



Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der  
Ludwigs-Maximilians-Universität München  
Vorstand: Professor Dr. med. H.J. Möller

Die Entwicklung der pharmakologischen Behandlung Schizophrener, überprüft  
anhand repräsentativer Stichproben aus den Jahren 1985, 1989, 1993 und 1997.  
Ergebnisse aus einem psychiatrischen Großkrankenhaus

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von

Claudia Zschernitz-Glöckner

Karlsruhe

2005

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. R. Steinberg

Mitberichterstatter: Prof. Dr. M. Albus

Priv. Doz. Dr. T.- Chr. Wetter

Mitbetreuung durch den  
Promovierten Mitarbeiter: Dr. phil. W. U. Dormann

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 06.10.2005

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>5</b>
1.1	Die pharmakologische Behandlung Schizophrener	5
1.2	Der Wandel der pharmakologischen Behandlung Schizophrener zwischen den Jahren 1985 und 1997 an einem Versorgungskrankenhaus	18
<b>2</b>	<b>METHODIK</b>	<b>20</b>
2.1	Auswahl der Patienten	20
2.1.1	Einschlusskriterien.....	21
2.1.2	Ausschlusskriterien.....	22
2.2	Erfassung der Daten	25
2.2.1	Erfassung der allgemeinen Daten.....	25
2.2.2	Erfassung der Medikation.....	26
2.2.3	Erfassung des Untersuchungszeitraums.....	29
2.2.4	Statistische Berechnungen.....	30
2.3	Systematik der Defined Daily Dose (DDD)	31
2.3.1	DDD für Neuroleptika und Benzodiazepine:.....	33
2.3.2	Einteilung der Typika nach der neuroleptischen Potenz.....	35
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>36</b>
3.1	Allgemeine Daten	36
3.1.1	Alter der untersuchten Patienten bei Indexaufnahme.....	36
3.1.2	Alter der untersuchten Patienten bei der ersten stationären Behandlung.....	39
3.1.3	Alter beim ersten stationären Aufenthalt und Anzahl bisheriger stationärer Aufenthalte.....	41
3.1.4	ICD-9 Diagnose.....	42
3.1.5	Stationäre Behandlungsdauer beim Indexaufenthalt.....	46
3.1.6	Anzahl der stationären Aufenthalte im Pfalzkrankenhaus.....	51
3.1.7	Dauer der stationären Aufenthalte im Pfalzkrankenhaus (vor dem Erfassungszeitpunkt).....	54
3.1.8	Wiederaufnahmen.....	56
3.2	Quantifizierung der Medikation	58
3.2.1	Butyrophenone.....	60
3.2.2	Phenothiazine.....	72
3.2.3	Thioxanthe.....	84
3.2.4	Vergleich orale Typika (Summe aus oralen Butyrophenonen, Phenothiazinen und Thioxanthenen) und Depot-Neuroleptika.....	96
3.2.5	Atypika.....	105
3.2.6	Schwachpotente Neuroleptika.....	112
3.2.7	Benzodiazepine.....	115
3.2.8	Vergleich zwischen schwachpotenten Neuroleptika und Benzodiazepinen.....	121
3.2.9	Biperiden (Akineton).....	127
3.2.10	Entlassmedikation.....	129
3.2.11	Gesamtbetrachtung.....	132
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>137</b>
4.1	Methodisches Vorgehen	138
4.1.1	Ziehung der Stichprobe.....	138
4.1.2	Erfassung der Medikamente.....	141

<b>4.2</b>	<b>Diskussion der allgemeinen Ergebnisse</b>	<b>143</b>
4.2.1	Behandlungsdauer.....	143
4.2.2	Wiederaufnahmen .....	144
<b>4.3</b>	<b>Diskussion der Medikation</b>	<b>146</b>
4.3.1	Butyrophenone .....	147
4.3.2	Phenothiazine .....	148
4.3.3	Thioxanthene .....	150
4.3.4	Vergleich der oralen Typika mit den Depot-Neuroleptika.....	150
4.3.5	Atypika .....	152
4.3.6	Schwachpotente Neuroleptika .....	153
4.3.7	Benzodiazepine .....	154
4.3.8	Vergleich zwischen schwachpotenten Neuroleptika und Benzodiazepinen .....	155
4.3.9	Biperiden.....	156
4.3.10	Entlassmedikation.....	157
4.3.11	Gesamtbetrachtung .....	157
4.3.12	Neuroleptikaumsatz bis zum Jahr 2003.....	158
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>161</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>163</b>

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Die pharmakologische Behandlung Schizophrener

Im Jahre 1952 wird mit Chlorpromazin das erste Neuroleptikum in die Behandlung psychotischer Erkrankungen eingeführt. Dies ist der Beginn einer revolutionären Entwicklung der pharmakologischen Behandlung in der Psychiatrie. Erstmals können für einen Großteil der Patienten psychotische Symptome rasch vermindert oder vollständig unterdrückt werden, lange stationäre Aufenthalte sind deutlich abgekürzt, sind bei einem nicht geringen Teil sogar vermeidbar. Die soziale Bedeutung ist nicht allein in diesem Umstand begründet, deutlich mehr Patienten bleiben im Berufsleben, bleiben sozial integriert, leben ihr Leben mit der sozialen Kompetenz und dem sozialen Anspruch ihrer gesunden Umgebung (Buchkremer et al 1995).

Die über die Pflege, die pädagogische Vermittlung, die kommunikative und intellektuelle Beeinflussung hinausgehenden Interventionen zur Linderung oder Heilung psychotischer Erkrankungen beginnen allerdings bereits in der Mitte des 19. Jahrhunderts, also mit dem eigenständigen Fach Psychiatrie. Es sei an die bis weit über die Mitte des 20. Jahrhunderts hinausgehenden systematisch angewendeten Badekuren erinnert, die mit den unterschiedlichsten Tropfverfahren, Sturzwasser-verfahren und vielen anderen Variationen die therapeutischen Bemühungen und das hohe therapeutische Interesse dokumentieren. Die in Kraepelins Beitrag „100 Jahre Psychiatrie“ im Jahre 1918 veröffentlichten Methoden zeigen die Vielfalt der versuchten therapeutischen Maßnahmen, aber auch die Hilflosigkeit, zum Teil die erhebliche Übergriffigkeit gegenüber psychiatrischen Patienten.

Wenn auch mit Morphinumderivaten, ab 1904 mit Barbituraten und einigen älteren Schlafmitteln wie dem Chloralhydrat Sedierung und Schlafinduktion bereits zur Verfügung standen und den Alkohol aus der Krankenhausbehandlung verdrängten, war eine sichere und in nennenswertem Umfang hilfreiche Einflussnahme kaum gegeben. Die Anstalten wuchsen bis zum 1. Weltkrieg in einem oft kommentierten und auch beklagten Ausmaß an, da in den meisten Kliniken nach der Aufnahme eines Patienten kaum mehr über seine Entlassung nachgedacht wurde (Böcker 1985).

Die von Wagner von Jauregg 1917 entwickelte Inokulation von Pyrogenen wie bei den Malaria-Kuren brachte zwar die Auszeichnung mit dem Nobelpreis, dies aber sicherlich vor allem als Ausdruck der Hoffnung der wissenschaftlichen Welt, endlich eine somatische Behandlungsmethode des Irrsinns gefunden zu haben. Wesentliches Agens dieser therapeutischen Intervention war die im hohen Fieber nicht selten zu sehende Krampfbereitschaft, was dann zur Induktion von cerebralen Krämpfen durch andere Mittel, z.B. die Cardiazoltherapie von Meduna im Jahre 1934 (Meduna 1938) oder die gesteuerte Radikalsenkung des Blutzuckers mit Insulin führte (Bleuler 1943). Die zu nicht geringem Teil zu sehenden deutlichen Verbesserungen der psychopathologischen Zustände der Patienten ließen die Römer Bini und Cerletti 1937 die Elektrokrampftherapie entwickeln, die als einzige

eingreifende somatische Methode bis heute bei speziellen Indikationen, der febrilen Katatonie und der therapieresistenten schweren Depression noch angewendet wird.

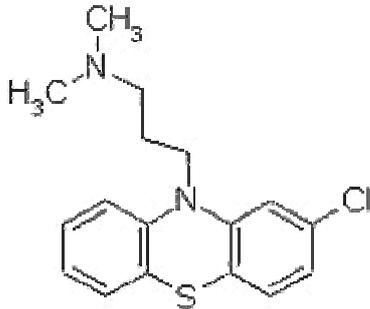
Der Beginn der antipsychotischen Medikation ist der klinischen Sorgfältigkeit und Aufmerksamkeit, natürlich vor allem auch der wissenschaftlich-pharmakologischen Kompetenz einiger französischer Ärzte zu verdanken. Am Hôpital St. Anne, eine der Pariser psychiatrischen Universitätseinrichtungen, wurden „lythische Cocktails“ in der Anästhesie benutzt. Laborit und Hugenard verwendeten Promethazin, ein Antihistaminikum, zur präoperativen Sedierung (1951). Diesen lythischen Cocktail verwendeten dann die Psychiater Delay und Deniker zur Sedierung manifomer Erregungszustände unterschiedlicher Genese (1952). Der aufmerksame klinische Blick zeigte ihnen, dass die Patienten nicht nur sediert, sondern weit weniger psychotisch waren. Die systematische Anwendung von Chlorpromazin war geboren und somit die erste wirkliche antipsychotische Medikation (siehe Linde 1988).

Für die Entstehung schizophrener Psychosen wird hauptsächlich eine Überaktivität des mesolimbischen dopaminergen Systems verantwortlich gemacht (Carlsson et al 1963). Die Wirkung der Neuroleptika beruht auf einer Blockade dieser Dopaminrezeptoren. Dadurch kommt es zu einer Verringerung der Wirksamkeit der Überträgersubstanz Dopamin. Es gibt zwei Untergruppen der Dopaminrezeptoren, die D-1 Rezeptoren (D1 und D5) und die D-2 Rezeptoren (D2, D3, D4). Die antipsychotische Wirkung eines Neuroleptikums ist eng mit der Fähigkeit verknüpft, D-2 artige Rezeptoren zu antagonisieren (Peroutka et al 1980). Auch das serotonerge System spielt bei der Entstehung schizophrener Störungen eine entscheidende Rolle. So wird postuliert, dass es durch den Wegfall der serotonergen Hemmung des präfrontalen Kortex auf subkortikale Strukturen zu einer gesteigerten dopaminergen Funktion kommt (Laruelle et al 1993). Die hohe Affinität der Neuroleptika zu den Neurotransmittern Serotonin (5-HT), Noradrenalin (Alpha-1), Histamin (H1) und Acetylcholin (ACh) erklärt die blutdrucksenkenden, vegetativen und sedierenden Nebenwirkungen.

