

Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie II am BKH Günzburg
Prof. Dr. med. Thomas Becker

**Der Einfluss psychopharmakologischer Behandlung und klinischer
Charakteristika auf die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit bei
Schizophrenie-Patienten**
- Ergebnisse aus der ELAN-Studie -

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Vorgelegt von
Carina Niederreiner
geb. in Krumbach

2012

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. R. Kilian

2. Berichterstatter: Prof. Dr. R. Muche

Tag der Promotion: 05.06.2014

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	II
1. EINLEITUNG	1
1.1 Schizophrenie und kognitive Beeinträchtigung	1
1.2 Pharmakologische Einflüsse	2
1.3 Fragestellung.....	6
2. MATERIAL UND METHODEN	8
2.1 Projektbeschreibung	8
2.2 Stichprobe	9
2.3 Erhebungsinstrumente.....	12
2.4 Medikations-Subgruppen.....	18
2.5 Datenanalyse.....	19
3. ERGEBNISSE.....	22
3.1 Soziodemographische Daten und klinische Charakteristika	22
3.2 Psychopharmakologische Behandlung.....	25
3.3 Propensityscoreanalyse.....	26
3.4 Kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit.....	31
4. DISKUSSION	37
4.1 Propensityscore-Analyse	37
4.2 Kognition im Verlauf.....	39
4.3 Kognition und Medikation/klinische Charakteristika.....	39
4.4 Stärken und Schwächen der Studie.....	43
4.5 Schlussfolgerung	45
5. ZUSAMMENFASSUNG	47
6. LITERATURVERZEICHNIS.....	49

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb	Abbildung
ADD	antipsychotic daily dose (antipsychotische Tagesdosis)
Amb	ambulant
APAD	Antipsychotikum/a + Antidepressivum/a
APCOMB	antipsychotische Kombinationstherapie
APM	antipsychotische Monotherapie
APMOOD	Antipsychotikum/a + Mood stabilizer/s
APTRANQ	Antipsychotikum/a + Tranquilizer/s
b	Regressionskoeffizient
BACS	Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia
BGB	Bürgerliches Gesetzbuch
BMI	Body Mass Index
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
Chi ²	Chi-Quadrat-Test
CPS	cognitive processing speed (kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit)
CPZ	Chlorpromazin
CSSRI	Client Sociodemographic and Service Receipt Inventory
DF	Dickey-Fuller-Test
DSM-IV	Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen
ELAN	Die Einflüsse der antipsychotischen Langzeitbehandlung mit atypischen Neuroleptika auf die funktionale Beeinträchtigung und die subjektive Lebensqualität von Patienten mit schizophrenen Erkrankungen
EPS	extrapyramidal-motorische Störungen
GAF	Global Assessment of Functioning
HAWIE-R	Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene – Revision 1991
ICD-10	Internationale Klassifikation psychischer Störungen
IDCL	Internationale Diagnosen Checklisten

Int	Interaktion
KI	Konfidenzintervall
LR	Likelihood Ratio
M	Mittelwert
MLMR	multinomiales logistisches Regressionsmodell
N/n	Anzahl
ns	nicht signifikant
NONE	keine psychotrope Medikation
p	Signifikanzwert
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PIA	psychiatrische Institutsambulanz
POLY	Polypharmazie
PRS	Psychopathology Rating Schedule
PS	Propensityscore
SD	Standardabweichung
se	Standardfehler
Sig	Signifikanz
Tab	Tabelle
UBG	Unterbringungsgesetz
χ^2	Chi-Quadrat-Test
z	Z-Wert
ZfP	Zentrum für Psychiatrie

1. EINLEITUNG

1.1 Schizophrenie und kognitive Beeinträchtigung

Die Psychopathologie an Schizophrenie erkrankter Patienten wird typischerweise in drei Symptomenkomplexe eingeteilt: die Positivsymptomatik, einhergehend mit Halluzinationen, Wahnvorstellungen und Ich-Störungen [4]; die Negativsymptomatik, die psychomotorische Veränderungen, Affektverflachung sowie sozialen Rückzug beinhaltet [4]; und eine allgemeine kognitive Beeinträchtigung leichter bis mittelgradiger Ausprägung, v.a. in den Bereichen Gedächtnis, Lernvermögen und visuell-motorische Verarbeitung sowie Aufmerksamkeit und Aufmerksamkeitserhaltung, aber auch in Bezug auf problemlösendes Denken, Abstraktionsvermögen und sprachliche Kompetenz sowie das Erkennen und Bewerten von Emotionen [2, 11, 39, 59, 60, 67].

Beeinträchtigungen der kognitiven Leistungsfähigkeit treten schon sehr früh im Verlauf einer Schizophrenie-Erkrankung auf [1, 2, 56], teilweise bereits vor Erstmanifestation der Erkrankung [55]. Hoff et al. konnten zeigen, dass innerhalb der ersten drei bis fünf Jahre der Erkrankung die kognitive Beeinträchtigung des Patienten auch nach Besserung der Positivsymptomatik relativ stabil bleibt und sich weder eine Verbesserung noch eine Verschlechterung der kognitiven Funktionen verzeichnen lässt [37]. Diese Erkenntnisse finden sich in zahlreichen weiteren Studien wieder [1, 2, 18, 56].

Die Frage, ob ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß kognitiver Beeinträchtigung und der Dauer unbehandelter Positivsymptomatik besteht, wurde in zahlreichen Studien zu beantworten versucht. Einige davon kommen zu dem Schluss, dass eine lange andauernde unbehandelte Positivsymptomatik zu einer ausgeprägteren kognitiven Beeinträchtigung führt als diese bei früherer Behandlung zu verzeichnen wäre [3, 62]. Andere Untersuchungen wiederum zeigen keinerlei Zusammenhang zwischen diesen beiden Faktoren [38, 50, 55]. Laut den Erkenntnissen von Rund et al. und Albus et al. scheint vielmehr der individuelle Bildungsstand des Patienten vor seiner Erkrankung ein Hauptkriterium für das Ausmaß der auftretenden kognitiven Defizite zu sein [2, 55, 56].

Die aktuelle Psychopathologie des Erkrankten scheint ebenfalls eine entscheidende Rolle zu spielen: ein direkter Zusammenhang zwischen der aktuellen Positivsymptomatik des Patienten und dessen kognitiven Fähigkeiten kann nach den Ergebnissen einiger Untersuchungen für unwahrscheinlich gehalten werden [2, 12, 45], während Studien zum Einfluss der Negativsymptomatik zu dem Ergebnis kommen, dass ausgeprägte Negativsymptome zu einer eindeutigen Beeinträchtigung der neurokognitiven Performance des Patienten führen können [2, 9, 55, 61].

1.2 Pharmakologische Einflüsse

Konventionelle vs. atypische Antipsychotika

Mit Einführung der atypischen Antipsychotika (Antipsychotika der zweiten Generation) wurde ein Meilenstein in der Therapie der Schizophrenie gelegt, da diese Substanzklasse sowohl eine adäquate Wirkung auf die psychotische Symptomatik erzielt, als auch eine erheblich geringere Inzidenz von motorischen Nebenwirkungen als konventionelle Antipsychotika aufweist [13]. Während den konventionellen Substanzen bei Standarddosierung nur ein geringer bis gar kein therapeutischer Nutzen auf kognitiver Ebene nachgewiesen werden konnte [17, 46], wird der Einfluss von atypischen Antipsychotika auf die kognitive Leistungsfähigkeit weiterhin kontrovers diskutiert. Die Hypothese, Atypika zeigten im Vergleich zu konventionellen Präparaten positivere Effekte auf die kognitive Leistung und somit evtl. auch auf den Krankheitsverlauf des Patienten, wurde anhand zahlreicher Studien zu untermauern versucht [30, 34, 47, 53, 58, 70, 74, 76].

Auch andere mit dessen Medikation assoziierte Faktoren können die Kognition eines an Schizophrenie erkrankten Patienten wesentlich beeinflussen: Während einer Behandlung mit hochdosierten konventionellen Antipsychotika wie Haloperidol treten häufig motorische Defizite auf, vor allem in Form von extrapyramidal-motorischen Störungen (EPS). EPS stehen jedoch im Verdacht, einen negativen Einfluss auf die kognitive Leistung des Patienten zu besitzen [40]. Zur Besserung dieser Antipsychotika-induzierten

motorischen Problematik wird standardmäßig eine anticholinerge Medikation eingesetzt. Diesen Substanzen wird allerdings ebenfalls ein negativer Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit [19], speziell auf die spezifische Gedächtnisleistung, zugeschrieben, desweiteren eine Abschwächung der Effektivität einer antipsychotischen Therapie [63]. Ein weiteres Problem stellt offensichtlich die Behandlung mit hohen Dosen konventioneller Antipsychotika dar: In einer Studie aus dem Jahr 2009, in der die negativen Effekte einer hochdosierten konventionellen Therapie auf die Kognition durch eine Tagesdosis von lediglich 2,5 mg Haloperidol ausgeschlossen werden konnten, zeigte sich sowohl unter konventioneller als auch unter atypischer Therapie eine Besserung der kognitiven Leistungsfähigkeit innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 6 Monaten. Wesentliche Unterschiede zwischen konventioneller und atypischer Therapie zeichneten sich jedoch nicht ab, so dass dieses Studienergebnis für einen Zusammenhang zwischen fehlender kognitiver Verbesserung und konventioneller Hochdosistherapie spricht [25].

Kombinationstherapie und Polypharmazie

Betrachtet man die medikamentöse Behandlung von Schizophrenie-Patienten im klinischen Alltag, so fällt auf, dass die primäre Behandlungsstrategie, vor allem im akuten Stadium einer schizophrenen Episode, oftmals nicht in Form der vielfach empfohlenen antipsychotischen Monotherapie erfolgt. Auch wenn in den meisten Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit Störungen aus dem schizophrenen Formenkreis eine Monotherapie klar präferiert wird [26, 49], scheint laut aktueller Studien die pharmakologische Kombinationsbehandlung mehr und mehr an Stellenwert zu gewinnen [15, 52, 77]. Generell werden zwei Strategien der Kombinationstherapie unterschieden: die antipsychotische Kombinationstherapie, basierend auf gleichzeitigem therapeutischem Einsatz von mehreren konventionellen und/oder atypischen Substanzen sowie die Augmentationstherapie, bei der eine Kombination von einem oder mehreren Antipsychotika mit anderen Psychopharmaka, vorwiegend Antiepileptika, Benzodiazepinen und Antidepressiva zum Einsatz kommt [15]. Auch eine Anti-Parkinson-Behandlung (v.a. zur Behandlung von Antipsychotika-induzierten motorischen Nebenwirkungen) wird nach wie vor häufig beobachtet [15]. Einer Studie aus dem Jahr

2004 zufolge liegt die Anzahl derjenigen Schizophrenie-Patienten, welche mit zwei oder mehr antipsychotisch wirksamen Substanzen behandelt werden, im ambulanten Bereich bei 10 bis 20%, im stationären Bereich bei bis zu 50% [44].

Indikation für eine Kombinationsbehandlung mit mehreren antipsychotisch wirksamen Substanzen kann einerseits die unzureichende Ansprache des Patienten auf eine Monotherapie sein, andererseits kann dadurch auch die Dosisreduktion einer anderen nebenwirkungsreichen Substanz angestrebt werden. Eine Kombination von Antipsychotika mit anderen Psychopharmaka wird häufig dann gewählt, wenn spezifisch auftretende psychopathologische Symptome durch eine antipsychotische Behandlung alleine nicht abgedeckt werden können. Weit verbreitet zeigen sich hier die Begleitsymptome Depression, Angst und psychomotorische Erregung. Die Indikation zur Behandlung mit anderen psychotropen Substanzen wird auch häufig dann gestellt, wenn durch die antipsychotische Therapie hervorgerufene Nebenwirkungen als behandlungswürdig empfunden werden [72].

Zur Frage nach dem Effekt einer Behandlung mit verschiedenen psychopharmakologischen Substanzklassen auf die kognitiven Fähigkeiten des Patienten wurden unserer Kenntnis zufolge bisher zwei Studien veröffentlicht. In einer Studie aus dem Jahr 2006 stellten Hori et al. 67 chronische Schizophrenie-Patienten einer gesunden Kontrollgruppe (92 Personen) gegenüber und erhoben deren kognitive Leistungsfähigkeit. Hierbei wurden verschiedene kognitive Domänen wie beispielsweise Gedächtnis, Aufmerksamkeit und psychomotorische Verarbeitung getestet. Die Patientengruppe wurde unterteilt in eine Gruppe mit Monotherapie in normaler Dosierung (<1000mg/Tag Chlorpromazinäquivalent: „Standardmedikation“) und eine Gruppe mit entweder hoch dosierter Monotherapie (>1000mg/Tag Chlorpromazinäquivalent) oder antipsychotischer Polypharmazie (beides „Nicht-Standardmedikation“). Wie erwartet schnitt die Patientengruppe in allen kognitiven Tests schlechter ab als die gesunde Kontrollgruppe. Doch auch in den Patientenuntergruppen zeigten sich Unterschiede bezüglich deren kognitiver Leistungen: Patienten mit Nicht-Standardmedikation erzielten signifikant schlechtere Ergebnisse als Patienten mit Standardmedikation. Da sich der Ausprägungsgrad der Positiv- und der Negativsymptomatik (ermittelt über die PANSS) in

beiden Untergruppen ähnelte, konnte ein wesentlicher Einfluss der Psychopathologie ausgeschlossen werden. Dies unterstreicht die Annahme, dass sowohl hohe Dosen antipsychotischer Substanzen als auch ein kombinierter antipsychotischer Therapieansatz die Kognition negativ beeinflussen können. Allerdings sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass die Patienten mit Nicht-Standardmedikation im Durchschnitt eine höhere Anzahl an Krankenhausaufenthalten aufwiesen und auch bereits über einen längeren Zeitraum mit antipsychotischen Substanzen behandelt worden waren. Dies bietet Grund zu der Annahme, dass die ausgeprägteren kognitiven Defizite dieser Patienten nicht zwingend als Folge der verabreichten Medikation anzusehen sind, sondern auf Grund des Schweregrades der Erkrankung eine aggressivere therapeutische Strategie gewählt werden musste, um den gleichen Behandlungseffekt zu erzielen [39].

In einer kanadischen Querschnittsstudie mit 56 Patienten mit Schizophrenie oder einer schizoaffektiven Erkrankung wurde mit Hilfe von PANSS und BACS deren kognitive Leistungsfähigkeit in Abhängigkeit von Positiv- und Negativsymptomatik und der täglichen antipsychotischen Dosis (ADD) untersucht. Es zeigte sich eine Korrelation zwischen den kognitiven Fähigkeiten der Patienten und deren Negativsymptomatik, was mit zahlreichen anderen Studienergebnissen [2, 9, 55, 61] im Einklang steht. In Bezug auf die Dosierung der Medikation zeigte sich ein negativer linearer Zusammenhang zwischen BACS und der ADD, wobei nach Ausschluss des Einflusses der Variablen Alter, PANSS und ADD diejenigen Patienten, die mit Antipsychotika der ersten Generation behandelt wurden, schlechter abschnitten als Patienten mit atypischen Substanzen. Dieses Ergebnis könnte ein Hinweis auf einen negativen Effekt der konventionellen Antipsychotika auf die kognitive Leistungsfähigkeit sein, könnte allerdings auch teilweise dadurch erklärt werden, dass konventionelle Antipsychotika häufiger zu EPS führen als atypische Substanzen und die kognitiven Fähigkeiten des Patienten durch EPS negativ beeinflusst werden. Der Zusammenhang zwischen ADD und BACS zeigte sowohl bei Monotherapie als auch unter Verwendung mehrerer antipsychotisch wirksamer Substanzen keine signifikanten Unterschiede, was nahelegt, dass die Effekte antipsychotischer Polypharmazie vor allem durch die ADD und weniger durch die Anzahl der verwendeten Substanzen vermittelt werden [27].

1.3 Fragestellung

Obwohl die Positivsymptomatik als das „Markenzeichen“ der Schizophrenie gilt und neben der Negativsymptomatik einen äußerst hohen Stellenwert in der Psychopathologie der Erkrankung einnimmt, spielt die kognitive Situation des Patienten eine nicht minder wichtige Schlüsselrolle in dessen funktionellem Outcome [10, 29, 31, 32, 69]. Da sie sowohl die Gesellschaftsfähigkeit des Erkrankten als auch dessen Lebensqualität in hohem Maße beeinflusst und den persönlichen Krankheitsverlauf grundlegend prägt, sollte sie als ein ebenso wichtiges Beobachtungs- und Zielsymptom gelten [24].

