -
2.2 METHODEN .....	- 20 -
2.2.1 Ablauf der Untersuchung .....	- 20 -
2.2.2 Statistische Analysen .....	- 21 -
2.2.3 Beschreibung der Instrumente .....	- 22 -
2.2.4 Medikamentenplan .....	- 24 -
3 ERGEBNISSE .....	- 26 -
3.1 HÄNGT DIE MEDIKATION VON DER WOHNDAUER DER PATIENTEN AB? .....	- 28 -
3.2 MEDIKATION UND AKTUELLE KRANKHEITSSCHWERE .....	- 34 -
3.3 KRANKHEITSDYNAMIK UND MEDIKAMENTE .....	- 39 -
4 DISKUSSION .....	- 41 -
4.1 METHODENDISKUSSION .....	- 41 -
4.1.1 Auswahl der Variablen .....	- 42 -
4.1.2 Hauptfragestellung Antipsychotika .....	- 45 -
4.2 BEHANDLUNG MIT ANDEREN PSYCHOPHARMAKA .....	- 48 -
4.3 SYMPTOMSCHWERE UND MEDIKATION .....	- 50 -
4.4 SCHLUSSFOLGERUNG .....	- 52 -
5 ZUSAMMENFASSUNG .....	- 54 -
6 LITERATURVERZEICHNIS .....	- 56 -
7 ANHÄNGE .....	- 63 -
8 DANKSAGUNG .....	- 65 -
9 LEBENS LAUF .....	- 66 -

## Abkürzungen

AP	Antipsychotika
AP1	Antipsychotika der ersten Generation
AP2	Antipsychotika der zweiten Generation
APA	American Psychiatric Association
AWMF	Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlich medizinischer Fachgesellschaften
AZ	Aktenzeichen
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
DDD	Defined Daily Dose
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
GAF	Global Assessment of Functioning
ICD	International Classification of Diseases
NICE	Normoglycemia in Intensive Care Evaluation
PANSS	Positive and Negative Symptoms Scale
PRIDE	Prolonging Remission in Depressed Elderly
RANCZP	Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists
SANS	Scale for the Assessment of Negative Symptoms
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SGB	Sozialgesetzbuch
WHO	World Health Organisation
WFSBP	World Federation of Societies of Biological Psychiatry

# **1 Einleitung und Fragestellung**

## **1.1 Vorwort**

Vor Beginn meines Studiums habe ich ein dreimonatiges Praktikum im St. Rochus Hospital in Telgte bei Münster absolviert. Mich haben vor allem die schizophrenen Patienten fasziniert, sie haben mir den Blick in eine andere Welt geöffnet. Ich habe gestaunt, wie sich die Krankheitsbilder unter dem Einfluss von Medikamenten geändert haben. Vieles erschien mir unerklärlich. Gegen Ende meines Studiums der Medizin habe ich dann auf der Suche nach einem Dissertationsthema im St. Rochus-Hospital angefragt, ob es möglich sei, über die medikamentöse Behandlung der Schizophrenien zu promovieren, ohne eine experimentelle pharmakologische Studie durchzuführen. Nach Rücksprache mit dem Leiter des Wohnbereichs wurde vorgeschlagen, die Psychopharmakotherapie von chronisch schizophrenen und im stationär betreuten Wohnen lebenden Menschen vor dem Hintergrund der AWMF-Leitlinien zu untersuchen, die in wissenschaftlichen Studien bisher wenig Beachtung finden. Vor diesem Hintergrund entstand die vorliegende Arbeit.

## **1.2 Entwicklung der Pharmakotherapie der Schizophrenie**

Mit der Entdeckung der antipsychotischen Wirksamkeit des Chlorpromazins durch Delay und Deniker 1952<sup>1</sup> wurde eine neue Ära in der Behandlung der Schizophrenie eingeläutet. Erstmals in der Geschichte der Menschheit war es möglich, Symptome wie Wahnvorstellungen, Halluzinationen oder katatone Symptome wirksam zu behandeln. Patienten, die zuvor Jahre und Jahrzehnte lang in Krankenhäusern geblieben und vorher nur mit Elektrokrampftherapien und transorbitaler Lobotomie behandelt worden waren, konnten entlassen werden und teilweise sogar beruflichen Tätigkeiten nachgehen<sup>2</sup>.

In den folgenden zehn Jahren wurden eine Reihe weiterer Antipsychotika entwickelt, das bekannteste unter ihnen war Haloperidol<sup>3</sup>. Andere, noch heute

verwendete sind z.B. Fluphenazin, Flupentixol, Bromperidol, Benperidol, Levomepromazin und Promethazin. Diese, auch als klassische Neuroleptika bezeichnet, können in hochpotente und niedrigpotente Neuroleptika unterteilt werden. Hochpotente Neuroleptika haben eine hohe antipsychotische und geringer sedierende Wirkung, während niedrigpotente Neuroleptika eine stark sedierende Wirkung aufweisen, aber weniger antipsychotisch wirken. In der Praxis werden hochpotente Neuroleptika wie Haloperidol eher gegen akut antipsychotische Symptome eingesetzt, niedrig potente eher zur Sedierung und/oder bei Schlafstörungen.

Da die volle antipsychotische Wirksamkeit häufig erst nach einigen Tagen oder wenigen Wochen einsetzt, war die Dosisfindung zu Beginn schwierig; Serumspiegelbestimmungen waren noch nicht möglich und so kam man auf den Gedanken, sich an den Nebenwirkungen zu orientieren. Bei hochpotenten Neuroleptika sind extrapyramidale Nebenwirkungen typisch, vor allem orofaziale Frühdyskinesien, Parkinsonoid (Neuroleptika-induzierter Rigor und Akinese) und Akathisie. Zudem sind Spätdyskinesien bekannt, die vor allem bei der Langzeitgabe eine Rolle spielen. In den letzten 20 Jahren sind auch zunehmend kognitive Nebenwirkungen unter antidopaminergem Therapie diskutiert worden<sup>4</sup>. Bei niedrigpotenten Neuroleptika stehen vor allem vegetative Nebenwirkungen wie Tachykardie, Mundtrockenheit und Obstipation im Vordergrund. In seltenen Fällen kann es außerdem zu lebensgefährlichen oder gar tödlichen Komplikationen kommen (QT-Verlängerung bis hin zu Arrhythmien und Herztod oder malignes neuroleptisches Syndrom<sup>5</sup>).

Da das medikamentöse Parkinsonoid bei den klassischen Neuroleptika die weitaus häufigste zu Beginn der Behandlung auftretende Nebenwirkung ist, wurde sie schon früh als Indikator für das Erreichen einer Wirksamkeit angesehen. Man glaubte, dass die Nebenwirkung als Beleg für eine hinreichende Resorption anzusehen sei – und im Umkehrschluss, dass ohne diese Nebenwirkung keine Wirkung erwartet werden konnte. Es war der Psychiater Haase, der das Parkinsonoid in seiner Einschränkung des Schriftbildes wissenschaftlich untersuchte und ab einer definierten Verkleinerung der Schrift eine hinreichende Dosis annahm<sup>6</sup>. Auch wenn dieses Vorgehen heute als

überholt gilt, war jedoch wichtig, dass überhaupt ein wissenschaftlicher Ansatz gewählt wurde.

Dieses gedankliche Konstrukt wurde zum Einsturz gebracht durch die Entwicklung des Clozapins 1967<sup>7</sup>. Mit diesem Präparat ist erstmals ein wirksames Antipsychotikum gefunden worden, welches eine Wirkung gegen Halluzinationen, Wahnvorstellungen und psychotische Erregung zeigte, jedoch keine extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen. Da es zudem eine gute antipsychotische Wirksamkeit und hohe Verträglichkeit aufwies, wurde Clozapin in großem Maße in Europa ab 1971 eingesetzt<sup>8</sup>.

Die Euphorie der ersten Jahre erlitt jedoch einen starken Dämpfer, als sich zeigte, dass Clozapin eine sehr gravierende Nebenwirkung hat: Es kam zu Todesfällen infolge einer Agranulozytose<sup>9</sup>, wenn auch in einem kleinen Prozentsatz. Die Verabreichung von Clozapin wurde daraufhin in Europa erheblich reglementiert. Es stellte sich heraus, dass 80% der tödlichen Komplikationen in den ersten 18 Wochen auftreten. Um die Komplikationen zu vermeiden, wurden für diese Zeit wöchentliche Leukozytenkontrollen vorgeschrieben, danach monatliche<sup>10</sup>. Die Lieferung der Substanz war über lange Zeit an den Nachweis der Durchführung der Kontrollen gebunden. In den USA wurde Clozapin ab 1975 bis in die 90er sogar vollständig verboten<sup>11,12</sup>.

Der Erfolg des Clozapins, das man als atypisches Neuroleptikum bezeichnete, weil es die typischen extrapyramidalen Nebenwirkungen nicht aufwies, führte zu verstärkten Forschungsbemühungen ähnliche Substanzen ohne die Nebenwirkungen auf das blutbildende System zu entwickeln. Das erste in dieser Reihe war Risperidon, gefolgt von Olanzapin, Quetiapin, Ziprasidon, Aripiprazol und andere. Sie wurden als atypische oder neue Neuroleptika bezeichnet. Im Verlauf der Jahre zeigte sich, dass diese Gruppe der Neuroleptika nicht nur relevante Nebenwirkungen wie das metabolische Syndrom nach sich ziehen<sup>13</sup>, sondern dass einige der atypischen Neuroleptika auch extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen aufwiesen. Daher hat man diese Bezeichnung verlassen; heute werden sie als Antipsychotika der 1. und der 2. Generation bezeichnet<sup>14,15</sup>.

Neben der Entwicklung neuer Substanzen wurde bereits in den 1960er Jahren versucht, auch die Verabreichungsform zu verbessern, weil die Erfahrung zeigte, dass nicht wenige Patienten erhebliche Probleme mit der regelmäßigen selbstständigen oralen Einnahme haben. Mehrere Schizophreniestudien zeigten, dass 42-74% der Patienten ihre Medikation nach sechs Monaten selbstständig absetzten<sup>16</sup>. So wurden Depot-Antipsychotika entwickelt, bei denen die wirksame Substanz mit einer langkettigen Fettsäure verestert wurde, welche vom Körper langsam abgebaut wird und zu einer kontinuierlichen Wirkstofffreisetzung über mehrere Wochen führt. Diese Form der Verabreichung hat sich über Jahrzehnte bewährt und führt laut der PRIDE Studie zu einer 54% niedrigeren Hospitalisierungsrate<sup>17</sup>. Diese Form ist jedoch leider in der Praxis nicht die dominierende Form, da es sich als oft schwierig erweist, die Patienten zur Akzeptanz einer Spritze zu motivieren.

Antipsychotika fanden zwar relativ schnell Einzug in die Behandlung der Schizophrenie, allerdings gab es über viele Jahre keine einheitlichen Vorstellungen über Dosierungen und Kombinationsbehandlungen mehrerer Substanzen. Die Dosierungen waren vor allem in den 80er Jahren teilweise sehr hoch, bis sich die Erkenntnis durchsetzte, dass die Symptome der Schizophrenie mit einer dopaminergen Überfunktion im mesolimbischen System und dass die Wirksamkeit der Neuroleptika mit ihrer antidopaminergen Wirkung zusammenhängen<sup>18</sup>. Damit wurde klar, dass eine höhere Dosierung der Medikamente spätestens dann unsinnig war, sobald die meisten dopaminergen Rezeptoren besetzt waren<sup>19</sup>. In dieser Situation zunehmender wissenschaftlicher Erkenntnisse wurden nationale Leitlinien entwickelt.

Die wissenschaftliche Fachgesellschaft für Deutschland, die „Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde“ (DGPPN), veröffentlichte 2006 im Rahmen ihrer AWMF-S3-Leitlinien Vorgaben für die Gabe von Antipsychotika (Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlich medizinischer Fachgesellschaften). Empfohlen wurde eine zeitgleiche Gabe von einem oder maximal zwei Medikamenten, „eine Kombinationsbehandlung im Sinne einer gleichzeitigen Gabe mehrerer Antipsychotika ist mit Ausnahme der Therapieresistenz nicht zu empfehlen“<sup>20</sup>

(Seite 197). Eine Therapieresistenz wurde dann als gegeben angesehen, sobald ein ungenügendes therapeutisches Ergebnis mit einer Monotherapie mit mindestens 3 verschiedenen Antipsychotika (inklusive Clozapin) und weniger als 20% Verbesserung der Symptome auf Skalen wie PANSS, BPRS, SANS oder SAPS nach 6 Wochen Behandlungsdauer vorliegt<sup>2122</sup>. Auch Guidelines aus dem angloamerikanischen Raum nennen die psychopharmazeutische Monotherapie als Mittel der Wahl<sup>2324</sup>.

Wie sieht es nun in der Praxis aus? Im Klinikalltag zeigt sich, dass trotz der klaren Empfehlung einer antipsychotischen Monotherapie eine Polypharmazie eine große Rolle spielt, trotz den oben bereits genannten Vor- und Nachteilen und bei (scheinbarer) Behandlungsresistenz. Nicht selten gibt es Verschreibungen von drei oder mehr Antipsychotika, teils typisch und teils atypisch, kombiniert mit weiteren Psychopharmaka unterschiedlicher Stoffgruppen. Zahlen aus den Vereinigten Staaten von Amerika belegen, dass bis zu 50% der Therapiepläne eine antipsychotische Polypharmazie vorsehen<sup>25-27</sup> und sogar ein klarer Trend in Richtung der antipsychotischen Polypharmazie besteht<sup>2528</sup>.

Mitunter ergibt sich der Eindruck, dass die Leitlinien kaum in die Behandlung Einklang gefunden haben. Wie ist diese Diskrepanz zu erklären?

Ein wesentlicher Grund für eine Kombinationstherapie dürfte gerade in der Klinik in der komplexen Symptomkonstellation und Wirkdynamik der Antipsychotika liegen: Akut aufgenommene psychotische Patienten sind oft in einem selbst- und/oder fremdgefährdenden Erregungszustand und erfordern eine Behandlung, welche diese Symptome möglichst schnell lindert. Das ist besser mit Medikamenten erreichbar, die vor allem eine sedierende Wirkung haben wie Levomepromazin, Promethazin, Chlorpromazin o.a.. Präparate mit hoher neuroleptischer Potenz wirken zwar auch partiell dämpfend, aber deutlich weniger als niederpotente Neuroleptika. Da jedoch die antipsychotische Wirkung frühestens nach ein paar Tagen einsetzt, hat man in dieser herausfordernden Situation keine spezifisch wirksame Therapie. In den letzten beiden Jahrzehnten hat sich allerdings in der stationären Akutpsychiatrie bei Erregungszuständen die

Gabe von Benzodiazepinen durchgesetzt, die wirksamer und besser verträglich sind.

Es gibt jedoch auch pharmakologische Gründe für eine Kombinationstherapie mehrerer Antipsychotika. Während man lange Zeit davon ausging, dass allein die antidopaminerge Wirkung auf den D2-Rezeptor für die antipsychotischen Eigenschaften bedeutsam ist, haben Untersuchungen der Rezeptoraffinitäten des Clozapins gezeigt, dass auch 5-HT<sub>2A</sub>- und 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptoren sowie der D<sub>4</sub>-Dopaminrezeptor und mit deutlich geringerer Affinität auch D<sub>1</sub>-, D<sub>3</sub>- und D<sub>5</sub>-Rezeptoren eine Rolle zu spielen scheinen. Offenbar wird in der Praxis angenommen, eine Kombinationstherapie böte damit die Möglichkeit, z.B. die Vorteile einer Behandlung mit einem Präparat mit vorrangiger D<sub>2</sub>-Wirkung wie Haloperidol mit einem Präparat mit Affinität zu mehreren Rezeptoren wie z.B. Clozapin, Olanzapin oder Quetiapin zu kombinieren. Studien hierzu gibt es jedoch nur bezüglich Clozapin, welche sich als einzige Substanz in einer Kombinationsbehandlung mit einem anderen Antipsychotikum gegenüber antipsychotischen Monotherapien als überlegen erwiesen hat.<sup>29,30</sup>

Warum werden in den Leitlinien Monotherapien präferiert? Eine wesentliche Rolle spielt, dass es nur wenige hochqualitative Studien gibt, die sich mit der Wirksamkeit und/oder den Nebenwirkungen einer Polytherapie beschäftigen<sup>31,32</sup>. Zwar gibt es Metaanalysen, welche sich mit der Wirkung der antipsychotischen Polypharmazie beschäftigt haben, aber deren Ergebnisse waren entweder nicht spezifisch genug bezüglich der verwendeten Psychopharmaka<sup>33</sup> oder waren nur bezogen auf Patienten unter Therapie mit Clozapin<sup>34,35</sup>. Der Hauptgrund hierfür könnte sein, dass die Untersuchung der Wirksamkeit einer Kombinationsbehandlung methodisch viel aufwändiger ist und die Pharmafirmen als Finanziere vieler Studien primär daran interessiert waren (und sind), die Vorteile ihres Präparates zu belegen. Zu bedenken ist auch, dass die bessere Wirkung der Monotherapie einer kognitiven Verschlechterung der Patienten unter Polytherapie (einhergehend mit einer erhöhten Antipsychotika-Kumulativ-Dosis) gegenüberstehen könnte<sup>36</sup>. Es wird jedoch auch davor gewarnt, dass eventuelle Resistenzen gegenüber Psychopharmaka oder gar unbefriedigende Ergebnisse bei Monotherapien ein nicht nur psychiatrisches, sondern auch ein generelles

Gesundheitsproblem darstellen können<sup>37</sup>. Vereinzelt gibt es jedoch Gründe für die Verwendung einer Polytherapie, wie z.B. bei einem Medikamentenwechsel (zeitlich begrenzt)<sup>38</sup>.

Mehrfachbehandlungen gibt es jedoch nicht nur mit Antipsychotika, sondern auch mit anderen Psychopharmaka, was darin begründet liegt, dass neben einer psychotischen Symptomatik häufig auch affektive Symptome bestehen. Früher wurden diese eher als Teil der Schizophrenie angesehen. In den letzten Jahrzehnten hat es sich jedoch in der Praxis durchgesetzt, dass sie als zusätzliche Syndrome behandelt werden. Dies wurde in unterschiedlichen Studien untersucht, u.a. mit Lithium<sup>39</sup>, Carbamazepinen<sup>40</sup>, Valproinsäure<sup>41</sup>, Benzodiazepinen<sup>42</sup>, Antidepressiva<sup>43</sup> und Elektrokrampftherapie<sup>44</sup>.