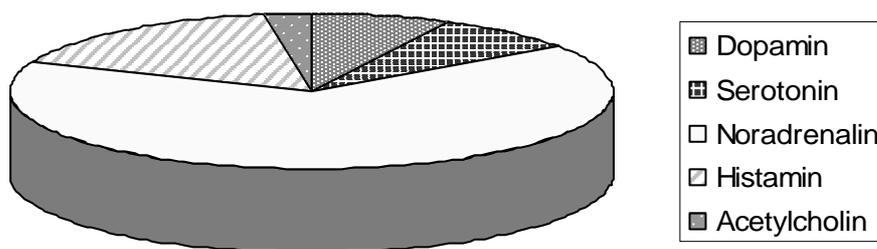
Bedingt durch die Verteilung der verschiedenen Rezeptortypen im ZNS kommt es zu gewünschten und unerwünschten Wirkungen der Neuroleptika. Während die Blockade der D-2 Rezeptoren im nigrostrialen System die extrapyramidalen Nebenwirkungen, wie das Parkinsonoid, Frühdyskinesien, wahrscheinlich auch Spätdyskinesien hervorruft, ist die Hyperprolaktinämie auf die Blockade im tubero-infundibulären System zurückzuführen. Die mesolimbisch-mesokortikalen Bahnen sind vermutlich der Hauptangriffspunkt für die antipsychotische Wirkung der Neuroleptika (s. Benkert und Hippus 1996). Die verschiedenen Ausprägungen der Rezeptoraffinitäten bedingen die unterschiedlichen Wirkprofile der Neuroleptika.

Die Rezeptorbindungsprofile der nachfolgenden Neuroleptika sind an die Veröffentlichung von Oehler et al (2004) angelehnt.

## Strukturformel von Chlorpromazin



## Rezeptorbindungsprofil von Chlorpromazin (vereinfachte Darstellung)



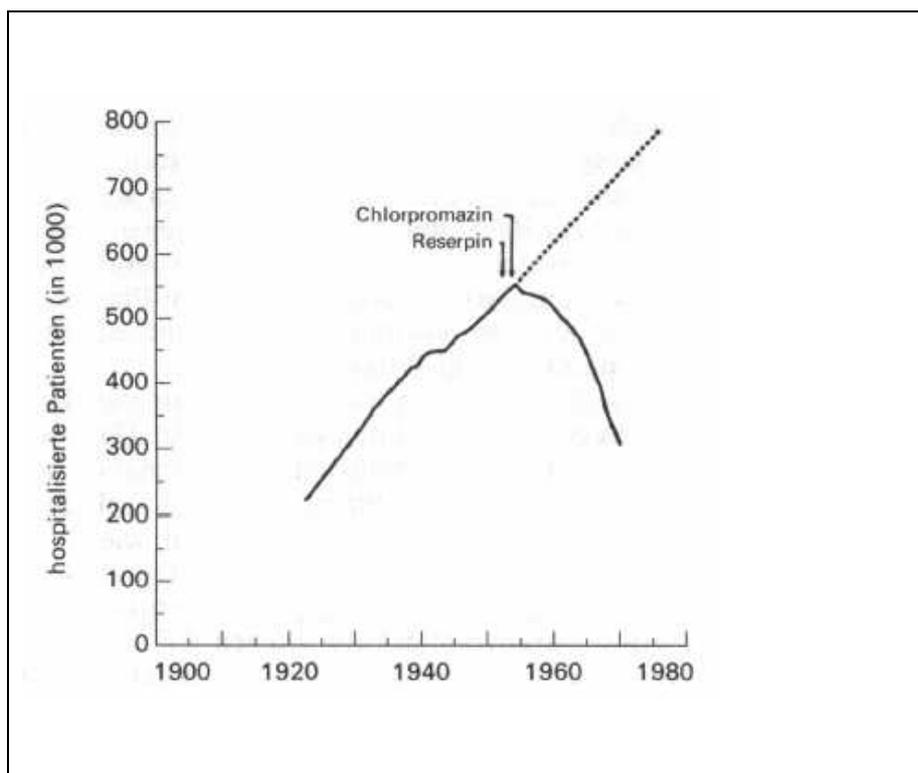
Bei Chlorpromazin findet man eine vergleichsweise geringe D-2 Rezeptorenblockade, jedoch eine ausgeprägte alpha-1-adrenerge Blockade (Hypotonie und orthostatische Dysregulation) und antihistaminerge Wirkung (Sedierung).

Die 50er und 60er Jahre des letzten Jahrhunderts zeigen, in welcher rasanten Geschwindigkeit die aus dieser Entdeckung hervorgegangene Gruppe der neuroleptischen Pharmaka in die Behandlung psychiatrischer Patienten aufgenommen wurde und wie schnell sie akzeptiert wurde. Etwas pointiert ausgedrückt ist die Entdeckung der Neuroleptika der Beginn der eigentlichen medizinischen Behandlung psychiatrischer Patienten, indem wie sonst in der Medizin durch Medikamente Zustandsänderungen bis hin zur Gesundung herbeigeführt werden können. Die Forderung der Gleichstellung psychiatrischer mit somatischen Patienten hat in dieser neuen Behandlungsform eine ihrer ganz entscheidenden Wurzeln.

In den darauf folgenden Jahren wurden 10 weitere Neuroleptika, die sich alle von der trizyklischen Phenothiazin-Struktur ableiteten, in den Markt eingeführt. Der Einsatz der Phenothiazine an den Kliniken führte zu einem dramatischen Wandel in der Psychiatrie.

Die Graphik (s. Kornhuber) zeigt einen kontinuierlichen und drastischen Anstieg der hospitalisierten Patienten für die vereinigten Staaten, dargestellt ab dem Jahr 1920. Der Höhepunkt wurde um 1955 erreicht. Zu diesem Zeitpunkt waren ca. 550000 Menschen allein in den USA stationär in einer psychiatrischen Klinik untergebracht. Mit Einführung der Medikamente Chlorpromazin und Reserpin kam es zu einer revolutionären Abnahme der Anzahl der stationär behandelten Patienten. Viele Patienten, die in der Psychiatrie bis zur Einführung der Neuroleptika oft monate- bis jahrelang verwahrt wurden, konnten wieder in ihre soziale Umgebung entlassen werden. Die Behandlungsdauer, die vor 50 Jahren durchschnittlich 3 Jahre betrug, konnte bis heute auf ca. 3 Monate reduziert werden (s. Schmidt 2004).

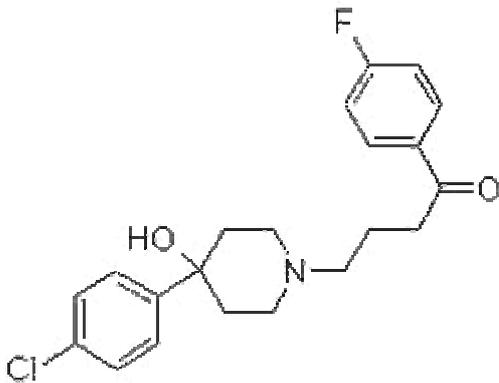
### Neuroleptika – Einfluss auf stationäre Patienten in der Psychiatrie



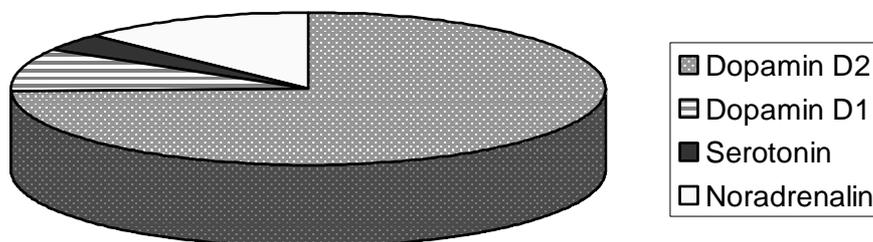
Quelle: Internet Vorlesung Psychiatrie, Universität Erlangen, Prof. J. Kornhuber

Im Jahr 1958 entdeckt Paul Janssen bei Forschungsarbeiten zur Verbesserung zentraler Analgetika die Substanz R1625, das spätere Haloperidol. Die Wirksamkeit dieser neuen Substanz wird schnell erkannt und von Divry et al (1958) beschrieben.

### Strukturformel von Haloperidol



### Rezeptorbindungsprofil von Haloperidol (vereinfachte Darstellung)



Anders als beim Chlorpromazin stehen beim Haloperidol die D-2 Rezeptorblockaden ganz im Vordergrund. Dies erklärt die gute antipsychotische Wirkung, aber auch die hohe Nebenwirkungsrate an extrapyramidalmotorischen Symptomen.

Schon ein Jahr später erfolgt die Markteinführung unter dem Namen Haldol. Dieses neue Neuroleptikum unterscheidet sich von den bisher zur Verfügung stehenden durch ein anderes pharmakologisches Wirkspektrum. Die antipsychotische Wirkung steht im Vordergrund und es gibt nur geringe sedative und vegetative Begleiteffekte. In grundlegenden Arbeiten von Snyder und Carlsson wurde die Wirkung der Neuroleptika schrittweise aufgedeckt (s. Bennett 1998). Die Beteiligung der Wege zentraler Transmittersubstanzen, vor allem des Noradrenalin und des Dopamins wurden erkannt, wobei sich für die Wirkungsweise der antipsychotischen Substanzen vor allem die Blockade der überempfindlichen oder durch Dopaminüberschuss

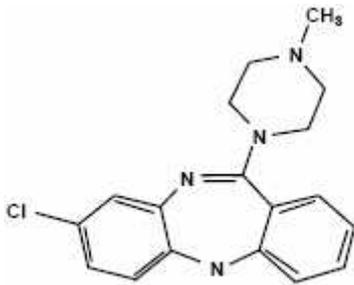
übererregten Dopaminrezeptoren herausstellte. Die zunächst durchaus als in der antipsychotischen Wirkung notwendig, zumindest aber als zur antipsychotischen Wirkung zugehörig angesehene Blockade der aus der Substantia nigra in das Striatum ziehenden dopaminergen Bahnen, erklärte die Nebenwirkungen der Antipsychotika, die „Neuroleptie“, die neben der eindeutigen und meist auch raschen Reduktion positiver psychotischer Symptome wie Wahn, Halluzinationen, Ich-Störungen (Plussymptome nach Haase, 1966) auch die parkinsonistische Beeinträchtigung der Motorik beinhaltet.