Vor allem Antipsychotika der zweiten Generation wird neben ihrer guten Wirksamkeit auf die Positivsymptomatik und ihrem geringer ausgeprägten motorischen Nebenwirkungsprofil ein positiver Effekt auf die kognitiven Fähigkeiten von Schizophrenie-Patienten zugeschrieben. Ihre tatsächliche Wirkung auf die Kognition wird jedoch seit langem kontrovers diskutiert und eindeutige Ergebnisse zur Unterstützung dieser These fehlen bisher. Da eine adäquate und der jeweiligen Symptomatik des Patienten angepasste pharmakologische Behandlung häufig eine kombinierte Therapie mit verschiedenen psychotrop wirksamen Substanzen erfordert, sollte die Wirkung dieser Pharmaka in die Betrachtung unbedingt einbezogen werden. In den bereits beschriebenen Studien zur Frage nach dem Einfluss von antipsychotischer Medikation auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei Schizophrenie-Patienten fand die Unterscheidung von antipsychotischer Mono- und Kombinationstherapie sowie Polypharmazie als Kriterium für den Behandlungserfolg jedoch bisher wenig Beachtung [16].

Im Rahmen der vom 30. März 2005 bis 11. November 2008 durchgeführten multizentrischen ELAN-Studie (ELAN: Die Einflüsse der antipsychotischen Langzeitbehandlung mit atypischen Neuroleptika auf die funktionale Beeinträchtigung und die subjektive Lebensqualität von Patienten mit schizophrenen Erkrankungen) soll nun auf diese Problematik näher eingegangen werden.

Auf Grundlage der bisherigen Forschungsergebnisse sollen mit Hilfe dieser Studie nun folgende Fragen geklärt werden:

1. Zeigt sich eine Besserung der kognitiven Leistungsfähigkeit des Patienten während der Behandlung?
2. Inwieweit korreliert die kognitive Leistungsfähigkeit mit der Psychopathologie und dem Funktionsniveau des Patienten?
3. Wird die kognitive Leistungsfähigkeit des Patienten durch eine antipsychotische Kombinations- und Augmentationstherapie sowie durch sedative und anticholinerge Substanzen negativ beeinflusst?

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Projektbeschreibung

Die ELAN-Studie ist eine naturalistische, multizentrische, prospektive Verlaufsuntersuchung. In die Studie konnten insgesamt 374 Patienten aus den folgenden Forschungs- und Versorgungseinrichtungen in Bayern und Baden-Württemberg einbezogen werden:

- ZfP Südwürttemberg, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Zwiefalten
- ZfP Südwürttemberg, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Die Weissenau, Ravensburg
- Bezirkskrankenhaus Günzburg
- Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen
- Fachklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Reutlingen
- ZfP Südwürttemberg, Klinik Bad Schussenried
- Bezirkskrankenhaus Augsburg
- Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Kreiskrankenhaus Heidenheim

Sie wurde den teilnehmenden Patienten als wissenschaftliche Studie zur Verbesserung von Behandlungskonzepten für an einer Psychose erkrankte Patienten in sowohl mündlicher als auch schriftlicher Form durch einen Projektmitarbeiter vorgestellt. Den Patienten konnte zugesichert werden, dass sich keinerlei negative Konsequenzen in Bezug auf ihre Behandlung aus der Studienteilnahme ergeben würden, sowohl während des stationären Aufenthaltes als auch später im ambulanten Bereich. Jeder Proband nahm freiwillig an der Studie teil und gab nach einer vorab durchgeführten ausführlichen

mündlichen und schriftlichen Aufklärung sein schriftliches Einverständnis zur Teilnahme. Das Projekt wurde von den Ethikkommissionen der Universitäten Tübingen und Ulm sowie der Landesärztekammer Baden-Württemberg genehmigt.

2.2 Stichprobe

Einschlusskriterien

Für einen Einschluss in die Studie infrage kamen erwachsene Patienten ab 18 Jahren, die an einer Schizophrenie oder einer schizoaffektiven Störung (nach ICD-10 F20 und F25 [71] und DSM-IV [57], erfasst durch die Internationalen Diagnose Checklisten IDCL für ICD-10 [35] und DSM-IV [36]) erkrankt waren und zum Erhebungszeitpunkt kurz vor ihrer Entlassung aus einer voll- oder teilstationären Behandlung standen. Weitere Voraussetzung war eine vom betreuenden Arzt empfohlene mindestens zwölfmonatige antipsychotische Therapie. Die Teilnahme an der Studie hatte keinerlei Einfluss auf die Wahl der Medikation, so dass das bezüglich der jeweiligen Psychopathologie des Patienten nach ärztlicher Ansicht am geeignetsten erscheinende Medikament gewählt wurde.

Eingeschlossen wurden letztlich die Patienten, welchen zum Erhebungszeitpunkt und nach ihrer stationären Entlassung eine Behandlung mit den atypischen Substanzen Quetiapin, Olanzapin oder Risperidon verordnet wurde.

Ausschlusskriterien

Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit mangelnder Einwilligungsfähigkeit, unzureichenden Deutschkenntnissen, diagnostizierter Minderbegabung sowie schweren organischen Begleiterkrankungen. Ebenfalls zum Ausschluss führte eine begleitende Abhängigkeitserkrankung, nicht jedoch ein Substanzmissbrauch.

Beobachtungsgruppen

Die Auswahl der zum Vergleich herangezogenen Neuroleptika fiel in dieser Studie auf die atypischen Neuroleptika Quetiapin, Risperidon und Olanzapin, da diese im Rekrutierungszeitraum in der klinischen Anwendung weit verbreitet und Mittel der ersten Wahl bei der Behandlung schizophrener Erkrankungen waren. Auf die Einbeziehung konventioneller Antipsychotika wurde verzichtet, da diese bei der Neueinstellung von Schizophrenie-Patienten nur noch eine untergeordnete Rolle spielen [26]. Beobachtungsgruppe I umfasste Patienten, denen nach Entlassung eine längerfristige Behandlung mit Quetiapin empfohlen wurde.

In Beobachtungsgruppe II wurden Patienten einbezogen, die analog Risperidon oder Olanzapin erhielten. In beide Gruppen konnten ebenso Patienten eingeschlossen werden, die eine Kombinationstherapie mit anderen Psychopharmaka erhielten, jedoch als Kombinationspartner nicht eines der drei zu untersuchenden Antipsychotika. In der postakuten Phase einer Schizophrenie wird häufig die Notwendigkeit gesehen, weitere Antipsychotika, Antidepressiva oder Benzodiazepine zusätzlich zu verordnen. Auch ein Medikamentenwechsel ist nicht selten. Da dies dem klinischen Alltag entspricht und somit in dieser naturalistischen Studie einen wichtigen Beobachtungsparameter darstellt, führte eine Veränderung der Medikation sowie eine zusätzliche Behandlung mit o.g. Pharmaka nicht zum Ausschluss aus der Studie.

Für Beobachtungsgruppe I wurde eine Vollerhebung angestrebt, so dass möglichst alle Patienten, welche nach ihrer stationären Entlassung eine Behandlung mit Quetiapin erhielten, in die Studie eingeschlossen wurden. In Beobachtungsgruppe II wurde immer derjenige Patient aufgenommen, der als nächster nach Einschluss eines Patienten in Beobachtungsgruppe I entlassen wurde und Risperidon oder Olanzapin verordnet bekam. Die Dateneingabe erfolgte in anonymisierter Form; durch eine gruppenstatistische Auswertung können keine Rückschlüsse auf einzelne Personen gezogen werden.

Erhebungszeitraum

Die Rekrutierung fand vom 30. März 2005 bis 21. November 2006 statt und die Datenerhebung erstreckte sich bis Dezember 2008. Eine erste Beurteilung fand ca. eine Woche vor Entlassung aus der stationären Behandlung statt (t₀), weitere Erhebungen folgten nach 6, 12, 18 und 24 Monaten (t₁-t₄).

Teilnehmerzahl

Während des Rekrutierungszeitraumes erfüllten 530 Patienten die Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie. Davon stimmten 374 Patienten (71%) einer Teilnahme schriftlich zu, 156 Patienten (29%) lehnten ab. Die Ablehner waren durchschnittlich etwas älter als die Teilnehmer, wiesen weniger stationäre Aufenthalte auf und hatten seltener die Diagnose einer schizoaffektiven Störung erhalten.

Von anfänglich 374 Patienten nahmen nach 6 Monaten noch 323 Patienten (86% der Ausgangsstichprobe) an der Studie teil, nach 12 Monaten 314 (84%), nach 18 Monaten 302 (81%) und nach 24 Monaten noch 300 Patienten (80%). Patienten, die an einem Messzeitpunkt nicht teilnahmen, wurden ggf. zu späteren Messzeitpunkten erneut befragt. 257 Patienten (69%) nahmen an allen fünf Messzeitpunkten teil (vgl. Abbildung 1).

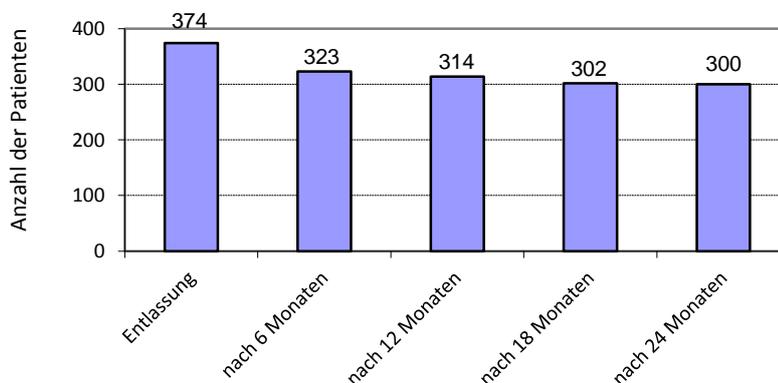


Abbildung 1: Zeitliche Entwicklung der Zahl der an der ELAN-Studie teilnehmenden Patienten mit der Diagnose Schizophrenie oder schizoaffektive Störung im Zeitraum 03/2005-12/2008

Eine Übersicht über die Gründe, die zu einem Abbruch der Studie führten, gibt Abbildung 2.

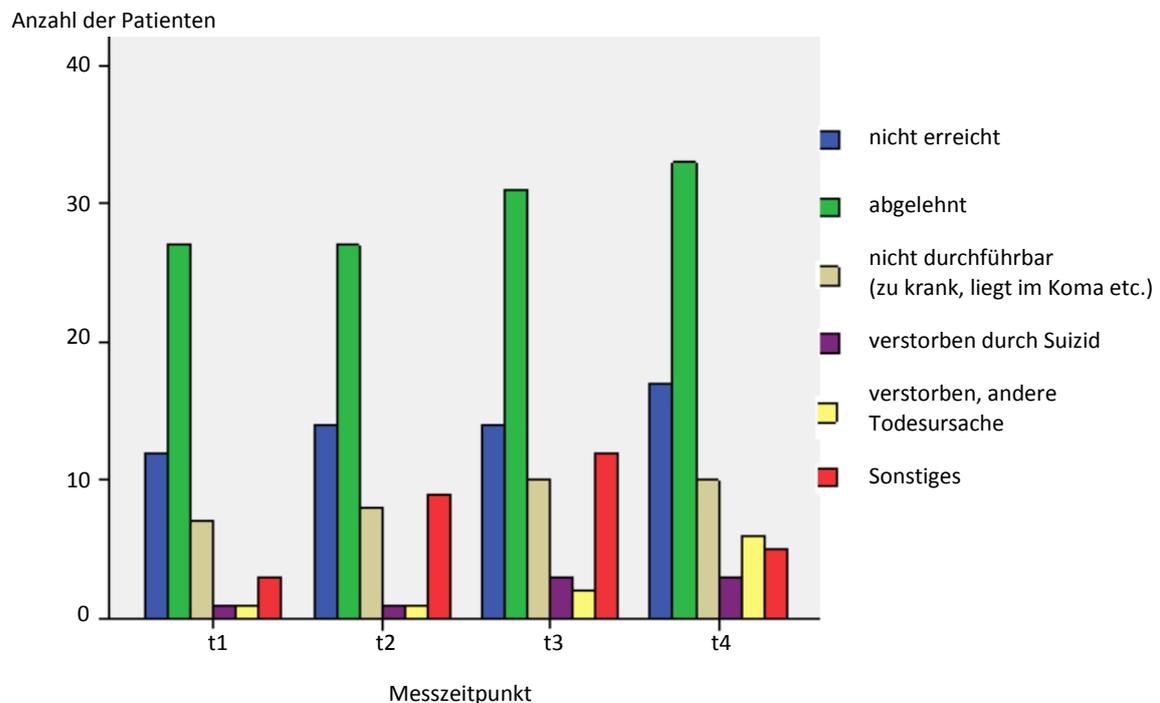


Abbildung 2: Übersicht über die Gründe für einen von Patientenseite ausgehenden Abbruch der Studienteilnahme an der im Zeitraum 03/2005-12/2008 durchgeführten multizentrischen ELAN-Studie

Messzeitpunkt t1/t2/t3/t4 = nach 6/12/18/24 Monaten

2.3 Erhebungsinstrumente

GAF-Skala

Die Global Assessment of Functioning (GAF) Scale ist eine Fremdbeurteilungsskala zur Erfassung des allgemeinen Funktionsniveaus einer Person und erlaubt eine umfassende Aussage über den klinischen Fortschritt eines Patienten. Sie findet Anwendung in der Achse V des DSM-IV. Mit Hilfe dieser Skala können psychopathologische, soziale und berufliche Einflüsse auf die Funktionsfähigkeit beurteilt werden, somatische und umgebungsbedingte Einflüsse werden jedoch nicht berücksichtigt.

Die GAF-Skala wird in 10 Funktionsniveaus unterteilt, deren Beschreibung aus je zwei Komponenten besteht: einerseits aus dem Schweregrad der Symptome und andererseits aus der allgemeinen Funktionsfähigkeit des Patienten (siehe Tab. 1). Dessen tatsächliches Funktionsniveau wird jeweils aus der schlechteren der beiden Komponenten ermittelt und so dem zugehörigen Dezilbereich zugeordnet. Zur Festlegung des genauen GAF-Wertes innerhalb des gewählten Dezilbereiches sollte individuell abgewägt werden, ob sich die Person eher am oberen oder am unteren Ende des jeweiligen Bereiches einordnen lässt. Die Bewertung sollte sich immer auf den aktuellen Zeitraum beziehen, so dass klinische Fortschritte im Verlauf dokumentiert werden können [57].

Tabelle 1: Die GAF-Skala zur Bestimmung des allgemeinen Funktionsniveaus der Patienten

GAF = Global Assessment of Functioning

100-91	Hervorragende Leistungsfähigkeit in einem breiten Spektrum von Aktivitäten, Schwierigkeiten im Leben scheinen nie außer Kontrolle zu geraten, wird von anderen wegen einer Vielzahl positiver Qualitäten geschätzt, keine Symptome.
90-81	Keine oder nur minimale Symptome; gute Leistungsfähigkeit in allen Gebieten, interessiert und eingebunden in ein breites Spektrum von Aktivitäten, sozial effektiv im Verhalten, im allgemeinen zufrieden mit dem Leben, übliche Alltagsprobleme oder –sorgen.
80-71	Wenn Symptome vorliegen, sind diese vorübergehende oder zu erwartende Reaktionen auf psychosoziale Belastungsfaktoren; höchstens leichte Beeinträchtigung der sozialen, beruflichen und schulischen Leistungsfähigkeit.
70-61	Einige leichte Symptome ODER einige leichte Schwierigkeiten hinsichtlich der sozialen, beruflichen oder schulischen Leistungsfähigkeit, aber im Allgemeinen relativ gute Leistungsfähigkeit, einige wichtige zwischenmenschliche Beziehungen.
60-51	Mäßig ausgeprägte Symptome ODER mäßig ausgeprägte Schwierigkeiten bezüglich der sozialen, beruflichen oder schulischen Leistungsfähigkeit.
50-41	Ernste Symptome ODER eine ernste Beeinträchtigung der sozialen, beruflichen oder schulischen Leistungsfähigkeit.
40-31	Einige Beeinträchtigungen in der Realitätskontrolle oder der Kommunikation ODER starke Beeinträchtigung in mehreren Bereichen, z.B. Arbeit oder Schule, familiäre Beziehungen, Urteilsvermögen, Denken oder Stimmung.
30-21	Das Verhalten ist ernsthaft durch Wahnphänomene oder Halluzinationen beeinflusst ODER ernsthafte Beeinträchtigung der Kommunikation und des Urteilsvermögens ODER Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit in fast allen Bereichen.
20-11	Selbst- und Fremdgefährdung ODER ist gelegentlich nicht in der Lage, die geringste persönliche Hygiene aufrechtzuerhalten ODER grobe Beeinträchtigung der Kommunikation.
10-1	Ständige Gefahr, sich oder andere schwer zu verletzen ODER anhaltende Unfähigkeit, die minimale persönliche Hygiene aufrechtzuerhalten ODER ernsthafter Selbstmordversuch mit eindeutiger Todesabsicht.