Einschränkend ist bei diesen Studien zu bedenken, dass sich viele Untersuchungen auf den stationären Rahmen beziehen, in dem schwerer Kranke behandelt werden, die allein wegen der Krankheitsschwere eher eine Polypharmakotherapie erhalten. Ähnliches gilt im Übrigen auch für die Behandlung körperlicher Erkrankungen wie z.B. Hypertonie, M. Parkinson, Herzinsuffizienz o.a., bei denen im Rahmen zunehmender Krankheitsschwere oder Therapieresistenz eine Kombinationsbehandlung üblich ist.

Trotz dieser genannten Vorteile überwiegen in den Studien eher die Nachteile der antipsychotischen Polytherapie. Da es nur unzureichende Studien gibt, welche die Wirksamkeit beweisen<sup>45</sup>, werden Bedenken bezüglich der langzeitigen gesundheitlichen Sicherheit geäußert<sup>46</sup>, vor allem wird auf Gewichtszunahme, Diabetes und Erkrankungen der Schilddrüse verwiesen<sup>37</sup>. Es gibt Hinweise auf eine erhöhte Sterberate<sup>47,48</sup> und den Verweis auf höhere Kosten<sup>49</sup> einer antipsychotischen Polytherapie. Janssen et al<sup>50</sup> unternahmen 2004 den Versuch der Validierung der Polypharmazie bei stationären chronisch schizophrenen Patienten und konnten einen Zusammenhang zwischen einer Mehrfachkombination von Antipsychotika und einem schlechteren Behandlungsergebnis in Bezug auf soziale Funktion und geistige Verfassung feststellen. Die Autoren dieser Studie sehen jedoch Limitationen in Bezug auf biologische Aspekte der Erkrankung, welche für das schlechte Ergebnis der

Studie verantwortlich sein können (diejenigen Patienten, die schwerer zu behandeln sind, erhalten häufiger eine Polytherapie).

Bei unzureichender antipsychotischer Wirkung kann zur Behandlung von weiteren Nebenwirkungen wie akute Erregung, Depression oder Angst eine Kombinationstherapie von Antipsychotika mit anderen Substanzgruppen erfolgen. Diese sogenannte Augmentationsbehandlung erfolgt u.a. mit Antidepressiva, Stimmungsstabilisatoren, Beta-Rezeptor Antagonisten oder Benzodiazepinen. In den Leitlinien wird als Vorgehen empfohlen, die antipsychotische Basismedikation beizubehalten<sup>21</sup>. Die Gruppe der Benzodiazepine spielt in diesem Zusammenhang die größte Rolle, denn sie werden häufig als Augmentation zur antipsychotischen Therapie eingesetzt. Als alleinige Gabe bei Schizophrenie sind Benzodiazepinen ungeeignet, da sie eine geringere antipsychotische Wirksamkeit zeigen als Antipsychotika, sie haben jedoch neben ihrer Wirkung auf Angst und Erregungszustände auch einen guten Einfluss auf Positivsymptome<sup>51,52</sup>. Während der adjuvante Gebrauch von Benzodiazepinen bei Patienten mit Schizophrenie in den SIGN<sup>53</sup> Leitlinien aus Schottland und den NICE<sup>54</sup> Leitlinien aus England nicht empfohlen wird, wird in den WFSBP-Leitlinien<sup>55</sup> und den RANCZP-Leitlinien<sup>56</sup> die simultane Therapie erwähnt. Die S3 Leitlinien empfehlen die Verwendung von Benzodiazepinen insbesondere in der Akuttherapie, jedoch aufgrund des erhöhten Abhängigkeitspotentials nur zeitlich befristet. So kann es nach raschem Absetzen und längerer Gabe neben relativ lange andauernden psychovegetativen Entzugssymptomen auch zu epileptischen Anfällen und erneut auftretenden psychotischen Symptomen kommen. Die Literatur beschreibt außerdem einen Zusammenhang zwischen langfristiger Benzodiazepingabe und erhöhter Mortalität<sup>57-59</sup>. Einige Meta-Analysen konnten keinen Mehrwert in Bezug auf die Responstrate<sup>60</sup> und auch keinen Effekt auf psychosebedingte Aggressionen (mit Ausnahme eines moderaten Sedierungseffekts)<sup>61</sup> durch die Adjuvanttherapie mit Benzodiazepinen zeigen. Jedoch weisen die Autoren beider Meta-Analysen daraufhin, dass eine unzureichende Datenlage vorläge, um eine endgültige Empfehlung auszusprechen. In der Praxis sollten Benzodiazepine zwar nur zeitlich limitiert zum Einsatz kommen und dies lediglich bei ausgeprägter Angst,

Erregung oder innerer Unruhe, sie werden jedoch bei chronisch schizophrenen Patienten nicht selten als Dauertherapie angewandt.

Antidepressiva können neben der antipsychotischen Therapie adjuvant bei Schizophrenie zur Behandlung von depressiven Symptomen<sup>62</sup> eingesetzt werden. Verwendet werden die trizyklischen Antidepressiva, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder duale (nordrenerg und serotonerg wirkende) Substanzen, welche sowohl bei Angst- und Zwangssyndromen als auch bei residualer Negativsymptomatik wirksam sein können.

Anticholinergika wie Biperiden können als Adjuvanttherapie z.B. zur Behandlung von Frühdyskinesien und des medikamentösen Parkinsonoids verwendet werden.

Die Verwendung von Valproat oder Carbamazepin wird kontrovers diskutiert. Während einige Studien keinen Effekt dieser Medikamente in Bezug auf aggressives Verhalten feststellen konnten<sup>63</sup>, zeigten andere Studien begrenzte Hinweise auf eine Wirksamkeit<sup>64</sup>.

Zusammenfassend gibt es eine eindeutige Empfehlung hinsichtlich Monotherapie bei Antipsychotika und zurückhaltender Verwendung einer Adjuvanttherapie mit anderen Psychopharmaka durch die Leitlinien und überwiegend auch in der Literatur. Demgegenüber scheint in der Praxis eine Kombinationstherapie zu überwiegen.

### **1.3 Entwicklung der Versorgung der Patienten**

Wie nun hat sich die Entdeckung der Antipsychotika auf die Lebenssituation der an einer Schizophrenie Erkrankten ausgewirkt? Einerseits war es möglich, eine Reihe von Betroffenen aus den Krankenhäusern zu entlassen und ambulant zu behandeln, was zuvor nur in seltenen Fällen möglich war. Schwerer Kranke verblieben jedoch weiterhin in den zumeist großen Landeskrankenhäusern. So

hatten in den 1960er Jahren die psychiatrischen Krankenhäuser durchschnittlich 1200 Betten, das Verhältnis von Arzt zu Patient betrug 1:78 und ungefähr 60% der Patienten verweilten länger als ein Jahr auf geschützten/geschlossenen Stationen, fast 40% der Patienten schliefen in Schlafsälen mit mehr als 11 Betten und die hygienischen Verhältnisse wurden als unzumutbar beschrieben.<sup>65</sup>

Diese Situation wurde von der Fachwelt zunehmend als schwierig angesehen. In den USA entwickelte sich in den 1960er Jahren eine sogenannte antipsychiatrische Bewegung<sup>66</sup> (Laing u.a.). Auch in Deutschland gelang es, die Politik auf die Situation aufmerksam zu machen. Es wurde eine Enquete-Kommission unter Leitung von Herrn Professor Kulenkampff gegründet, welche 1975 ihren Bericht vorlegte<sup>65,67</sup>. Dadurch wurde eine breite Reformbewegung angestoßen. In der Folge kam es zur Gründung von vielen neuen psychiatrischen Abteilungen an Allgemeinkrankenhäusern, um die Patienten gemeindenäher versorgen zu können. Chronisch Kranke wurden von den Stationen, auf denen sie oft jahrelang gewohnt hatten, in Wohnheime verlegt. Nicht selten handelte es sich dabei um aufgegebene somatische Krankenhäuser in kleineren Städten. Spätestens in den 1990er Jahren wurde darauf hingewiesen, dass mit der Entlassung der Betroffenen nicht immer eine grundsätzliche Verbesserung der Lebensumstände erreicht wurde, sondern lediglich ein „transfer of care“ (Brown), der auch dadurch problematisch war, als die ärztliche Versorgung in den Heimen nicht selten unzureichend war<sup>68</sup>. Es zeigte sich zudem, dass gerade diejenigen, die an chronischen oder schweren Krankheitsverläufen litten, Beeinträchtigungen in verschiedenen Lebensbereichen aufwiesen, wie z.B. bei der Teilnahme am gemeinschaftlichen Leben, der Selbstversorgung, Tagesgestaltung, Kontaktfindung, Arbeit und Beschäftigung. Aus diesem Grund sind heute Wohnheime (der stationären Eingliederungshilfe) entstanden, in denen die Bewohner mit täglicher Unterstützung wohnen, sowie das ambulant betreute Wohnen (ambulante Eingliederungshilfe), bei welchem die Betroffenen möglichst selbstständig mit geringerer Unterstützungsleistung in regulären Wohnungen leben. Zudem wurden tagesstrukturierende Angebote (z.B. Tagesstätten) sowie vor allem in den letzten Jahrzehnten Programme zur Teilnahme am Arbeitsleben entwickelt. Der heute gültige gesetzliche Rahmen ist

überwiegend im Sozialgesetzbuch (SGB) IX, die Behandlung hingegen im SGB V geregelt.

Objektiv sind die Lebensbedingungen in den Heimen dadurch erheblich besser als früher in den Landeskrankenhäusern. Trotzdem sollte nicht verkannt werden, dass die Betroffenen in der Regel am Rande der Gesellschaft in einem relativ abgeschotteten oder manchmal auch kritisch als Parallelwelt bezeichneten System leben, das die heute geforderte soziale Inklusion psychisch kranker und behinderter Personen in die Gesellschaft nicht oder nicht ausreichend fördert. Insbesondere die Wirksamkeit des stationär betreuten Wohnens konnte bisher nicht empirisch gezeigt werden<sup>69,70</sup>. Allerdings soll hier nicht der Eindruck vermittelt werden, dass die Betroffenen aktiv ausgeschlossen werden oder sich aktiv von der Gesellschaft abwenden, vielmehr spielt die Schwere der Beeinträchtigung, die eine bessere Integration/Inklusion erschwert, sicher eine wesentliche Rolle.

Das Leben am Rande der Gesellschaft ist auch ein Leben am Rande der Wissenschaft. Über die medikamentöse Behandlung und den Verlauf der schweren chronifizierten Schizophrenien, unter den Bedingungen des stationär betreuten Wohnens, gibt es praktisch keine Studien, die sich mit der Frage beschäftigen, ob bzw. inwieweit die Behandlung mit Antipsychotika den Anforderungen moderner Leitlinien entspricht. Dies ist die Hauptfragestellung der vorliegenden Arbeit.

#### **1.4 Fragestellungen und Hypothesen**

Die Hauptfragestellung betrifft die Behandlung und den Verlauf von Menschen mit schweren chronifizierten Schizophrenien, die im stationär betreuten Wohnen leben. Sie ist entstanden aus der Beobachtung, dass bei Bewohnern, die sich seit langer Zeit im stationär betreuten Wohnen befinden, die medikamentöse Behandlung nicht selten mehr oder weniger fortgeführt wird, dadurch hat die

Psychopharmakotherapie nicht mit der psychosozialen Verbesserung und mit den Leitlinien Schritt gehalten.

#### **1.4.1 Haupthypothesen**

##### **1.4.1.1 Behandlung mit AP1 vs AP2**

Bewohner mit einer Wohndauer von bis zu 15 Jahren erhalten mehr AP2 und weniger AP1 als Bewohner mit einer Wohndauer von mehr als 15 Jahren. Die Nullhypothese lautet, dass sich der Durchschnittswert der Referenzzahlen der Betroffenen beider Gruppen nicht unterscheidet.

##### **1.4.1.2 Kombinationsbehandlung von Antipsychotika**

Bewohner mit einer Wohndauer von mehr als 15 Jahren erhalten häufiger eine Kombinationsbehandlung mehrerer Antipsychotika. Dazu wird jeweils die Anzahl der AP in der Regelmedikation (ohne Bedarfsmedikation) erfasst. Die Nullhypothese lautet, dass sich die durchschnittliche Medikamentenanzahl mit längerer und kürzerer Wohndauer nicht unterscheidet.

##### **1.4.1.3 Kombination mit weiteren Psychopharmaka**

Bewohner mit einer Wohndauer von mehr als 15 Jahren erhalten eine größere Menge anderer Psychopharmaka wie Anticholinergika, Antidepressiva, Mood-Stabilizer oder Benzodiazepinen. Hierzu wird jeweils erfasst, wieviel Prozent der Bewohner eine oder mehrere dieser Substanzen erhalten. Die Nullhypothese lautet, dass sich die Anzahl adjuvant eingesetzter Psychopharmaka bei Bewohnern mit unterschiedlicher Wohndauer nicht unterscheidet.

## **1.4.2 Nebenfragestellungen und Nebenthesen**

### **1.4.2.1 Medikation und Negativsymptomatik**

AP2 sollen besser gegen eine Negativsymptomatik wirksam sein, wohingegen AP1 eine Negativsymptomatik verstärken sollen. Deshalb soll korrelationsstatistisch untersucht werden, ob das Ausmaß der Negativsymptomatik, erhoben mit der SANS, mit der Menge an AP1 und AP2 sowie der Gesamtmenge an AP korreliert. In diesem Zusammenhang soll außerdem untersucht werden, inwieweit der SANS-Score mit dem Lebensalter korreliert, denn mit höherem Lebensalter nehmen Antrieb, Aktivität und soziale Beziehungen normalerweise ab.

### **1.4.2.2 Medikation und Positivsymptomatik**

Das Ausmaß der Positivsymptomatik wurde mit der PANSS erhoben. Analog zur Nebenfragestellung 1 wird korrelationsstatistisch untersucht, ob das Ausmaß der Positivsymptomatik mit der Menge der AP1 und AP2 und der Gesamtmenge AP korreliert. Zudem soll untersucht werden, ob und ggf. inwieweit höhere PANSS-Scores mit einer Behandlung und ggf. Dosierung von Benzodiazepinen zusammenhängen, denn in diesem Score werden im Gegensatz zum SANS-Score auch Symptome wie Anspannung, Erregung und Wahn eingeschätzt.

### **1.4.2.3 Medikation und soziale Funktion**

Eine schizophrene Erkrankung geht häufig mit der Verminderung der sozialen Funktionsfähigkeit einher. In diesem Zusammenhang soll untersucht werden, ob ggf. eine verminderte soziale Funktionsfähigkeit, gemessen mit der GAF, mit einer erhöhten Medikamentengabe und dem Alter korreliert.

#### **1.4.2.4 Medikation und schwieriger Krankheitsverlauf**

Ein schwieriger Krankheitsverlauf zeigt sich am deutlichsten in häufigen stationären Akutbehandlungen. Die Erfahrung zeigt, dass bei mehreren kurz aufeinanderfolgenden stationären Behandlungen nicht selten die Gesamtmenge der AP und der anderen Psychopharmaka erhöht wird. Zur Validierung dieser Hypothese wird überprüft, ob die Menge der AP1 und AP2 oder die Menge der Benzodiazepine korrelationsstatistisch mit der Anzahl der Akutaufenthalte zusammenhängt.

#### **1.4.2.5 Medikation und Lebensalter**

Da sich im Laufe der Untersuchung gezeigt hat, dass einige Bewohner die Institutionen wechseln, ergab sich die Frage, ob die Wohndauer im derzeitigen Wohnbereich als alleinige unabhängige Variable zur Ermittlung der leitlinienbezogenen Behandlung ausreicht, oder ob allein das Lebensalter einen größeren Einfluss auf die Art der Behandlung hat. Um dieser Frage nachzugehen wird analog zur ersten Hauptfragestellung im Rahmen dieser Nebenfragestellung untersucht, inwieweit es eine Korrelation zwischen Lebensalter und Verabreichung von AP1, AP2 und AP gibt. Diese Frage soll auch für die Benzodiazepinmedikation untersucht werden.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Patienten**

Die im Rahmen dieser Studie untersuchten Patienten wohnen in zwei Wohnheimen. Eines ist in Trägerschaft des St.Rochus-Hospitals, das Wohnheim St. Benedikt liegt in Telgte bei Münster in Westfalen. Die Unterbringung ist dezentral organisiert, etwa ein Drittel der Bewohner wohnt in verschiedenen Wohngruppen auf dem Gelände des Krankenhauses in einer ländlichen

Umgebung, ca. 800 m von der Kleinstadt Telgte entfernt, der Rest wohnt in verschiedenen Wohngruppen in Telgte.

Weiterhin wurden Bewohner des Marien-Hospitals Enniger (Stadt Enningerloh im Kreis Warendorf nahe Münster) untersucht. Dabei handelt es sich ursprünglich um ein Krankenhaus, das in den 80er Jahren des vorigen Jahrhunderts seinen Betrieb aufgab, seitdem werden dort chronisch psychisch kranke Menschen im stationär betreuten Wohnen versorgt. Auch dieses Heim hat mittlerweile eine dezentrale Struktur, ein Teil der Bewohner wohnt in Enniger, ein anderer Teil in einem erst vor einigen Jahren erbauten Heim in Warendorf. Das Heim gehört zur St.Vinzenz-Gesellschaft, die im Kreis Warendorf mehrere Wohnheime für Menschen mit Behinderungen betreibt. Beide Wohnheime sind in Trägerschaft der Franziskusstiftung und stehen unter derselben psychologischen Leitung.

Trotz dieser Ähnlichkeiten gibt es Unterschiede zwischen den Heimen, die mit der Geschichte und der Nähe zum Hospital zu tun haben. Das Heim St. Marien in Enniger ist ein eher klassisches Heim, das in den 80er Jahren nach Schließung des Krankenhauses in dessen Räumen eingerichtet wurde. Die Bewohner wurden anfangs aus den Langzeitbereichen der umliegenden psychiatrischen Kliniken, vor allem Münster, Telgte und Gütersloh übernommen. Im Lauf der Zeit hat sich das Heim zu einem regionalen Betreuungszentrum entwickelt, wobei die meisten Bewohner vor der Aufnahme oft mehrere stationäre psychiatrische Behandlungen durchlaufen haben.