Die extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen (Frühdyskinesien, Parkinsonoid, Akathisie), die unter der Gabe von Haloperidol auftreten, wurden als mögliches Korrelat für die antipsychotische Wirkung gesehen. So definiert Haase in den 60er Jahren die „neuroleptische Schwelle“ und erstellt anhand dieser Bezugsgröße ein Klassifizierungssystem, in dem er die Neuroleptika in schwach- und starkpotent einteilt. Dabei wurde die neuroleptische Potenz, das heißt der neuroleptische Wirkungsgrad in Beziehung zur Dosierung (Benkert, Hippus 1996), von Chlorpromazin als ältestem Neuroleptikum gleich 1 gesetzt. Neuroleptika wurden als schwach potent bezeichnet, wenn ihre neuroleptische Potenz kleiner als 1 war und somit eine höhere Dosis (in mg) zum Erreichen der neuroleptischen Schwelle als beim Chlorpromazin erforderlich war. Diejenigen, bei denen eine zunehmend geringere mg-Dosis zum Erreichen der neuroleptischen Schwelle erforderlich war und deren neuroleptische Potenz damit deutlich über 1 lag (z.B. Perazin 2, Haloperidol 20-50, Bromperidol 100), wurden entsprechend als mittelstark, stark beziehungsweise sehr stark bezeichnet (Haase 1966). Von Haase wurde auch der Begriff „neuroleptische therapeutische Breite“ eingeführt. Damit war der therapeutische Wirkungsbereich gemeint, der zwischen der minimalen Beeinträchtigung der Feinmotorik und dem Auslösen grobmotorischer parkinsonistischer Symptome die Weite der extrapyramidalmotorischen Beeinträchtigungen wiedergibt. Die Auslösung feinmotorischer, extrapyramidalen Symptome wurde im so genannten „Handschriftentest“ festgestellt. Dieser wurde als wichtiger Indikator angesehen, um die Mindestdosis von Neuroleptika zu bestimmen (Haase 1986). Haase hat als einer der ersten die Wirksamkeit unterschiedlicher neuroleptischer Medikationen zu vergleichen versucht, wozu er den Handschriftentest heranzog. Ausdrücke wie „niederpotente“ oder „hochpotente“ Neuroleptika gehen originär auf diese Haaseschen Untersuchungen zurück und haben sich im deutschen und auch internationalen Sprachgebrauch zumindest bei den typischen Neuroleptika für einen langen Zeitraum einen sicheren Platz erobert.

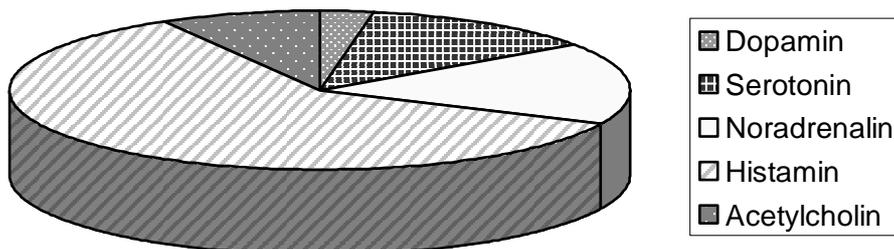
Die Entwicklung der Neuroleptika erfolgte in der westlichen Welt sehr rasch. Wirtschaftliche Konkurrenz unter den Pharma-Herstellern, der Wunsch nach der Platzierung einer eigenen wirksamen Substanz stimulierte die Neuentwicklungen. Dass pharmakologische Neuentwicklungen und Markteinführungen zum Teil auch ohne die nach heutigen Standards zu fordernden Absicherungen erfolgten, ist Faktum. Dass heute weitaus höhere Standards der Überprüfung der Verkehrsfähigkeit von Arzneimitteln gelten, ist mit dem eigentlich sehr wirksamen Hypnotikum Thalidomid verbunden, das die Conterganaffäre auslöste. Die Geschichte der Neuroleptika und der Antidepressiva, die zu Beginn über die tri- und tetrazyklischen Grundstrukturen einen gemeinsamen Weg beschreiten, ist von so eklatanten Fehlentwicklungen und Unglücken frei geblieben, obwohl auch in diesen Substanzgruppen Zurücknahmen vom Markt wegen gehäufte unerwünschter Arzneimittelwirkungen erfolgen mussten.

Das erste „Atypikum“, dies die heutige Sammelbezeichnung für „nicht typische“ Neuroleptika, war Clozapin.

### Strukturformel von Clozapin:



### Rezeptorbindungsprofil von Clozapin (vereinfachte Darstellung)



Clozapin hat nur eine geringe Affinität zu D-2 Rezeptoren und bewirkt eine deutliche Serotonin-, Noradrenalin-, Histamin- und Acetylcholinrezeptorblockade.

1961 wurde es jedoch nicht als Neuroleptikum vorgestellt, sondern als „stark motorisch dämpfende Substanz mit hervorstechenden Eigenschaften in einigen klassischen Analgesietests“ (Bericht von Lauener an seinen Vorgesetzten Eichenberger, s. Fischer-Cornelsson, Stille 1988). Man entschloss sich, diese neue Substanz als Analgetikum, aber aufgrund der Nähe zum Chlorpromazin (trizyklische Struktur, starke motorische Hemmung) auch in der Psychiatrie zu testen. In tierexperimentellen Studien zeigte die neue Substanz ein „unvollständiges Wirkprofil“, da sie keine kataleptogene Wirkung aufwies, sondern vielmehr eine starke muskuläre Hypotonie zu beobachten war. Schließlich beschrieben 1966 Gross und Langner die Substanz als echten therapeutischen Fortschritt in der Behandlung schizophrener Patienten.

1971 erklärten Hippus und Stille auf dem 5. Weltkongress für Psychiatrie, dass es Zweifel daran gäbe, dass extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen in Form der Katalepsie unumgänglich zu den Wirkungen der Antipsychotika dazugehörten. 1972

schließlich wird Clozapin in den Handel gebracht. Im Jahre 1975 kam es in Finnland während einer Grippewelle gehäuft zu schweren Blutbildstörungen unter Clozapin. Acht Menschen starben an Agranulozytosen, so dass Clozapin in einigen Ländern vom Markt genommen wurde und in anderen strikte Anweisungen für Vorsichtsmaßnahmen an Ärzte und Krankenhäuser erteilt wurden. Auf Drängen der Ärzte wurden die Restriktionen 1979 gelockert und erst 1985 gelingt Clozapin mit der Bestätigung der früheren, außergewöhnlichen klinischen Ergebnisse durch amerikanische Arbeitsgruppen (Kane et al 1988) der weltweite Durchbruch.

1987 trat Hans-Joachim Haase in den Ruhestand, der das Pfalzkrankenhaus 14 Jahre geleitet hatte. Seiner wissenschaftlichen Überzeugung gemäß hatte er den Handschriftentest umfassend in die Therapie eingeführt. Bis 1986 waren in seinem Haus ca. 43.000 Tests zur Therapiekontrolle von Patienten mit neuroleptischer Medikation ausgeführt worden. Der Wechsel der ärztlichen Direktion zu Reinhard Steinberg führte innerhalb von eineinhalb Jahren zu einem kontinuierlichen Abbau und zum Sistieren der Testungen. Die Anwendung des Handschriftentestes (Haase 1986) war den behandelnden Ärzten zwar freigestellt worden, die Argumentationen gegen die enge und vermeintlich zwingende Verknüpfung zwischen der im Schreibtest bestimmten „neuroleptischen Schwelle“ und der Wirksamkeit auf die psychopathologische Symptomatik war durch die Diskussion um Clozapin und die Kenntnis der klinischen Studien mit weiteren Atypika bzw. deren schrittweise Einführung ein widersprechendes Argument und letztendlich ein Selbstregulator. Eine geplante kontrollierte Studie zum Vergleich der Behandlungskriterien mit beziehungsweise ohne Handschrifttest kam durch die mit dem Wechsel in der ärztlichen Direktion verbundenen Spannungen in der Ärzteschaft nicht in einem aussagefähigen Ausmaß zustande. Die Medikationen erfolgten nun nach den in Deutschland allgemein üblichen Kriterien der nebenwirkungsgeleiteten Behandlung psychopathologischer Syndrome.

Angestoßen durch das Atypikum Clozapin kam es in der Weiterentwicklung der Neuroleptika zu internationalen Forschungsarbeiten, die das Ziel verfolgten, nebenwirkungsärmere Neuroleptika zu finden. Es wurden wichtige Erkenntnisse bezüglich der regionspezifischen Verteilung der Rezeptoren im Gehirn sowie deren Funktionen erworben. Dabei wurde immer deutlicher, dass für die antipsychotische Wirkung vor allem frontale Dopaminrezeptoren, deren Ursprungskerne im mesolimbischen System rostral der nigrostriären Bahnen liegen, verantwortlich, zumindest an dieser Wirkung beteiligt sind. Nach heutiger Kenntnis dürften nicht nur die dopaminergen Transmitterwege, sondern vor allem auch serotonerge Übertragungswege in die Ausbildung psychotischer Symptome involviert sein. Möglicherweise ist allerdings das dopaminerge System nur eine Relaisstation in der Steuerung von glutamatergen und gabaergen Bahnen, die ebenfalls bei psychotischen Zuständen verändert zu sein scheinen (Kornhuber et al 1984, Carlsson et al 2001, Wassef et al 2003).