PANSS

Die Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) wurde als Fremdbeurteilungsinstrument zur Messung der Prävalenz von positiven, negativen und Globalsymptomen gewählt. Sie beinhaltet 18 Items aus der Brief Psychiatric Rating Scale BPRS [51] und 12 Items aus dem Psychopathology Rating Schedule PRS [63].

Die PANSS basiert auf einem Verfahren, bei dem während eines ausführlichen 30- bis 40-minütigen Interviews mit dem Patienten Eindrücke seines Verhaltens und Erlebens gesammelt werden. Diese können in Form von Punktwerten in einer Positiv- und Negativ-Skala (zu je 7 Items) sowie einer globalen Skala (16 Items) abgebildet werden. Die Positiv- und Negativ-Skalen dienen der Zuordnung und Beobachtung von positiven und negativen Krankheitssymptomen, während die globale Skala der Beurteilung der allgemeinen Psychopathologie des Patienten dient. Nähere Informationen zu den verschiedenen Beurteilungspunkten der Skalen gibt Tabelle 2. Jedes Item wird mit einem Score von 1 bis 7 Punkten (1 = Merkmal nicht vorhanden, 7 = Merkmal extrem ausgeprägt) bewertet. Anschließend werden die erreichten Punkte in der Positiv- und Negativskala (jeweils 7-49 Punkte erreichbar) und in der globalen Skala (16-112 Punkte erreichbar) ermittelt. Durch Subtraktion des negativen vom positiven Punktwert erhält man einen zusammengesetzten Wert (-42 bis +42 Punkte erreichbar), der eine Aussage über die vorherrschende Symptomatik (d.h. überwiegend durch Positiv- oder Negativsymptomatik geprägt) erlaubt [41].

Tabelle 2: Beurteilungskriterien der PANSS zur Erfassung der Prävalenz von Positiv-, Negativ- und Globalsymptomen der Patienten

PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale

Positivsymptome:	<ul style="list-style-type: none"> Wahnideen Formale Denkstörungen Halluzinationen Erregung Größenideen Misstrauen und Verfolgungsideen Feindseligkeit
Negativsymptome:	<ul style="list-style-type: none"> Affektverflachung Emotionaler Rückzug Mangelnder affektiver Rapport Soziale Passivität und Apathie Schwierigkeiten beim abstrakten Denken Mangel an Spontanität und gestörter Gesprächsfluss Stereotypes Denken
Globale Symptome:	<ul style="list-style-type: none"> Sorge um die Gesundheit Angst Schuldgefühle Anspannung Manierismen und unnatürliche Körperhaltung Depression Motorische Verlangsamung Unkooperatives Verhalten Ungewöhnliche Denkinhalte Desorientiertheit Mangelnde Aufmerksamkeit Mangelndes Urteilsvermögen und mangelnde Einsicht Willensschwäche Mangelnde Impulskontrolle Voreingenommenheit Aktives soziales Vermeidungsverhalten

Zahlen-Symbol-Test

Als weiteres diagnostisches Mittel wurde der Zahlen-Symbol-Test aus dem Handlungsteil des HAWIE-R (Hamburg-Wechsel-Intelligenztest für Erwachsene - Revision 1991) gewählt. Dieser Test dient der Erfassung der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit der Patienten.

Dem Patienten wird ein Arbeitsbogen vorgelegt (siehe Abb. 3), auf dem im oberen Teil Kästchen mit den Ziffern 1-9 und den dazugehörigen Symbolen zu sehen sind. Im unteren Teil des Arbeitsblattes befinden sich ebenfalls Kästchen mit Ziffern, die Symbole fehlen. Anhand des Zahlen-Symbol-Schlüssels füllt nun der Patient die Lücken aus. Für die gesamte Aufgabe stehen 90 Sekunden Zeit zur Verfügung. Gezählt wird die Anzahl korrekt übertragener Symbole, pro korrekt übertragenes Symbol wird ein Punkt vergeben (maximale Punktzahl = 93). Die erreichte Punktzahl kann mit Hilfe einer Skala mit an das jeweilige Alter und den Bildungsstand des Teilnehmers angepassten Wertpunktäquivalenten (0-19 Wertpunkte) eingestuft und somit unter den Patienten vergleichbar gemacht werden [68].

1	2	3	4	5	6	7	8	9
-	и	コ	L	U	O	^	x	=

2	1	3	1	2	4	3	5	3	1	2	1	3	2	1	4	2	3	5	2	3	1	4	6	3
1	5	4	2	7	6	3	5	7	2	8	5	4	6	3	7	2	8	1	9	5	8	4	7	3
6	2	5	1	9	2	8	3	7	4	6	5	9	4	8	3	7	2	6	1	5	4	6	3	7
3	1	2	4	3	5	3	1	2	1	3	2	1	4	2	3	5	2	3	1	4	6	3	2	1
4	2	7	6	3	5	7	2	8	5	4	6	3	7	2	8	1	9	5	8	4	7	3	1	5

Abbildung 3: Der Zahlen-Symbol-Test aus dem HAWIE-R 1991 zur Erfassung der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit der Patienten

HAWIE-R 1991 = Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene – Revision 1991

Chlorpromazin-Äquivalentdosis

Tabelle 3: CPZ-Äquivalentdosis, neuroleptische Potenz und Verabreichungsform der im Rahmen der ELAN-Studie verordneten Antipsychotika

CPZ = Chlorpromazin

Antipsychotikum	Verabreichung (p.o. falls nicht näher bezeichnet)	Neuroleptische Potenz	Chlorpromazin- Äquivalentdosis
Promethazin			0
Amisulprid		1	100
Clozapin		1	100
Levomepromazin		1	100
Prothipendyl		1	100
Quetiapin		1,3	76,9
Ziprasidon		1,6	62,5
Chlorprothixen		2	50
Melperon		2	50
Pipamperon		2	50
Sulpirid		2	50
Perazin		4	25
Zuclopenthixol		4	25
Zuclopenthixol Depot	i.m. Injektion	7	14,3
Perphenazin		12,5	8
Aripiprazol		13,3	7,5
Sertindol		18,8	5,3
Olanzapin		20	5
Bromperidol		33	3,0
Haloperidol		33	3,0
Paliperidon		33	3,0
Flupenthixol		50	2
Fluphenazin		50	2
Fluspirilen Depot	i.m. Injektion	50	2
Haloperidol Depot	i.m. Injektion	50	2
Risperidon		50	2
Pimozid		50	2
Benperidol		66	1,5
Flupenthixol Depot	i.m. Injektion	70	1,4
Fluphenazin Depot	i.m. Injektion	80	1,3
Risperidon Depot	i.m. Injektion	100	1

Die Chlorpromazin (CPZ) - Äquivalentdosis ist ein standardisiertes quantitatives Instrument, welches dem Vergleich von Antipsychotika dient. Indem die verschiedenen Substanzen einer bestimmten äquivalenten Dosis Chlorpromazin zugeordnet werden, kann ein Rückschluss auf deren neuroleptische Potenz gezogen werden. In unserer Studie wurde diese anhand der durch das CSSRI (s.u.) erhobenen Daten auf Grundlage von verschiedenen Studien [5, 6, 28, 73], unter Einbezug klinischer Erfahrung und üblicher Dosierungen errechnet. Zu den jeweiligen Äquivalentdosen und weiteren Charakteristika der verwendeten Antipsychotika siehe Tabelle 3.

Client Sociodemographic and Service Receipt Inventory (CSSRI)

Die deutsche Ausgabe des CSSRI [54], basierend auf dessen europäischer Version [20], dient als Instrument zur Erfassung psychiatrischer Versorgungskosten. Mit Hilfe der Sektion 5 des CSSRI konnte eine genaue Beschreibung der verordneten psychotropen Medikation, deren Dosierung sowie deren Eingliederung in verschiedene Substanzklassen (klassische Antipsychotika, atypische Antipsychotika, Antidepressiva, Antikonvulsiva, Sedativa/Hypnotika, sonstige Psychopharmaka) erfolgen. Auch Mittel gegen EPS wurden hiermit erfasst.

2.4 Medikations-Subgruppen

Alle teilnehmenden Patienten wurden, unabhängig von deren ursprünglicher Zugehörigkeit zu einer Beobachtungsgruppe, in folgende Medikations-Subgruppen eingegliedert. Die Definition der Medikations-Subgruppen erfolgte auf der Basis verschiedener Behandlungsstrategien auf dem Boden von Empfehlungen aus früheren Untersuchungen [77]:

1. *Antipsychotische Monotherapie (APM)*: Patienten mit einer einzelnen antipsychotisch wirksamen Substanz.

2. *Antipsychotische Kombinationstherapie (APCOMB)*: Patienten mit einer antipsychotischen Substanz und zusätzlich mindestens einem konventionellen oder atypischen Antipsychotikum.
3. *Antipsychotische und antidepressive Therapie (APAD)*: Patienten mit mindestens einer antipsychotisch wirksamen Substanz und mindestens einem Antidepressivum.
4. *Antipsychotische und Tranquilizer-Therapie (APTRANQ)*: Patienten mit mindestens einer antipsychotisch wirksamen Substanz und mindestens einem Benzodiazepin oder einer Z-Substanz.
5. *Antipsychotische und Moodstabilizer-Therapie (APMOOD)*: Patienten mit mindestens einer antipsychotisch wirksamen Substanz und Lithium und/oder mindestens einem Antikonvulsivum.
6. *Psychotrope Polypharmazie (POLY)*: Patienten mit mindestens einer antipsychotisch wirksamen Substanz und mindestens zwei anderen Klassen psychotroper Substanzen.
7. *Keine psychotrope Therapie (NONE)*: Patienten ohne psychotrope Medikation.

In den Gruppen 1 bis 5 wurden neben den Beschriebenen keine weiteren psychotropen Substanzen verabreicht, mit Ausnahme einer eventuellen Anti-Parkinson-Medikation gegen EPS.

2.5 Datenanalyse

Es erfolgte eine mixed-effects Regressionsanalyse unter Einbeziehung pharmakologischer und klinischer Variablen.

Kontrolle des Selektionsbias

Zur Kontrolle des Selektionsbias für die Behandlungsform wurde die Propensityscoremethode [23, 42, 66] gewählt. Propensityscores für die

Wahrscheinlichkeit, zum Entlasszeitpunkt statt einer antipsychotischen Monotherapie (APM) entweder eine Kombinationstherapie mit verschiedenen Antipsychotika (APCOMB), eine Kombination von Antipsychotika und Antidepressiva (APAD), eine Kombination von Antipsychotika mit Tranquilizern (APTRANQ), eine Kombination von Antipsychotika mit Mood-Stabilizern (APMOOD) oder eine Kombination von Medikamenten aus drei oder mehr psychoaktiven Subklassen (POLY) zu erhalten, wurden durch ein multinomiales logistisches Regressionsmodell MLMR [33, 42] berechnet. Als erklärende Variablen wurden dabei die antipsychotische Medikation und die Art der ambulanten psychiatrischen Behandlung vor der Indexhospitalisierung, das Vorliegen einer schizoaffektiven Störung, eine Zwangseinweisung bei Indexhospitalisierung, die Zahl vorheriger stationärer Aufenthalte, die Medikamentencompliance vor der stationären Aufnahme, der GAF-Wert bei der Erstuntersuchung, das Körpergewicht bei der Erstuntersuchung, Alter, Geschlecht, beruflicher Status vor Indexhospitalisierung, der Bildungsstand und die berufliche Ausbildung, der Bezug einer EU-Rente, die Wohnsituation, das Bestehen einer Partnerschaft sowie die Nationalität bzw. die Muttersprache berücksichtigt. Auf Grundlage des MLMR konnten so die bedingten Wahrscheinlichkeiten dafür abgeschätzt werden, zum Entlasszeitpunkt einer bestimmten Medikationsgruppe anzugehören. Die multinomiale logistische Regressionsanalyse wurde mit Hilfe des mlogit Moduls von STATA 11 [65] durchgeführt.

Effekte der Medikation

Zur Analyse der Medikationseffekte wurde ein mixed-effects Regressionsmodell für unbalancierte Paneldaten unter der Annahme zufallsverteilter fehlender Werte (missing at random) mit der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit (CPS) als abhängige Variable berechnet. Als unabhängige Variablen wurden im ersten Modell der Erhebungszeitpunkt als random effect, die Medikamentengruppe, die Interaktion zwischen Medikation und Zeit, die sedativen bzw. anticholinergen Merkmale der psychotropen Substanzen [8], die Interaktion zwischen diesen Charakteristika und der Zeit, die Interaktion zwischen dem Ausgangswert der abhängigen Variablen und der Zeit, die totale CPZ-Dosis sowie

Propensityscores für 5 der 6 Medikationsgruppen zum Ausgangszeitpunkt als fixed effects einbezogen. Im zweiten Modell wurden zusätzlich die klinischen Charakteristika des Patienten (PANSS, GAF, EPS, Suizidgedanken im letzten halben Jahr) sowie die Interaktion dieser Charakteristika mit der Zeit zusammen mit der Diagnose einer schizoaffektiven Störung, dem Alter, dem Geschlecht und dem Bildungsgrad des Patienten in das Regressionsmodell aufgenommen.

Die mixed-effects Regressionsanalysen wurden mit Hilfe des xtmixedModuls von Stata 11 [65] durchgeführt.

3. ERGEBNISSE

3.1 Soziodemographische Daten und klinische Charakteristika

Zum Erhebungszeitpunkt t0 waren 48% der teilnehmenden Patienten weiblich, 52% männlich. Die Frauen waren im Schnitt 43,3 Jahre (SD = 13,2 Jahre) alt, die Männer 37,1 Jahre (SD = 11,1 Jahre), woraus sich ein Durchschnittsalter von 40,0 Jahren (SD = 12,6 Jahre) ergibt. 92% der Patienten hatten mindestens einen Hauptschulabschluss, 20% hatten Fachhochschulreife oder Abitur. 62% der Patienten hatten eine abgeschlossene Berufsausbildung/Studium, 37% aktuell eine Arbeitsstelle auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt. 64% lebten in einer eigenen Wohnung, 30% der Patienten lebten in einer Partnerschaft. 92% der Teilnehmer hatten die deutsche Staatsangehörigkeit, 86% deutsch als Muttersprache.

72% der Patienten hatten eine schizophrene (F20 nach ICD-10), 28% eine schizoaffektive Erkrankung (F25 nach ICD-10) [71]. Mit 62% der Gesamtstichprobe bildete die paranoide Schizophrenie die häufigste Untergruppe bei den schizophrenen Erkrankungen. Bei den schizoaffektiven Störungen dominierten manische Episoden (14% der Gesamtstichprobe). 23% der Patienten hatten eine psychiatrische Zweitdiagnose. Die häufigsten Zweitdiagnosen bildeten mit 29% die substanzbezogenen Störungen (F10-19 nach ICD-10), mit 24% Störungen aus dem schizophrenen Formenkreis (F20-29 nach ICD-10) und mit 21% Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen (F60-69 nach ICD-10) [71]. 76% der Patienten waren chronisch krank (definiert als mehr als zwei schizophrene Episoden mit stationärer Aufnahme). 48% der Patienten hatten im letzten halben Jahr Suizidgedanken, 12% hatten in diesem Zeitraum einen Suizidversuch unternommen; knapp 18% der Patienten konnten bereits mehr als einen Suizidversuch in ihrem Leben verzeichnen. Im Durchschnitt war die Indexbehandlung der siebte stationäre Aufenthalt (SD = 8,3), die Gesamtdauer der bisherigen stationären Aufenthalte betrug im Schnitt 13,7 Monate (SD = 16,0 Monate). 23% der Patienten waren, zumindest für einen Teil des stationären

Aufenthaltes, auf dem Boden eines richterlichen Beschlusses (auf Grundlage von UBG oder BGB) untergebracht. 9% der Patienten wurden fixiert, 6% musste eine Zwangsmedikation verabreicht werden.

Seit der ersten psychiatrischen Behandlung waren zum Aufnahmezeitpunkt im Mittel 12,5 Jahre (SD = 10,8 Jahre), seit der ersten stationären Aufnahme 10,8 Jahre (SD = 10,2 Jahre) vergangen. Bei Entlassung aus der Indexbehandlung lag der PANSS-Gesamtwert durchschnittlich bei $M = 54,9$ (SD = 14,5) und der GAF-Wert bei $M = 55,5$ (SD = 12,4).

Zur Häufigkeit einzelner dieser Variablen in den verschiedenen Medikationsgruppen siehe Tabelle 4.