Der Wohnbereich St. Benedikt ist im Rahmen der psychiatrischen Krankenhausstrukturreform gegründet worden. Sie hing zusammen mit der Änderung des Finanzierungssystems. Während zuvor im Rahmen des sog. Halbierungserlasses die Finanzierung der psychiatrischen Krankenhäuser je zur Hälfte von den Krankenkassen und den Sozialhilfeträgern getragen wurde, wurden die Häuser danach getrennt, und zwar in einen Krankenhausbereich mit einer zugewiesenen Bettenzahl und einen Langzeitbereich, in dem die Unterbringungskosten von den Sozialhilfeträgern finanziert werden. Aus dem Langzeitbereich des St. Rochus-Hospitals ist der Wohnbereich St. Benedikt entstanden, anfänglich auf früheren Krankenhausstationen, seit den 90er Jahren

dezentralisiert in Wohngruppen auf dem Krankenhausgelände (ca. 35%) und in Telgte. Diese Konstellation ermöglicht es, dass Bewohner nach der Übernahme in den Heimbereich bei Bedarf, also bei noch ausgeprägter Symptomatik, zunächst in ein Haus mit engmaschiger Betreuung auf dem Krankenhausgelände ziehen können und nach langsamer Besserung in Wohnungen in der Stadt Telgte umziehen. Umgekehrt werden Bewohner, die in der dezentralen Struktur in Telgte überfordert sind, in eine Wohnung auf dem Krankenhausgelände übernommen.

Eingeschlossen wurden Patienten mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis (ICD 10 F 20.x), die seit mindestens zwei Jahren im stationär betreuten Wohnen leben. Altersbeschränkungen bestanden nicht, jedoch wurden Bewohner mit einer demenziellen Symptomatik nicht einbezogen.

Die Sicherung der Diagnosen erfolgte einerseits dadurch, dass alle Bewohner zuvor in einer stationären psychiatrischen Behandlung gewesen sind. Die Mehrzahl ist im St. Rochus-Hospital hospitalisiert worden, in diesen Fällen war es möglich, die Diagnose durch Einsicht in die Krankenakten zu überprüfen. Zudem befinden sich alle Bewohner während des Aufenthaltes im Wohnheim in regelmäßiger ambulanter psychiatrischer Betreuung. Damit wurde durch den ambulant behandelnden Facharzt die Diagnose gesichert. Bei der Untersuchung der Bewohner wurde bei der Erhebung der Anamnese und des klinischen Befundes im Rahmen der Untersuchung die Diagnose anhand der ICD 10 Kriterien erneut überprüft. Sie musste in keinem Fall geändert werden.

Vor Beginn der Untersuchung wurde jeder Bewohner von seinem Betreuer bzw. einem Mitglied des Betreuungsteams der Wohngruppe gefragt, ob er bereit sei, an einer Studie über die Erkrankung und deren medikamentöser Behandlung teilzunehmen, wobei die Untersuchung im Rahmen eines psychiatrischen Gespräches erfolgen werde. Wenn der Bewohner einverstanden war, wurde der gesetzliche Betreuer angeschrieben und über die Studie und deren Zielsetzung, entsprechend dem von der Ethikkommission genehmigten Aufklärungsbogen, informiert und sein Einverständnis erbeten.

Zu Beginn der Untersuchung wurden die Probanden vom Untersucher gefragt, ob sie an einer wissenschaftlichen Studie teilnehmen wollten, in der untersucht werden solle, ob die medikamentöse Behandlung den derzeitigen wissenschaftlichen Anforderungen entspricht. Ihnen wurde mitgeteilt, dass die Untersuchung im Rahmen eines Gespräches stattfinden solle und dass die Informationen durch Teile der Dokumentation ergänzt würden. Auch wurde ergänzt, dass sich die Behandlung dadurch nicht verändere. Zudem wurde gesagt, dass es für den Bewohner nicht mit Nachteilen verbunden sei, wenn das Gespräch abgelehnt werde, außerdem wurde er informiert, dass das Gespräch jederzeit ohne Angabe von Gründen beenden werden könne und damit keine Aufnahme in die Studie erfolge. Das Einverständnis mit diesem Vorgehen wurde durch Unterschrift der Bewohner bestätigt. Insgesamt gab es weniger als zehn Ablehnungen durch Bewohner und keine durch Betreuer.

Die Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität hat auf den entsprechenden Antrag mitgeteilt, dass keine grundsätzlichen Bedenken ethischer oder rechtlicher Art gegen die Durchführung des Forschungsvorhabens bestehen (Az.: 2020-555-f-S).

Die Stichprobenbeschreibung erfolgt am Beginn des Ergebniskapitels (s.u.).

## **2.2 Methoden**

### **2.2.1 Ablauf der Untersuchung**

Im Vorfeld der Untersuchung erfolgte ein Training durch einen erfahrenen Facharzt, in welchem die Untersuchungstechnik, die Gesprächsführung und die Einschätzung der eingesetzten Untersuchungsinstrumente geschult wurden, dieses umfasste ca. 30 Stunden. Sodann wurden die Untersuchungen durch den Referenten durchgeführt. Bei mehr als der Hälfte der Bewohner wurden durch den Facharzt, dem die Patienten durch seine lange Tätigkeit im St. Rochus-Hospital persönlich bekannt waren, die Einschätzungen persönlich überprüft und dadurch eine kontinuierliche Qualitätssicherung gewährleistet.

Die Untersuchung umfasste einen anamnestischen und einen psychopathologischen Teil. Die Anamnese wurde anhand eines eigens erstellten Fragebogens zu soziodemographischen- und Krankheitsdaten erhoben, in dem Schul- und berufliche Bildung, Entwicklung der Erkrankung, erster stationärer Aufenthalt, weitere stationäre Behandlungen, Entwicklung der Erkrankung, Datum der Aufnahme ins stationär betreute Wohnen, Kontakt zu Angehörigen oder anderen Personen, Tagesstruktur und Integration in die Wohngruppe erfasst wurden (s. Anlage).

Nach der Untersuchung mit den Patienten wurden Aspekte des Verhaltens in der Wohngruppe, zur Leistungsfähigkeit, zur Körperpflege und zu sozialen Kontakten bei Mitarbeitern der Betreuungsteams erfragt.

Anschließend wurde Symptomatik, insoweit sie sich nicht bereits in den Fragen zur Anamnese gezeigt hatte, durch systematische Befragung erfasst und die Einschätzung nach den Testskalen vorgenommen (SANS, PANSS und GAF).

### **2.2.2 Statistische Analysen**

Die Analysen wurden mittels Statistiksoftware R (V4.2.1) erstellt und ausgewertet. Für die Feststellung signifikanter Unterschiede bei den verschiedenen Gruppen wurden einseitige sowie zweiseitige t-tests bei metrischen Werten verwendet. Für Zählwerte wie beispielsweise die Anzahl der Psychopharmaka wurde der Wilcoxon-Rang-Summentest eingesetzt, der die Daten auf signifikante Unterschiede auch bei fehlender Normalverteilung testet. Die folgenden Regressionen sind klassische OLS-Regressionen aus dem Basic Package in R. Es wurde sowohl auf Homoskedastizität und die Normalverteilung der Residuen getestet und bestätigt. Die Normalverteilung konnte auch durch Shapiro-Wilks Tests bestätigt werden. Für die Modelle, in denen die abhängige Variable intervallskaliert war, wurde ein Generalized Linear Model der Poisson Familie verwendet. Es wurden zusätzliche Varianzanalysen (ANOVA) durchgeführt, die allerdings keine weitergehenden Erkenntnisse lieferten.

## **2.2.3 Beschreibung der Instrumente**

### **2.2.3.1 PANSS (positive and negative symptoms scale)**

Die PANSS ist ein formalisiertes psychiatrisches Interview, in welchem psychiatrische Symptome anhand einer aus sieben Stufen bestehenden Skala (1-7) bewertet werden. Sie ist seit der Entwicklung 1987 durch Stanley Kay, Lewis Opler und Abraham Fiszbein<sup>71</sup> eine der wichtigsten Skalen in der Schizophrenieforschung und keine andere Skala durchlief eine so ausführliche Standardisierung und weist hohe Reliabilität- und Validitätskennwerte auf<sup>72</sup>. Die PANSS ist unterteilt in drei Subskalen: die Positivskala, die Negativskala und die psychopathologische Globalskala. In der Positivskala werden Wahnsymptome, formale Denkstörungen, Halluzination, Erregung, Größenwahn, Feindseligkeit und Misstrauen bewertet. Die Negativskala umfasst emotionale Isolation, Affektverarmung, Beziehungsfähigkeit, soziale Isolation, abstraktes Denkvermögen, Spontanität, Gesprächsfähigkeit und stereotypes Denken. Die psychopathologischen Globalskala umfasst Angst, Schuldgefühle, Gespanntheit, Manieriertheit, Depression, Motorik, Unkooperativität, ungewöhnliche Denkinhalte, Desorientiertheit, Aufmerksamkeitschwäche, mangelndes Urteilsvermögen, Störung der Willensbildung, mangelnde Impulskontrolle, Selbstbezogenheit, aktive soziale Meinung und leibliche Befindlichkeitsstörungen.

Da sich die PANSS-Skala auf die aktuelle Situation des Patienten der letzten sieben Tage bezieht, wurden zu den anhand der Untersuchung erhobenen Symptomen soweit möglich Informationen vom Pflege- und Betreuungsteam erfragt. Der PANSS Teil unseres Interviews umfasst vier Teile: Im ersten Teil, der 10-15 Minuten beträgt, wird versucht, eine Vertrauensbasis bzw. Beziehung mit den Patienten aufzubauen. Hier wurde die Biographie der Patienten, die Begleitumstände der ersten Einlieferung, der weitere Krankheitsverlauf und die

derzeitigen Lebensumstände erfragt. Es ging dabei auch darum, ein Vertrauensverhältnis aufzubauen, damit die Patienten bereit waren, auch über vielleicht unangenehme Themen zu sprechen und offen Auskunft zu erteilen. Im zweiten Teil der Untersuchung, ebenfalls 10-15 Minuten, wurde über Beschwerden und Symptome sowie deren Schweregrad gesprochen. In diesem Teil wurde versucht herauszufinden, inwieweit der Tagesablauf durch die Symptome gestört wurde und inwieweit die Patienten in der Lage waren, selbstständig den Tag zu planen. Hier ist es als Interviewer wichtig, erst die Symptome an sich herauszufiltern und dann auf die Schwere der Symptome einzugehen und wie diese den Alltag beeinflussen. Der dritte Teil beinhaltet Fragen über Stimmung, Orientierung und abstraktes Denkvermögen wie z.B. der Interpretation von Sprichwörtern. Im letzten und kürzesten Teil wurde noch einmal auf die von den Patienten defensiv beantworteten Themen eingegangen, um zu sehen, wie der Patient in Stresssituationen reagiert. Hier kann z.B. bei mangelnder Krankheitseinsicht der Patient erneut mit seiner Erkrankung konfrontiert werden. Auch Manierismen, Anspannung, Aufregung, der Grad der Zusammenarbeit oder fehlende Spontanität flossen in die Bewertung mit ein.

### **2.2.3.2 SANS (Scale for the Assessment of negative symptoms) (Andreasen, 1984b)**

Sie ist die am häufigsten verwendete Skala für die Einschätzung der Negativ-Symptomatik von Patienten und zeigt eine hohe Validität und Reliabilität<sup>73</sup>. Hier werden 24 verschiedene Bereiche untersucht, wobei jeder Bereich auf einer Skala von Null (Symptome sind nicht vorhanden) bis Fünf (sehr starke Ausprägung) bewertet wird. Die 24 Fragen sind wiederum in fünf größere Bereiche eingeteilt: Affektverflachung und Affektstarrheit, Alogie - Paralogie, Abulie-Apathie, Anhedonie, Ungeselligkeit und Aufmerksamkeit. Die Symptome wurden in derselben Gesprächsphase erfasst, in der die PANSS-Symptome erfragt wurden, zumal es Überschneidungen zwischen beiden Skalen gibt.

### **2.2.3.3 GAF (Global Assessment of functioning)**

Die GAF Skala wurde 1989 von der American Psychiatric Association APA im Rahmen des Diagnosemanuals DSM als Achse III entwickelt<sup>74</sup> und bewertet psychische, soziale oder berufliche Funktionsbereiche. Nicht berücksichtigt werden körperliche Beeinträchtigungen. Sie dient als globales Maß für die soziale Integration der Probanden. Die Bewertung erfolgt auf einer Skala von 1 – 100, die Skala ist in Zehnerschritte unterteilt, wobei für jeden Zehnerschritt eine kurze Beschreibung der Funktionsbeeinträchtigung vorliegt. Der GAF wird durch die jeweils höchste erreichte Übereinstimmung mit dem beschriebenen Segment ermittelt. Bezüglich der Reliabilität und Validität zeigt sich ein gemischtes Bild der GAF. Während einige Studien der GAF Reliabilität als auch Validität absprechen<sup>75,76</sup>, zeigen andere gute Reliabilitäts- und Validitätswerte, besonders bei schizophrenen Patienten in nicht akuten Dekompensationsphasen<sup>77</sup> und auch bezüglich der Beurteilung von Patienten in derselben Einrichtung<sup>78</sup>.

### **2.2.4 Medikamentenplan**

Aus der Dokumentation der jeweiligen Einrichtung wurde jeweils der aktuelle Medikationsplan übernommen.

#### **2.2.4.1 Antipsychotika**

Zur Berechnung der Äquivalenzen der Antipsychotika verwendeten wir die von Stefan Leucht<sup>79</sup> zusammengestellte Tabelle der Defined Daily Dose (DDD) der WHO. Dabei handelt es sich um die von der WHO empfohlene Tagesdosis. Als Referenzsubstanz hat die WHO Olanzapin bestimmt; für jedes AP wird ein klinischer Referenzwert bzw. Faktor angegeben, welche Substanzmenge der Wirkung von 1 mg Olanzapin entspricht. Bei Depotpräparaten wurden die gesondert in Tabelle 1 aufgeführten Referenzwerte genutzt.

Tabelle 1: DDD der WHO mit dem Olanzapinäquivalent

Medikament	DDD	DDD	Äquivalent zu	Äquivalent zu
	Oral in mg	Depot in mg	1 mg Olanzapin Oral in mg	1 mg Olanzapin Depot in mg
Amisulprid	400	-	40	-
Aripripazol	15	15	1,5	1,5
Benperidol	1,5	-	0,15	-
Bromperidol	10	10/3.3	1	1/0.33
Clopentixol	100	100	10	10
Clozapin	300	300	30	30
Flupentixol	6	n.i./4	0,6	n.i./0.4
Fluphenazin	10	n.i./1	1	n.i./0.1
Haloperidol	8	8/3.3	0.8	0.8/0.33
Levomepromazin	300	100	30	10
Melperon	300	300	30	30
Olanzapin	10	10/10.0	1	1/1.0
Paliperidon	6	n.i./2.5	0,6	n.i./0.25
Pipamperon	200	-	20	-
Prothipendyl	240	240	24	24
Quetiapin	400	-	40	-
Risperidon	5	n.i./2.7	0.5	n.i./0.27
Zuclopendixol	30	30/15	3	3/1.5

Übernommen aus: Leucht S, Samara M, Heres S, Davis JM. Dose Equivalents for Antipsychotic Drugs: The DDD Method. *Schizophr Bull.* 2016;42 Suppl 1(Suppl 1): S90-S94.

Die Äquivalenztabelle zeigt in den ersten beiden Spalten die von der WHO empfohlene Tagesdosis, Defined Daily Dose der WHO, jeweils sowohl als orale Medikation als auch als Depot. Die letzten beiden Spalten zeigen die Menge, die äquivalent zu 1 mg Olanzapin ist, oral und als Depot.

Die durch die Äquivalenztabelle ermittelten Werte wurden jeweils separat für Antipsychotika der 1. Generation und 2. Generation zu einem Summenwert addiert. Die Gesamtmenge an Antipsychotika ergibt sich aus der Summe dieser

beiden Werte. Die Verwendung von Depotpräparaten wurde gesondert vermerkt, die Referenzwerte wurden im Summenwert erfasst.

#### **2.2.4.2 Benzodiazepine**

Die Gesamtdosis der Benzodiazepine wurden anhand einer Umrechnungstabelle<sup>80</sup> im Vergleich zu Diazepam errechnet.

#### **2.2.4.3 Antikonvulsiva und Antidepressiva**

Hier wurde nur vermerkt, ob Präparate der Substanzgruppe verschrieben worden waren.

### **3 Ergebnisse**

In dieser Studie wurde ein Zeitraum von 15 Jahren Aufenthalt im stationär betreuten Wohnen als Unterteilung gewählt: 52,2% der Patienten lebten länger als 15 Jahre und 47,8% der Patienten bis zu 15 Jahre im stationär betreuten Wohnen. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug  $60,3 \pm 14,4$  Jahre. Bei der Geschlechterverteilung war mit 44,4% männlicher Probanden und 55,6% weiblicher Probanden der Anteil an Frauen im Vergleich zu anderen Studien vergleichsweise hoch. Das ist dadurch begründbar, dass im St. Rochus-Hospital bis 1989 nur weibliche Patienten stationär behandelt wurden und damit vermehrt Frauen in die umgebenden Einrichtungen vermittelt wurden.

In Tabelle 2 sind die wichtigsten soziodemographischen und Krankheitsdaten für beide Gruppen dargestellt.

Tabelle 2: Soziodemographische und klinische Daten

	Alle Patienten n=90	Bis 15 Jahre n=43	>15 Jahre n=47
<b>Alter (MW ± SD)</b>	60,3 ± 14,4	55,19 ± 14,41	64,89 ± 14,39
<b>Geschlecht (n)</b>	40 Männer, 50 Frauen	19 Männer, 24 Frauen	21 Männer, 26 Frauen
<b>Alter bei Ersterkrankung (MW ± SD)</b>	24,94 ± 10,4	25,65 ± 11,57	24,3 ± 9,28
<b>Jahre im Wohnbereich (MW ± SD)</b>	17,49 ± 13,46	7,07 ± 3,65	27,02 ± 12
<b>PANSS (MW ± SD)</b>	88,78 ± 19,26	83,56 ± 16,32	93,55 ± 20,64
<b>SANS (MW ± SD)</b>	69,69 ± 19,21	67,74 ± 17,8	71,47 ± 20,44
<b>GAF (MW ± SD)</b>	35,93 ± 7,82	37,63 ± 13,27	34,38 ± 7,78

Für die beiden Gruppen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der PANSS (T = -2,56, df = 86,25, p = 0,01) und GAF-Skala (T=2,00, df=87,64, p=0,05). Außerdem zeigt sich wie vorgegeben ein signifikanter Unterschied zwischen den Jahren seit Aufnahme in den Wohnbereich (T=-10,86 df=55,17, p=<0,001). Es wurde außerdem geprüft, ob sich Bewohner aus Telgte und Enniger voneinander unterscheiden, dies war nur für die Verschreibung von Benzodiazepinen der Fall.

PANSS, SANS und GAF zeigen eine weitgehende Normalverteilung, dies zeigen die Ergebnisse der Shapiro Wilks Tests für SANS (w=0,98, p=0,09), PANSS (w=0,98, p=0,12) und GAF (w=0,97, p=0,05).