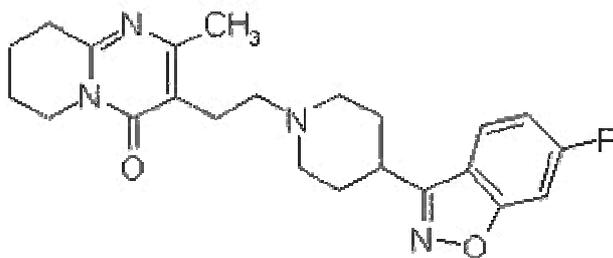
**Tabelle 1: Neuroleptika der 2. Generation (Atypika)**

<b>Präparat</b>	<b>INN</b>	<b>Jahr</b>
Nipolept	Zotepin	1990
Remoxiprid*	Roxiam	1993
Risperdal	Risperidon	1994
Zyprexa	Olanzapin	1996
Serdolect*	Sertindol	1997
Solian	Amisulprid	1998
Seroquel	Quetiapin	2000
Zeldox	Ziprasidon	2002
Risperdal-consta	Risperidon-depot	2002
Abilify	Aripiprazol	2004

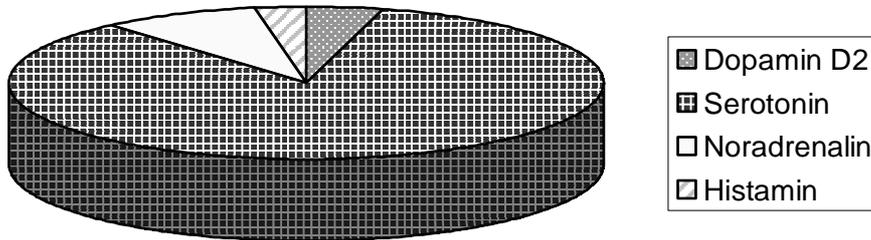
\* Wegen Nebenwirkungen vom Markt genommen

Die Darstellungen der Strukturformel und des Wirkprofils von Risperidon und Olanzapin stehen stellvertretend für die Neuroleptika der zweiten Generation. Wie auch schon beim Clozapin erkennt man im Vergleich zum Haloperidol einen deutlichen Rückgang der D2 Rezeptoraffinität, dafür werden andere Rezeptoren an zentralen Synapsen angesprochen. Durch die Erkenntnisse der Rezeptoren im Gehirn und deren Funktionen sind auch die Nebenwirkungen der Neuroleptika besser verständlich geworden.

#### **Strukturformel von Risperidon:**

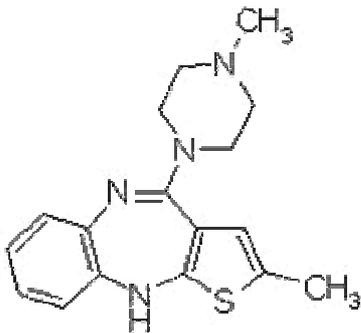


### Rezeptorbindungsprofi von Risperidon (vereinfachte Darstellung)

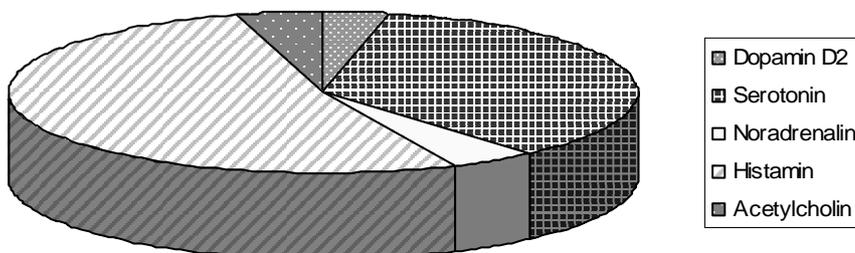


Risperidon besitzt eine hohe Serotoninaffinität sowie eine geringer ausgeprägte Affinität zu D-2, Histamin und Noradrenalin. Acetylcholinrezeptoren werden nicht beeinflusst.

### Strukturformel von Olanzapin:



### Rezeptorbindungsprofil von Olanzapin (vereinfachte Darstellung)



Olanzapin ist ebenso wie Risperidon ein potenter Serotoninantagonist, besitzt jedoch auch eine große histaminerge und anticholinerge Rezeptoraffinität.

Im Vergleich sind die Typika den Atypika aufgrund ihrer Nebenwirkungen, aber auch im Hinblick auf ihr Wirkprofil unterlegen. Eine gravierende Nebenwirkung der Typika sind die extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen, die sich zum einen in Früh-dyskinesien mit einer Häufigkeit von 27-44% (Brannen et al 1981, Rüter 1986) und in einer Parkinsonsymptomatik, aber auch in Spätdyskinesien äußern. Die Häufigkeit der Parkinsonsymptomatik wird in der Literatur zwischen 44 und 52% angegeben (Brannen et al 1981, Moleman et al 1986). Das Auftreten von Spätdyskinesien nach einer Langzeitbehandlung mit Neuroleptika wird von Kane und Smith (1982) auf 15% geschätzt. Im Zusammenhang mit den extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen muss die Substanz Biperiden angesprochen werden. Die Haupteigenschaft der Typika wird auf die Beeinflussung des Dopaminstoffwechsels zurückgeführt, indem die Dopaminrezeptoren blockiert werden. Biperiden ist ein Anticholinergikum und gleicht nach heutiger Auffassung die gestörte Balance zwischen den dopaminergen und den cholinergen Aktivitäten aus.

Aber auch die affektiven Nebenwirkungen der Typika in Form der dysphorischen Verstimmung sind für die Patienten zusätzliche Belastungen, die zu Complianceproblemen führen. Das Wirkprofil der Atypika ist hinsichtlich der besseren Wirkung sowohl auf kognitive Defizite als auch auf die Negativsymptomatik überlegen. Daraus ergibt sich eine bessere Verträglichkeit für die Atypika und somit eine bessere Compliance und damit möglicherweise generell auch eine geringere Rehospitalisierungsrate. Das Rezidivrisiko nach einem Jahr liegt unter Haloperidol (11,7+5mg) bei 60%. Im Vergleich dazu liegt es unter Risperidol (4,9+1,9) bei 34% (Csernansky 2002).

Trotz dieser Erkenntnisse ist der Anteil der Antipsychotika der 2. Generation an den Neuroleptikaverordnungen in Deutschland im Vergleich mit vielen Ländern der westlichen Welt weit geringer. So liegt der Anteil dieser Neuroleptikagruppe laut Berliner Empfehlungen in Deutschland bei knapp 10%, wohingegen der Anteil in Spanien und Italien bei 20 beziehungsweise 40% liegt, in den USA sogar bei 60%. Eine Erklärung für die deutliche Zurückhaltung der Verordnungen von Atypika in Deutschland könnte der vergleichsweise hohe Preis der noch geschützten Atypika und die finanzielle Restriktion der niedergelassenen Ärzte sein. Die derzeitige budgetäre Reglementierung verhindert die breite Anwendung, zum Teil auch die Akzeptanz der Neuentwicklungen in der niedergelassenen Ärzteschaft. Die Folge davon sind kollegiale Ringüberweisungen und vermutlich erhöhte Drehtüreffekte in den Krankenhäusern (Clade 2003).

Einen weiteren wichtigen Baustein in der akuten Behandlung schizophrener Patienten stellen die Benzodiazepine dar. Die Entdeckung der Benzodiazepine in den 60er Jahren geht auf den Chemiker Leo Sternbach zurück (Sternbach 1979). Sie wirken sedierend, anxiolytisch, antikonvulsiv und myotonolytisch. Vor allem die ersten beiden Eigenschaften der Benzodiazepine sind erwünschte Effekte in der Therapie der Schizophrenien. Ihre Wirkweise beruht auf einer Verstärkung der hemmenden Wirkung des Neurotransmitters GABA (Gamma-Aminobuttersäure). Der gewichtigste Vertreter aus dieser Gruppe ist das Diazepam. Diazepam gehört zu den lang wirksamen Benzodiazepinen und hat eine Halbwertszeit von 24-48 h.

Eine Fokussierung der vorliegenden Arbeit auf die medikamentöse Therapie lässt die beiden anderen wichtigen Teile der Behandlung, die sozialpsychiatrischen und psychotherapeutischen Interventionen weitgehend außer Acht. Eine stationäre Behandlung ist in einem Gesamtbehandlungskonzept natürlich nur ein Baustein unter vielen. Dennoch rechtfertigt die entscheidende Bedeutung der psychopharmakologischen Behandlung eine Fokussierung auf die Medikamentenfrage, wenn auch nicht alle Aspekte dieser Behandlung in der Handlungskompetenz der stationär tätigen Psychiater liegen. Die aus wirtschaftlichen Gründen nach stationärer Entlassung nicht selten erfolgte rasche Umstellung der Medikationen, die Frage der Compliance und der nicht immer förderlichen Einflussnahme von Dritten sind neben dem individuellen und eigengesetzlichen Verlauf der Erkrankungen Faktoren, die Behandlungserfolg und Wiederaufnahmeraten sehr stark beeinflussen. Allerdings können diese in einem Setting der post-hoc-Auswertung nicht so aussagefähig überprüft werden, ohne dass erhebliche Interventionen, die sehr schnell an die Datenschutzproblematik rühren, vorgenommen würden und damit die Untersuchung kaum bewältigbare Formen annähme.

Die Medikationen zur Schizophreniebehandlung wurden in allen psychiatrischen Institutionen, ob universitär oder ausschließlich in der Versorgung tätig, sofort aufgegriffen und umgesetzt. Die Entwicklung und die Einführung der Pharmaka wurden gemäß wissenschaftlichem Standard und gemäß den Auflagen der Zulassungsbehörden in Studien abgesichert. Was über diese Studien hinaus allerdings oft fehlt, sind Untersuchungen über die Langzeitwirkungen und vor allem Untersuchungen über die wirklichen Behandlungen am Patienten, ohne die Vorgaben von Studiendesigns.

**Die vorliegende Arbeit** zeigt an vier repräsentativen Stichproben aus den Jahren 1985, 1989, 1993 und 1997 die Behandlung von schizophrenen Patienten im psychiatrischen Versorgungsbereich eines Bezirkskrankenhauses bzw. Landeskrankenhauses. Die Strukturen der Versorgungsmedizin, die Kompetenz der Behandelnden, die Zusammensetzung der Stichproben und die Therapien selbst dürften für die psychiatrische Versorgung typisch sein, zumal auch mögliche Selektionskriterien der universitären Einrichtungen hinsichtlich der Forschung und der Lehre nicht ins Gewicht fallen.

Die Dokumentation der Behandlungsschritte in den Krankenakten lässt Behandlungswege recht genau nachvollziehen, die sich ansonsten in den Dokumenten der Kommunikation, den Arztbriefen, Behörden- oder Krankenkassenanfragen weder in genauer, geschweige denn in verdichteter Form wieder finden. Insofern ist eine Darstellung von Behandlungsverläufen unter angemessener und aussagefähiger Verdichtung der Grunddaten ein geeigneter Zugang, Wechsel in den Behandlungsgewohnheiten bzw. die Geschwindigkeit von Neueinführungen oder auch „Moden“ in der Behandlung aufzudecken und zu analysieren. Gleichzeitig bildet sich in solchen Verläufen auch die Geschichte der Psychopharmakologie innerhalb der Entwicklung der Psychiatrie so ab, wie sie zumindest von einem Teil der noch aktiv Tätigen in der Psychiatrie gestaltet wurde und kann zur Reflexion und Modifikation des eigenen Tun anregen.