Tabelle 4: Ausgangsdaten der an der multizentrischen ELAN-Studie (03/2005-12/2008) teilnehmenden Patienten mit Schizophrenie oder einer schizoaffektiven Störung

N/n = Anzahl, SD = Standardabweichung, Sig = Signifikanz, ns = nicht signifikant, M = Mittelwert, GAF = Global Assessment of Functioning, PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale, CPZ = Chlorpromazinäquivalent, APM = antipsychotische Monotherapie (Atypikum), APCOMB = antipsychotische Kombinationstherapie, APAD = Antipsychotikum/a + Antidepressivum/a, APTRANQ = Antipsychotikum/a + Tranquilizer/s, APMOOD = Antipsychotikum/a + Mood stabilizer/s, POLY = Antipsychotikum/a + mind. zwei weitere psychotrope Subklassen, 1-6 = Medikationsgruppen APM bis POLY

	Total	Medikamentengruppe						Sig
		APM	APCOMB	APAD	APTRANQ	APMOOD	POLY	
N (%)	374 (100)	77 (20,6)	74 (19,8)	61 (16,3)	60 (16,0)	43 (11,5)	59 (15,8)	
weiblich n (%)	178 (47,6)	35 (45,5)	25 (33,8)	30 (49,2)	33 (55,0)	25 (58,1)	30 (50,9)	ns
Alter M (SD)	40,0 (12,6)	38,8 (14,1)	37,6 (11,2)	40,0 (12,8)	39,9 (10,4)	42,8 (11,6)	42,3 (14,3)	ns
Berufstätig n (%)	138 (36,9)	25 (32,5)	32 (43,2)	22 (36,1)	26 (43,3)	14 (32,6)	19 (32,2)	ns
Alleine wohnend n (%)	240 (64,2)	42 (54,6)	43 (58,1)	43 (70,5)	43 (71,7)	34 (79,1)	35 (59,3)	1<3,4,5 2<5
In Partnerschaft lebend; n (%)	111 (29,7)	14 (18,2)	18 (24,3)	18 (29,5)	25 (41,7)	15 (34,9)	21 (35,6)	1<2,4,5,6 2<4
Ausländischer Herkunft; n (%)	29 (7,8)	4 (5,2)	7 (9,5)	5 (8,2)	7 (11,7)	1 (2,3)	5 (8,5)	ns
Paranoid- halluzinatorische Schizophrenie n (%)	230 (61,5)	58 (75,3)	54 (73,0)	37 (60,7)	47 (78,3)	13 (30,2)	21 (35,6)	1,2,3,4 < 5,6 4<3
Schizoaffektive Störung; n (%)	106 (28,1)	13 (16,9)	10 (13,5)	16 (26,2)	7 (11,7)	28 (65,1)	32 (54,2)	1,2,3,4 < 5,6 4<3
Richterlich untergebracht n (%)	84 (22,5)	23 (29,9)	16 (21,6)	8 (13,1)	18 (30,0)	10 (23,3)	9 (15,3)	ns
Früherer Suizidversuch n (%)	141 (37,9)	23 (29,9)	31 (42,5)	20 (32,8)	20 (33,3)	22 (51,2)	25 (43,1)	ns
Stationäre Aufenthalte M (SD)	6,9 (8,3)	3,9 (3,5)	6,9 (6,9)	5,7 (6,3)	5,1 (3,2)	9,2 (7,1)	12,4 (15,4)	1<4,6 2 <6 3<6
GAF score M (SD)	55,5 (12,4)	57,7 (11,4)	53,7 (12,5)	54,1 (12,1)	55,4 (13,5)	57,9 (13,2)	55,0 (12,1)	ns
PANSS score M (SD)	54,9 (14,5)	53,7 (12,1)	56,6 (15,4)	57,7 (15,2)	55,4 (15,9)	49,8 (13,0)	54,6 (14,3)	ns
CPZ Gesamtdosis M (SD)	528,6 (349,0)	348,0 (163,9)	716,0 (442,3)	417,2 (214,0)	611,7 (391,0)	496,4 (229,1)	583,4 (385,8)	1<2,3,5 4<5

3.2 Psychopharmakologische Behandlung

Zum Erhebungszeitpunkt (t0) erhielten 21% der Patienten eine antipsychotische Monotherapie (APM), 20 % erhielten eine Kombination aus einem Atypikum und mindestens einem weiteren Antipsychotikum (APCOMB). Eine Kombination aus mindestens einem Antipsychotikum und mindestens einem Antidepressivum (APAD) erhielten 16%, ebenfalls 16% wurde eine Kombination aus mindestens einem Antipsychotikum und mindestens einem Tranquilizer (APTRANQ) verordnet. Weitere 12% erhielten eine Kombinationstherapie aus mindestens einem Antipsychotikum und mindestens einem Mood stabilizer (APMOOD). Eine Kombination aus mindestens einem Antipsychotikum und mindestens zwei weiteren Klassen psychotroper Pharmaka (POLY) erhielten 16% der Patienten. Im weiteren Verlauf konnte ein kontinuierlicher Anstieg bei APAD von 16% auf 21% beobachtet werden, ebenso bei APM von anfänglich 21% auf zwischen 27% und 33%. APMOOD zeigte sich durchweg konstant (12-13%), während die restlichen Kombinationsgruppen einen Abfall in ihrer Verordnungszahl über die Zeit verzeichneten: APCOMB halbierte sich von 20% auf 10%, APTRANQ und POLY fielen leicht von anfänglich je 16% auf 10% und 14% ab. Eine kleine Gruppe von Patienten (4-6%) erhielt keinerlei psychotrope Medikation (NONE). 72-80% der Patienten wurden irgendwann im Laufe ihrer Behandlung mit mehr als einem Antipsychotikum behandelt, d.h. zusätzlich noch mit mindestens einer weiteren antipsychotisch wirksamen Substanz und/oder weiteren psychotrop wirksamen Medikamenten. Näheres zu diesen Ergebnissen siehe Abbildung 4.

Die Zahl derjenigen Patienten, die zum Erhebungszeitpunkt zusätzlich Anti-Parkinson-Mittel zur Besserung von motorischen Nebenwirkungen der antipsychotischen Therapie bekamen, lag zwischen 0% in APM und 18% in APTRANQ. Der Einsatz sedierender Substanzen (einschließlich sedierender Antipsychotika) über alle Therapiegruppen zeigte einen durchschnittlichen Rückgang von anfangs 90% auf 66% zum Zeitpunkt t4.

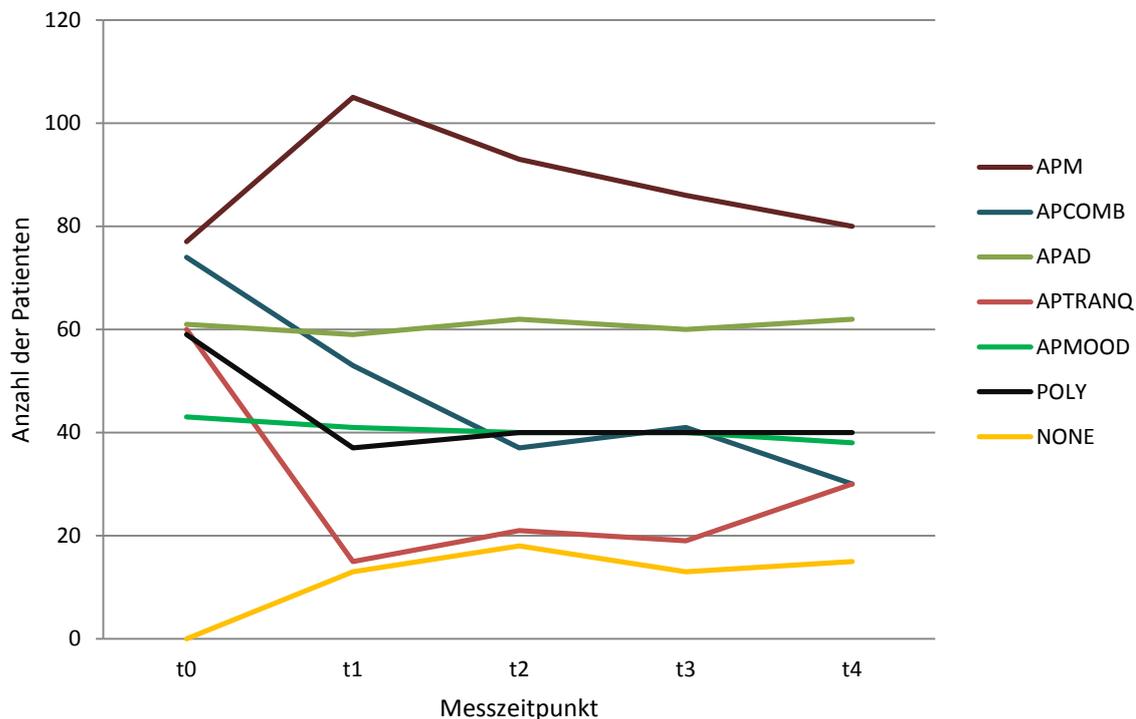


Abbildung 4: Übersicht über die Zahl der an Schizophrenie oder einer schizoaffektiven Erkrankung leidenden Patienten in den einzelnen Medikations-Subgruppen pro Messzeitpunkt im Verlauf der multizentrischen ELAN-Studie (03/2005-12/2008)

APM = antipsychotische Monotherapie, APCOMB = antipsychotische Kombinationstherapie, APAD = Antipsychotikum/a + Antidepressivum/a, APTRANQ = Antipsychotikum/a + Tranquilizer/s, APMOOD = Antipsychotikum/a + Mood stabilizer/s, POLY = Antipsychotikum/a + mind. zwei weitere psychotrope Subklassen, NONE = keine psychotrope Medikation, t0 = Erhebungszeitpunkt, t1-t4 = nach 6, 12, 18, 24 Monaten

3.3 Propensityscoreanalyse

Tabelle 5 zeigt die Ergebnisse des multinomialen logistischen Regressionsmodelles für die Wahrscheinlichkeiten, zum Entlasszeitpunkt die Therapieform APCOMB, APAD, APTRANQ, APMOOD oder POLY zu erhalten. Als Referenzkategorie diente die antipsychotische Monotherapie. Die Regressionskoeffizienten geben die logarithmische Wahrscheinlichkeit dafür an, statt einer antipsychotischen Monotherapie eine bestimmte der o.g.

Therapieformen verordnet zu bekommen. Dabei zeigt sich, dass mit der Zahl der vorherigen stationären Aufenthalte auch die Wahrscheinlichkeit für eine Behandlung mit mehreren Antipsychotika ($b = 0,149$; $p = 0,003$), Antipsychotika und Antidepressiva ($b = 0,107$; $p = 0,044$), Antipsychotika und Mood stabilizern ($b = 0,184$; $p = 0,000$) sowie einer polypharmazeutischen Behandlung ($b = 0,221$; $p = 0,000$) steigt. Ebenfalls einen Einfluss auf die Wahl der Therapie scheint die frühere Compliance der Patienten zu haben. Hierbei zeigt sich ein positiver Zusammenhang in allen Medikationsgruppen: In APCOMB ($b = 1,283$; $p = 0,004$), APAD ($b = 1,615$; $p = 0,000$), APTRANQ ($b = 1,281$; $p = 0,007$), APMOOD ($b = 1,568$; $p = 0,002$) und POLY ($b = 1,692$; $p = 0,001$).

Desweiteren fällt auf, dass Patienten, die an einer schizoaffektiven Erkrankung leiden, eine höhere Wahrscheinlichkeit dafür aufweisen, zusätzlich mit Mood stabilizern ($b = 2,172$; $p = 0,000$) oder polypharmazeutisch ($b = 1,931$; $p = 0,000$) behandelt zu werden als Patienten mit der Diagnose einer Schizophrenie. Eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine Zusatzbehandlung mit Mood stabilizern zeigt sich auch bei Patienten, die bereits im Vorfeld des stationären Aufenthaltes psychiatrisch behandelt wurden ($b = 2,337$; $p = 0,043$). Eine Zwangseinweisung bei Aufnahme prädiziert eine geringere Wahrscheinlichkeit für eine antidepressive Zusatzmedikation ($b = -1,029$; $p = 0,038$) als eine Aufnahme auf freiwilliger Basis.

Patienten, die in einer Partnerschaft leben, haben eine höhere Wahrscheinlichkeit dafür, mit Tranquilizern ($b = 1,440$; $p = 0,003$) und polypharmazeutisch ($b = 1,132$; $p = 0,031$) behandelt zu werden als Patienten, die nicht in einer Partnerschaft leben. Die Variablen antipsychotische Behandlung vor Indexhospitalisierung, Betreuung durch die psychiatrische Institutsambulanz oder den Hausarzt, GAF-Wert und Körpergewicht bei der Erstuntersuchung, Alter, Geschlecht, Bildungsstand, Bezug einer EU-Rente, Wohnsituation, Nationalität sowie berufliche Ausbildung und beruflicher Status vor der stationären Aufnahme zeigen keinen signifikanten Zusammenhang mit der Wahrscheinlichkeit, eine bestimmte Medikation zu erhalten.

Tabelle 5: Multinomiales logistisches Regressionsmodell für die Wahrscheinlichkeit, statt einer antipsychotischen Monotherapie eine der folgenden Therapieoptionen (APCOMB-POLY) zu erhalten; Daten erhoben im Rahmen der multizentrischen ELAN-Studie (03/2005-12/2008) an Patienten mit Schizophrenie oder schizoaffektiven Störung

APM = antipsychotische Monotherapie, APCOMB = antipsychotische Kombinationstherapie, APAD = Antipsychotikum/a + Antidepressivum/a, APTRANQ = Antipsychotikum/a + Tranquilizer/s, APMOOD = Antipsychotikum/a + Mood stabilizer/s, POLY = Antipsychotikum/a + mind. zwei andere psychotrope Substanzklassen, PIA = psychiatrische Institutsambulanz, GAF = Global Assessment of Functioning; Constant = Konstante; b = Regressionskoeffizient; se = Standardfehler; z = z-Wert; p = Signifikanzwert; KI = Konfidenzintervall; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung; χ^2 = Chi-Quadrat-Test; LR = Likelihood Ratio

Medikation	Unabhängige Variable	b	se	z	p	95% KI	
APCOMB	Vormedikation: Quetiapin	-0,292	0,551	-0,53	0,596	-1,373	0,788
	Vormedikation: Olanzapin	0,535	0,497	1,08	0,281	-0,439	1,509
	Vormedikation: Risperidon	-0,006	0,565	-0,01	0,991	-1,114	1,102
	Vorbehandlung: Psychiater	0,870	0,572	1,52	0,128	-0,251	1,991
	Vorbehandlung: PIA	0,090	0,683	0,13	0,895	-1,248	1,428
	Vorbehandlung: Hausarzt	0,175	0,678	0,26	0,796	-1,154	1,505
	Schizoaffektive Erkrankung	-0,152	0,516	-0,30	0,768	-1,164	0,859
	Unterbringung bei Aufnahme	0,364	0,428	-0,85	0,394	-1,203	0,474
	Frühere stationäre Aufenthalte	0,149	0,050	3,00	0,003	0,052	0,247
	Frühere Compliance	1,283	0,443	2,90	0,004	0,415	2,151
	GAF Punktwert	0,021	0,017	-1,27	0,204	-0,053	0,011
	Gewicht	-0,010	0,012	-0,77	0,439	-0,034	0,015
	Alter	-0,031	0,017	-1,76	0,078	-0,065	0,003
	Weibliches Geschlecht	0,668	0,442	-1,51	0,131	-1,533	0,198
	Höhere Schulbildung	0,246	0,381	0,65	0,519	-0,501	0,993
	EU-Rente	0,381	0,485	0,79	0,432	-0,570	1,333
	Eigene Wohnung	0,457	0,513	0,89	0,373	-0,548	1,462
	In Partnerschaft lebend	0,816	0,487	1,68	0,094	-0,138	1,771
	Ausländischer Herkunft	0,446	0,727	0,61	0,540	-0,979	1,870
	Ausbildung	0,177	0,415	0,43	0,670	-0,637	0,990
	Arbeitsplatz	0,574	0,416	1,38	0,168	-0,241	1,389
	Constant	1,405	1,751	0,80	0,422	-2,026	4,836
Propensity score APCOMB (M/SD)				0,198/0,124			
APAD	Vormedikation: Quetiapin	-0,189	0,561	-0,34	0,736	-1,288	0,910
	Vormedikation: Olanzapin	-0,054	0,558	-0,10	0,923	-1,148	1,039
	Vormedikation: Risperidon	0,559	0,545	1,03	0,305	-0,509	1,626
	Vorbehandlung: Psychiater	0,719	0,617	1,17	0,244	-0,490	1,927
	Vorbehandlung: PIA	-0,078	0,743	-0,10	0,917	-1,534	1,379
	Vorbehandlung: Hausarzt	0,159	0,722	0,22	0,825	-1,256	1,575
	Schizoaffektive Erkrankung	0,710	0,486	1,46	0,144	-0,242	1,663
	Unterbringung bei Aufnahme	-1,029	0,497	-2,07	0,038	-2,003	-0,056
	Frühere stationäre Aufenthalte	0,107	0,053	2,02	0,044	0,003	0,211
	Frühere Compliance	1,615	0,451	3,58	0,000	0,731	2,499