Wie von der Konzeption her zu erwarten war, ergaben sich breite Überschneidungsbereiche der hier eingesetzten Testskalen, wie die entsprechende Korrelationsmatrix nach Pearson zeigt:

Tabelle 3: Korrelationsmatrix zwischen den Scores SANS, PANSS und GAF (angegeben sind Pearson's r (r=cor) und das Signifikanzniveau)

	PANSS	SANS	GAF
<b>PANSS</b>	-	Cor = 0,67 t = 8,57 df = 88 p = < 0,0005	Cor = -0,68 t = -8,79 df = 88 p = <0,0005
<b>SANS</b>	Cor = 0,67 t = 8,57 df = 88 p = < 0.0005	-	Cor = -0,60 t = -7,12 df = 88 p = <0,0005
<b>GAF</b>	Cor = -0,68 t = -8,79 df = 88 p = <0,0005	Cor = -0,60 t = -7,12 df = 88 p = <0,0005	-

### 3.1 Hängt die Medikation von der Wohndauer der Patienten ab?

**Antipsychotika:** Eine von der Leitlinie empfohlene Monotherapie mit Antipsychotika erhielten 23 der 90 Patienten (25,6%), 67 Patienten (74,4%) erhielten eine Polytherapie. Unter den Patienten mit Monotherapie erhielten fünf Patienten (5,6%) nur AP1 (AP1 Monotherapie) und 18 Patienten (20,0%) nur AP2 (AP2 Monotherapie). Bei den Patienten unter polytherapeutischer Behandlung erhielt kein Patient mehr als ein AP1 (AP1 Polytherapie), 26 (28,9%) erhielten mehrere AP2 (AP2 Polytherapie) und 41 Patienten (45,6%) erhielten

eine gemischte polytherapeutische Behandlung mit mindestens einem AP1 und AP2.

Folgende Tabelle zeigt die Verteilung der AP in den beiden Gruppen

Tabelle 4: Verteilung der antipsychotischen Medikation nach AP1, AP2 und Mono- vs Poly(pharmako)therapie der gesamten Patienten (n=90) und der beiden Untergruppen.

	Bis 15 Jahre n = 43	> 15 Jahre n = 47	Patienten gesamt n = 90
<b><u>Monotherapie, davon</u></b>	12 (27,9%)	11 (23,4%)	23 (25,6%)
<b>AP1 Monotherapie</b>	2 (4,7%)	3 (6,3%)	5 (5,6%)
<b>AP2 Monotherapie</b>	10 (23,3%)	8 (17%)	18 (20%)
<b><u>Polytherapie, davon</u></b>	31 (72,1%)	36 (76,5%)	67 (74,4%)
<b>AP1 Polytherapie</b>	0	0	0
<b>AP2 Polytherapie</b>	11 (25,6%)	15 (31,9%)	26 (28,9%)
<b>Mixed Polytherapie</b>	20 (46,5%)	21 (44,7%)	41 (45,6%)

Es zeigt sich, dass sich die Gruppen bzgl. Mono- und Polytherapie nicht unterscheiden ( $\chi^2 = 0,24$ ,  $df = 1$ ,  $p = <0,005$ ).

Bei der Unterteilung der Patienten in die bereits erwähnten zwei Gruppen mit bis zu und mehr als 15 Jahren Aufenthalt im stationär betreuten Wohnen zeigte sich bezüglich der APs folgende Aufteilung:

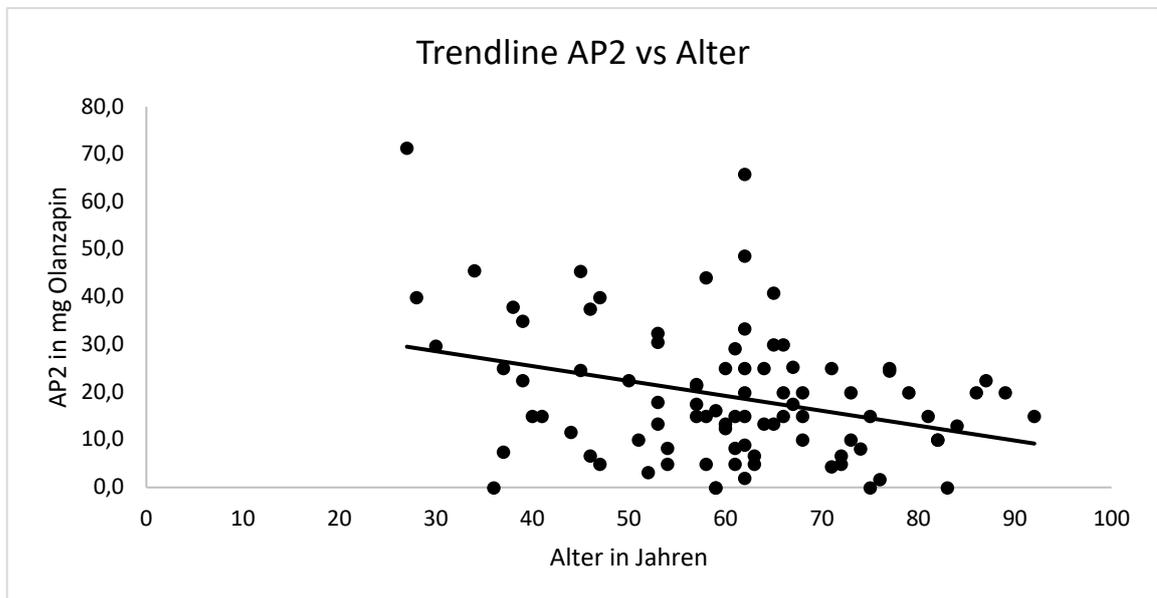
Tabelle 5: Mittlere Tagesdosis AP1 und AP2 pro Patient (n = 90)

	AP 1 in mg Olanzapin- äquivalent	AP2 in mg Olanzapin- äquivalent	Gesamtmenge AP in mg Olanzapin- äquivalent
<b>≤ 15 Jahre</b>	9,10 ± 16,61 mg	17,97 ± 12,1 mg	33,11 ± 24,34mg
<b>&gt; 15 Jahre</b>	15,14 ± 22,75 mg	20,38 ± 15,23 mg	29,48 ± 21,10mg
<b>T Test</b>	T = -1,48 df = 72,44 p = 0,07	T = 0,81 df = 81,01 p = 0,21	T = -0,76 df = 84,91 p = 0,23

Wie aus Tabelle 5 ersichtlich ist, erhielten Patienten mit kürzerer Aufenthaltsdauer tendenziell aber nicht signifikant weniger AP1 als diejenigen, mit einer längeren Aufenthaltsdauer. Bezüglich der Menge der AP2 unterschieden sich die Gruppen nur wenig, dasselbe gilt für die Gesamtmenge der APs.

Weil bei einem Wechsel von Institutionen die Wohndauer systematisch zu niedrig eingeschätzt werden könnte, wurde eine korrelationsstatistische Berechnung des Zusammenhangs zwischen Alter der Patienten und Antipsychotikadosierung durchgeführt. Für AP1 ergab sich bei dieser Berechnung keine statistisch signifikante Korrelation, somit ist die Menge AP1 unabhängig vom Alter. Die Ergebnisse für AP2 zeigen sich in der Abbildung 1.

Abbildung 1: AP2-Dosierung und Alter (n=90)



Aus der Abbildung ist eine negative Korrelation ersichtlich. Die Menge der verabreichten AP2 sinkt mit zunehmendem Lebensalter ( $cor=-0,32$ ,  $t=-3,19$ ,  $df=88$ ,  $p=0,002$ ).

Mit Hilfe einer linearen Regression wurde zudem der Zusammenhang zwischen der Verabreichung von Depotneuroleptika und AP-Dosis berechnet. Dabei zeigte sich, dass Patienten mit einer höheren Gesamtdosis AP mit größerer Wahrscheinlichkeit auf eine Depotspritze eingestellt waren ( $cor=0,06$ ,  $t=2,95$ ,  $df=87$ ,  $p=0,002$ ). Dies bedeutet aber auch, dass Depot-AP nur zum Teil als Ersatz für orale AP eingesetzt worden sind, zum Teil zusätzlich verabreicht wurden. Es erhielten nur 26 der 90 Patienten (28,9%) eine Depotmedikation, nur 7 von 26 Patienten mit Depot erhielten keine weiteren Medikamente (26,9%). Sechs der 26 Patienten mit Depot (23,0%) erhielten zusätzlich noch ein anderes antipsychotisches Medikament, zehn der 26 (38,5%) noch zwei weitere APs und drei der 26 Depotpatienten (11,5%) erhielten sogar mehr als zwei APs oral neben der Depotspritze.

In Tab. 6 ist dargestellt, wie viele unterschiedliche AP jeder Bewohner pro Tag durchschnittlich erhielt, aufgeteilt nach AP1 und AP2:

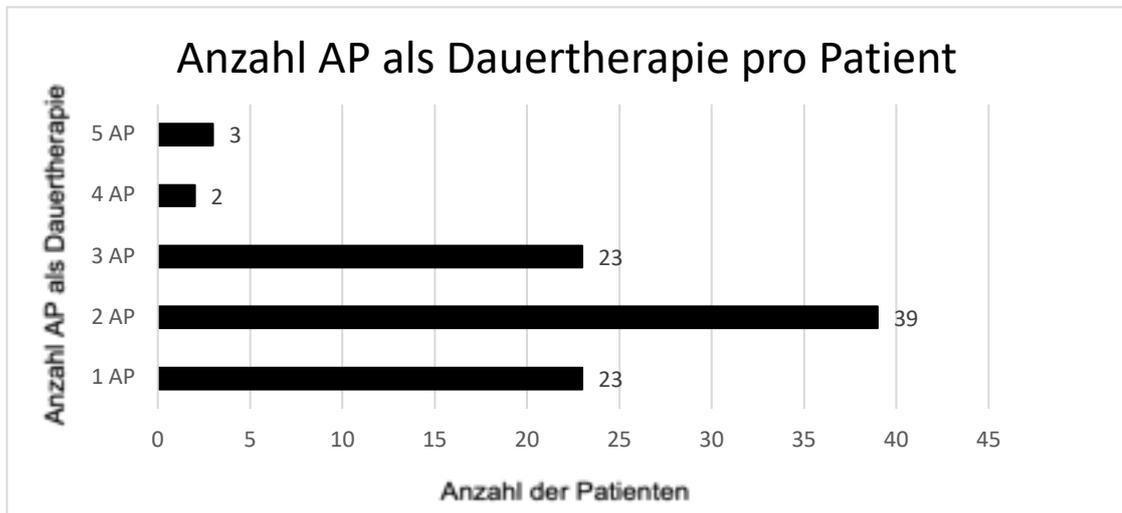
Tabelle 6: Anzahl der gleichzeitig verabreichten antipsychotischen Substanzen

	Anzahl AP1	Anzahl AP2	Gesamtanzahl AP
<b>≤ 15 Jahre</b>	0,651 ± 0,727	1,535 ± 0,794	2,186 ± 0,937
<b>&gt;15 Jahre</b>	0,575 ± 0,619	1,511 ± 0,759	2,085 ± 0,873
<b>T Test</b>	t = 0,53 df = 81,42 p = 0,30	t = 0,15 df = 86,83 p = 0,44	t = 0,52 df = 83,71 p = 0,30

Es zeigt sich, dass die durchschnittliche Gesamtzahl der unterschiedlichen Substanzen pro Patient und Tag bei etwas über zwei liegt, 39 Patienten (43,3%) erhielten zwei AP, jeweils 23 Patienten (25,6%) ein oder drei AP, nur zwei Patienten (2,2%) erhielten vier AP, drei Patienten (3,3%) erhielten sogar fünf AP. Es bestand kein Unterschied zwischen den Gruppen von Bewohnern mit kürzerer oder längerer Wohndauer. Kombinationsbehandlungen mit AP2 wurden deutlich häufiger eingesetzt. Der Unterschied der AP-Anzahl zwischen den beiden Gruppen mit über 15 Jahren (2,09) und bis zu 15 Jahren (2,2) Wohndauer ist statistisch nicht signifikant (t=0,52, df=83,71, p=0,30). Auffälligerweise wurden bei Kombinationsbehandlungen deutlich häufiger Substanzen in der AP2-Gruppe als aus der AP1-Gruppe eingesetzt (ca. 1,5 vs. ca. 0,5).

Abbildung 2 zeigt hierzu die Anzahl der AP pro Studienteilnehmer:

Abbildung 2: Anzahl der Patienten und Anzahl von Antipsychotika als Dauertherapie (n=90)



**Benzodiazepine:** Insgesamt erhielten 56,7% (51 von 90) der Patienten eine Dauertherapie mit Benzodiazepinen, wobei zur Vergleichbarkeit die Dosierung anhand einer Umrechnungstabelle in mg Diazepam berechnet wurde. Tabelle 7 zeigt die verabreichten Dosierungen für die Gruppen mit mehr und bis zu 15 Jahren Wohndauer:

Tabelle 7: Benzodiazepindosis pro Patient

	Benzodiazepine in mg/Tag Diazepamäquivalent
<b>≤ 15 Jahre</b>	5,2 ± 8,07 mg
<b>&gt;15 Jahre</b>	7,6 ± 10,69 mg
<b>T Test</b>	t = -1,21 df = 85,73 p = 0,24

Patienten, die länger als 15 Jahre im stationär betreuten Wohnen lebten, erhielten eine im Durchschnitt um 46% höhere Gesamtdosis (7,6mg Diazepam) als Patienten, die bis zu 15 Jahre im stationär betreuten Wohnen lebten (5,2mg

Diazepam). Dieser Unterschied war im Gruppenvergleich aufgrund der großen Streuung jedoch nicht signifikant ( $p=0,24$ ).

**Antidepressiva.:** 25 der 90 Patienten (27,8%) erhielten Antidepressiva. 15 von ihnen waren bis zu 15 Jahre im stationär betreuten Wohnen, 10 länger. Ein Chi-Quadrat-Test zwischen den beiden Gruppen wurde durchgeführt, die Nullhypothese der Unabhängigkeit konnte nicht abgelehnt werden ( $X^2=0,59$ ,  $df=1$ ,  $p=0,44$ ).

Valproat, einen **Mood-Stabilizer**, erhielten 15 der 90 Patienten (16,7%) als Adjuvante Therapie. Auch hier wurde ein Chi-Quadrat-Test angewandt und die Nullhypothese der Unabhängigkeit konnte auch hier nicht abgelehnt werden ( $X^2=0,23$ ,  $df=1$ ,  $p=0,63$ ).

### **3.2 Medikation und aktuelle Krankheitsschwere**

Für die Untersuchung der aktuellen Krankheitsschwere wurden die Testskalen SANS, PANS und GAF angewandt.

In Tabelle 8 sind die Korrelationskoeffizienten zwischen den **SANS-, PANSS und GAF-Scores** und der Dosis von AP1 und AP2 dargestellt.

Tabelle 8: Korrelation zwischen SANSS-, PANSS, und GAF-Score und Dosierung der AP

	SANS	PANSS	GAF
<b>AP1</b>	Cor = -0,16 t = -1,39 df = 85 p = 0,17	Cor = 0,06 t = 1,13 df = 85 p = 0,38	Cor = 0,02 t = -0,301 df = 85 p = 0,76
<b>AP2</b>	Cor = 0,03 t = 0,53 df = 85 p = 0,6	<b>Cor = 0,14</b> <b>t = 2,35</b> <b>df = 85</b> <b>p = 0,02</b>	Cor = -0,13 t = -1,52 df = 85 p = 0,13

Es zeigt sich, dass das Ausmaß der Negativsymptomatik (SANS-Score) nicht mit der Dosierung der AP korreliert, das gilt sowohl für AP1 als auch für AP2.

Für die Positivsymptomatik (PANSS-Score) zeigte sich jedoch eine signifikante Korrelation: Bewohner mit höheren Scores erhielten höhere Dosierungen von AP2, nicht jedoch von AP1.

Die soziale Funktionsfähigkeit, eingeschätzt mittels GAF, korrelierte nicht signifikant mit der Gabe von Antipsychotika.