Es war die Intention der vorliegenden Arbeit, mit Hilfe der vier Stichproben Medikationsgewohnheiten der Ärzteschaft des Pfalzkrankenhauses, auch mit den vermeintlich griffigen Termini „Aufdosieren“, „Einstellung“ und anderen Begriffen verbundene Schemata zu überprüfen und eventuell Änderungen der Medikationsgewohnheiten aufzudecken. Dass die Bestrebungen der Haaseschen Handschriftenmethode, Medikationen auf das Notwendige zu beschränken bzw. Hochdosismedikationen (s. Hillard 1998) zu bekämpfen, wesentliche Intention von Haases Einflussnahme gewesen sind, steht außer Zweifel und wird von nicht wenigen als hoher und bleibender Verdienst in der Entwicklung der Psychopharmakologie angesehen.

Die Stichproben wurden für die Jahre 1985, 1989, 1993 und 1997 gewählt. Die dann anschließende Weiterentwicklung der Medikationen bis heute wurde anhand anderer und einfacherer Untersuchungsmittel verfolgt, eine vergleichbare Auswertung der Krankenakten für eine rezentere Stichprobe wurde nicht gewählt. Hauptgrund ist, dass der Wechsel von ICD 9 zu ICD 10 im Jahre 1998 vollzogen war, somit Unschärfen in der Diagnostik und der Abgrenzbarkeit bzw. der Vergleichbarkeit mit den vorherigen Stichproben zu erwarten wären. Des Weiteren war es die Absicht, die Medikationsgewohnheiten in einem großen psychiatrischen Versorgungskrankenhaus unter einem ärztlichen Führungswechsel zu beobachten.

## 1.2 Der Wandel der pharmakologischen Behandlung Schizophrener zwischen den Jahren 1985 und 1997 an einem Versorgungs Krankenhaus

Inwieweit Weiterentwicklungen der Neuroleptika konkret in den Verordnungsalltag eines psychiatrischen Versorgungs Krankenhauses aufgenommen werden, soll anhand von 4 Stichproben mit je 40 Patienten überprüft werden. Die Frage dazu lautet: "Hat sich ein medikamentöser Wandel in der Therapie schizophrener Patienten vollzogen?" Um der Frage nachzugehen, wurden Stichproben der Jahre 1985, 1989, 1993 und 1997 untersucht.

Die der Studie zugrunde liegenden Arbeitshypothesen lauten:

- 1.) Im Jahre 1997 ist die Behandlung der Schizophrenie mit den heute zur Verfügung stehenden Medikamenten erfolgreicher als 1985.
- 2.) In der Behandlung der schizophrenen Psychosen kommt man heute mit weniger Neuroleptika aus.
- 3.) Das Vorgehen der Dosissteigerung zum Erreichen der Erhaltungsdosis hat sich verändert.
- 4.) Die Häufigkeit von Nebenwirkungen unter der Anwendung von Neuroleptika ist während des Studienzeitraumes zurückgegangen.

Zur Überprüfung der ersten Hypothese stellte sich die Frage, anhand welcher Kriterien ein stationärer Behandlungserfolg gemessen werden kann. Es wurde die Verweildauer in der Klinik und die Quote der Wiederaufnahmen herangezogen mit dem Gedanken, dass sich der Erfolg einer stationären Aufnahme objektiv am besten durch die benötigte Therapiedauer messen lässt. Um verfälschte Ergebnisse zu vermeiden, indem die Patienten zwar schneller entlassen werden, jedoch schneller wieder aufgenommen werden, wurden auch die Wiederaufnahmeraten dokumentiert. Der Zeitrahmen, der als Wiederaufnahme gezählt wurde, umfasst ein Jahr. Es ist dabei zu beachten, dass die Rezidivrate Kriterien unterliegt, die nicht allein von der Klinik zu beeinflussen sind. Die durchaus auch denkbaren anderen beeinflussenden Faktoren (verbesserte ambulante Nachsorge, Ausbau der Tageskliniken, Ergo- und Arbeitstherapie) sind schwer messbar und ihr Gewicht in der Beantwortung der oben gestellten Frage schwer einzuschätzen. Dennoch wird versucht, im Vergleich mit der insgesamt zwar eher spärlichen Literatur zu diesem Punkt eine Interpretation aus den vorhandenen Daten zu ziehen.

Um der zweite Hypothese nachgehen zu können war es notwendig, die verschiedenen Medikamente vergleichen zu können. Deshalb wurden alle verwendeten Medikamente in **Defined Daily Doses (DDD)** umgerechnet, der durchschnittlichen Erhaltungsdosis eines Medikamentes. Damit war es möglich, die vier Jahrganggruppen, die untersucht werden sollten, in Bezug auf die medikamentöse Therapie zu vergleichen, auch wenn im Laufe der Zeit neue Medikamente hinzukamen und die einzelnen Medikamente verschiedenen Stoffklassen angehörten.

Die Darstellung des Dosierungsverhaltens der behandelnden Ärzte machte die Erstellung eines Zeitschemas erforderlich. Damit konnte zu festgelegten Messzeitpunkten die Dosierungen der einzelnen Medikamente der vier Stichproben quantitativ miteinander verglichen werden und anhand des Kurvenverlaufs das Dosierungsverhalten abgeleitet werden.

Die vierte Arbeitshypothese geht dem Nachweis von Nebenwirkungen unter der Therapie mit Neuroleptika nach. Dazu findet eine Unterteilung der Neuroleptika in zwei große Gruppen statt. Die Typika und die Atypika, die Antipsychotika der 2. Generation. Die Idee ist es, nachzuweisen, dass mit zunehmendem Einsatz der Atypika die Nebenwirkungsrate der Frühdyskinesien unter Neuroleptikatherapie zurückgegangen ist. Da die Frühdyskinesien vor allem unter der Behandlung mit Typika auftreten und das Medikament Biperiden (ein Anticholinergikum) in der Behandlung von Frühdyskinesien das Mittel der Wahl ist, lässt sich über die quantitative Erfassung der Anwendungen von Biperiden eine Aussage über die Häufigkeit von Frühdyskinesien machen.

Die Entscheidung, Nebenwirkungen über die Verordnung eines Medikamentes, welches als Therapeutikum dieser Nebenwirkungen eingesetzt wird, nachzuweisen und nicht die Nebenwirkungen selbst auszuwerten, fiel aus einem praktischen Grund. Die Dokumentation in der Krankenakten in Bezug auf die medikamentöse Therapie weist keine Lücken auf, während die deskriptive Dokumentation der Nebenwirkungen vor allem zu Beginn der Studie nicht sicher ist. Da es in der Psychiatrie keine andere Indikation für Biperiden gibt als die Behandlung von Frühdyskinesien, ist der Umkehrschluss: weniger Biperiden, weniger Nebenwirkungen zulässig.

# 2 METHODIK

## 2.1 Auswahl der Patienten

Alle in die Studie aufgenommenen Patienten sind an einer Schizophrenie erkrankt. Der Untersuchungszeitraum umfasst die Zeitspanne von Januar 1985 bis einschließlich Dezember 1998. Es wurden insgesamt 160 Patientenakten (80 Patienten, 80 Patientinnen) ausgewertet, die wiederum in jeweils 4 Untergruppen zu je 40 Patienten (20 Männer und 20 Frauen) eingeteilt wurden. Die einzelnen untersuchten Zeiträume, umfassen die Jahre 1985, 1989, 1993 und 1997. Der Beginn im Jahre 1985 wurde gewählt, da zu diesem Zeitpunkt im normalen stationären Alltag die meisten Patienten noch mit den typischen Neuroleptika behandelt wurden und die Behandlung mit den so genannten atypischen Neuroleptika noch ganz am Anfang stand, obwohl das erste atypische Neuroleptikum Clozapin schon seit 1974 verfügbar war (s. Linde 1988).

Die Patienten wurden anhand des Anfangsbuchstabens ihres Nachnamens ausgewählt. Für jede der vier Gruppen wurden verschiedene Anfangsbuchstaben bestimmt. Die Auswahl der Patienten fand fortlaufend alphabetisch statt, um zu gewährleisten, dass jeder Patient auch bei mehreren Aufenthalten in der Klinik nur einmal in die Studie geht.

Gruppe I (1985): A-D bei Männern  
A-D bei Frauen  
Gruppe II (1989): E-H bei Männern  
E-H bei Frauen  
Gruppe III (1993): I-M bei Männern  
I-M bei Frauen  
Gruppe IV (1997): N-R bei Männern  
N-S bei Frauen

Die weiteren Ein- und Ausschlusskriterien werden in den nachfolgenden Punkten aufgeführt.

## 2.1.1 Einschlusskriterien

### 1.) Diagnose der Patienten:

Die Diagnosen der Patienten der einzelnen Stichproben werden nach ICD-9 (International Classification of Diseases) klassifiziert. Es bestehen folgende Untereinheiten der Diagnose Nummer 295:

#### **295 : schizophrene Psychosen**

- 295.0: Schizophrenia simplex
- 295.1: hebephrene Form
- 295.2: katatone Form
- 295.3: paranoide Form
- 295.4: akute schizophrene Episode
- 295.5: latente Schizophrenie
- 295.6: schizophrene Rest- und Defektzustände

Die Entscheidung fiel auf das ICD-9 System und nicht das aktuelle ICD-10 System, da dieses im Pfalzkrankenhaus, wie im übrigen Deutschland erst nach 1997 verpflichtend eingeführt wurde und somit die Diagnosenverschlüsselung in allen untersuchten Jahrgängen nach dem ICD-9 System erfolgt war.

### 2.) Alter der Patienten

Die untersuchten Patienten mussten ein Mindestalter von 20 Jahren haben und durften ein Höchstalter von 55 Jahren nicht überschreiten. Eine Altersbegrenzung nach unten wurde vorgenommen, um eine mögliche Überlappung mit Konzepten und Interventionen der Kinder- und Jugendpsychiatrie zu minimieren. Eine Altersbegrenzung nach oben wurde wegen der zunehmenden Komorbidität des Alters vorgenommen.

### 3.) Krankenhausaufenthaltsdauer

Es wurde eine Krankenhausmindestaufenthaltsdauer von 14 Tagen festgesetzt, da dies in der Regel der Minimalzeit einer geplanten und durchgehaltenen Therapie einer Psychose entspricht.