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 5

Medikation	Unabhängige Variable	b	se	z	p	95% KI	
APAD	GAF Punktwert	-0,033	0,017	-1,94	0,052	-0,067	0,000
	Gewicht	-0,004	0,013	-0,33	0,743	-0,029	0,021
	Alter	-0,018	0,017	-1,07	0,283	-0,052	0,015
	Weibliches Geschlecht	-0,201	0,450	-0,45	0,655	-1,084	0,681
	Höhere Schulbildung	0,219	0,398	0,55	0,582	-0,561	0,998
	EU-Rente	-0,212	0,510	-0,42	0,678	-1,211	0,787
	Eigene Wohnung	0,582	0,548	1,06	0,288	-0,493	1,657
	In Partnerschaft lebend	0,830	0,486	1,71	0,088	-0,122	1,781
	Ausländischer Herkunft	0,422	0,770	0,55	0,584	-1,088	1,931
	Ausbildung	0,271	0,434	0,62	0,533	-0,580	1,122
	Arbeitsplatz	0,068	0,432	0,16	0,875	-0,780	0,915
	Constant	0,677	1,800	0,38	0,707	-2,852	4,206

Propensity score APAD (M/SD)

0,163/0,083

APTRANQ	Vormedikation: Quetiapin	-0,399	0,573	-0,70	0,486	-1,522	0,724
	Vormedikation: Olanzapin	-1,324	0,742	-1,78	0,074	-2,778	0,130
	Vormedikation: Risperidon	0,239	0,559	0,43	0,670	-0,858	1,335
	Vorbehandlung: Psychiater	0,314	0,555	0,57	0,571	-0,774	1,403
	Vorbehandlung: PIA	-1,261	0,786	-1,60	0,109	-2,801	0,280
	Vorbehandlung: Hausarzt	-0,783	0,679	-1,15	0,249	-2,113	0,547
	Schizoaffektive Erkrankung	-0,564	0,562	-1,00	0,315	-1,665	0,536
	Unterbringung bei Aufnahme	0,056	0,436	0,13	0,898	-0,798	0,909
	Frühere stationäre Aufenthalte	0,093	0,055	1,69	0,092	-0,015	0,202
	Frühere Compliance	1,281	0,476	2,69	0,007	0,347	2,215
	GAF Punktwert	-0,023	0,017	-1,38	0,166	-0,056	0,010
	Gewicht	-0,013	0,014	-0,97	0,333	-0,040	0,014
	Alter	-0,009	0,017	-0,51	0,610	-0,043	0,025
	Weibliches Geschlecht	0,059	0,456	0,13	0,897	-0,834	0,952
	Höhere Schulbildung	-0,045	0,405	-0,11	0,912	-0,838	0,749
	EU-Rente	0,448	0,531	0,84	0,399	-0,593	1,488
	Eigene Wohnung	0,485	0,578	0,84	0,402	-0,648	1,618
	In Partnerschaft lebend	1,440	0,476	3,02	0,003	0,506	2,374
	Ausländischer Herkunft	0,615	0,749	0,82	0,411	-0,853	2,084
	Ausbildung	0,251	0,444	0,56	0,572	-0,620	1,122
	Arbeitsplatz	0,668	0,437	1,53	0,127	-0,189	1,524
	Constant	0,649	1,850	0,35	0,726	-2,976	4,275

Propensity score APTRANQ (M/SD)

0,160/0,134

APMOOD	Vormedikation: Quetiapin	0,573	0,626	0,92	0,360	-0,654	1,799
	Vormedikation: Olanzapin	0,255	0,654	0,39	0,696	-1,026	1,536
	Vormedikation: Risperidon	0,455	0,687	0,66	0,508	-0,892	1,801
	Vorbehandlung: Psychiater	2,337	1,157	2,02	0,043	0,070	4,604
	Vorbehandlung: PIA	1,248	1,260	0,99	0,322	-1,222	3,719
	Vorbehandlung: Hausarzt	1,129	1,305	0,87	0,387	-1,429	3,687

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 5

Medikation	Unabhängige Variable	b	se	z	p	95% KI	
APMOOD	Schizoaffektive Erkrankung	2,172	0,525	4,14	0,000	1,143	3,201
	Unterbringung bei Aufnahme	-0,235	0,540	-0,43	0,664	-1,293	0,824
	Frühere stationäre Aufenthalte	0,184	0,052	3,55	0,000	0,083	0,286
	Frühere Compliance	1,568	0,512	3,06	0,002	0,565	2,571
	GAF Punktwert	0,009	0,021	0,44	0,662	-0,032	0,050
	Gewicht	-0,004	0,015	-0,26	0,794	-0,034	0,026
	Alter	-0,022	0,020	-1,10	0,273	-0,062	0,017
	Weibliches Geschlecht	-0,483	0,542	-0,89	0,373	-1,546	0,579
	Höhere Schulbildung	0,343	0,484	0,71	0,479	-0,607	1,292
	EU-Rente	0,155	0,569	0,27	0,786	-0,960	1,269
	Eigene Wohnung	1,124	0,727	1,55	0,122	-0,301	2,549
	In Partnerschaft lebend	0,743	0,554	1,34	0,180	-0,343	1,829
	Ausländischer Herkunft	-0,650	1,219	-0,53	0,594	-3,039	1,739
	Ausbildung	0,135	0,517	0,26	0,795	-0,879	1,149
	Arbeitsplatz	-0,329	0,521	-0,63	0,528	-1,350	0,692
Constant	-4,788	2,459	-1,95	0,051	-9,607	0,031	

Propensity score APMOOD (M/SD)

0,115/0,132

POLY	Vormedikation: Quetiapin	0,097	0,632	0,15	0,877	-1,140	1,335
	Vormedikation: Olanzapin	0,742	0,591	1,26	0,209	-0,417	1,901
	Vormedikation: Risperidon	1,052	0,616	1,71	0,088	-0,155	2,258
	Vorbehandlung: Psychiater	0,442	0,710	0,62	0,534	-0,950	1,834
	Vorbehandlung: PIA	0,733	0,795	0,92	0,356	-0,825	2,291
	Vorbehandlung: Hausarzt	-0,375	0,909	-0,41	0,680	-2,156	1,406
	Schizoaffektive Erkrankung	1,931	0,499	3,87	0,000	0,953	2,908
	Unterbringung bei Aufnahme	-0,922	0,528	-1,75	0,081	-1,957	0,113
	Frühere stationäre Aufenthalte	0,221	0,051	4,36	0,000	0,122	0,320
	Frühere Compliance	1,692	0,491	3,45	0,001	0,730	2,654
	GAF Punktwert	-0,014	0,019	-0,74	0,459	-0,052	0,023
	Gewicht	-0,028	0,015	-1,89	0,059	-0,056	0,001
	Alter	-0,021	0,019	-1,11	0,268	-0,058	0,016
	Weibliches Geschlecht	-0,838	0,502	-1,67	0,095	-1,822	0,146
	Höhere Schulbildung	-0,196	0,445	-0,44	0,660	-1,067	0,676
	EU-Rente	-0,431	0,547	-0,79	0,431	-1,504	0,642
	Eigene Wohnung	0,793	0,612	1,29	0,196	-0,410	1,996
	In Partnerschaft lebend	1,132	0,526	2,15	0,031	0,101	2,164
	Ausländischer Herkunft	0,385	0,853	0,45	0,651	-1,286	2,056
	Ausbildung	0,191	0,481	0,40	0,692	-0,752	1,134
Arbeitsplatz	-0,271	0,476	-0,57	0,570	-1,204	0,663	
Constant	0,931	2,077	0,45	0,654	-3,140	5,003	

Propensity score POLY (M/SD)

0,158/0,168

Log likelihood	-541,802
X ² LR/p>x ²	244,33/0,000
Pseudo R ²	0,184

3.4 Kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit

Die von den einzelnen Patienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten erreichte Punktzahl im Zahlen-Symbol-Test konnte mit Hilfe von alters- und bildungsadaptierten Wertpunktäquivalenten vergleichbar gemacht werden. Die Wertpunkte für die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit der Patienten über alle Messzeitpunkte zeigten sich in unserer Studie normalverteilt (siehe Abb. 5).

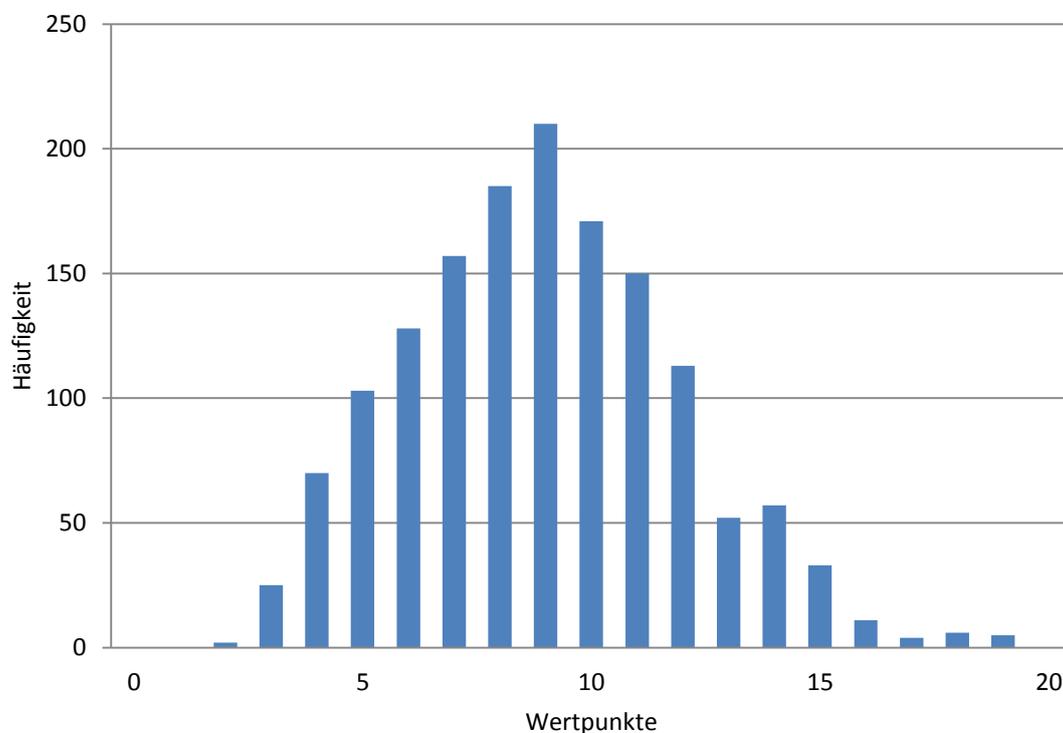


Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung der erreichten Wertpunkte im Zahlen-Symbol-Test aus dem HAWIE-R 1991 über alle Messzeitpunkte, durchgeführt von an Schizophrenie oder einer schizoaffektiven Störung erkrankten Patienten im Rahmen der multizentrischen ELAN-Studie (03/2005-12/2008)

HAWIE-R 1991 = Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene – Revision 1991

Pharmakologische Effekte

Das mixed effects Regressionsmodell (siehe Tabelle 6: Modell 1 und Abbildung 6) für Medikationseffekte über die Zeit zeigt eine signifikante Besserung der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit (CPS) im Verlauf der Studie ($b = 0,335$, $p = 0,000$). Zwischen den einzelnen Medikationsgruppen zeigt sich kein nachweisbarer Unterschied der CPS zum Ausgangszeitpunkt. Betrachtet man allerdings die Entwicklung der CPS in Abhängigkeit von Medikationsgruppe und Zeit, ergibt sich im Vergleich zu APM eine signifikant schlechtere Entwicklung der CPS über die Zeit bei Patienten, die eine antipsychotische Therapie in Kombination mit Tranquilizern (APTRANQ; $b = -0,388$, $p = 0,007$) oder mindestens 2 anderen psychotropen Substanzklassen (POLY; $b = -0,358$, $p = 0,009$) erhalten hatten. Psychotrope Substanzen mit sedativer oder anticholinergem Wirkkomponente zeigen ebenfalls einen Effekt auf die CPS. Dabei führt eine Behandlung mit anticholinergen Substanzen zu einer Verschlechterung der CPS über die Zeit ($b = -0,155$, $p = 0,040$). Im Gegensatz dazu lässt sich ein positiver Einfluss einer Behandlung mit sedativen Substanzen gegenüber einer Behandlung mit nicht-sedierenden Medikamenten auf die CPS nachweisen ($b = 0,163$, $p = 0,009$). Eine Kombination mehrerer antipsychotisch wirksamer Substanzen (APCOMB), eine Antipsychotika-Antidepressiva-Kombination (APAD) sowie eine Kombination von Antipsychotika mit Mood stabilizern zeigen jedoch keinen signifikanten Effekt auf die Entwicklung der CPS über die Zeit. Auch eine Behandlung mit Antiparkinson-Medikamenten und der jeweilige CPS-Ausgangswert des Patienten scheint keinen Effekt auf die CPS im Verlauf zu haben. Der Koeffizient für die Chlorpromazin-Äquivalentdosis ($b = -0,0004$, $p = 0,010$) deutet darauf hin, dass die CPS mit ansteigender CPZ-Dosis, also mit ansteigender neuroleptischer Potenz der Medikation, abnimmt. Eine schlechtere CPS über alle Messzeitpunkte zeigen desweiteren Patienten, die eine höhere Wahrscheinlichkeit dafür aufweisen, mit zusätzlichen Antidepressiva ($b = -5,063$, $p = 0,001$) oder einer antipsychotischen Kombinationstherapie ($b = -5,179$, $p = 0,000$) behandelt zu werden.

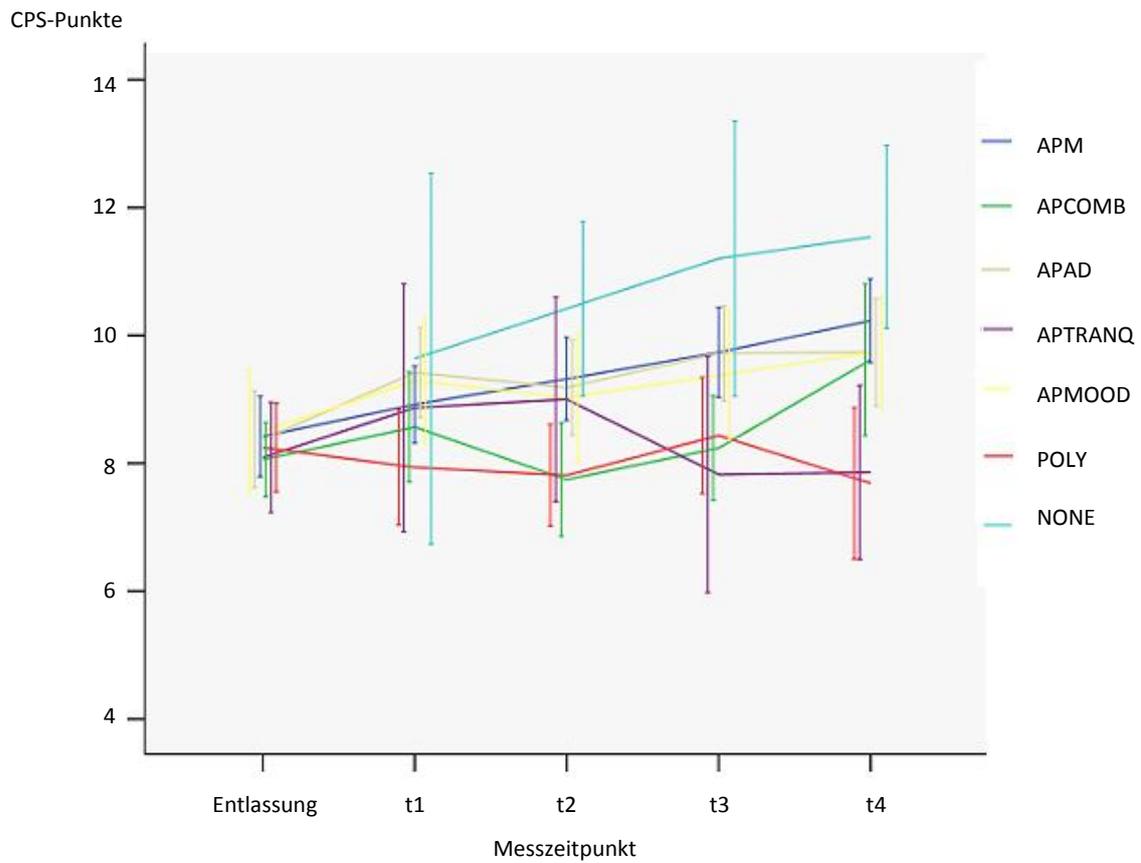


Abbildung 6: Veränderung der CPS von an Schizophrenie oder einer schizoaffektiven Störung erkrankten Patienten in Abhängigkeit von deren Zugehörigkeit zu einer bestimmten Medikationsgruppe; Daten erhoben im Rahmen der multizentrischen ELAN-Studie (03/2005-12/2008); Fehlerbalken 95% KI

APM = antipsychotische Monotherapie, APCOMB = antipsychotische Kombinationstherapie, APAD = Antipsychotikum/a + Antidepressivum/a, APTRANQ = Antipsychotikum/a + Tranquilizer/s, APMOOD = Antipsychotikum/a + Mood stabilizer/s, POLY = Antipsychotikum/a + mind. zwei andere psychotrope Substanzklassen; NONE = keine psychotrope Medikation; t1-t4 = nach 6, 12, 18, 24 Monaten; CPS = cognitive processing speed (kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit); KI = Konfidenzintervall

Erweitertes Modell: klinische und soziodemographische Effekte

Die Regressionskoeffizienten für die Effekte der pharmakologischen Behandlungsform auf die CPS zeigen in diesem erweiterten Modell (siehe Tabelle 6: Modell 2) keinen signifikanten Effekt mehr, sobald klinische Charakteristika in die Regressionsanalyse mit einbezogen werden.