Für die Benzodiazepindosis zeigten sich jedoch Zusammenhänge mit den GAF-Werten und den PANSS Scores, wie in Abbildung 3 und 4 zu sehen:

Abbildung 3: Trendline GAF vs Benzodiazepindosis

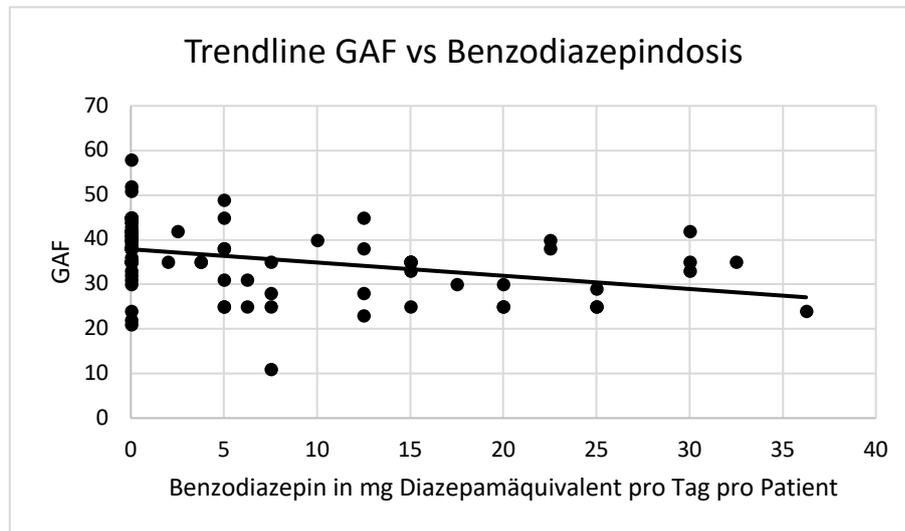
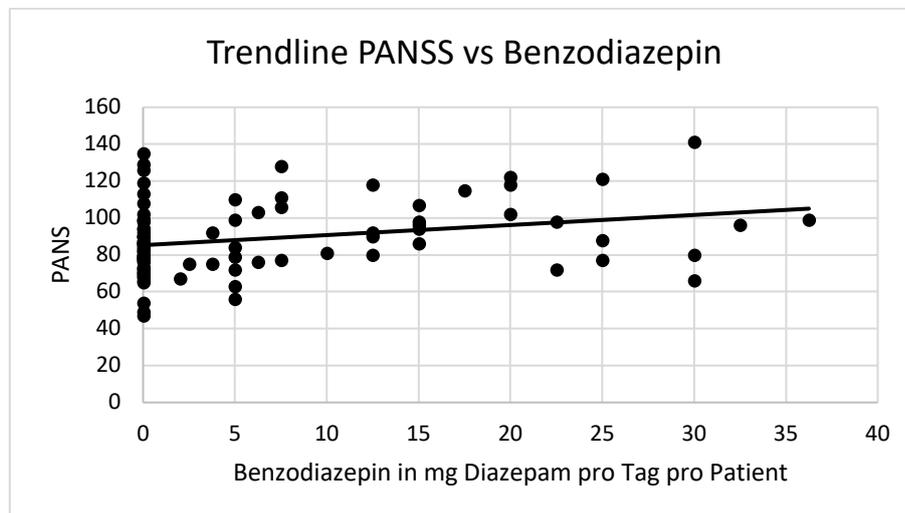


Abbildung 4: Trendline PANSS vs Benzodiazepine

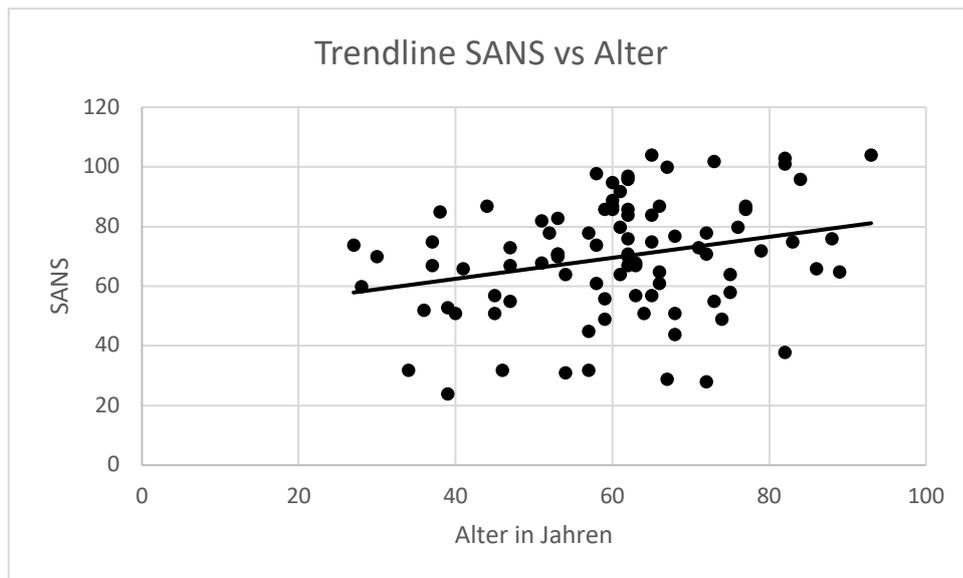


Die Trendlinien illustrieren sowohl den linearen Zusammenhang des statistischen Effekts zwischen niedrigem GAF ( $r^2=0,16$ ,  $t=-3,34$ ,  $df=84$ ,  $p=0,001$ ) und höherem PANSS ( $r^2=0,13$ ,  $t=2,25$ ,  $df=84$ ,  $p=0,03$ ) einerseits und höherer Benzodiazepindosis andererseits mit zum Teil sehr hohen Tagesdosen von über 10 mg Diazepamäquivalent. Die partiellen Korrelationen, kontrolliert auf das

Alter, zeigen signifikante Werte für GAF (Cor=-0,37, t=-3.74, p<0,005) und PANSS (Cor=0,28, t=2,73, p=0,008) zu Benzodiazepinen.

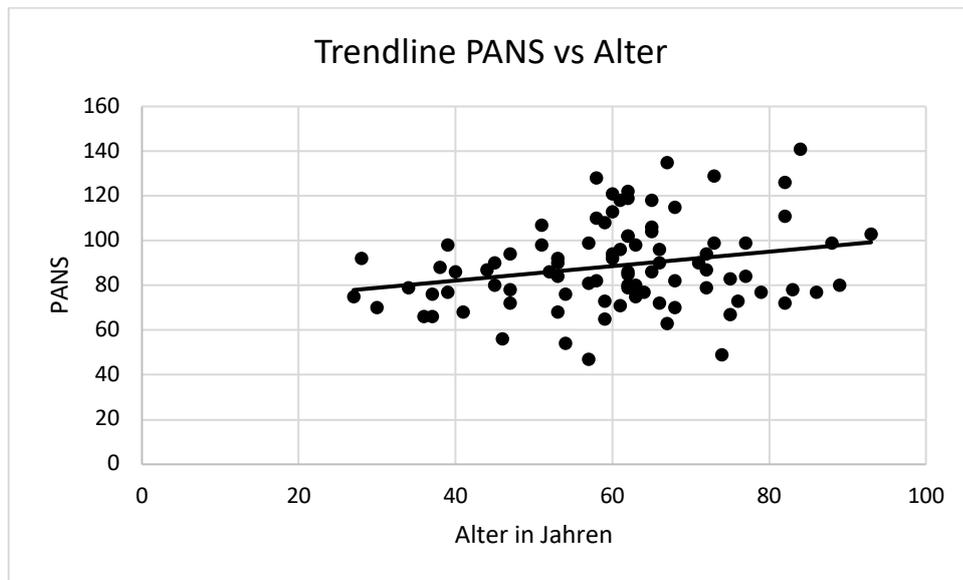
Neben der Krankheitsschwere korrelieren die angewendeten Testskalen mit dem Alter der Bewohner.

Abbildung 5: Verhältnis vom Alter der Patienten zum SANS-Score



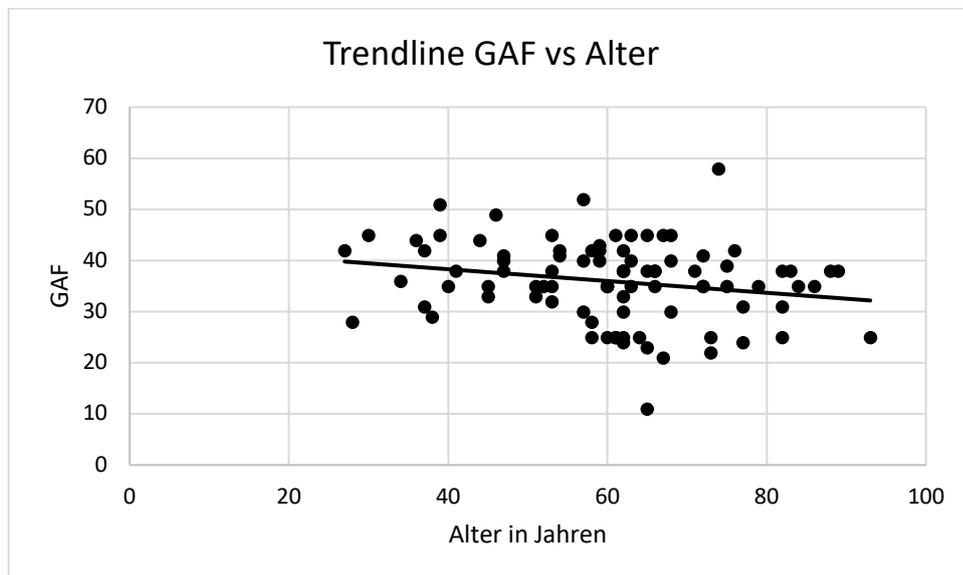
Die Trendlinie zeigt den linearen Zusammenhang mit stark positiven Betaparametern des Alterseffekts auf SANS (F-Statistik=3,16, r=0,13, df=85, p=0,0103).

In Abbildung 6: Verhältnis vom Alter der Patienten zum PANSS-Score



Der Betaparameter des linearen Alterseffekts ist bei der PANSS ebenfalls signifikant ( $t=3,13$ ,  $df=84$ ,  $p=0,002$ ).

Abbildung 7: Zusammenhang zwischen Alter der Patienten und GAF



Diese Abbildung zeigt, dass die globale soziale Funktionsfähigkeit erwartungsgemäß mit dem Alter abnimmt ( $t=-2,78$ ,  $df=84$ ,  $p=0,007$ ).

Eine auf die linearen Modelle angewandte ANOVA bestätigt die Signifikanz der oben gezeigten unabhängigen Variablen (SANS  $p=0,01$ ; PANSS  $p=0,002$ ; GAF  $p=0,007$ ).

### 3.3 Krankheitsdynamik und Medikamente

Hier geht es um die Frage, ob sich bei Bewohnern, die nach psychischer Dekompensation temporär auf eine Akutstation verlegt werden mussten, ein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf die Dosierung der AP zeigt (Tab 9).

Tabelle 9: Akutaufenthalte seit Aufnahme

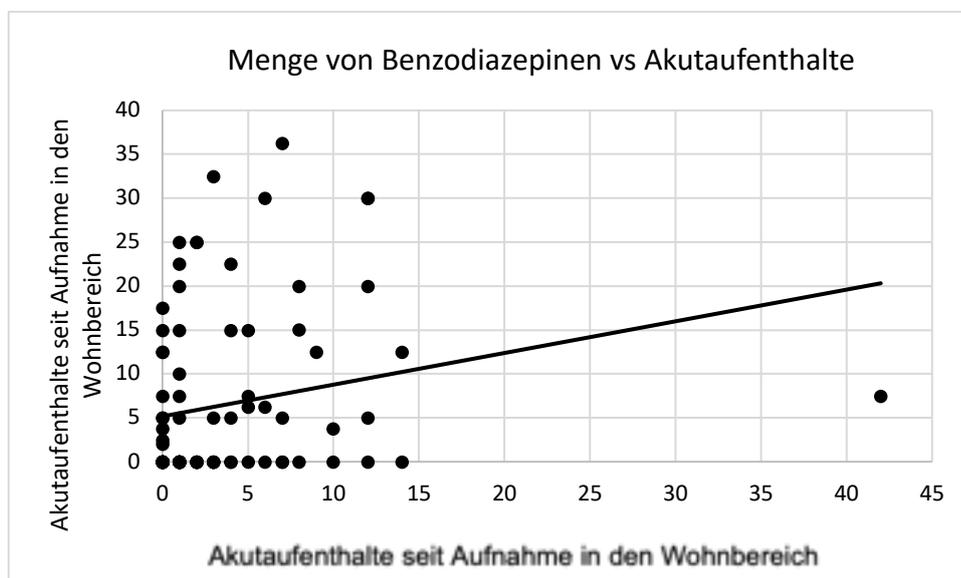
	Akutaufenthalte seit Aufnahme
<b>AP1 (MW + SD)</b>	$2,89 \pm 3,68$
	$t = -0,13$
	$df = 69,51$
	$p = 0,45$
<b>AP2 (MW + SD)</b>	$3,57 \pm 5,66$
	$t = -1,07$
	$df = 57,43$
	$p = 0,15$

Es zeigte sich jedoch weder in Bezug auf AP1 noch in Bezug auf AP2 ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied. Patienten, die temporär auf eine Akutstation verlegt werden mussten, erhielten somit etwa gleichviel AP1 und AP2.

Da den stationären Aufnahmen in der Regel eine Symptomverschlechterung z.B. mit Zunahme psychotischer Symptome wie Erregung, Unruhe und womöglich Aggressivität vorausgeht, ist zu fragen, ob es Zusammenhänge zwischen der

Anzahl der stationären Aufnahmen und der Gabe AP und/oder Benzodiazepinen gibt. Insgesamt wurden 70% der Bewohner seit Aufnahme in den Wohnbereich nach psychischer Dekompensation mindestens einmal stationär aufgenommen. Es zeigte sich zwar kein signifikant statistischer Zusammenhang zwischen AP1 und AP2 zu der Anzahl der stationären Akutaufenthalte, jedoch konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang von Akutaufenthalten und der Einnahme von Benzodiazepinen gezeigt werden. Die Resultate zeigt Abbildung 8:

Abbildung 8: Zusammenhang zwischen Anzahl an stationären psychiatrischen Akutaufenthalte seit Aufnahme in den Wohnbereich und aktueller Benzodiazepin Dosis



Die Abbildung zeigt einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Anzahl der Akutaufenthalte und der Menge an Benzodiazepinen ( $t=2,028$ ,  $df=86$ ,  $p=0,046$ ), wenn alle Patienten einbezogen werden. Bei Ausschluss der 49 Patienten (54,4%) ohne Benzodiazepine aus dieser Berechnung, zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang mehr ( $r=0,00$ ,  $t=2,03$ ,  $df=40$ ,  $p=0,39$ ).

## **4 Diskussion**

### **4.1 Methodendiskussion**

Die Fragestellung dieser Arbeit entwickelte sich vor dem Hintergrund der Beobachtung, dass Bewohner im stationär Betreuten Wohnen nicht selten medikamentöse Behandlungen erhalten, die nicht den seit 2006 gültigen AWMF-Leitlinien entsprechen. Es entstand auch der Eindruck, dass Medikamente über Jahre nicht geändert wurden, sodass womöglich diese Menschen in medikamentöser Hinsicht etwas in Vergessenheit geraten, obwohl die psychosoziale Versorgung durch die Etablierung der Eingliederungshilfe, angestoßen durch die Enquete-Kommission<sup>65,67</sup>, wesentlich besser geworden war. Die vorliegende Arbeit hatte das Ziel, zu untersuchen, ob diese Sorge berechtigt ist.

Zur Klärung dieser Frage bieten sich zwei Herangehensweisen an: Zum einen die Untersuchung möglichst vieler Betroffener, um die Ergebnisse auf eine breite Datenbasis stellen zu können. Der Nachteil einer solchen Untersuchung wäre, dass sie nur auf dem Wege einer schriftlichen Befragung erfolgen kann, wenn keine erheblichen finanziellen Ressourcen zur Verfügung stehen. Außerdem wäre zu fragen, ob eine breite Bereitschaft zur Mitarbeit seitens der rechtlichen Betreuer, der betreuenden Personen in den Wohnheimen und der Betroffenen zu erreichen wäre.

Die alternative Vorgehensweise ist, eine kleinere Population von Betroffenen zu untersuchen, diese aber möglichst umfassend. Dieser Weg bietet zudem den Vorteil, die Bewohner im Rahmen der Studie psychiatrisch zu untersuchen und die medikamentöse Behandlung in Beziehung zu der Symptomatik und Krankengeschichte zu setzen. Eine solche Untersuchung liegt bislang nicht vor, deshalb wurde dieser Weg gewählt und hat sich aus meiner Sicht bewährt.

Wegen des Datums der Einführung der AWMF-Leitlinie 2006 wurden die Teilnehmer in zwei Gruppen unterteilt, bis zu 15 Jahre Aufenthalt im stationär betreuten Wohnen oder darüber hinaus. Allerdings ist kritisch zu hinterfragen, ob

ein Zeitraum von bis zu 15 Jahren nicht schon zu lang ist, nicht nur da möglicherweise bereits nach wenigen Jahren krankheitsspezifische Chronifizierungsprozesse einsetzen, sondern auch unter Behandlungsaspekten. Eine Unterteilung in kleinere Zeitabschnitte hätte allerdings hier zu sehr kleinen Teilstichproben geführt.

Entscheidend für die Durchführung dieser Studie war die Einbeziehung aller Beteiligten von Beginn an. Zunächst wurden die Leitungen der Wohnheime in persönlichen Gesprächen über das Ziel der Untersuchung informiert. Sie begrüßten die Studie und deren Ziele und informierten die Bewohner und rechtlichen Betreuer. Bei deren Einverständnis konnte die Untersuchung erfolgen. Es hat sich gezeigt, dass die Bewohner an den Gesprächen bereitwillig teilgenommen haben und sie teilweise auch als Abwechslung ihres Alltagslebens empfanden. Klagen über die Untersuchung oder ein nachträgliches Widerruf der Einwilligung sind nicht aufgetreten. Daher ist auch für weitere, ggf. größere multizentrische Untersuchungen mit ähnlicher oder anderer Fragestellung ein solcher Weg empfehlenswert, um möglichst viele Bewohner zu erreichen und systematische Verzerrungen zu vermeiden.

#### **4.1.1 Auswahl der Variablen**

Da die psychopharmakologische Behandlung von Schizophrenien komplex und schwierig ist, musste die Fragestellung operationalisiert werden. Der naheliegendste Ansatz war, sich dabei auf die unterschiedlichen Klassen der Antipsychotika zu beziehen, wie sie sich in der klinisch und wissenschaftlich gebräuchlichen Unterteilung in Antipsychotika der 1. und 2. Generation zeigt<sup>14,15</sup>.

Die Markteinführung der modernen Antipsychotika (AP2), wenn man von Clozapin absieht, das 1967 zugelassen wurde<sup>7</sup>, erfolgte vor allem in den Jahren 1990 bis 2005. In dieser Zeit hat sich die Behandlung mit diesen Präparaten im klinischen Alltag relativ gut etabliert und nimmt mittlerweile einen größeren Raum ein als die Behandlung mit AP1. Da nach dem Jahr 2005 wenige relevante neue Antipsychotika auf den Markt kamen und die S3-Leitlinien im Jahr 2006

veröffentlicht wurden, wurden die Teilnehmer in zwei Untergruppen mit mehr als oder bis zu 15 Jahren Wohndauer in dem Heim unterteilt.

Dass die Akzeptanz der AP2 im klinischen Alltag relativ gut ist, kann durch mehrere Studien belegt werden. Bei schizophrenen und bipolar erkrankten Patienten wurde im Zeitraum von 1998 bis 2009 und im Zeitraum von 2002 bis 2007 eine Steigerung der Verschreibung von AP2 von 18% auf 49%<sup>81</sup> bzw. von 51% auf 77%<sup>82</sup> beobachtet. Wichtig erscheint die Frage, ob dies im Sinne einer Aufwand-Nutzen Relation sinnvoll ist, zumal mit der Änderung der Medikation bei gut mit AP1 eingestellten Patienten das Risiko einer Verschlechterung des Zustands verbunden ist. Die Literatur zeigt allerdings mehrere Vorteile der AP2. In einer Meta-Analyse über 13 Studien mit über 1200 Probanden, zeigten Zhang et al. eine Überlegenheit der AP2 vor allem wegen geringerer Abbruchraten aufgrund von Unverträglichkeit oder Unwirksamkeit. Eine bessere Reduktion von Symptomen bei Gabe von AP2 gegenüber AP1 zeigte sich jedoch lediglich bei Olanzapin und Amisulprid<sup>83</sup>. Insgesamt sprechen die meisten Studien derzeit für einen Vorteil von AP2, allerdings wären für die Zukunft differenziertere Studien wünschenswert, da AP2 keine homogene Klasse bilden, sondern sich von der chemischen Struktur und den Rezeptorbindungsprofilen teils deutlich unterscheiden, was zu unterschiedlichen Wirk- und Nebenwirkungsprofilen führt<sup>84,85</sup>. U.a. spielt die Frage der Häufigkeit des Auftretens eines metabolischen Syndroms eine relevante Rolle bei den AP2.