Die maximale Behandlungsdauer wurde auf ein Jahr (= 365 Tage) beschränkt, um die Auswertung nicht durch chronisch Kranke im Pflegebereich zu verfälschen, die zu Beginn der Studie ca. ein Drittel der Krankenhausbettenkapazität belegten. In den Jahren 1985 und 1989 gab es in der Erfassung der Patienten noch keine Trennung zwischen dem Heim- beziehungsweise Pflegebereich und dem Klinikbereich, so dass es zu einer Schiefe der Daten gekommen wäre, wenn in den ersten beiden Jahrgangsgruppen schizophrene Patienten aus dem Heimbereich mit sehr langen Verweildauern überproportional in die Untersuchung eingegangen wären.

## 2.1.2 Ausschlusskriterien

Um möglichst homogene Gruppen zu erhalten, wurden Ausschlusskriterien definiert. Bei allen Patienten sollte die schizophrene Psychose ganz im Vordergrund stehen und die Therapie weitgehend ungehindert durchgeführt werden.

Ausschlusskriterien waren:

- a.) Schwerwiegende internistische Erkrankungen, da durch die internistische Vor- oder Begleiterkrankung die Psychopharmakotherapie in ihrer Art und Menge beeinflusst ist (z.B. Herzinsuffizienz, chronisch obstruktive Emphysembronchitis, Diabetes mellitus Typ II mit Einstellungsproblemen)
- b.) Drogenabhängigkeit, Alkoholabhängigkeit (Wechselseitige Beeinflussung der Erkrankungen)
- c.) HIV- Erkrankung (Multimorbidität)
- d.) Minderbegabung, da eine Änderung bzw. Besserung der Symptomatik schwer zu beurteilen ist
- e.) Gravidität (keine freie Medikamentenwahl wegen Teratogenität)
- f.) Schwere interkurrente Erkrankungen (z.B. Pneumonie, tiefe Beinvenenthrombose), da dadurch die Behandlungsdauer verlängert wird
- g.) Das Auftreten eines malignen neuroleptischen Syndroms während der stationären Aufnahme
- h.) Modifikationen oder Absetzen der Clozapin-Therapie wegen Blutbildveränderungen
- i.) Vorzeitiger Abbruch der Therapie durch Entlassung gegen ärztlichen Rat
- j.) Vorzeitiger Abbruch der Therapie durch unabgesprochenes Verlassen des Krankenhauses
- k.) Verweigerung der medikamentösen Therapie
- l.) Keine ausreichenden Deutschkenntnisse
- m.) Krankenblatt unvollständig

Bei der kontinuierlich gezogenen Stichprobe wurde folgende Anzahl an Patienten ausgeschlossen:

**Tabelle 2: Ausschlusskriterien in der Gruppe I (1985)**

<b>Indikation</b>	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>
Polytoxikomanie	2	0
Alkoholabhängigkeit	4	3
Oligophrenie	1	6
Drogenabhängigkeit	1	1
Vorzeitiger Therapieabbruch durch Verlassen des Krankenhauses	0	2
Entlassung gegen ärztlichen Rat	0	1
Internistische Begleiterkrankung	0	1
<b>Gesamt 22 Patienten</b>	<b>8</b>	<b>14</b>

**Tabelle 3: Ausschlusskriterien in der Gruppe II (1989)**

<b>Indikation</b>	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>
Polytoxikomanie	1	0
Alkoholabhängigkeit	3	0
Oligophrenie	3	2
Drogenabhängigkeit	1	0
Vorzeitiger Therapieabbruch durch Verlassen des Krankenhauses	3	0
Internistische Begleiterkrankung	1	0
Verweigerung der medikamentösen Therapie	1	0
Gravidität	0	1
Krankenblatt unvollständig	0	1
<b>Gesamt 17 Patienten</b>	<b>13</b>	<b>4</b>

**Tabelle 4: Ausschlusskriterien in der Gruppe III (1993)**

<b>Indikation</b>	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>
Polytoxikomanie	3	2
Alkoholabhängigkeit	2	3
Oligophrenie	1	0
Drogenabusus	4	2
Entlassung gegen ärztlichen Rat	4	6
Internistische Begleiterkrankung	1	0
Verweigerung der medikamentösen Therapie	1	0
Keine Deutschkenntnisse	2	0
Krankenblatt unvollständig	1	0
<b>Gesamt 32 Patienten</b>	<b>19</b>	<b>13</b>

**Tabelle 5: Ausschlusskriterien in der Gruppe IV (1997)**

<b>Indikation</b>	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>
Alkoholabhängigkeit	4	0
Oligophrenie	1	1
Entlassung gegen ärztlichen Rat	2	3
Internistische Begleiterkrankung	2	0
<b>Gesamt 13 Patienten</b>	<b>9</b>	<b>4</b>

Bedingt durch die Polymorbidität der Patienten sind Mehrfachnennungen möglich

In der ersten Gruppe war die Durchsicht von 62 Krankenakten notwendig, um die Stichprobengröße zu erreichen. In der Gruppe von 1989 waren dazu 57 Patientenakten notwendig, in der dritten Gruppe lag die Anzahl bei 72 Patientenakten und in der letzten Jahrgangsguppe mussten 53 Patientenakten für die gewünschte Stichprobengröße eingesehen werden.

**Tabelle 6: Anzahl der Ausschlüsse der Gesamtstichprobe, getrennt nach Geschlecht und Diagnose**

<b>Ausschlussgrund aus der Studie</b>	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>	<b>Anzahl gesamt</b>
Alkoholabhängigkeit	13	6	19
Entlassung gegen ärztlichen Rat	6	10	16
Geistige Behinderung	6	9	15
Drogenabhängigkeit	6	3	9
Polytoxikomanie	6	2	8
Verlassen des Krankenhauses	3	2	5
Internistische Begleiterkrankung	4	1	5
Verweigerung der medikamentösen Therapie	2	0	2
Keine Deutschkenntnisse	2	0	2
Krankenblatt nicht vollständig	1	1	2
Gravidität	0	1	1
<b>Gesamt</b>	<b>49</b>	<b>35</b>	<b>84</b>

Bei geschlechtsspezifischer Betrachtung über alle 4 Untersuchungszeiträume ist das Hauptausschlusskriterium bei den Männern die Alkoholabhängigkeit gefolgt von Drogenabhängigkeit, Polytoxikomanie, geistiger Behinderung und der Entlassung gegen ärztlichen Rat. Bei den Frauen ist das Hauptausschlusskriterium über alle Gruppen die Entlassung gegen ärztlichen Rat gefolgt von der Diagnose geistiger Behinderung.

Betrachtet man Männer und Frauen gemeinsam, so ist der Hauptausschlussgrund die Alkoholabhängigkeit, danach kommen die Entlassung gegen ärztlichen Rat und die geistigen Behinderungen.

Fasst man die Gruppen grobmaschiger zusammen und bildet eine Gruppe mit der Überschrift Abhängigkeit (Alkohol-, Drogenabhängigkeit, Polytoxikomanie) und eine mit der Überschrift Therapieverweigerung (Entlassung gegen ärztlichen Rat, Verlassen des Krankenhauses, Verweigerung der medikamentösen Therapie), so sind in der einen Gruppe 36 (43%) und in der anderen Gruppe 23 (27%) Patienten. Nimmt man diese Unterteilung und betrachtet das Ganze nochmals geschlechtsspezifisch, ergeben sich folgende Zahlen: Abhängigkeit (51% Männer; 31% Frauen), Therapieverweigerung (21% Männer, 34% Frauen).

## 2.2 Erfassung der Daten

### 2.2.1 Erfassung der allgemeinen Daten

Neben dem Aufnahmejahr, welches die Zugehörigkeit zu den einzelnen Gruppen bestimmt, wurden Name und Geburtsdatum erfasst. Ab Eintrag in die Urliste war der Datenschutz durch Anfangsbuchstaben und Geburtsdaten zur Verblindung bei Möglichkeit zur Identifikation gewährleistet. Alle veröffentlichten Daten lassen keinen Rückschluss auf einzelne Patienten zu. Die Aufenthaltsdauer in Tagen mit Aufnahme- und Entlassdatum wird ebenso wie die Rückfallrate dokumentiert. Diese wird als eine Wiederaufnahme in die Klinik innerhalb eines Zeitraumes von 365 Tagen nach Entlassung aus dem untersuchten und dokumentierten Klinikaufenthalt definiert. Der Zeitraum von 365 Tagen nach Entlassung wurde frei gewählt. Wurde die Zeitspanne von einem Jahr bis zur nächsten Aufnahme überschritten, so ist dieser erneute Klinikaufenthalt nicht mehr dokumentiert und wird nicht als Rückfall, sondern als erneute Exazerbation der Erkrankung gewertet.

Die Anzahl der stationären Aufenthalte im Pfalzklitorium einschließlich des Indexaufenthalts wurde festgehalten, die Aufenthalte in anderen Kliniken sind nicht einbezogen, da die Daten unvollständig sind. Im Gegensatz dazu wurde die erste stationäre Behandlung wegen einer schizophrenen Psychose im Pfalzklitorium oder in einer anderen psychiatrischen Klinik festgehalten, hierzu liegen auch in allen Fällen anamnestische Daten vor. Als weiterer Punkt wird die Gesamtheit der stationären Aufenthalte als Summe von Tagen, die sich aus den einzelnen stationären Aufenthalten im Pfalzklitorium zusammensetzt, erfasst. Die Erfassung der Diagnose erfolgt nach der ICD-9 Verschlüsselung.

#### **Allgemeinen Daten:**

- a.) Aufnahmejahr (1985,1989,1993,1997)
- b.) Name des Patienten
- c.) Geburtsdatum des Patienten
- d.) Aufenthaltsdauer in Tagen mit Aufnahme- und Entlassdatum
- e.) Rückfallrate: Wiederaufnahme in die Klinik innerhalb eines Zeitraumes von 365 Tagen nach Entlassung
- f.) Anzahl der stationären Aufenthalte im Pfalzklitorium
- g.) Stationäre Aufenthalte gesamt: Diese werden als Summe von Tagen, die sich aus den einzelnen stationären Aufenthalten (bis zum registrierten Aufenthalt) im Pfalzklitorium zusammensetzt, erfasst.
- h.) Erste stationäre Behandlung: Dokumentation der laut Anamnese ersten stationären Behandlung in einer psychiatrischen Klinik.
- i.) ICD-9 Diagnose

## 2.2.2 Erfassung der Medikation

Die Medikamente umfassen sämtliche Neuroleptika (typische Neuroleptika (Phenothiazine, Thioxantheme, Butyrophenone), Atypika und Depot-Neuroleptika) sowie die zur Behandlung der Schizophrenie notwendige Komedikation, die in unserer Studie Benzodiazepine und Biperiden (zur Behandlung von Frühdyskinesien) einschließt. Internistika oder andere Begleitmedikationen wurden nicht erfasst, da diese bei den gewählten Ausschlusskriterien praktisch keine Rolle spielten. Die Einteilung der typischen Neuroleptika erfolgte nach der chemischen Struktur in drei Hauptgruppen. Diese Einteilung war notwendig, da aufgrund der großen Datenmenge (viele Messzeitpunkte, viele Medikamente) und der Stichprobengröße nicht die Entwicklung von einzelnen Medikamenten dargestellt werden kann und somit eine Zusammenziehung von Neuroleptika notwendig war. Anderenfalls hätten die oralen typischen Neuroleptika nur als Gesamtgruppe dargestellt werden können.