Es zeigt sich wiederum ein signifikanter Anstieg der CPS im Verlauf der Studie ($b = 0,510$, $p = <0,001$). Sowohl die Ausgangswerte als auch die Entwicklung der CPS über die Zeit werden allerdings nicht mehr durch die medikamentöse Behandlung und deren Dosierung, als vielmehr durch klinische Merkmale beeinflusst. Während die CPS-Ausgangswerte des Patienten durch eine höhere Punktzahl im PANSS score negativ ($b = -0,017$, $p = 0,035$) und im GAF score positiv ($b = 0,051$, $p = <0,001$) beeinflusst werden, zeigt sich im Verlauf sowohl ein negativer Einfluss des PANSS score ($b = -0,010$, $p = 0,004$) als auch der GAF-Werte ($b = -0,016$, $p = <0,001$) auf die kognitive Leistung. Ebenfalls einen negativen Effekt auf die CPS im Verlauf zeigt eine erhöhte Prävalenz von Suizidgedanken im letzten halben Jahr ($b = -0,168$, $p = 0,004$), zum Ausgangszeitpunkt scheint diese Variable jedoch keinen entscheidenden Effekt zu haben. Die Regressionskoeffizienten für sozio-demographische Daten lassen darauf schließen, dass weibliche Studienteilnehmer im Schnitt eine bessere CPS liefern als männliche ($b = 0,926$, $p = 0,000$) und dass die CPS mit steigendem Bildungsgrad zunimmt ($b = 0,864$, $p = <0,001$). Auch in diesem Modell zeigen Patienten, die eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine zusätzliche antidepressive Behandlung aufweisen, eine schlechtere CPS über alle Messzeitpunkte ($b = -3,488$, $p = 0,007$). Die Wahrscheinlichkeit für eine antipsychotische Kombinationstherapie verliert hier allerdings an Bedeutung. Das Alter des Patienten, dessen CPS-Wert zum Entlasszeitpunkt, die Diagnose einer schizoaffektiven Störung sowie die Prävalenz von extrapyramidal-motorischen Störungen scheinen keinen entscheidenden Einfluss auf die CPS zu haben.

Tabelle 6: Mixed effects Regressionsmodelle für die CPS als abhängige Variable; Daten erhoben im Rahmen der multizentrischen ELAN-Studie (03/2005-12/2008) an Patienten mit Schizophrenie oder einer schizoaffektiven Störung

N = Anzahl, APM = antipsychotische Monotherapie, APCOMB = antipsychotische Kombinationstherapie, APAD = Antipsychotikum/a + Antidepressivum/a, APTRANQ = Antipsychotikum/a + Tranquilizer/s, APMOOD = Antipsychotikum/a + Mood stabilizer/s, POLY = Antipsychotikum/a + mind. zwei weitere psychotrope Substanzklassen, NONE = keine psychotropen Substanzen, Antipark = Antiparkinson-Medikation, Sedierend = sedierende Medikation, Anticholinerg = anticholinerge Medikation, CPS = cognitive processing speed (kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit), CPZ = Chlorpromazin-Äquivalentdosis, PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale, GAF = Global Assessment of Functioning, Int = Interaktion, EPS = extrapyramidal-motorische Störungen, PSAPCOMB – PSPOLY = Propensityscores für Medikamentengruppen bei t0, Chi2 = Chi-Quadrat-Test, DF = Dickey-Fuller-Test; b = Regressionskoeffizient; p = Signifikanzwert

Variable	Modell 1		Modell 2	
	b	p	b	p
Zeit	0,335	0,000	0,510	0,000
APM	Referenzkategorie			
APCOMB	0,120	0,651	0,366	0,148
APAD	0,285	0,306	0,385	0,145
APTRANQ	0,152	0,644	0,492	0,114
APMOOD	0,115	0,726	0,150	0,627
POLY	-0,027	0,937	0,220	0,502
NONE	0,613	0,355	0,765	0,288
Int=APM * Zeit	Referenzkategorie			
Int=APCOMB *Zeit	-0,179	0,151	-0,163	0,173
Int=APAD*Zeit	-0,202	0,079	-0,156	0,154
Int=APTRANQ*Zeit	-0,388	0,007	-0,128	0,362
Int=APMOOD*Zeit	-0,033	0,799	0,039	0,745
Int=POLY*Zeit	-0,358	0,009	-0,166	0,218
Int=NONE*Zeit	0,085	0,741	-0,066	0,827
Antipark	-0,355	0,314	-0,481	0,165
Int=Antipark*Zeit	-0,117	0,463	-0,050	0,749
Sedierend	-0,241	0,092	-0,220	0,104
Int=Sedierend*Zeit	0,163	0,009	0,093	0,121
Anticholinerg	0,236	0,181	0,281	0,090
Int=Anticholinerg*Zeit	-0,155	0,040	-0,129	0,072
Int=CPS bei Entlassung*Zeit	-0,026	0,054	-0,021	0,103
CPZ Dosierung	-0,0004	0,010	-0,0001	0,515
PANSS-Wertpunkte	-	-	-0,017	0,035
Int=PANSS-Wertpunkte*Zeit	-	-	-0,010	0,004
GAF-Punkte	-	-	0,051	0,000
Int=GAF-Punkte*Zeit	-	-	-0,016	0,000

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 6

Variable	Modell 1		Modell 2	
	b	p	b	p
EPS	-	-	-0,195	0,511
Int=EPS*Zeit	-	-	-0,265	0,082
Weibliches Geschlecht	-	-	0,926	0,000
Bildungsstand	-	-	0,864	0,000
Suizidgedanken	-	-	-0,010	0,930
Int=Suizidgedanken	-	-	-0,168	0,004
Schizoaffektive Störung	-	-	-0,224	0,605
Alter	-	-	0,019	0,064
PSAPCOMB	-5,179	0,000	-1,784	0,149
PSAPAD	-5,063	0,001	-3,488	0,007
PSAPTRANQ	1,178	0,348	0,247	0,824
PSAPMOOD	-0,867	0,475	-1,725	0,177
PSPOLY	-0,648	0,531	-0,313	0,734
Constant	10,523	0,000	4,456	0,000
N	355		355	
Chi2/DF/p	155,88/26/0,000		473,54/38/0,000	

4. DISKUSSION

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen eine signifikante Verbesserung der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit bei Patienten mit der Diagnose einer Schizophrenie oder einer schizoaffektiven Störung während einer 24-monatigen Behandlung mit antipsychotischen Substanzen, wobei eine Kombinations-, Augmentations- und polypharmazeutische Behandlungsstrategie gegenüber einer antipsychotischen Monotherapie keinerlei negativen Effekt auf die kognitiven Fähigkeiten des Patienten zeigt. Vielmehr scheinen dessen kognitive Leistungen in engerem Zusammenhang mit dessen klinischen sowie soziodemographischen Parametern zu stehen.

4.1 Propensityscore-Analyse

Mit der Propensityscore-Analyse wurde auf Grundlage von klinischen und soziodemographischen Parametern der Patienten die Wahrscheinlichkeit dafür berechnet, zum Entlasszeitpunkt an Stelle einer antipsychotischen Monotherapie eine der anderen Medikationsformen (APCOMB-POLY) verordnet zu bekommen, um so den Selektionsbias zu minimieren. In unserem multinomialen logistischen Regressionsmodell zeigt sich, dass mit der Zahl der vorherigen stationären Aufenthalte auch die Wahrscheinlichkeit für eine Eingliederung in die Behandlungsgruppen APCOMB, APAD, APMOOD sowie POLY steigt. Dieses Ergebnis scheint ein Hinweis darauf zu sein, dass Patienten, die sich schon mehrfach in stationärer Behandlung befanden, schwerer erkrankt sind als Patienten mit einer geringeren Zahl an bisherigen Klinikaufhalten und somit auch einer intensiveren und breiter gefächerten Therapie im Sinne einer Kombinations- oder Augmentationstherapie bedürfen. Einen ebenfalls nachweisbaren Einfluss auf die Wahl der Therapie scheint die frühere Compliance der Patienten zu haben. Hierbei zeigt sich ein positiver Zusammenhang in allen Medikationsgruppen. Grund hierfür könnte sein, dass bei der Behandlung von Patienten, die im Vorfeld eine gute Compliance zeigten, davon ausgegangen wurde, dass diese eine Kombination mehrerer Arzneimittel besser und langfristiger tolerieren würden als Patienten mit

erfahrungsgemäß schlechter Compliance und im Umkehrschluss bei Patienten mit vorhergehender schlechter Compliance eher eine Monotherapie angestrebt wurde.

Der Umstand, dass Patienten, die an einer schizoaffektiven Erkrankung leiden, eine höhere Wahrscheinlichkeit dafür aufweisen, zusätzlich mit Mood stabilizern oder polypharmazeutisch behandelt zu werden als Patienten mit der Diagnose einer Schizophrenie, lässt sich mit der Tatsache erklären, dass schizophrene Patienten mit einer affektiven Krankheitskomponente häufiger mit Mood stabilizern im Sinne einer Rezidivprophylaxe bzw. mit mehreren Therapeutika im Sinne einer Augmentation behandelt werden als Patienten ohne schwerwiegende affektive Symptomatik. Dieser Zusammenhang zwischen einer schizoaffektiven Erkrankung und Polypharmazie konnte bereits in einer Studie von Chakos et al. aus dem Jahr 2006 gezeigt werden [19]. Eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine Zusatzbehandlung mit Mood stabilizern zeigte sich weiterhin bei Patienten, die bereits im Vorfeld des stationären Aufenthaltes psychiatrisch behandelt wurden, was durch die Tatsache begründet werden könnte, dass die Therapie mit einem Mood stabilizer in der Regel eine chronische affektive Erkrankung voraussetzt und sich diese Patienten typischerweise bereits in ambulanter psychiatrischer Behandlung befinden. Eine Zwangseinweisung bei Aufnahme prädiziert eine geringere Wahrscheinlichkeit für eine antidepressive Zusatzmedikation als eine Aufnahme auf freiwilliger Basis. Dieses Ergebnis könnte durch den Umstand begründet werden, dass Patienten, die an einer schizoaffektiven Erkrankung leiden und antidepressiv behandelt werden müssen, eher auf eigenes Ansinnen hin in die Klinik aufgenommen werden und seltener untergebracht werden müssen als beispielsweise Patienten mit einer akuten schizophrenen Psychose.

Desweiteren haben Patienten, die in einer Partnerschaft leben, eine höhere Wahrscheinlichkeit dafür, mit Tranquilizern und polypharmazeutisch behandelt zu werden als Patienten, die nicht in einer Partnerschaft leben. Dies stellt zunächst ein eher überraschendes Ergebnis dar, für das wir keine naheliegende Begründung finden konnten.

4.2 Kognition im Verlauf

In vorliegender Studie zeigt sich in beiden Regressionsmodellen eine signifikante Besserung der kognitiven Leistungsfähigkeit der Patienten im 24-monatigen Verlauf. Da das gewählte Studiendesign jedoch keine Randomisierung einschließt und somit keinen exakten Rückschluss auf kausale Zusammenhänge erlaubt sowie keine Aufschlüsselung der einzelnen verordneten pharmakologischen Substanzen erfolgte, kann über die spezifische Ursache dieser Besserung keine definitive Aussage gemacht werden.

4.3 Kognition und Medikation/klinische Charakteristika

Wie bereits in zahlreichen Untersuchungen belegt [15, 52, 75], zeigt sich auch in unserer Studie eine weit verbreitete Anwendung der Kombinations- und Augmentationstherapie: 72-80% der Patienten erhielten im Laufe ihrer Behandlung mehr als ein Antipsychotikum, d.h. zusätzlich noch mindestens eine weitere antipsychotisch wirksame Substanz und/oder weitere psychotrop wirksame Medikamente. Einige dieser kombinierten Therapieformen scheinen primär (Modell 1) einen negativen Effekt auf die kognitive Leistungsfähigkeit des Patienten zu haben. Eine Behandlung mit Substanzen mit anticholinergen Eigenschaften oder Tranquilizern (APTRANQ) zeigt im Vergleich zu einer antipsychotischen Monotherapie einen negativen Einfluss auf die Entwicklung der kognitiven Leistungsfähigkeit über die Zeit, ebenso die Behandlung mit Antipsychotika und mindestens 2 anderen psychotropen Substanzen (POLY). Der Einsatz von Substanzen mit sedativen Eigenschaften zeigt zwar eine Verbesserung der CPS über die Zeit, diese kann jedoch so begründet werden, dass die Patienten, die mit sedierenden Medikamenten behandelt wurden, zum Erhebungszeitpunkt eine schlechtere kognitive Performance gezeigt haben könnten als Patienten mit nicht-sedativen Substanzen und sich somit im Verlauf eine ausgeprägtere Besserung der CPS nachweisen lässt. Dieses Ergebnis sollte somit nicht als positiver Effekt sedativer Substanzen auf die Kognition eines Schizophrenie-Patienten verstanden werden.

Werden nun jedoch klinische Variablen in die Analyse mit einbezogen (Modell 2), so verlieren die oben geschilderten Zusammenhänge zwischen der Medikation und der kognitiven Performance an Signifikanz.

Zum Ausgangszeitpunkt zeigt sich eine positive Korrelation zwischen GAF-Wert und CPS, sowie eine negative Korrelation zwischen PANSS-Wert und CPS. Betrachtet man den Einfluss dieser Variablen über die Zeit, kommt man zu dem Ergebnis, dass sich sowohl ein hoher PANSS-Wert als auch ein hoher GAF-Wert negativ auf die Entwicklung der CPS auswirkt. Dies führt zu der Annahme, dass Patienten mit einer ausgeprägteren Psychopathologie (gemessen mittels des PANSS score) schon zum Ausgangszeitpunkt über eine schlechtere CPS verfügen und im Verlauf auch eine geringere Verbesserung der CPS verzeichnen können als Patienten mit weniger ausgeprägten psychopathologischen Symptomen und somit einem geringeren PANSS-Wert. Diesen engen Zusammenhang zwischen den kognitiven Fähigkeiten von Schizophrenie-Patienten und deren psychopathologischen Merkmalen zeigten schon zahlreiche frühere Studien auf [9, 55, 61]. Ebenso lässt sich feststellen, dass Patienten mit einem zum Ausgangszeitpunkt besseren Funktionsniveau (gemessen mittels des GAF score) von Anfang an eine bessere CPS aufweisen, deren Besserung im Verlauf allerdings auch geringer ausfällt als bei Patienten mit einem zu Beginn schlechteren Funktionsniveau. Bei diesem Ergebnis sollte allerdings beachtet werden, dass auch im Umkehrschluss eine bessere kognitive Performance mit die Ursache eines besseren globalen Funktionsniveaus sein könnte. Dies würde sich mit den Aussagen einiger Studien decken, in denen nachgewiesen werden konnte, dass die kognitiven Fähigkeiten eines Patienten einen wichtigen Einflussfaktor für dessen Funktionsniveau darstellen [10, 29, 31, 32].

Diejenigen Patienten, die Suizidgedanken innerhalb der letzten 6 Monate angegeben hatten, zeigten ebenfalls eine schlechtere CPS im Verlauf der Studie als Patienten ohne Suizidgedanken. Dies widerspricht allerdings den Ergebnissen einer früheren Studie, in der gezeigt werden konnte, dass Patienten mit suizidalem Verhalten (darunter auch Suizidgedanken) eine bessere kognitive Leistung zeigen als nicht-suizidale Patienten. Begründet wurde dieses Ergebnis mit der Annahme, dass Patienten mit besseren

kognitiven Fähigkeiten eine bessere Krankheitseinsicht aufweisen, sich dadurch ihrer Erkrankung eher bewusst sind und dies zu einer höheren Prävalenz von Suizidgedanken bis hin zu suizidalem Verhalten führen kann [43]. Unser Ergebnis könnte jedoch auf die Tatsache zurückgeführt werden, dass Suizidgedanken eines der Hauptsymptome der Depression darstellen und depressive Erkrankungen ebenfalls häufig mit einer Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit einhergehen [7, 14]. Dieser Zusammenhang zwischen depressiver Symptomatik und kognitiven Defiziten könnte in unserer Studie im Rahmen von schizoaffektiv Erkrankten durchaus eine Rolle spielen.