Bei einer vergleichsweise geringen Patientenzahl (n=90), wie in dieser Studie, war die Zusammenfassung der AP2 als eine Gruppe notwendig, um überhaupt eine wissenschaftliche Vergleichbarkeit herstellen zu können. Zur Berechnung der Äquivalenzdosen der Antipsychotika wurde die von Stefan Leucht<sup>79</sup> zusammengestellte Tabelle der Defined Daily Dose (DDD) herangezogen. Dabei handelt es sich um die von der WHO empfohlene Tagesdosen. Als Referenzsubstanz hat die WHO Olanzapin bestimmt. Für jedes AP wird ein Referenzwert angegeben, welcher mit der klinischen Wirkung von einem Milligramm Olanzapin zu vergleichen ist. Bei Depotpräparaten wurden gesonderte Referenzwerte ermittelt.

Die DDD weist jedoch einige Limitationen auf. Sie wurde ausdrücklich nicht zum Berechnen von Äquivalenzdosen entwickelt, sondern zur Forschung am Medikamentenkonsum<sup>86</sup>. Ein gewisser Nachteil ist, dass sie praktisch kaum angepasst wird, denn an eine Anpassung sind hohe methodische Anforderungen gestellt: Sie erfolgt nur bei Änderung der Hauptindikation oder falls sich in einer Studie zeigt, dass die in der DDD angegebene Menge sich um 50% von der empfohlenen Menge der Studie unterscheidet. Dennoch überwiegen die Vorteile, denn die DDD der WHO ist eine international anerkannte Messgröße und wissenschaftlich etablierte Methode, welche in mehreren Studien als zuverlässige Vergleichsmethode zum Berechnen von Äquivalenzdosen bewertet wurde<sup>87,88</sup>, wodurch eine Vergleichbarkeit der Studien erreicht wurde. Die DDD-Tabelle der WHO wurde im Verlauf der Jahre stetig ergänzt und enthält die größte Anzahl an AP. Insgesamt spricht die Literatur für eine Überlegenheit der DDD-Tabelle der WHO gegenüber der auch von Stephan Leucht et al.<sup>79</sup> erwähnten Minimum Effective Dose<sup>89</sup> Methode, der Classical Mean Dose<sup>90</sup> Methode und einer internationalen Konsensus Methode von Gardner et al<sup>91</sup>, die alle eine deutlich geringere Akzeptanz in der Forschung gefunden haben.

Die Wohndauer im stationär betreuten Wohnen wurde deshalb als unabhängige Variable gewählt, weil es um die Frage ging, ob die Dauer des stationär betreuten Wohnens mit einer Verschlechterung der medikamentösen Behandlung einhergeht. Das war zwar nicht der Fall, die klinische Beobachtung die dieser Annahme zugrunde lag ist jedoch nicht grundlos gewesen. Denn bei der weiteren Analyse der Daten zeigte sich, dass ältere Bewohner signifikant seltener eine Behandlung mit AP2 erhalten als jüngere. Ein möglicher Grund ist, dass bei älteren Bewohnern eine gewisse therapeutische Resignation eingekehrt sein kann und das Risiko eines Wechsels nicht gewagt wird. Denkbar ist auch, dass Wechsel versucht wurden, sich jedoch als nicht hinreichend effektiv oder weniger verträglich gezeigt haben. Schließlich könnte es sein, dass sich das klinische Bild als relativ stabil erwiesen hat und dementsprechend ein Wechsel nicht indiziert war. Immerhin zeigte sich, dass 30% der Teilnehmer seit der Aufnahme in die Wohneinrichtung nicht mehr psychiatrisch aufgrund von Dekompensation hospitalisiert worden waren. Dennoch sollte dieser Befund zu denken geben,

denn er könnte dafürsprechen, bei älteren schizophrenen Patienten mit einem hohen Anteil von AP1 einen Wechsel auf AP2 zu überlegen.

#### **4.1.2 Hauptfragestellung Antipsychotika**

Vor diesem Hintergrund wurde die Hauptfragestellung untersucht, d.h., ob sich die Verschreibung von AP2 und AP1 bei den Heimbewohnern mit einer Wohndauer von mehr oder bis zu 15 Jahren unterscheiden. Dies war nicht der Fall, die Nullhypothese wurde somit bestätigt: Bewohner mit einer längeren Wohndauer im stationär Betreuten Wohnen werden auch nach längerer Wohndauer psychopharmakologisch nicht anders behandelt als Bewohner mit kürzerer Wohndauer, was die Häufigkeit und Dosis von AP1 und AP2 betrifft.

Zur Leitlinie gehören nicht nur Art und Dosierung der Antipsychotika, sondern die Präferenz einer Monotherapie. Nicht nur in Deutschland - mit Ausnahme der Therapieresistenz – wird seit der Veröffentlichung der S3 Leitlinien 2006 eine antipsychotische Monotherapie empfohlen<sup>21</sup>, sondern auch im angloamerikanischen Raum <sup>2324</sup>. Vergleicht man dies mit der klinischen Praxis, so zeigen sich hier deutliche Abweichungen.

In der vorliegenden Untersuchung erhielten 74,4% (67 von 90) eine antipsychotische Polytherapie. Bewohner mit mehr und weniger als 15 Jahren Wohndauer erhielten im Durchschnitt ca. zwei verschiedene Antipsychotika, 0,5 AP1 und 1,5 AP2. Die Nullhypothese konnte somit auch bei dieser Nebenfragestellung bestätigt werden. Die weitere Differenzierung ergab, dass lediglich 23 von 90 Patienten (25,56%) eine antipsychotische Monotherapie erhielten, davon 13 mit AP2. Bei den 67 Patienten unter Polytherapie zeigte sich, dass eine Kombination mit nur einem weiteren AP, entweder AP1 oder AP2, mit 58% (39 von 67 Patienten) am häufigsten gewählt wurde. 23 Patienten erhielten drei AP als Dauertherapie, zwei Patienten vier und drei Patienten fünf verschiedene AP.

Diese Zahlen liegen deutlich höher als die anderer Studien mit Polytherapie bei 18-47,3%<sup>92-95</sup>. Es ist jedoch zu bedenken, dass es sich hier um eine hochselektierte Gruppe von chronifizierten schizophrenen Patienten aus Wohnheimen handelt, die wegen ihrer Krankheitsschwere bzw. dadurch verursachter Beeinträchtigung stationär wohnbetreut werden. Für sie wäre eine Behandlung mit zwei AP immer noch leitliniengemäß. Unter dieser Voraussetzung müsste man bei lediglich etwa einem Drittel der Bewohner eine nicht leitlinienentsprechende antipsychotische Behandlung konstatieren.

Auffälligerweise wurden 19 Bewohner (21,1%) mit einem Depot-AP und einer oralen Medikation behandelt und erhielten eine insgesamt höhere Dosis an AP. Dieser Befund ist in erster Linie dadurch erklärbar, dass es sich um Bewohner handelt, die dazu neigen, die Medikamenteneinnahme abzulehnen. Wenn ein gleichzeitiger Schutz durch ein Depotpräparat besteht, ist der Abfall des antipsychotischen Schutzes nicht so gravierend, wodurch Rückfälle verhindert werden sollen.

Bei der Frage, warum zwei Drittel der Patienten mit mehreren AP behandelt werden, muss auch überlegt werden, ob eine Monotherapie grundsätzlich einer Behandlung mit zwei AP überlegen ist. Die vorliegenden Forschungsergebnisse sind diesbezüglich eindeutig, sie präferieren die Monotherapie. So zeigte sich auch in einer finnischen Studie der größte Therapieerfolg bei einer Monotherapie mit Clozapin oder mit einer Depotgabe. In dieser Studie wurde interessanterweise der zweitgrößte Therapieerfolg durch die Augmentation mit einem zweiten AP<sup>96</sup> erzielt und nicht durch einen Wechsel auf eine andere Monotherapie. Zu bedenken ist zudem, dass es kaum prospektive Studien zur Wirksamkeit einer Kombinationsbehandlung von 2 AP gibt. Der wichtigste Grund dürfte sein, dass Pharmastudien methodisch sehr aufwendig und damit sehr teuer sind und fast nur noch von großen Konzernen durchgeführt werden, solange das Prüfpräparat noch patentgeschützt ist. Studien mit einer Kombinationstherapie von zwei AP sind für Pharmakonzerne weniger interessant und aufgrund der Kosten nur mit öffentlicher Forschungsförderung durchführbar.

Weiterhin ist zu bedenken, dass eine Kombination von zwei AP sinnvoll sein kann, wenn man neben der antipsychotischen auch eine sedierende Wirkung, z.B. bei Unruhe, wünscht. In eine ähnliche Richtung gehen rezeptorbezogene Überlegungen, indem man z.B. eine D2-antagonistisch dominierte Substanz mit einer anderen kombiniert, die 5HT<sub>2A</sub>- und 5HT<sub>2C</sub>-rezeptordominiert ist.

Mitunter hat man in der Praxis allerdings den Eindruck, dass die Gabe mehrerer AP weniger einer wissenschaftlich fundierten Überlegung als einer therapeutischen Unsicherheit bei der Behandlung schwer kranker und im Umgang schwieriger Patienten geschuldet ist. Nicht selten wird bei diesen Patienten aufgrund der Therapieresistenz in einer geplanten Umstellungsphase ein weiteres AP hinzugegeben. Wenn sich dann eine Besserung einstellt, kann klinisch nicht eindeutig entschieden werden, ob sich diese Besserung allein durch das neue Medikament oder durch dessen Kombination mit dem anderen ergeben hat.

In diesem Zusammenhang ergibt sich die Frage, ob es sich bei den Ergebnissen angesichts z.T. häufiger stationärer Aufenthalte um Zufallsbefunde handeln könnte. Diese Frage wurde zwar nicht systematisch untersucht, jedoch hat sich bei denjenigen Bewohnern, bei denen zur Sicherung der Diagnose die Krankenakten eingesehen wurden, gezeigt, dass zwar bei einzelnen stationären Aufenthalten die antipsychotische Medikation häufig geändert wurde, aber nicht so grundsätzlich, dass ein kompletter Wechsel z.B. von AP1 auf AP2 erfolgt wäre, auch die Gesamtmenge wurde nicht wesentlich geändert. Weiterhin stellt sich die Frage eines möglichen Selektionsbias in dem Sinne, dass z.B. schwerer Erkrankte häufiger eine Untersuchung abgelehnt haben. Dies war jedoch nicht der Fall, wie oben dargelegt, betrug die Zahl der Ablehner weniger als 10%

### 4.3 Behandlung mit anderen Psychopharmaka

Dies betrifft in erster Linie depressive Symptome, Angst und Unruhe. In unserer Studie erhielten 25 der 90 Patienten zusätzlich ein Antidepressivum. Dieses Vorgehen wird zwar nicht von der S3-Leitlinie gestützt, jedoch durch Hinweise in der Literatur. In einer Meta-Analyse von Helfer et al., welche 82 Studien einbezieht, konnte eine Verbesserung der depressiven Symptome, der Negativsymptomatik, Positivsymptomatik und Lebensqualität festgestellt werden, wobei der Effekt auf die depressive und Negativsymptomatik am ausgeprägtesten scheint. Auch besteht kein höheres Risiko einer psychotischen Dekompensation durch die Adjuvanttherapie<sup>97</sup>.

Gegen Angst und Unruhe werden nicht selten Benzodiazepine eingesetzt. In unserer Studie erhielten 51 von 90 Bewohnern (57%) Benzodiazepine als Dauertherapie. Diejenigen, die bis zu 15 Jahre im Wohnheim lebten, bekamen im Durchschnitt 5,2mg Diazepam, Bewohner mit mehr als 15 Jahren Wohndauer im Wohnheim 7,6mg Diazepam, also insgesamt im Mittel eine nicht geringe Dosis. Es zeigte sich allerdings ein beträchtlicher Anteil von 22 der 51 Patienten unter Benzodiazepindauertherapie (43%) mit Dosen über 10 mg Diazepamäquivalent. Wie bei dem Vergleich der Verteilung von AP1 und AP2 zeigte sich auch bei den Benzodiazepinen eine Alterskorrelation, d.h., mit höherem Alter (bei längerer Aufenthaltsdauer im Wohnheim) erhielten Bewohner mehr Benzodiazepine. Dieses Phänomen ist auch aus Studien in Altersheimen bekannt<sup>98</sup>.

Der Befund steht im Kontrast zu den Empfehlungen der S3-Leitlinien<sup>21</sup> und internationalen Leitlinien<sup>53,54</sup>, die eindeutig in ihrer ablehnenden Haltung sind. Vor allem geht es um die Gefahr der Abhängigkeit und bei älteren Menschen auch um die Sturzgefahr, vor allem in Kombination mit zwei und mehr Neuroleptika. Die Leitlinien empfehlen deshalb die Zugabe von Benzodiazepinen nur temporär.

Auch einige Studien äußern Bedenken gegen den langfristigen Einsatz von Benzodiazepinen. In einer Meta-Analyse von Sim et al., die den Effekt der Benzodiazepine als Adjuvanttherapie zu AP untersuchte, zeigte sich in nur vier

von 14 Studien die Überlegenheit der Adjuvanttherapie, häufig auch nur als temporäre Ergänzung. Keine Verbesserung konnte in vier von 14 Studien herausgearbeitet werden. In sechs Studien waren die Ergebnisse nicht eindeutig<sup>99</sup>. Auch weitere Studien sprechen keine klare Empfehlung für oder wider der Adjuvanttherapie mit Benzodiazepinen aus<sup>100-102</sup>. Die US national Medicaid Data legen in ihrer Untersuchung sogar ein ggf. schlechteres Ergebnis bei der zusätzlichen Gabe mit Benzodiazepinen nahe<sup>103</sup>.

Eine Empfehlung für Benzodiazepin-Langzeittherapie gab es auch vor 30 Jahren nicht, deswegen ist zu überlegen, wie es zu dem recht hohen Anteil in der Dauerbehandlung gekommen ist und warum mit steigendem Alter mehr Patienten Benzodiazepine erhalten. In erster Linie ist hier an die Zielsymptomatik zu denken: Benzodiazepine werden vor allem gegen Angst und Unruhe eingesetzt. Wenn sich das Krankheitsbild als therapieresistent erweist, kann das Absetzen erschwert werden. Möglicherweise kann in Einzelfällen sogar eine Entlassung ohne Benzodiazepine als nicht durchführbar angesehen worden sein, da die Symptomatik der Patienten als chronisch-akut angesehen wurde. Hierfür würde sprechen, dass Patienten, die seit Aufnahme in den Wohnbereich häufiger klinisch-stationär aufgenommen wurden (d.h. psychisch dekompenzierten), signifikant häufiger Benzodiazepine als Dauermedikation erhielten und nicht größere Menge an AP1 und AP2. An dieser Stelle stellt sich die Frage, ob ggf. eine Dauermedikation mit Benzodiazepinen Ursache häufiger Wiederaufnahmen ist, m.a.W.: Müssen die Patienten deshalb wieder aufgenommen werden, weil sie Benzodiazepine erhalten oder obwohl sie sie erhielten? Schließlich ist denkbar, dass eine Unruhe im Rahmen einer Akathisie mitunter nicht als solche erkannt worden ist.

15 der 90 Patienten erhielten Mood-Stabilizer als Dauertherapie. Da die Krankenakten nicht vertieft und vollständig systematisch gesichtet wurden, kann nur spekuliert werden, warum sie gegeben worden sind, denn keiner der Patienten hatte die Diagnose einer schizoaffektiven Störung. Am ehesten ist daran zu denken, dass Patienten während einer stationären Aufnahme eine maniforme Symptomatik zeigten, ohne dass das zu einer Diagnoseänderung führte. Dennoch überrascht das Ergebnis, denn dieses Vorgehen wird in den

Leitlinien nicht empfohlen. In einzelnen Fällen, in denen die Krankenakte gesichtet werden konnte, wurden maniforme Symptome beschrieben, die nicht die Änderung der Diagnose gerechtfertigt hätten. Auch in größeren Studien wurde eher kein Nutzen von Mood-Stabilizern gesehen<sup>104</sup>, allenfalls zur Minderung aggressiven Verhaltens besteht begrenzt ein Nutzen<sup>64</sup>. Laut der oben bereits zitierten US national Medicaid besteht sogar ein höheres Mortalitäts-Risiko bei Adjuvanttherapie mit Mood-Stabilizern<sup>103</sup>.

#### **4.4 Symptomschwere und Medikation**

Die Nebenfragestellungen umfassen vor allem den Zusammenhang zwischen der Symptomschwere und der Medikation. Diese Thematik ist nicht unkompliziert, denn eine Symptomschwere ist nicht leicht vergleichbar. Sie kann durch viele leichte oder wenige schwere Symptome verursacht sein. Man kann mit wenigen Symptomen schwer krank und trotz vieler Symptome bei relativ gutem Befinden sein. Zudem gibt es Beschwerden, unter denen vor allem die Umwelt leidet, wie Erregung und Aggressivität und Symptome, unter denen die Patienten leiden, wie Halluzinationen, Wahn, Angst oder Depressivität. Bei unserer Untersuchung kommt erschwerend hinzu, dass es sich um Bewohnergruppen mit schwer chronifizierten Krankheitsbildern handelt, mit denen die Betroffenen nicht alleine leben können, bei denen jedoch ein Mindestmaß an sozialer Verträglichkeit vorhanden sein muss, um in einer Bewohnergruppe wohnen zu können. Auch konnte nur die aktuelle Psychopathologie und das aktuelle Funktionsniveau erfasst werden. Wir haben die PANSS-Skala als erstes und wichtigstes Instrument zur Feststellung der aktuellen Krankheitsschwere ausgewählt, da sie in die Bereiche Positivsymptome, Negativsymptome und eine Globalskala unterteilt ist und damit ein breites Spektrum an Symptomen abbildet.

Es zeigte sich, dass erhöhte PANSS-Werte mit einer höheren Dosierung von AP2 korrelieren, nicht jedoch mit der Dosis von AP1; außerdem zeigten sich signifikante Korrelationen mit einem niedrigen GAF-Wert und erhöhter Gabe von Benzodiazepinen. Diese Ergebnisse zeigen, dass die PANSS-Skala tatsächlich

die Krankheitsschwere abbildet, denn ein niedriger GAF-Wert und eine höhere Benzodiazepin-Dosis sprechen für schwierigere Krankheitsverläufe (s.o.). In dieser Situation erscheint es konsequent, wenn die Bewohner höhere Medikamenten-Dosierungen erhalten. Überraschenderweise gilt das nur für AP2, nicht jedoch für AP1.