Die unter dem Begriff Atypika bezeichneten Substanzen unterscheiden sich durch bessere Wirkung bei Minus-Symptomatik, bessere Wirkung bei Non-Respondern, deren Anteil in der Literatur auf 30 % geschätzt wird (Kane et al 1987, Lewander 1992)), oder durch weniger unerwünschte Arzneimittelwirkungen (weniger extrapyramidal-motorische Symptome, kein oder nur geringer Anstieg des Prolaktinplasmaspiegels) von den typischen Neuroleptika (Bandelow 2001, Marder 1994, Müller 1998, Naber et al 2000).

Depot-Präparate werden beziehungsweise wurden aufgrund ihrer langen Wirkdauer häufig zur Rezidivprophylaxe eingesetzt. Sie verdanken ihre lange Halbwertszeit im Wesentlichen der Zeitspanne bis zur Freisetzung des veresterten Moleküls aus dem öligen Medium. Erst die Spaltung des Esters durch aliphatische Esterasen der Körpergewebe macht das Neuroleptikum ZNS-gängig. Eine Ausnahme bildet das Depot-Neuroleptikum Fluspirilen, bei dem die relativ lange Wirkdauer durch seine hohe Fettlöslichkeit und der sehr langsamen Freisetzung aus dem Körperfett beruht (Benkert, Hippus 1996).

Benzodiazepine werden in der Schizophreniebehandlung als Komedikation verordnet. Die zusätzliche Gabe von Benzodiazepinen ist erforderlich, wenn die Begleitangst nicht schnell beherrschbar ist oder die Angst als Leitsymptom der Psychose imponiert. Darüber hinaus haben Benzodiazepine durch Sedierung auch eine günstige Wirkung auf Agitiertheit und Hyperaktivität (Benkert, Hippus 1996).

Zolpidem und Zopiclon wirken wie die Benzodiazepine gut sedierend bei geringen Nebenwirkungen. Sie wurden in der Studie aufgrund der Vereinfachung mit den Benzodiazepinen in einer Gruppe abgehandelt, obwohl beide Medikamente nicht der Gruppe der Benzodiazepine angehören (Zopiclon gehört zur Reihe der Zyklopyrrolone und Zolpidem stammt aus der Reihe der Imidazopyridine). Ihr Wirkprinzip entspricht trotz Strukturverschiedenheit dem der Benzodiazepine, sie binden auch am GABA A-Rezeptorkomplex und werden daher auch als Nicht-Benzodiazepin-hypnotika bezeichnet (Benkert, Hippus 1996).

Biperiden gehört zu den Antiparkinsonmitteln und wird in der psychiatrischen Pharmakotherapie als Adjuvans benötigt, wenn unter einer neuroleptischen Therapie extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen auftreten. Die Häufigkeit von

Frühdyskinesien unter Neuroleptikatherapie liegt je nach Autor zwischen 27% (Rüther 1986) und 44% (Brannen et al 1981). Biperiden gehört zur Gruppe der zentral wirksamen Anticholinergika. Therapeutisch hat sich Biperiden bei den Frühdyskinesien sehr gut bewährt. Bei den Spätdyskinesien sind Anticholinergika wirkungslos und ihre Gabe ist kontraindiziert, da es sogar zu einer Intensivierung der Symptomatik kommen kann (Benkert, Hippus 1996).

## 1.) Neuroleptika:

**Tabelle 7: Typika: Phenothiazine und Thioxanthene** (Generic name, Präparatename)

<b>Phenothiazine:</b>	<b>Thioxanthene:</b>
Alimemazin (Theralene)	Chlorprothixen (Truxal)
Chlorpromazin (Propaphenin)	Clopentixol (Ciatyl)
Fluphenazin (Lyogen)	Flupentixol (Fluanxol)
Levomepromazin (Neurocil)	Zuclopentixol (Ciatyl Z)
Perazin (Taxilan)	
Perphenazin (Decentan)	
Promazin (Protactyl)	
Promethazin (Atosil)	
Prothipendyl (Dominal)	
Thioridazin (Melleril)	
Trifluoperazin (Jatroneural)	
Triflupromazin (Psyquil)	

**Tabelle 8: Typika: Butyrophenone** (Generic name, Präparatename)

Benperidol (Glianimon)	Pimozid (Orap)
Bromperidol (Impromen)	Pipamperon (Dipiperon)
Haloperidol (Haldol)	Trifluoperidol (Triperidol)
Melperon (Eunerpan)	

**Tabelle 9: Atypika** (Generic name, Präparatename)

Amisulprid (Solian)	Risperidon (Risperdal)
Clozapin (Leponex)	Sertindol (Serdolect)
Olanzapin (Zyprexa)	Sulpirid (Dogmatil)
Remoxiprid (Roxiam)	Zotepin (Nipolept)

**Tabelle 10: Depot-Neuroleptika** (Generic name, Präparatename, zugehörige chemische Stoffklasse)

Flupentixol (Fluanxol-Depot)	Thioxanthen
Fluphenazin (Lyogen-Depot)	Phenothiazin
Fluspirilen (Imap)	Butyrophenon*
Haloperidol (Haldol-Decanoat)	Butyrophenon
Perphenazin (Decentan-Depot)	Phenothiazin
Zuclopenthixol (Ciatyl-Z-Depot)	Thioxanthen

\*Fluspirilen gehört zur Gruppe der Diphenylbutylpiperidine und hat eine chemische Strukturverwandtschaft mit den Butyrophenonen (Benkert, Hippus 1996)

## 2.) Benzodiazepine:

**Tabelle 11: Benzodiazepine** (Generic name, Präparatename):

Alprazolam (Tafil)	Flurazepam (Dalmadorm)
Brotizolam (Lendormin)	Lorazepam (Tavor)
Chlordiazepoxid (Librium)	Lormetazepam (Noctamid)
Clobazam (Frisium)	Prazepam (Demetrin)
Clorazepat (Tranxilium)	Temazepam (Remestan)
Clotiazepam (Trecalmo)	Triazolam (Halcion)
Diazepam (Valium)	Zolpidem (Stilnox)
Flunitrazepam (Rohypnol)	Zopiclon (Ximovan)

## 3.) Biperiden (Akineton)



## 2.2.4 Statistische Berechnungen

Die Einteilung der Patienten in die jeweiligen Stichproben entspricht einer systematischen Zuteilung, kann jedoch einer randomisierten Zuteilung als ebenbürtig angesehen werden, da es keinen Zusammenhang zwischen dem Anfangsbuchstaben des Nachnamens und der Erkrankung Schizophrenie gibt.

Die Anzahl der erfassten Variablen ist durch die Vielfalt der Medikamente, die bei der Behandlung schizophrener Psychosen eingesetzt werden, sehr groß. Aus diesem Grund ist eine Zusammenlegung der Medikamente in Gruppen, die nach chemischen Eigenschaften und Wirkprofilen unterteilt sind, unabdingbar. Im Umkehrschluss sind damit auch keine Rückrechnungen auf einzelne Medikamente möglich. Es können nur Aussagen über ganze Medikamentengruppen, nicht jedoch über einzelne Präparate gemacht werden.

Die statistischen Berechnungen wurden mit dem Statistikprogramm STATISTIKA 5.1 durchgeführt. Die deskriptive Methoden beinhalten Berechnungen wie Mittelwert, Median und Standardabweichung. Zur Berechnung der statistischen Signifikanz (p-Wert) wurden t-Test, Chi-Quadrat-Test, ANOVA und MANOVA Tests verwendet. Der errechnete p-Wert ist ein abnehmender Index der Zuverlässigkeit der Ergebnisse (Brownlee, 1960), das heißt, je größer der p-Wert, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit, dass zwischen Variablen ein Zusammenhang besteht und umgekehrt, je kleiner der p-Wert ist, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit eines Zusammenhangs. Ein p-Wert unter 0,05 liegt an der Grenze der statistischen Signifikanz (Irrtumswahrscheinlichkeit von 5%). Resultate mit einem p-Wert von kleiner gleich 0,01 gelten als statistisch signifikant und Werte mit einem Niveau von kleiner gleich 0,005 oder 0,001 nennt man hoch signifikant.

## 2.3 Systematik der Defined Daily Dose (DDD)

Die Grundlagen der **Defined Daily Dose** beruhen auf dem ATC- System (Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation). Die ATC-Klassifikation wurde erstmals 1976 durch die Nordic Council on Medicines für Studien über den Arzneiverbrauch in Skandinavien eingesetzt und unter breiter Beteiligung wissenschaftlicher Fachkreise weiterentwickelt. Seit 1981 empfiehlt die WHO in internationalen Untersuchungen zum Arzneimittelverbrauch das ATC-System anzuwenden. In der anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation werden Wirkstoffe entsprechend dem Organ oder Organsystem, auf das sie einwirken und nach ihren chemischen, pharmakologischen und therapeutischen Eigenschaften in verschiedene Gruppen eingeteilt. Die Medikamente werden bei diesem System in 14 Gruppen unterteilt, die von uns untersuchten Medikamente gehören zum überwiegenden Teil der Gruppe N (nervous system) an (Begovic et al 2004, Goan 1999).