Wie auch schon in früheren Untersuchungen gezeigt [2, 55, 56], scheint der individuelle Bildungsstand des Patienten mitentscheidend für dessen kognitive Leistungsfähigkeit zu sein, so dass Patienten mit einem höheren Bildungsniveau auch eine bessere CPS erreichen konnten als Patienten mit einem geringeren Bildungsniveau zum Ausgangszeitpunkt. Die Tatsache, dass Frauen im Schnitt eine bessere kognitive Leistung erzielten als Männer, widerspricht allerdings früheren Studien zu dieser Thematik [9, 18, 27].

Der unter Einbeziehung klinischer Variablen fehlende Effekt der Kombinationstherapie und der Polypharmazie auf die Kognition ist jedoch ein eher unerwartetes Ergebnis, da in früheren Untersuchungen zu diesem Thema ein eindeutiger Medikationseffekt nachgewiesen werden konnte. Beispielsweise zeigte in der Studie von Hori et al. die Gruppe mit „Nicht-Standardmedikation“ (hochdosierte Monotherapie oder Polypharmazie; s.o.) eine signifikant schlechtere kognitive Leistung als Patienten unter antipsychotischer Monotherapie bei vergleichbaren PANSS-Werten [39]. Auch Elie et al. fanden einen negativen Zusammenhang zwischen antipsychotischer Polypharmazie und der kognitiven Leistung, unabhängig von psychopathologischen Parametern [27]. Ein ebenfalls unerwartetes Ergebnis ist die Tatsache, dass die dosisadjustierte neuroleptische Potenz der verordneten Substanzen (gemessen über die CPZ-Äquivalentdosis) zwar unter Nichtbeachtung klinischer Variablen einen Effekt auf die CPS zeigt, unter Einbezug der klinischen Parameter dieser Effekt jedoch verschwindet. Diese Erkenntnis widerspricht den Aussagen früherer Studie zu diesem Thema [27, 39], in denen ein eindeutiger

Zusammenhang zwischen der antipsychotischen Dosis und der kognitiven Performance des Patienten nachgewiesen werden konnte. Unsere Ergebnisse führen somit zu der Annahme, dass in den genannten vorangegangenen Studien der negative Einfluss psychotrop wirksamer Substanzen auf die kognitive Leistungsfähigkeit überschätzt worden sein könnte. Eine Begründung für den in diesen Untersuchungen nachgewiesenen Zusammenhang könnte vielmehr darin gesucht werden, dass eine schlechte kognitive Leistungsfähigkeit eventuell erst einen wichtigen Prädiktor für die Wahl einer Hochdosis-Therapie oder eines polypharmazeutischen Therapieansatzes darstellt [19].

Allerdings sollten unsere Studienergebnisse keinesfalls zu der Annahme führen, dass die vom behandelnden Arzt eingesetzte therapeutische Strategie, speziell ein polypharmazeutischer Behandlungsansatz, keinerlei Wirkungen auf die kognitive Leistung nach sich zieht. Die Tatsache, dass in unserer Studie kein negativer Zusammenhang zwischen der verordneten Medikation und der kognitiven Performance des Patienten festgestellt werden konnte, könnte sich auch durch andere Überlegungen erklären lassen. Beispielsweise könnte eine Ursache für den fehlenden negativen Effekt auch der Umstand sein, dass Patienten mit ohnehin schlechter kognitiver Leistung vom behandelnden Arzt eine Medikation mit erfahrungsgemäß wenig oder keiner vermuteten negativen Wirkung auf die kognitive Leistungsfähigkeit erhalten. Demgegenüber stehen Patienten, die – primär oder im Rahmen der Behandlungsepisode - über bessere kognitive Fähigkeiten verfügen und bei deren Behandlung weniger auf die kognitive Komponente geachtet wird. Fasst man nun die kognitiv beeinträchtigteren Personen in eine Gruppe mit kognitiv besser Konstituierten zusammen, so hebt sich der Effekt der Medikation auf und keinerlei Effekt, weder positiv noch negativ, kann nachgewiesen werden.

Desweiteren wurde in dieser Studie der Schwerpunkt auf die Frage nach der Wirkung einer Kombinations- und Augmentationstherapie auf die kognitive Leistungsfähigkeit gelegt. Der Frage nach der kognitiven Wirkung einzelner Therapeutika der verschiedenen Substanzklassen wurde jedoch nicht nachgegangen. Zum einen kann über die differentielle Wirkung der einzelnen konventionellen und atypischen Antipsychotika keine sinnvolle Aussage gemacht werden, da eine weitere Aufschlüsselung der Patienten mit

Monotherapie zu zu geringen Fallzahlen geführt hätte. Ein Vergleich zwischen der Wirkung konventioneller und atypischer Substanzen, wie in zahlreichen vorherigen Studien durchgeführt [30, 34, 47, 53, 58, 70, 76], wurde vor allem auf Grund der Tatsache, dass diese beiden Substanzklassen sehr häufig in Kombination verordnet werden, nicht angestrebt. Auch eine weitere Aufschlüsselung der Augmentationstherapie in beispielsweise verschiedene Subtypen von Antidepressiva, Tranquilizern etc. wurde nicht in die Betrachtung mit einbezogen. Desweiteren wurde nur die Dosis und damit die neuroleptische Potenz der Antipsychotika, allerdings nicht die Dosierung der anderen psychotropen Substanzen berücksichtigt. Aus diesem Grund ist es uns nicht möglich, eine differenzierte Aussage über den genauen Einfluss oben genannter Substanzen auf die Kognition von an Schizophrenie erkrankten Patienten zu machen.

4.4 Stärken und Schwächen der Studie

Eine große Stärke dieser Studie ist die Tatsache, dass es sich um eine naturalistische Vergleichsstudie mit 24-monatigem follow-up handelt und somit ein besonderes Augenmerk auf die langfristigen Effekte der psychotropen Medikation in einem außerklinischen und somit der poststationären Realität entsprechenden Umfeld gelegt werden konnte. Auch die große Zahl an Studienteilnehmern ($n = 374$) und somit die Erhebung einer großen Datenmenge, die geringe Zahl an Ablehnern (29%) und eine niedrige Drop-out-Rate (14-20%) stellen wichtige Faktoren für die Aussagekraft und die Übertragbarkeit unserer Ergebnisse dar.

In unserer Studie wurde zur Erfassung der kognitiven Leistungsfähigkeit der Patienten ausschließlich die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit mittels des Zahlen-Symbol-Tests bestimmt, da diese bei Störungen aus dem schizophrenen Formenkreis häufig beeinträchtigt ist [2, 11]. Eine Beobachtung auch anderer bei Schizophrenie-Patienten beeinträchtigter kognitiver Domänen wie beispielsweise Gedächtnis oder Lernvermögen, um eine differenziertere Einordnung der kognitiven Leistung zu ermöglichen, wurde aus pragmatischen Erwägungen nicht durchgeführt. Hieraus ergibt sich allerdings das

Problem, dass ebenso ein enger Zusammenhang zwischen der alleinigen motorischen Geschwindigkeit des Patienten und dessen Abschneiden in dieser Übung vermutet werden könnte. Desweiteren zeigen sich in diesem Test erfahrungsgemäß eine Altersabhängigkeit und prinzipiell eher schlechte Leistungen bei neurotischen, emotional wenig belastbaren Menschen [68]. Auch eine positive Entwicklung der kognitiven Performance durch Übung kann nicht ausgeschlossen werden. Desweiteren stand uns zwar eine große Zahl an Studienteilnehmern zur Verfügung, jedoch befanden sich nach Eingliederung in die verschiedenen Behandlungsgruppen (APM - POLY) in den einzelnen Untergruppen nur noch zwischen 15 und 105 Patienten pro Erhebungszeitpunkt. Somit kann ebenso eine zu geringe Power auf Grund zu geringer Patientenzahlen in den einzelnen Medikationsgruppen als Ursache für mangelnde signifikante Effekte vermutet werden.

Auch die Tatsache, dass diese Untersuchung eine Beobachtungsstudie ist, limitiert deren Aussagekraft in gewissem Maße. Im Gegensatz zu einer balancierten randomisierten Studie, bei der die teilnehmenden Patienten per Zufall den jeweiligen Behandlungsgruppen zugewiesen werden und jede Gruppe gleich groß ist, wurde bei unserer Studie die gewählte Behandlungsstrategie bereits im Vorfeld studienunabhängig vom Arzt festgelegt, so dass eine Eingliederung in die spezifischen Behandlungsgruppen erst nach der Erhebung erfolgen und eine gleichmäßige und zufällige Verteilung der Patienten somit nicht gewährleistet werden konnte. Um den Einfluss sowohl der Krankengeschichte und Vorbehandlung des einzelnen Patienten als auch dessen soziodemographischer und klinischer Faktoren zu minimieren, wählten wir zur Kontrolle des Selektionsbias die Propensityscore-Analyse. Diese Methode bietet auf Grundlage eines multinomialen logistischen Regressionsmodelles die Möglichkeit, die Wahrscheinlichkeiten für die Eingliederung in eine bestimmte der Medikationsgruppen APCOMB bis POLY auf Grundlage der oben genannten Parameter zu ermitteln. Somit konnte in der anschließend durchgeführten Regressionsanalyse unter Einbeziehung der berechneten Propensityscores für die Medikationsgruppen ein Einfluss dieser patientenspezifischen Faktoren auf unsere Ergebnisse ausgeschlossen werden.

Nichtsdestotrotz liegt dennoch die Vermutung nahe, dass auch andere, uns nicht bekannte Störgrößen einen Einfluss auf die gewonnenen Ergebnisse haben könnten.

4.5 Schlussfolgerung

Velligan et al. konnten zeigen, dass eine krankheitsbedingte kognitive Beeinträchtigung einen direkten Einfluss auf das jeweilige Outcome des Patienten aufweist [69]. Auf Grund dieses offenbar wichtigen Zusammenhanges zwischen der im Rahmen einer Schizophrenieerkrankung auftretenden kognitiven Beeinträchtigung und dem späteren Outcome des Patienten sollte der kognitiven Performance im klinischen Alltag mehr Bedeutung zugemessen werden und diese auch weiterhin im Mittelpunkt zahlreicher Studien stehen. Da sich in unserer Studie ein wesentlicher Zusammenhang zwischen der Psychopathologie des Patienten und dessen kognitiver Leistung abzeichnete, sollte bei der Behandlung der Schizophrenie primär eine Reduktion der psychopathologischen Symptomatik angestrebt werden, um so auch einen positiven therapeutischen Effekt auf die kognitive Leistungsfähigkeit zu erzielen.

Ein genereller negativer Effekt sowohl einer antipsychotischen Kombinationsbehandlung als auch eines polypharmazeutischen Therapieansatzes auf die kognitiven Fähigkeiten ließ sich zwar in unserer Untersuchung nicht zeigen, dennoch sollte eine gleichzeitige Behandlung mit mehreren psychotrop wirkenden Substanzen sorgsam abgewogen werden. Wie in Leitlinien zur Behandlung schizophrener Patienten empfohlen [26, 49], gilt nach wie vor die antipsychotische Monotherapie als Mittel der Wahl. In manchen klinischen Situationen, wie beispielsweise im Rahmen der Behandlung einer schweren schizophrenen Episode oder beim Auftreten psychopathologischer Symptome, die nicht durch eine alleinige Antipsychotika-Therapie unter Kontrolle gebracht werden können, stellen die Kombinations- und Augmentationstherapie oft hilfreiche Therapieoptionen dar [22], mit aus unserer Sicht nicht automatisch negativen Auswirkungen auf die Kognition. Nichtsdestotrotz sollte dem behandelnden Arzt bewusst sein, dass harte empirische Nachweise für die Überlegenheit einer polypharmazeutischen Behandlung nicht vorliegen

[19, 21, 64] und Untersuchungen zu Langzeiteffekten ausstehen. Desweiteren herrscht sowohl über pharmakokinetische als auch über pharmakodynamische Effekte und Nebenwirkungen dieser Kombinationen wenig Klarheit [48], wobei die Nebenwirkungsrate mit zunehmender Anzahl der eingesetzten Präparate steigt [72]. Deshalb ist es von außerordentlicher Wichtigkeit, aber auch gleichzeitig von hoher methodischer Schwierigkeit, durch randomisierte und kontrollierte prospektive Studien mehr über die möglichen Wirkungen und vor allem die Langzeiteffekte eines polypharmazeutischen Ansatzes in der Schizophrenie-Behandlung zu erfahren. Dabei sollte vor allem auf die Frage nach dem genauen Einfluss nicht nur der verordneten Antipsychotika, sondern auch der damit kombinierten psychotropen Substanzen wie Antidepressiva, Tranquilizern und Mood stabilizern auf die kognitive Leistungsfähigkeit eingegangen werden. Auch der Zusammenhang zwischen der kognitiven Leistung und der Dosierung ebendieser Substanzen sollte intensiv untersucht werden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Einen wichtigen und neben der Positiv- und Negativsymptomatik häufig zu wenig beachteten Symptomenkomplex des psychiatrischen Krankheitsbildes Schizophrenie stellt die kognitive Leistungsfähigkeit des Patienten dar. Über die Frage nach dem Zusammenhang zwischen der gewählten pharmakologischen Behandlungsstrategie und der kognitiven Leistung des Patienten herrscht bisher jedoch wenig Klarheit.

Im Rahmen der ELAN-Studie, einer 24-monatigen, multizentrischen, naturalistischen und prospektiven Verlaufsuntersuchung, sollte auf dieses Problem näher eingegangen werden. Den Schwerpunkt unserer Untersuchung legten wir auf die Frage nach der Wirkung einer antipsychotischen Kombinationstherapie, verschiedener Augmentationsformen und einer polypharmazeutischen Behandlungsstrategie auf die kognitive Performance. Auch der Einfluss psychopathologischer Faktoren sollte mit Hilfe der PANSS (Positive and Negative Syndroms Scale) und der GAF-Skala (Global Assessment of Functioning Scale) ermittelt werden. Der Zahlen-Symbol-Test aus dem HAWIE-R (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene-Revision 1991) diente dabei als Maß für die visuell-motorische Verarbeitungsgeschwindigkeit des Patienten. Die 374 teilnehmenden Patienten konnten zu fünf Messzeitpunkten in die folgenden Medikationsgruppen eingeteilt werden: antipsychotische Monotherapie (APM), antipsychotische Kombinationstherapie (APCOMB), Antipsychotikum/a und Antidepressivum/a (APAD), Antipsychotikum/a und Tranquilizer/s (APTRANQ), Antipsychotikum/a und Mood stabilizer/s (APMOOD), Antipsychotikum/a und zusätzlich mindestens 2 weitere Klassen psychotrop wirksamer Substanzen (POLY) und keine Medikation (NONE). Der Selektionsbias wurde mit Hilfe einer Propensityscore-Analyse kontrolliert. Die Regressionsanalyse führten wir mit Hilfe zweier mixed-effects Regressionsmodelle für unbalancierte Paneldaten unter der Annahme zufallsverteilter fehlender Werte durch. Als abhängige Variable wurde die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit gewählt. Modell 1 beinhaltete als unabhängige Variablen die verschiedenen Medikationsgruppen, während in Modell 2 zusätzlich klinische Charakteristika und soziodemographische Daten als unabhängige Variablen mit

aufgenommen wurden. Im ersten Modell zeigt sich eine signifikante Korrelation zwischen der kognitiven Performance des Patienten und den einzelnen Therapieansätzen. Bei der Betrachtung des zweiten Modelles fällt allerdings auf, dass, sobald klinische Charakteristika in die Betrachtung mit einbezogen werden, die Medikationseffekte an Bedeutung verlieren. Es zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Psychopathologie und dem globalen Funktionsniveau des Patienten und dessen kognitiven Fähigkeiten. Patienten, die ausgeprägtere psychopathologische Symptome zeigen, schneiden im Mittel schlechter ab als Patienten mit geringeren psychopathologischen Auffälligkeiten, wohingegen Patienten mit einem besseren allgemeinen Funktionsniveau im Schnitt bessere Ergebnisse erzielen als Patienten mit schlechteren GAF-Werten. Desweiteren zeichnet sich ebenso eine positive Korrelation zwischen dem individuellen Bildungsniveau des Patienten und dessen kognitiver Performance ab. Suizidgedanken in den vergangenen 6 Monaten scheinen einen negativen Effekt auf die Kognition zu haben, ebenso das männliche Geschlecht.

Bei einem großen Patientenkollektiv, naturalistischen Studiendesign und bestmöglich kontrolliertem Selektionsbias weist diese Untersuchung jedoch auch Schwächen auf, wie beispielsweise eine fehlende Randomisierung, die Betrachtung nur einer einzelnen kognitiven Domäne und eventuell mangelnde Power in einzelnen Medikations-Subgruppen. Die Tatsache, dass eine weitere Aufschlüsselung der kombinierten Therapieformen in einzelne Subtypen der psychotropen Substanzen und deren Dosierungen nicht durchgeführt wurde, lässt keinen weiteren Rückschluss auf deren spezifische Wirkungen auf die Kognition zu.