Über die Ursachen dieses Ergebnisses kann nur spekuliert werden. Es könnte daran liegen, dass die Schwelle, AP1 höher zu dosieren, möglicherweise höher ist, weil extrapyramidale Nebenwirkungen eher erwartet werden und auch vermehrt auftreten. Dies wird dadurch verursacht, dass AP1 überwiegend am D2-Rezeptor binden und sich eine Dosiserhöhung an einem Punkt mit vermehrten Nebenwirkungen auswirkt. AP2 hingegen haben sowohl in Bezug auf die Einzelsubstanzen als auch als Gruppe ein wesentlich breiteres Rezeptorbindungsprofil, wodurch eine zu hohe Bindung an einen Einzelrezeptor weniger wahrscheinlich ist. Außerdem wirken AP2 häufiger sedierend und beruhigend, was insbesondere bei hoher Symptomlast mit Anspannung und Erregung erwünscht sein kann. Hierfür spricht auch die häufigere Gabe von Benzodiazepinen in solchen Fällen. Eine weitere statistische Untersuchung ist in diesem Fall leider nicht zielführend, da die Fallzahlen zu klein und die Realität zu komplex ist.

Eine geringere Negativsymptomatik bei chronisch schizophrenen Patienten zeigt sich in der Literatur häufig im Zusammenhang mit der Gabe von moderneren AP<sup>105</sup>. In einer Meta-Studie von Chakos et al. konnte eine Überlegenheit von Clozapin und Olanzapin gegenüber AP1 in Bezug auf die Negativsymptomatik festgestellt werden <sup>106</sup>. In unserer Untersuchung zeigt sich ein anderes Bild. Der SANS-Score korreliert im Gegensatz zur PANSS nicht mit der Dosis von AP1 und AP2, eine anhedonische und negative Symptomatik war unabhängig von der medikamentösen Behandlung. Man hätte erwarten können, dass eine höhere Dosierung von AP1 mit einer schwereren Negativsymptomatik zusammenhängt, das ist jedoch nicht der Fall. Dieses Ergebnis spricht dagegen, dass die Negativsymptomatik bei der Gruppe chronisch schizophrener Patienten vor allem von AP1 verursacht wird, sondern dass es sich um ein komplexes Geschehen handelt. Der fehlende Zusammenhang mit der Dosis von AP1 spricht dabei dafür,

dass die Negativsymptomatik mehr durch die Erkrankung selbst, als durch deren Behandlung verursacht zu werden scheint. Dies wird auch durch historische Berichte belegt, die bereits in der Vor-Neuroleptika-Zeit, also vor 1952, eine Negativ-Symptomatik bei schizophrenen Patienten beschrieben, ohne sie so zu benennen<sup>107</sup>.

Die korrelationsstatistisch signifikante Zunahme der SANS-Scores mit dem Alter könnte einerseits mit der alterstypischen Verminderung von Kontakten und Aktivitäten zusammenhängen, jedoch auch verstärkt sein durch die im Rahmen der Schizophrenie auftretenden bzw. altersbedingten neurodegenerativen Prozesse<sup>108,109</sup>. Auch dieses Ergebnis spricht dagegen, dass die Negativsymptomatik überwiegend durch antipsychotische Medikamente verursacht wird.

Die GAF skaliert das Ausmaß der sozialen Funktionsfähigkeit. Diese hängt von der Erkrankung ab, zudem wird diese mit steigendem Lebensalter geringer. Entsprechend gibt es eine enge Korrelation der GAF mit dem Lebensalter und vor allem der PANSS. Die ebenfalls enge Korrelation mit der SANS-Skala hängt mit der erheblichen Überschneidung der Zielbereiche zusammen, welche bei der SANS die Symptomebene betrifft und bei der GAF die Funktionsebene.

#### **4.5 Schlussfolgerung**

Fasst man die Ergebnisse zusammen, so lässt sich vor allem feststellen, dass die Eingangshypothese, dass Bewohner im stationär betreuten Wohnen in medikamentöser Hinsicht „abgehängt“ sind von Leitlinien und modernen wissenschaftlichen Erkenntnissen, global nicht bestätigt werden konnte. Die gefundenen Auffälligkeiten hängen deutlich mehr mit dem Alter zusammen und mit der Krankheitsdauer. Es ist anzunehmen, dass ab einer gewissen Krankheitsdauer eine grundsätzliche und grundlegende Medikamentenänderung nicht oder kaum mehr erfolgt. Die zum Teil ungewöhnlichen Medikamentendosen und Medikamentenkombinationen scheinen mehr der Schwierigkeit der Behandlung und damit verbunden einer gewissen Hilflosigkeit zu entsprechen

als einem „Vergessen“. Schließlich ist zu fragen, ob es den Bewohnern deshalb schlecht geht, weil sie mit zu vielen und zu hoch dosierten Psychopharmaka behandelt werden oder ob die primäre Entwicklung der Erkrankung die Hauptursache für die Auffälligkeiten ist.

Wo liegen die Limitierungen dieser Studie? In erster Linie darin, dass es sich um eine begrenzte Anzahl von Bewohnern in einer begrenzten Region handelt. Damit ist es möglich, dass regionale Besonderheiten in der medikamentösen Behandlung das Ergebnis beeinflusst haben. Auch reicht die Anzahl der Probanden nicht aus, um Verallgemeinerungen aufzustellen.

Leider gibt es in der Literatur keine Studie mit ähnlicher Fragestellung an einer vergleichbaren Population, durch welche unser Ergebnis unterstützt oder infrage gestellt werden könnte. Hier wären weitere Forschungsaktivitäten wünschenswert. In diesem Zusammenhang wäre zu fragen, wie umfangreich eine weitere Studie gestaltet werden müsste, denn die zeitgleiche Untersuchung der Patienten ist zeitaufwändig. Denkbar wäre eine Untersuchung, in der lediglich die Krankheits-Eckdaten und die Medikation erfasst werden. Damit könnte man mit gleichem Aufwand die Behandlung von wesentlich mehr Bewohnern erfassen und die gefundenen Ergebnisse mit größerer Sicherheit verallgemeinern.

Abschließend bleibt zu hoffen, dass es bei aller Kritik an der Begrenztheit der wissenschaftlichen Aussage aufgrund der kleinen Anzahl der Erfassten gelingt, die Bewohner aus dem stationär Betreuten Wohnen etwas mehr in den Fokus der wissenschaftlichen Aufmerksamkeit und moderner Therapieansätze zu rücken.

## 5 Zusammenfassung

Die Fragestellung dieser Arbeit entwickelte sich vor dem Hintergrund der Beobachtung, dass an einer chronischen Schizophrenie erkrankte Bewohner im stationär betreuten Wohnen (stationäre Eingliederungshilfe) nicht selten medikamentöse Behandlungen erhalten, die nicht den psychiatrischen Leitlinien (einer antipsychotischen Monotherapie) entsprechen. Es entstand auch der Eindruck, dass Medikamente über Jahre nicht geändert wurden, sodass womöglich diese Menschen in medikamentöser Hinsicht etwas in Vergessenheit geraten, obwohl die psychosoziale Versorgung durch die Etablierung der Eingliederungshilfe, angestoßen durch die Enquete-Kommission des Deutschen Bundestages, wesentlich besser geworden ist. Die vorliegende Arbeit hat das Ziel zu untersuchen, ob diese Sorge berechtigt ist.

Die Untersuchung wurde im Sinne einer retrospektiven und Querschnittsstudie als Vollerhebung an 90 Patienten mit schweren chronifizierten Schizophrenien aus zwei Wohnheimen im Kreis Warendorf durchgeführt. Die Bewohner wurden in zwei Gruppen mit einer Wohndauer von über 15 (n=47) und bis zu 15 Jahren (n=43) unterteilt, da bei Beginn der Studie 15 Jahre zuvor die erste DPPGN-Behandlungsleitlinie erschienen war.

Hauptthesen waren, dass die Gruppe der über 15 Jahre in einem Wohnheim lebenden Patienten mit Schizophrenie mehr Antipsychotika der 1. Generation, häufiger eine Polypharmakotherapie bezogen auf Antipsychotika und auch weitere Psychopharmaka erhalten als diejenigen mit kürzerer Wohndauer.

Eingesetzt wurde standardisierte Instrumente zur Erfassung der aktuellen Psychopathologie und Funktionsfähigkeit und ein eigens konstruierter Erfassungsbogen. Als Datenquellen standen zudem die Heimdokumentationen und ärztlichen Berichte zur Verfügung. Ein positives Ethikvotum liegt vor.

Die Ergebnisse zeigen, dass zwischen den beiden Gruppen keine Unterschiede bzgl. der Gabe von Antipsychotika der 1. und 2. Generation, der Anzahl der unterschiedlichen Antipsychotika, der kumulativen Antipsychotika-Tagesdosis und der Verabreichung weiterer Psychopharmaka bestehen. Somit ergaben sich keine Belege für eine psychopharmakologisch ungünstigere Behandlung bei längerer Betreuung in einem Wohnheim. In beiden Gruppen zeigte sich aber,

dass die Leitlinienempfehlung einer antipsychotischen Monotherapie nur bei ca. einem Viertel der Bewohner eingehalten wurde. Im Mittel erhielten die Bewohner zwei Antipsychotika.

Zudem zeigten sich weitere Auffälligkeiten: Ältere Bewohner erhielten seltener Antipsychotika der zweiten Generation, während die Gesamttagesdosis der Antipsychotika mit dem Alter abnahm. Bewohner mit einem wechselvollen Krankheitsverlauf mit häufigeren stationären Aufnahmen bei psychoscher Dekompensation erhielten häufiger Benzodiazepine; die Gabe eines Depot-Antipsychotikums ging mit einer erhöhten Gesamtdosis einher, was darauf schließen lässt, dass die Depotgabe dazu diente, Phasen der eingeschränkten Einnahmefähigkeit zu überbrücken.

Bei stärker ausgeprägter Symptomatik, gemessen mit der PANSS, erhielten Bewohner eine höhere Antipsychotikadosis der 2. Generation und häufiger Benzodiazepine, was für eine mangelnde Wirksamkeit der Monotherapie hinweist. Die Negativsymptomatik, gemessen mit der SANS, korrelierte dagegen nicht mit der Gabe von Antipsychotika der 1. oder der 2. Generation, sondern mit dem Alter, was darauf schließen lässt, dass sie maßgeblich durch die Erkrankung und altersbedingte Veränderungen verursacht wird.

Zusammenfassend lässt sich die Hypothese, dass Bewohner im stationär betreuten Wohnen (> 15 Jahre) medikamentös stärker „abgehängt“ sind von einer leitliniengerechten Behandlung als solche unter 15 Jahren Verweildauer, nicht bestätigen. Beide Gruppen werden nur zu einem Viertel leitliniengerecht behandelt. Die gefundenen Auffälligkeiten hängen offenbar zumindest teilweise mit der Schwere der Erkrankung, dem Alter und der Krankheitsdauer zusammen. Kritisch kann angemerkt werden, dass ab einer gewissen Krankheitsdauer eine grundlegende Medikamentenänderung offenbar nicht mehr erfolgt, wobei unklar bleibt, ob das eine medizinisch sinnvolle Vorgehensweise ist.

Einschränkend ist festzustellen, dass es sich um eine erste Studie an langjährig chronifizierten Patienten handelt. Es wäre zu wünschen, dass die Ergebnisse dazu beitragen, dass diese Gruppe mehr in den wissenschaftlichen Fokus gerät, um die teils ungewöhnlichen Vorgehensweisen weiter zu untersuchen und tragfähige Alternativen in der Psychopharmakologie dieser Gruppe zu entwickeln.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Ban, T. A. Fifty years chlorpromazine: a historical perspective. *Neuropsychiatr Dis Treat* 3, 495 (2007).
2. Moncrieff, J. Magic bullets for mental disorders: The emergence of the concept of an 'Antipsychotic' drug. *J Hist Neurosci* 22, 30–46 (2013).
3. Granger, B. & Albu, S. The haloperidol story. *Annals of Clinical Psychiatry* vol. 17 137–140 (2005).
4. Cassens, G., Inglis, A. K., Appelbaum, P. S. & Gutheil, T. G. Neuroleptics: Effects on Neuropsychological Function in Chronic Schizophrenic Patients. *Schizophr Bull* 16, 477–499 (1990).
5. Oruch, R., Pryme, I. F., Engelsen, B. A. & Lund, A. Neuroleptic malignant syndrome: an easily overlooked neurologic emergency. *Neuropsychiatr Dis Treat* 13, 161 (2017).
6. Haase, H.-J. *Therapie mit Psychopharmaka und anderen seelisches Befinden beeinflussenden Medikamenten.* (1977).
7. Crilly, J. The history of clozapine and its emergence in the US market: A review and analysis. *History of Psychiatry* vol. 18 39–60 (2007).
8. Sorge, S. & Holsboer, F. Der Einfluß des atypischen Neuroleptikums Clozapin auf das Verhalten und das Immunsystem der Ratte (2003).
9. Mijovic, A. & MacCabe, J. H. Clozapine-induced agranulocytosis. *Annals of Hematology* vol. 99 2477–2482 (2020).
10. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Leukopenie und Agranulozytose durch Clozapin. *Dtsch Arztebl International* 96, A-2459- (1999).
11. Shorter, E. *The Rise and Fall of the Age of Psychopharmacology.* Oxford University Press, (2021).
12. Alvir, J. Ma. J., Lieberman, J. A., Safferman, A. Z., Schwimmer, J. L. & Schaaf, J. A. Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med* 329, 162–167 (1993).
13. Gautam, S. & Meena, P. S. Drug-emergent metabolic syndrome in patients with schizophrenia receiving atypical (second-generation) antipsychotics. *Indian J Psychiatry* 53, 128 (2011).
14. *The results of clinical investigations.* [www.nature.com/reviews/drugdisc](http://www.nature.com/reviews/drugdisc) (2009).
15. Stille, G. & Hippus, H. Kritische Stellungnahme zum Begriff der Neuroleptika. *Pharmacopsychiatry* 4, 182–191 (1971).
16. Khan AY, Salaria S, Ovais M, Ide GD. Depot antipsychotics: Where do we stand? *Ann Clin Psychiatry.* 289-298 (2016).
17. Alphas, L. *et al.* Original Research Real-World Outcomes of Paliperidone Palmitate Compared to Daily Oral Antipsychotic Therapy in Schizophrenia: A Randomized, Open-Label, Review Board-Blinded 15-Month Study. *J Clin Psychiatry* 76, (2015).
18. Baldessarini, R. J., Cohen, B. M. & Teicher, M. H. Significance of neuroleptic dose and plasma level in the pharmacological treatment of psychoses. *Arch Gen Psychiatry* 45, 79–91 (1988).
19. Ginovart, N. & Kapur, S. Role of dopamine D2 receptors for antipsychotic activity. *Handbook of Experimental Pharmacology* vol. 212 27–52 (2012).

20. DGPPN. S3-Leitlinie Schizophrenie. 2019: Kurzfassung. Verfügbar unter: [https://dgppn.de/\\_Resources/Persistent/a6e04aa47e146de9e159fd2ca1e6987853a055d7/S3\\_Schizo\\_Kurzversion.pdf](https://dgppn.de/_Resources/Persistent/a6e04aa47e146de9e159fd2ca1e6987853a055d7/S3_Schizo_Kurzversion.pdf), Letzter Zugriff 27.9.2022.
21. DGPPN. S3-Leitlinie Schizophrenie. 2019: Langfassung Version 1.0. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/038-009.html>, Letzter Zugriff 27.9.2022.
22. Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie* (2021).
23. American Psychiatric Association . Am J Psychiatry. 2. Vol. 161. American Psychiatric Association; 2004. Practice Guidelines for the Treatment of Patients with Schizophrenia; pp. 1–56 (2004).
24. Lehman, A. F. *et al.* The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): updated treatment recommendations 2003. *Schizophr Bull* 30, 193–217 (2004).
25. Ganguly, R., Kotzan, J. A., Miller, L. S., Kennedy, K. & Martin, B. C. Prevalence, trends, and factors associated with antipsychotic polypharmacy among Medicaid-eligible schizophrenia patients, 1998-2000. *J Clin Psychiatry* 65, 1377–1388 (2004).
26. Faries, D. E., Ascher-Svanum, H., Zhu, B., Correll, C. U. & Kane, J. Antipsychotic monotherapy and polypharmacy in the naturalistic treatment of schizophrenia with atypical antipsychotics. *BMC Psychiatry* 5, (2005).
27. Kreyenbuhl, J., Valenstein, M., McCarthy, J. F., Ganoczy, D. & Blow, F. C. Long-term combination antipsychotic treatment in VA patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 84, 90–99 (2006).
28. Clark, R. E., Bartels, S. J., Mellman, T. A. & Peacock, W. J. Recent trends in antipsychotic combination therapy of schizophrenia and schizoaffective disorder: implications for state mental health policy. *Schizophr Bull* 28, 75–84 (2002).
29. Kane, J., Honigfeld, G., Singer, J. & Meltzer, H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 45, 789–796 (1988).
30. JP, M. *et al.* Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 163, 600 (2006).
31. Correll, C. U. *et al.* Antipsychotic Polypharmacy: A Survey Study of Prescriber Attitudes, Knowledge and Behavior. *Schizophr Res* 131, 58 (2011).
32. Gallego, J. A., Bonetti, J., Zhang, J. & Kane, J. M. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: a systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009. *Schizophr Res* 138, 18–28 (2012).
33. Correll, C. U., Rummel-Kluge, C., Corves, C., Kane, J. M. & Leucht, S. Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Bull* 35, 443–457 (2009).
34. Taylor, D. M., Smith, L., Gee, S. H. & Nielsen, J. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic - a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 125, 15–24 (2012).
35. Barbui, C., Signoretti, A., Mule, S., Boso, M. & Cipriani, A. Does the addition of a second antipsychotic drug improve clozapine treatment? *Schizophr Bull* 35, 458–468 (2009).