Da die kognitive Symptomatik eines Schizophrenie-Patienten erwiesenermaßen einen wichtigen Prädiktor für dessen funktionelles Outcome darstellt, sollte diese auch weiterhin im Mittelpunkt zahlreicher Studien stehen. Eine weiterführende Untersuchung der Effekte auch anderer psychotroper Substanzen auf die Kognition sollte hierfür angestrebt werden.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Albus M, Hubmann W, Scherer J, Dreikorn B, Hecht S, Sobizack N, Mohr F: A prospective 2-year follow-up study of neurocognitive functioning in patients with first-episode schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 252: 262-267 (2002)
- [2] Albus M, Hubmann W, Mohr F, Hecht S, Hinterberger-Weber P, Seitz NN, Küchenhoff H: Neurocognitive functioning in patients with first-episode schizophrenia. Results of a prospective 5-year follow-up study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 256: 442-451 (2006)
- [3] Amminger GP, Edwards J, Brewer WJ, Harrigan S, McGorry PD: Duration of untreated psychosis and cognitive deterioration in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 54: 223-230 (2002)
- [4] Andreasen NC, Olsen S: Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. *Arch Gen Psychiatry* 39: 789-794 (1982)
- [5] Andreasen NC, Pressler M, Nopoulos P, Miller D, Ho BC: Antipsychotic dose equivalents and dose-years: a standardized method for comparing exposure to different drugs. *Biol Psychiatry* 67: 255-262 (2010)
- [6] Atkins M, Burgess A, Bottomley C, Riccio M: Chlorpromazine equivalents: a consensus of opinion for both clinical and research applications. *Psychiatr Bull* 21: 224-226 (1997)
- [7] Austin MP, Mitchell P, Wilhelm K, Parker G, Hickie I, Brodaty H, Chan J, Eysers K, Milic M, Hadzi-Pavlovic D: Cognitive function in depression: a distinct pattern of frontal impairment in melancholia? *Psychol Med* 29: 73-85 (1999)
- [8] Benkert O, Hippus H: *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*, 5. Auflage. Springer, Heidelberg (2005)
- [9] Bilder RM, Goldman RS, Robinson D, Reiter G, Bell L, Bates JA, Pappadopoulos E, Willson DF, Alvir JM, Woerner MG, Geisler S, Kane JM, Lieberman JA:

- Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am J Psychiatry* 157: 549-559 (2000)
- [10] Bowie CR, Reichenberg A, Patterson TL, Heaton RK, Harvey PD: Determinants of real-world functional performance in schizophrenia subjects: correlations with cognition, functional capacity, and symptoms. *Am J Psychiatry* 163: 418-425 (2006)
- [11] Braff DL, Heaton R, Kuck J, Cullum M, Moranville J, Grant I, Zisook S: The generalized pattern of neuropsychological deficits in outpatients with chronic schizophrenia with heterogeneous Wisconsin Card Sorting Test results. *Arch Gen Psychiatry* 48: 891-898 (1991)
- [12] Brazo P, Marié RM, Halbecq I, Benali K, Segard L, Delamillieure P, Langlois-Théry S, Van der Elst A, Thibaut F, Petit M, Dollfus S: Cognitive patterns in subtypes of schizophrenia. *Eur Psychiatry* 17: 155-162 (2002)
- [13] Bridler R, Umbricht D: Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Swiss Med Wkly* 133:63-76 (2003)
- [14] Brodaty H, Luscombe G, Anstey KJ, Cramsie J, Andrews G, Peisah C: Neuropsychological performance and dementia in depressed patients after 25-year follow-up: a controlled study. *Psychol Med* 33: 1263-1275 (2003)
- [15] Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Zito JM, Lehman A: Relationship of the use of adjunctive pharmacological agents to symptoms and level of function in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 159: 1035–1043 (2002)
- [16] Carpenter WT, Gold JM: Another view of therapy for cognition in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 52: 969-971 (2002)
- [17] Cassens G, Inglis AK, Appelbaum PS, Gutheil TG: Neuroleptics: effects on neuropsychological function in chronic schizophrenic patients. *Schizophr Bull* 16: 477-499 (1990)

-
- [18] Censits DM, Ragland JD, Gur RC, Gur RE: Neuropsychological evidence supporting a neurodevelopmental model of schizophrenia: a longitudinal study. *Schizophr Res* 24: 289-298 (1997)
- [19] Chakos MH, Glick ID, Miller AL, Hamner MB, Miller DD, Patel JK, Tapp A, Keefe RSE, Rosenheck RA: Baseline use of concomitant psychotropic medications to treat schizophrenia in the CATIE trial. *Psychiatr Serv* 57: 1094-1101 (2006)
- [20] Chisholm D, Knapp MR, Knudsen HC, Amaddeo F, Gaité L, van Wijngaarden B: Client Sociodemographic and Service Receipt Inventory - European Version: development of an instrument for international research. EPSILON Study 5. European Psychiatric Services: Inputs Linked to Outcome Domains and Needs. *Br J Psychiatry Suppl.*: 28-33 (2000)
- [21] Cipriani A, Boso M, Barbui C: Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment resistant schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD006324. DOI: 10.1002/14651858.CD006324.pub2
- [22] Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C, Kane JM, Leucht S: Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Bull* 35: 443-457 (2009)
- [23] D'Agostino RB: Tutorial in biostatistics. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med* 17: 2265-2281 (1998)
- [24] Davidson M, Keefe RSE: Cognitive impairment as a target for pharmacological treatment in schizophrenia. *Schizophr Res* 17: 123-129 (1995)
- [25] Davidson M, Galderisi S, Weiser M, Werbeloff N, Fleischhacker WW, Keefe RS, Boter H, Keet IPM, Prelipceanu D, Rybakowski JK, Libiger J, Hummer M, Dollfus S, López-Ibor JJ, Hranov LG, Gaebel W, Peuskens J, Lindfors N, Riecher-Rössler A, Kahn RS: Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and

- schizophreniform disorder: A randomized, open-label clinical trial (EUFEST). *Am J Psychiatry* 166: 675-682 (2009)
- [26] Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)(Hrsg.): S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. Band 1: Behandlungsleitlinie Schizophrenie, Kurzversion. Leitlinienprojektgruppe: Gaebel W, Falkai P, Weinmann S, Wobrock T; S. 12-13 (2006); Download am 14.07.2011 unter http://www.dgppn.de/fileadmin/user_upload/_medien/download/pdf/kurzversion-leitlinien/s3-praxisleitlinien-bd1-schizophrenie.pdf
- [27] Elie D, Poirier M, Chianetta JM, Durand M, Grégoire CA, Grignon S: 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)
- [28] Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ: International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry* 167: 686-693 (2010)
- [29] Green MF: What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 153: 321-330 (1996)
- [30] Green MF, Marshall BD, Wirshing WC, Ames D, Marder SR, McGurk S, Kern RS, Mintz J: Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia? *Am J Psychiatry* 154: 799-804 (1997)
- [31] Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J: Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: Are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull* 26: 119-136 (2000)
- [32] Green MF, Kern RS, Heaton RK: Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr Res* 72: 41-51 (2004)
- [33] Greene WH: *Econometric analysis*. Fifth Edition. Prentice Hall, Upper Saddle River, NJ, S. 720-723 (2003)
- [34] Hellewell JSE: The effect of quetiapine in improving cognitive impairment in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacology* 10, Suppl. 3: 300-301 (2000)

- [35] Hiller W, Zaudig M, Mombour W: IDCL – Internationale Diagnosen Checklisten für ICD-10. Huber, Bern (1995)
- [36] Hiller W, Zaudig Z, Mombour W: IDCL – Internationale Diagnosen Checklisten für DSM-IV. Hogrefe, Göttingen (1997)
- [37] Hoff AL, Sakuma M, Wieneke M, Horon R, Kushner M, DeLisi LE: Longitudinal neuropsychological follow-up study of patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 156: 1336-1341 (1999)
- [38] Hoff AL, Sakuma M, Razi K, Heydebrand G, Csernansky JG, DeLisi LE: Lack of association between duration of untreated illness and severity of cognitive and structural brain deficits at the first episode of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 157: 1824-1828 (2000)
- [39] Hori H, Noguchi H, Hashimoto R, Nakabayashi T, Omori M, Takahashi S, Tsukue R, Anami K, Hirabayashi N, Harada S, Saitoh O, Iwase M, Kajimoto O, Takeda M, Okabe S, Kunugi H: Antipsychotic medication and cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Res* 86: 138-146 (2006)
- [40] Kapur S, Remington G: Atypical antipsychotics: new directions and new challenges in the treatment of schizophrenia. *Annu Rev Med* 52: 503-517 (2001)
- [41] Kay SR, Fiszbein A, Opler LA: The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13: 261-276 (1987)
- [42] Kilian R, Angermeyer MC: The effects of antipsychotic treatment on quality of life of schizophrenic patients under naturalistic treatment conditions: An application of random effect regression models and propensity scores in an observational prospective trial. *Qual Life Res* 14: 1275-1289 (2005)
- [43] Kim CH, Jayathilake K, Meltzer HY: Hopelessness, neurocognitive function, and insight in schizophrenia: relationship to suicidal behavior. *Schizophr Res* 60: 71-80 (2003)

- [44] Lerner V, Chudakova B, Kravets S, Polyakova I: Combined use of risperidone and olanzapine in the treatment of patients with resistant schizophrenia: a preliminary case series report. *Clin Neuropharmacol* 23: 284-286 (2000)
- [45] Malla AK, Norman RMG, Manchanda R, Townsend L: Symptoms, cognition, treatment adherence and functional outcome in first-episode psychosis. *Psychol Med* 32: 1109-1119 (2002)
- [46] Medalia A, Gold J, Merriam A: The effects of neuroleptics on neuropsychological test results of schizophrenics. *Arch Clin Neuropsychol* 3: 249-271 (1988)
- [47] Meltzer HY, McGurk SR: The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Bull* 25: 233-255 (1999)
- [48] Miller AL, Craig CS: Combination Antipsychotics: Pros, Cons, and Questions. *Schizophr Bull* 28: 105-109 (2002)
- [49] National Institute for Health and Clinical Excellence: The NICE guideline on core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care, updated edition. Published by: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists, London, S. 225-226 (2009); Download am 14.07.2011 unter <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11786/43607/43607.pdf>
- [50] Norman RMG, Townsend L, Malla AK: Duration of untreated psychosis and cognitive functioning in first-episode patients. *Br J Psychiatry* 179: 340-345 (2001)
- [51] Overall JE, Gorham DR: The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep* 10: 799-812 (1962)
- [52] Procyshyn RM, Honer WG, Wu TKY, Ko RWY, McIsaac SA, Young AH, Johnson JL, Barr AM: Persistent antipsychotic polypharmacy and excessive dosing in the community psychiatric treatment setting: a review of medication profiles in 435 Canadian outpatients. *J Clin Psychiatry* 71: 566-573 (2010)
- [53] Purdon SE, Jones BDW, Stip E, Labelle A, Addington D, David SR, Breier A, Tollefson GD: Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of

- treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. *Arch Gen Psychiatry* 57: 249-258 (2000)
- [54] Roick C, Kilian R, Matschinger H, Bernert S, Mory C, Angermeyer MC: Die deutsche Version des Client Sociodemographic and Service Receipt Inventory. Ein Instrument zur Erfassung psychiatrischer Versorgungskosten. *Psychiat Prax* 28, Sonderheft 2: 84-90 (2001)
- [55] Rund BR, Melle I, Friis S, Larsen TK, Midboe LJ, Opjordsmoen S, Simonsen E, Vaglum P, McGlashan T: Neurocognitive dysfunction in first-episode psychosis: correlates with symptoms, premorbid adjustment, and duration of untreated psychosis. *Am J Psychiatry* 161: 466-472 (2004)
- [56] Rund BR, Melle I, Friis S, Johannessen JO, Larsen TK, Midboe LJ, Opjordsmoen S, Simonsen E, Vaglum P, McGlashan T: The course of neurocognitive functioning in first-episode psychosis and its relation to premorbid adjustment, duration of untreated psychosis, and relapse. *Schizophr Res* 91: 132-140 (2007)
- [57] Saß H, Wittchen HU, Zaudig M: Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-IV; Hogrefe, Göttingen Bern Toronto Seattle, S.327-373 (1996)
- [58] Sax KW, Strakowski SM, Keck PE: Attentional improvement following quetiapine fumarate treatment in schizophrenia. *Schizophr Res* 33: 151-155 (1998)
- [59] Saykin AJ, Gur RC, Gur RE, Mozley PD, Mozley LH, Resnick SM, Kester DB, Stafiniak P: Neuropsychological function in schizophrenia: Selective impairment in memory and learning. *Arch Gen Psychiatry* 48: 618-624 (1991)
- [60] Saykin AJ, Shtasel DL, Gur RE, Kester DB, Mozley LH, Stafiniak P, Gur RC: Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 51: 124-131 (1994)
- [61] Schuepbach D, Keshavan MS, Kmiec JA, Sweeney JA: Negative symptom resolution and improvements in specific cognitive deficits after acute treatment in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 53: 249-261 (2002)

- [62] Scully PJ, Coakley G, Kinsella A, Waddington JL: Psychopathology, executive (frontal) and general cognitive impairment in relation to duration of initially untreated versus subsequently treated psychosis in chronic schizophrenia. *Psychol Med* 27: 1303-1310 (1997)
- [63] Singh MM, Kay SR: A comparative study of haloperidol and chlorpromazine in terms of clinical effects and therapeutic reversal with benztropine in schizophrenia. theoretical implications for potency differences among neuroleptics. *Psychopharmacologia* 43: 103 -113 (1975)
- [64] Stahl SM, Grady MM: A critical review of atypical antipsychotic utilization: Comparing monotherapy with polypharmacy and augmentation. *Curr Med Chem* 11: 313-327 (2004)
- [65] Stata Corporation: Stata statistical software, Release 11. StataCorp LP, College Station, TX (2009)
- [66] Swanson JM, Hinshaw SP, Arnold LE, Gibbons RD, Marcus S, Hur K, Jensen PS, Vitiello B, Abikoff HB, Greenhill LL, Hechtman L, Pelham WE, Wells KC, Conners CK, March JS, Elliott GR, Epstein JN, Hoagwood K, Hoza B, Molina BS, Newcorn JH, Severe JB, Wigal T: Secondary evaluations of MTA 36-month outcomes: propensity score and growth mixture model analyses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46: 1003-1014 (2007)
- [67] Tamminga CA: Similarities and differences among antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 64: 7-10 (2003)
- [68] Tewes U: HAWIE-R Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991, Handbuch und Testanweisung. Huber, Bern Göttingen Toronto Seattle (1994)
- [69] Velligan DI, Mahurin RK, Diamond PL, Hazleton BC, Eckert SL, Miller AL: The functional significance of symptomatology and cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Res* 25: 21-31 (1997)

-
- [70] Velligan DI, Newcomer J, Pultz J, Csernansky J, Hoff AL, Mahurin R, Miller AL: Does cognitive function improve with quetiapine in comparison to haloperidol? *Schizophr Res* 53: 239-248 (2002)
- [71] WHO, Dilling H, Mombour W, Schmidt MH: Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10, Kapitel V (F), 2. Auflage. Huber, Bern Göttingen Toronto Seattle (1994)
- [72] Wobrock T, Falkai P: Combination therapy in the treatment of schizophrenia beyond polypharmacy. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 9: 32-38 (2008)
- [73] Woods SW: Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 64: 663-667 (2003)
- [74] Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, Zald DH: A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 8: 457-472 (2005)
- [75] Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, Zald DH: A meta-analysis of cognitive change with haloperidol in clinical trials of atypical antipsychotics: dose effects and comparison to practice effects. *Schizophr Res* 89: 211-224 (2007)
- [76] Zhang Y, Lehmann M, Shobeiry A, Höfer D, Johannes S, Emrich HM, Dietrich DE: Effects of quetiapine on cognitive functions in schizophrenic patients: a preliminary single-trial ERP analysis. *Pharmacopsychiatry* 42: 129-134 (2009)
- [77] Zink M, Englisch S, Meyer-Lindenberg A: Polypharmacy in schizophrenia. *Curr Opinion Psychiatry* 23: 103-111 (2010)

Teile dieser Dissertation wurden bereits veröffentlicht in:

Frasch K, Weiser P, Becker T, Längle G, Steinert T, Niederreiner C, Pfiffner C, Jäger S, Bayer W, Eschweiler GW, Kilian R: Psychotropic drug treatment, clinical characteristics and cognitive processing speed in patients with schizophrenia: results from the ELAN study. *Pharmacopsychiatry* 45: 138-145 (2012)