36. Élie, D. *et al.* Cognitive effects of antipsychotic dosage and polypharmacy: a study with the BACS in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Psychopharmacol* 24, 1037–1044 (2010).
37. Siafis, S., Tzachanis, D., Samara, M. & Papazisis, G. Antipsychotic Drugs: From Receptor-binding Profiles to Metabolic Side Effects. *Curr Neuropharmacol* 16, 1210–1223 (2018).
38. Galling, B. *et al.* Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *World Psychiatry* 16, 77–89 (2017).
39. Leucht, S., Kissling, W. & McGrath, J. Lithium for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* CD003834 (2007).
40. Leucht, S., McGrath, J., White, P. & Kissling, W. Carbamazepine for schizophrenia and schizoaffective psychoses. *Cochrane Database Syst Rev* CD001258 (2000).
41. Basan, A., Kissling, W. & Leucht, S. Valproate as an adjunct to antipsychotics for schizophrenia: a systematic review of randomized trials. *Schizophr Res* 70, 33–37 (2004).
42. Volz, A., Khorsand, V., Gillies, D. & Leucht, S. Benzodiazepines for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* (2007).
43. Rummel-Kluge, C., Kissling, W. & Leucht, S. Antidepressants for the negative symptoms of schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* (2006).
44. Tharyan, P. & Adams, C. E. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* (2005).
45. Freudenreich, O. & Goff, D. C. Antipsychotic combination therapy in schizophrenia. A review of efficacy and risks of current combinations. *Acta Psychiatr Scand* 106, 323–330 (2002).
46. Citrome, L., Jaffe, A., Levine, J., Allingham, B. & Robinson, J. Relationship Between Antipsychotic Medication Treatment and New Cases of Diabetes Among Psychiatric Inpatients. 55, 1006–1013 (2004).
47. Waddington, J. L., Youssef, H. A. & Kinsella, A. Mortality in schizophrenia. Antipsychotic polypharmacy and absence of adjunctive anticholinergics over the course of a 10-year prospective study. *Br J Psychiatry* 173, 325–329 (1998).
48. Joukamaa, M. *et al.* Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. *Br J Psychiatry* 188, 122–127 (2006).
49. Zhu, B., Ascher-Svanum, H., Faries, D. E., Correll, C. U. & Kane, J. M. Cost of antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia. *BMC Psychiatry* 8, 1–10 (2008).
50. Janssen, B., Weinmann, S., Berger, M. & Gaebel, W. Validation of polypharmacy process measures in inpatient schizophrenia care. *Schizophr Bull* 30, 1023–1033 (2004).
51. Fontanella, C. A. *et al.* Benzodiazepine use and risk of mortality among patients with schizophrenia: a retrospective longitudinal study. *J Clin Psychiatry* 77, 661–667 (2016).
52. Wolkowitz, O. M. & Pickar, D. Benzodiazepines in the treatment of schizophrenia: a review and reappraisal. *Am J Psychiatry* 148, 714–726 (1991).
53. SIGN 131 • Management of schizophrenia. (2013).

54. Overview | Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management | Guidance | NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178>, Letzter Zugriff 28.9.2022
55. Hasan, A. *et al.* World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry* 13, 318–378 (2012).
56. Galletly, C. *et al.* Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 50, 410–472 (2016).
57. Tiihonen, J., Suokas, J. T., Suvisaari, J. M., Haukka, J. & Korhonen, P. Polypharmacy with antipsychotics, antidepressants, or benzodiazepines and mortality in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 69, 476–483 (2012).
58. Tiihonen, J., Mittendorfer-Rutz, E., Torniainen, M., Alexanderson, K. & Tanskanen, A. Mortality and Cumulative Exposure to Antipsychotics, Antidepressants, and Benzodiazepines in Patients With Schizophrenia: An Observational Follow-Up Study. *Am J Psychiatry* 173, 600–606 (2016).
59. Baandrup, L. *et al.* Antipsychotic polypharmacy and risk of death from natural causes in patients with schizophrenia: a population-based nested case-control study. *J Clin Psychiatry* 71, 103–108 (2010).
60. Dold, M., Li, C., Gillies, D. & Leucht, S. Benzodiazepine augmentation of antipsychotic drugs in schizophrenia: a meta-analysis and Cochrane review of randomized controlled trials. *Eur Neuropsychopharmacol* 23, 1023–1033 (2013).
61. Gillies, D., Sampson, S., Beck, A. & Rathbone, J. Benzodiazepines for psychosis-induced aggression or agitation. *Cochrane Database Syst Rev* 9, CD003079 (2013).
62. Helfer, B. *et al.* Efficacy and Safety of Antidepressants Added to Antipsychotics for Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry* 173, 876–886 (2016).
63. Leucht, S., Helfer, B., Dold, M., Kissling, W. & Mcgrath, J. Carbamazepine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, (2014).
64. Wang, Y., Xia, J., Helfer, B., Li, C. & Leucht, S. Valproate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, (2016).
65. Psychiatrie-Reform: Auf halbem Weg stecken geblieben. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/25936/Psychiatrie-Reform-Auf-halbem-Weg-stecken-geblieben>. Letzter Zugriff 27.9.2022
66. „Antipsychiatrie“-Bewegung: Eine Institution steht am Pranger. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/163493/Antipsychiatrie-Bewegung-Eine-Institution-steht-am-Pranger>. Letzter Zugriff 27.9.2022
67. Häfner, H. Die Entwicklung der klinischen Psychiatrie in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts. *Krankenhauspsychiatrie* 11, 145–157 (2000).
68. Forster, R. *Psychiatriereformen zwischen Medikalisierung und Gemeindeorientierung. Psychiatriereformen zwischen Medikalisierung und Gemeindeorientierung* (1997).
69. Chilvers, R., Macdonald, G. & Hayes, A. Supported housing for people with severe mental disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2006).

70. Macpherson, R., Edwards, T. R., Chilvers, R., David, C. & Elliott, H. J. Twenty-four hour care for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* (2009).
71. Kay, S. R., Flszbeln, A. & Qpjer, L. A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. 13, (1967).
72. Kay, S. R., Opler, L. A. & Lindenmayer, J. P. Reliability and validity of the positive and negative syndrome scale for schizophrenics. *Psychiatry Res* 23, 99–110 (1988).
73. Mathai, P. J., Chaturvedi, S. K., Michael, A. & Gopinath, P. S. Evaluation of the Reliability of the Scale for Assessment of Negative Symptoms. *Indian J Psychol Med* 7, 26–30 (1984).
74. Piersma, H. L. & Boes, J. L. The GAF and psychiatric outcome: A descriptive report. *Community Ment Health J* 33, 35–41 (1997).
75. Sonesson, O., Arvidsson, H. & Tjus, T. Exploring outcome and validity of the GAF in psychiatric inpatient care. *European Journal of Psychological Assessment* 31, 195–201 (2015).
76. Startup, M., Jackson, M. C. & Bendix, S. The concurrent validity of the Global Assessment of Functioning (GAF). *Br J Clin Psychol* 41, 417–422 (2002).
77. Startup, M., Jackson, M. C. & Bendix, S. The concurrent validity of the Global Assessment of Functioning (GAF). *British Journal of Clinical Psychology* 41, 417–422 (2002).
78. Köhler, O., Horsdal, H. T., Baandrup, L., Mors, O. & Gasse, C. Association between Global Assessment of Functioning scores and indicators of functioning, severity, and prognosis in first-time schizophrenia. *Clin Epidemiol* 8, 323–332 (2016).
79. Leucht, S., Samara, M., Heres, S. & Davis, J. M. Dose Equivalents for Antipsychotic Drugs: The DDD Method. *Schizophr Bull* 42 Suppl 1, S90–S94 (2016).
80. Schneider, Frank. *Klinikmanual Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*. 209 (2008).
81. Pillarella, J., Higashi, A., Alexander, G. C. & Conti, R. Trends in Use of Second-Generation Antipsychotics for Treatment of Bipolar Disorder in the United States, 1998–2009. *Psychiatr Serv* 63, 83 (2012).
82. Hollingworth, S. A., Siskind, D. J., Nissen, L. M., Robinson, M. & Hall, W. D. Patterns of antipsychotic medication use in Australia 2002–2007. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 44, 372–377 (2010).
83. Zhang, J. P. *et al.* Efficacy and Safety of Individual Second-Generation vs First-Generation Antipsychotics in First Episode Psychosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)* 16, 1205 (2013).
84. Kane, J. M. & Correll, C. U. Past and Present Progress in the Pharmacologic Treatment of Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 71, 1115 (2010).
85. Leucht, S., Davis, J. M., Engel, R. R., Kane, J. M. & Wagenpfeil, S. Defining ‘response’ in antipsychotic drug trials: recommendations for the use of scale-derived cutoffs. *Neuropsychopharmacology* 32, 1903–1910 (2007).
86. Guidelines for ATC classification and DDD assignment (2013).

87. Sweileh, W. M. *et al.* Evaluation of Defined Daily Dose, percentage of British National Formulary maximum and chlorpromazine equivalents in antipsychotic drug utilization. *Saudi Pharmaceutical Journal : SPJ* 22, 127 (2014).
88. Nosè, M. *et al.* Is the Defined Daily Dose system a reliable tool for standardizing antipsychotic dosages? *Int Clin Psychopharmacol* 23, 287–290 (2008).
89. Leucht, S. *et al.* Dose Equivalents for Second-Generation Antipsychotics: The Minimum Effective Dose Method. *Schizophr Bull* 40, 314–326 (2014).
90. Leucht, S. *et al.* Dose Equivalents for Second-Generation Antipsychotic Drugs: The Classical Mean Dose Method. *Schizophr Bull* 41, 1397–1402 (2015).
91. Gardner, D. M., Murphy, A. L., O'Donnell, H., Centorrino, F. & Baldessarini, R. J. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry* 167, 686–693 (2010).
92. Lung, S. L. M. *et al.* Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy in Hong Kong. *Asian J Psychiatr* 33, 113–120 (2018).
93. Berna, F. *et al.* Akathisia: prevalence and risk factors in a community-dwelling sample of patients with schizophrenia. Results from the FACE-SZ dataset. *Schizophr Res* 169, 255–261 (2015).
94. Hatta, K. *et al.* Real-world effectiveness of antipsychotic monotherapy and polytherapy in 1543 patients with acute-phase schizophrenia. *Asian J Psychiatr* 40, 82–87 (2019).
95. Jaracz, J. *et al.* The prevalence of antipsychotic polypharmacy in schizophrenic patients discharged from psychiatric units in Poland. *Pharmacol Rep* 66, 613–617 (2014).
96. Tiihonen, J. *et al.* Real-World Effectiveness of Antipsychotic Treatments in a Nationwide Cohort of 29 823 Patients With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 74, 686–693 (2017).
97. Helfer, B. *et al.* Efficacy and Safety of Antidepressants Added to Antipsychotics for Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry* 173, 876–886 (2016).
98. Junius-Walker, U. *et al.* Arzneimitteltherapiesicherheit für Pflegeheimbewohner. *Dtsch Arztebl Int* 118, 705–712 (2021).
99. Sim, F., Sweetman, I., Kapur, S. & Patel, M. X. Re-examining the role of benzodiazepines in the treatment of schizophrenia: a systematic review. *J Psychopharmacol* 29, 212–223 (2015).
100. Szarmach, J., Włodarczyk, A., Cubała, W. J. & Wiglusz, M. S. Benzodiazepines as adjunctive therapy in treatment refractory symptoms of schizophrenia. *Psychiatr Danub* 29, S349–S352 (2017).
101. Włodarczyk, A., Szarmach, J., Cubała, W. J. & Wiglusz, M. S. Benzodiazepines in combination with antipsychotic drugs for schizophrenia: GABA-ergic targeted therapy. *Psychiatr Danub* 29, S345–S348 (2017).
102. Dold, M. *et al.* Benzodiazepines for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 11, (2012).
103. Stroup, T. S. *et al.* Comparative Effectiveness of Adjunctive Psychotropic Medications in Patients With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 76, 508–515 (2019).
104. Correll, C. U. *et al.* Efficacy of 42 Pharmacologic Cotreatment Strategies Added to Antipsychotic Monotherapy in Schizophrenia: Systematic Overview and

- Quality Appraisal of the Meta-analytic Evidence. *JAMA Psychiatry* 74, 675–684 (2017).
105. Darbà, J., Minoves, A., Rojo, E., Jimenez, F. & Rejas, J. Efficacy of second-generation-antipsychotics in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental (English Edition)* 4, 126–143 (2011).
  106. Chakos, M., Lieberman, J., Hoffman, E., Bradford, D. & Sheitman, B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: A review and meta-analysis of randomized trials. *American Journal of Psychiatry* 158, 518–526 (2001).
  107. Kendler, K. S. The Development of Kraepelin’s Concept of Dementia Praecox: A Close Reading of Relevant Texts. *JAMA Psychiatry* 77, 1181–1187 (2020).
  108. Haijma, S. v. *et al.* Brain volumes in schizophrenia: a meta-analysis in over 18 000 subjects. *Schizophr Bull* 39, 1129–1138 (2013).
  109. Veijola, J. *et al.* Longitudinal Changes in Total Brain Volume in Schizophrenia: Relation to Symptom Severity, Cognition and Antipsychotic Medication. *PLoS One* 9, 101689 (2014).

# 7 Anhänge

## FRAGEBOGEN

1. Laufende Nummer:

2. Alter:

3. Geburtsdatum:

4. Geschlecht:

- männlich (1)
- weiblich (2)

5. Betreuungsort:

- von Gahlen/Franziskus (1)
- WOHOSP (2)
- Haus Lukas (3)
- D2 (4)

6. ICD 10:

- F20 (1)
- F21 (2)
- F22 (3)
- F23 (4)
- F24 (5)
- F25 (6)

7. Jahre mit Diagnose:

15. Beziehung:

- Single (0)
- Beziehung (1)
- Verheiratet (2)
- Geschieden (3)

16. Schulbildung:

- kein Abschluss (0)
- Hauptschule (1)
- Realschule (2)
- Gymnasium (3)
- Berufsschule (4)
- Studium abgeschlossen (5)

17. Berufsausbildung:

- keine (0)
- angelehrt (1)
- Ausbildung (2)
- Meister (3)

18. Relevanter Drogengebrauch zu Beginn der Erkrankung:

19. Relevanter Drogengebrauch bis zu welchem Lebensjahr:

20. Erster GAF:

21. Nikotin (Anzahl Zigaretten):

8. Kontakte:

- Keine (0)
- Freunde (1)
- Eltern und Geschwister (2)
- mehrere (3)

9. Größe:

10. Gewicht:

11. Blutdruck:

12. Speichelfluss:

- nein (0)
- ja (1)

13. Häufigkeit der Kontakte zu Angehörigen:

- kein Kontakt (0)
- einmal im Jahr (1)
- zweimal im Jahr (2)
- drei bis 6 mal im Jahr (3)
- monatlich (4)
- wöchentlich (5)

14. Art der Kontakte:

- Telefonisch(0)
- Besuch (1)
- beides (2)

22. Probleme mit Alkohol:

- Nein (0)
- Ja (1)

23. Cannabisgebrauch:

- Nein (0)
- Ja (1)

24. Zeit seit letztem Krankenhausaufenthalt:  
in Monaten:

25. Krankenhausaufenthalte Anzahl in den letzten 5 Jahren:

26. Krankenhausaufenthalte Dauer gesamt:  
in Wochen:

27. Erste Aufnahme in den Wohnbereich (wie vielen Jahren):

28. Beschäftigungszeit mit Hobbies:

- keine (0)
- bis eine Stunde pro Tag (1)
- 1-3 Stunden am Tag (2)
- mehr als 3 Stunden am Tag (3)

29. Körperhygiene:

- nicht alleine in der Lage(0)
- mit häufiger Aufforderung in der Lage (1)
- mit Aufforderung in der Lage (2)
- Selbstständig (3)

**30. Mobilität**

- nicht mobil (0)
- angewiesen auf einen Rollstuhl (1)
- angewiesen auf Gehhilfen (2)
- selbständig humpeln(3)
- selbständig unauffällig (4)

**Medikation (in mg)**

Typischen Antipsychotika

- 31. Fluphenazin:
- 32. Haloperidol:
- 33. Perphenazin:
- 34. Fluphenazin-decanoate (mg/3wochen):
- 35. Haloperidol-decanoate (mg /3 Wochen):
- 36. Perazin:
- 37. Zuclopenthixol:
- 38. Amisulprid:
- 39. Flupenthixol:
- 40. Benperidol:
- 41. Bromperidol:

Atypische Antipsychotika (in mg)

- 42. Aripiprazol:
- 43. Clozapin:
- 44. Olanzapin:
- 45. Quetiapin:
- 46. Risperidon:
- 47. Paliperidon:

48. Antidepressiva:

- keine (0)
- 1 (1)
- 2 (2)
- 3 (3)

49. Art der Antidepressiva:

- SSRI (0)
- TCA (1)
- andere /mehrere (2)

Antikonvulsiva (in mg)

- 50. Carbamazepin/Oxcarbazepin:
- 51. Pregabalin:
- 52. Lamotrigin:
- 53. Valproinsäure:
- 54. Zonisamid:

Benzodiazepine(in mg):

- 55. Lorazepam:
- 56. Diazepam:
- 57. Clonazepam:
- 58. Oxazepam:
- 59. andere:
- 60. Biberiden:
- 61. Hypnotika (Temazepam, Zolpidem, zopclon, Dalmadorm)
  - Nein (0)
  - Ja (1)
- 62. Wurde versucht Medikamente zu reduzieren?
  - nein (0)
  - ein Mal (1)
  - zwei Mal (2)
  - mehrmals (3)

63. Letzte relevante Medikamentenänderung:  
in Monaten:

64. Art der Änderung:

- 1 neues Medikamente (0)
- 2 neue Medikamente (1)
- 50% Dosisänderung (2)

Wie viele verschiedene Psychopharmaka

65. Neuroleptika (Anzahl):

66. Antidepressiva (Anzahl):

67. Antikonvulsive (Anzahl):

68. Benzos (Anzahl):

69. Bedarfspsychopharmaka in den letzten 4 Wochen?  
Anzahl:

70. Magenschutz

- Nein (0)
- Ja (1)

71. Abführmittel

- Nein (0)
- Ja (1)

72. Schmerzmittel

- Nein (0)
- Ja (1)

## 8 Danksagung

Mein erster gilt Prof Dr. med. Martin Driessen für die Überlassung des Themas, die intensive und jederzeit konstruktive Betreuung und die vielen fachlichen und wissenschaftlichen Anregungen. Trotz der örtlichen Distanz hat er mich als Doktoranden angenommen, was alles andere als selbstverständlich war.

Dr. Karl Stricker ist der Leiter der beiden Wohnheime, in denen ich meine Untersuchungen durchgeführt habe. Er hat Mitarbeiter, Betreuer und Bewohner für das Thema interessiert. Die Untersuchungen konnte ich so einer Atmosphäre der Offenheit und des Wohlwollens durchführen.

Herr Max Kaiser hat mich in dem schwierigen Gebiet der Statistik nicht nur unterstützt, sondern auch viele Anregungen gegeben. Niklas Pelle Dierkes hat sich als penibler Korrekturleser bewährt.

Meine Frau hat als Ärztin viel Verständnis für Phasen gedanklicher Einengung auf wissenschaftlich-psychiatrische Themen gehabt. Sie hat mich emotional unterstützt und in Zeiten intensiver Beschäftigung mit der Wissenschaft Kopf und Rücken freigehalten,

Mein Vater hat durch seine Begeisterung für seinen Beruf als Psychiater mein Interesse für die Medizin und insbesondere die Psychiatrie geweckt und ist mir in seiner ärztlichen Haltung Vorbild. Er hat mich mit Prof. Driessen bekannt gemacht und war dadurch der Türöffner für diese Arbeit. Für all das und Vieles mehr empfinde ich tiefe Dankbarkeit.