### **ATC Index:**

- A: Verdauungstrakt und Stoffwechsel
- B: Blut und blutbildende Organe
- C: Herz und Kreislauf
- D: Dermatologika
- G: Urogenitalsystem und Sexualhormone
- H: Hormone, systemisch
- J: Antiinfektika, systemisch
- L: Antineoplastika und Immunmodulatoren
- M: Muskel und Skelett
- N: Zentrales Nervensystem
- P: Mittel gegen Parasiten, Insektizide, Repellentien
- R: Atmungssystem
- S: Sinnesorgane
- V: Varia

Die ATC Klassifikation ist ein alphanumerisches System, welches 5 Stufen unterscheidet:

- 1.) Anatomische Hauptgruppe
- 2.) Therapeutische Hauptgruppe
- 3.) Pharmakologisch-therapeutische Untergruppe
- 4.) Pharmakologische Untergruppe
- 5.) Chemischer Wirkstoff

Zur Veranschaulichung soll das Beispiel Diazepam (N05BA01) herangezogen werden:

- N Zentrales Nervensystem (nervous system)
  - 05 Psycholeptika
    - B Anxiolytika
      - A Benzodiazepin-Derivat
        - 01 Diazepam

Den Wirkstoffen wird eine definierte Tagesdosis (DDD) zugeordnet. Die DDD ist die angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Wirkstoffes bei Erwachsenen. Es sollte dabei hervorgehoben werden, dass die DDD eine Maßeinheit ist und nicht notwendigerweise die empfohlene oder verschriebene tägliche Dosis reflektiert. Die Dosen für individuelle Patienten und Patientengruppen werden häufig zu der defined daily dose differieren und müssen notwendigerweise auf den individuellen Charakteristika (z.B. Alter und Gewicht) sowie pharmakokinetischen Erwägungen basieren. Um die Dosierung der verschiedenen Neuroleptika vergleichbar zu machen, verwendet man festgelegte, definierte Äquivalenzdosen und kann somit z.B. eine Kostenanalyse bei Medikamenten, die verschiedenen Substanzgruppen angehören, durchführen (Wertheimer 1986).

Die hier verwendeten DDD entstanden aus dem Zusammenschluss klinikeigener Daten und den Daten der WHO (Weltgesundheitsorganisation). Bei einigen Medikamenten weichen die von uns verwendeten DDD von den von der WHO angegebenen Werten ab. Da jedoch die Äquivalenzdosen zu Beginn der Studie festgelegt wurden und auch nicht mehr verändert wurden, handelt es sich, wenn überhaupt, um einen systematischen Fehler. Deutliche Abweichungen von der WHO Empfehlung hat es nur bei zwei Medikamenten gegeben, die beide nicht aus der Gruppe der Medikamente stammen, die das Nervensystem betreffen, sondern deren Hauptindikation nach dem ATC-System eine antihistaminerge Wirkung ist (Alimemazin und Promethazin).

Nachfolgend nun die erarbeiteten defined daily dose (DDD) Daten. Die angegebenen Milligramm der einzelnen Medikamente entsprechen jeweils einer DDD.

### 2.3.1 DDD für Neuroleptika und Benzodiazepine:

In den nachfolgenden Tabellen werden die definierten Tagesdosen für die jeweiligen Medikamentengruppen aufgelistet. Der erste angegebene Wert ist der, der in der Studie verwandt wird, der Wert in der Klammer stellt die von der WHO empfohlene Tagesdosis in Milligramm dar.

#### 1.) Neuroleptika:

**Tabelle 12: DDD für Typika**

Generic name, Präparatename, DDD Pfalzkrlinikum, DDD WHO

Alimemazin (Theralene)	300 (30)	Perphenazin (Decentan)	30 (30)
Benperidol (Glanimon)	6 (1,5)	Perphenazin-Depot	15 (7)
Bromperidol (Impromen)	5 (10)	Pipamperon (Dipiperon)	250 (200)
Chlorpromazin ((Propaphenin)	300 (300)	Pimozid (Orap)	4 (4)
Chlorprothixen (Truxal)	200 (300)	Promazin (Protactyl)	300 (300)
Clopentixol (Ciatyl)	100 (100)	Promethazin (Atosil)	200 (37,5)
Flupentixol (Fluanxol)	10 (6)	Prothipendyl (Dominal)	300 (240)
Flupentixol-Depot	5 (4)	Perazin (Taxilan)	150 (100)
Fluphenazin (Lyogen)	6 (10)	Trifluoperazin (Jatroneural)	16 (20)
Fluphenazin Depot	3 (1)	Trifluoperidol (Triperidol)	1,5 (2)
Fluspirilen (Imap)	0,6 (0,7)	Triflupromazin (Psyquil)	300 (100)
Haloperidol (Haldol)	5 (8)	Thioridazin (Melleril)	200 (300)
Haloperidol-Depot	2,5 (3,3)	Zuclopenthixol (Ciatyl-Z)	50 (30)
Levomepromazin (Neurocil)	300 (300)	Zuclopenthixol-Depot	10 (15)
Melperon (Eunerpan)	250 (300)		

**Tabelle 13: DDD für Atypika**

Generic name, Präparatename, DDD Pfalzkrlinikum, DDD WHO

Amisulprid (Solian)	600(300)	Risperidon (Risperdal)	5(5)
Clozapin (Leponex)	200(300)	Sertindol (Serdolect)	16(16)
Olanzapin (Zyprexa)	10(10)	Sulprid (Dogmatil)	800(800)
Remoxiprid (Roxiam)	300(300)	Zotepin (Nipolept)	150(200)

## 2.) Benzodiazepine:

**Tabelle 14: DDD für Benzodiazepine**

Generic name, Präparatename, DDD Pfalzkrinikum, DDD WHO

Alprazolam (Tafil)	1(1)	Flurazepam (Dalmadorm)	30(30)
Brotizolam (Lendormin)	0,25(0,25)	Lorazepam (Tavor)	2,5(2,5)
Chlordiazepoxid (Librium)	30(30)	Lormetazepam (Noctamid)	1(1)
Clobazam (Frisium)	20(20)	Prazepam (Demetrim)	20(30)
Clorazepat (Tranxilium)	20(20)	Temazepam (Remestan)	20(20)
Clotiazepam (Trecalmo)	5(10)	Triazolam (Halcion)	0,25(0,25)
Diazepam (Valium)	10(10)	Zolpidem (Stilnox)	10(10)
Flunitrazepam (Rohypnol)	1(1)	Zopiclon (Ximovan)	7,5(7,5)

Im weiteren Verlauf der Arbeit wird die Dosierung grundsätzlich in DDD angegeben. Die individuelle Dosis ist mit der Formel 
$$\frac{\text{Umrechnungsdosis in mg}}{\text{DDD}}$$
 jederzeit rückrechenbar.

Die i.v. und i.m. Injektionen, die entweder zu Beginn der Therapie, also in der Akutbehandlung eingesetzt oder als Depotmedikation verabreicht werden, werden wie die orale Medikation gerechnet. Wohl wissend, dass die jeweilige Dosis dem doppelten oder gar vierfachen der Äquivalenzdosis entspricht, wird zur einheitlichen Beschreibung der Medikamente dieser Weg gewählt, da die Dosis in den meisten Fällen nicht nach Plasmakonzentrationen bestimmt und angepasst wurde und die Wirkdosis bei den i.v. beziehungsweise i.m. Injektionen damit noch schwerer zu bestimmen ist als bei der oralen Gabe. Mit der gewählten Verfahrensweise werden alle verabreichten Medikamente einheitlich gerechnet, da eine Gewichtung der verschiedenen Applikationsformen ohne Plasmakonzentrationsspiegel nicht sinnvoll durchführbar ist und in der Regel Kombinationstherapien verordnet werden. Da es sich um einen systematischen Fehler handelt, werden sich Änderungen bezüglich der Dosierungen trotz alledem zeigen.

## 2.3.2 Einteilung der Typika nach der neuroleptischen Potenz

Anhand der defined daily dose kann eine weitere Unterteilung der Typika getroffen werden. Die Einteilung erfolgt nach ihrer neuroleptischen Potenz in hochbeziehungsweise schwach-(niedrig)potente Neuroleptika (Haase 1966). Diese Unterteilung ist zwar heute veraltet, ist aber hilfreich, wenn es um die Hauptwirkung von Neuroleptika geht. Die Einteilung erfolgt nach der Ausprägung der initial dämpfenden Wirkung und nach der Intensität ihrer antipsychotischen Wirkung (schwachpotent versus hochpotent; Möller et al 1996). Bei allen Neuroleptika, deren DDD 100 mg und mehr pro Tag beträgt, steht die dämpfende Wirkung im Vordergrund, die antipsychotische Wirkung ist eher gering (schwachpotent). Bei den hochpotenten Neuroleptika ist das Wirkprofil genau umgekehrt.

**Tabelle 15: Einteilung der typischen Neuroleptika in schwach- bzw. hochpotent**

Schwachpotent (DDD $\geq$ 100mg)	Hochpotent (DDD $<$ 100mg)
<b>Phenothiazine:</b>	<b>Phenothiazine:</b>
Alimemazin	Fluphenazin
Chlorpromazin	Trifluoperazin
Levomepromazin	
Perazin	
Promazin	
Promethazin	
Prothipendyl	
Thioridazin	
Triflupromazin	
<b>Thioxanthene:</b>	<b>Thioxanthene:</b>
Chlorprothixen	Flupenthixol
Clopenthixol	Zuclopenthixol
<b>Butyrophenone:</b>	<b>Butyrophenone:</b>
Melperon	Benperidol
Pipamperon	Bromperidol
	Haloperidol
	Pimozid
	Trifluoperidol

Die Medikamente der Gruppe der Phenothiazine gehören zum überwiegenden Teil zu den schwachpotenten Neuroleptika, haben also vor allem eine sedierende, dämpfende Wirkung. Die Neuroleptika der Gruppe der Butyrophenone sind zum größten Teil hochpotent, das heißt, die antipsychotische Wirkung steht im Vordergrund.

# 3 ERGEBNISSE

## 3.1 Allgemeine Daten

### 3.1.1 Alter der untersuchten Patienten bei Indexaufnahme

#### 1.) Durchschnittliches Alter der Stichproben bei Indexaufnahme

**Tabelle 16: Durchschnittliches Alter der Stichproben**

Gruppe	Alter (Jahre) Mittelwert	Alter (Jahre) Median	Range	SD
1985	35,9	34,9	20,8 – 53,7	9,64
1989	36,4	35,3	20,3 – 54,3	10,91
1993	37,7	36,3	22,6 – 55,5	9,82
1997	38,8	39,0	21,7 – 55,3	9,15
Gesamt	37,2	36,3	20,3 – 55,5	9,88

Das durchschnittliche Alter der 160 Patienten (Summe aller 4 Gruppen, siehe Tabelle 16) zum Zeitpunkt der Erhebung lag bei 37,2 Jahren. Aufgeteilt in die jeweiligen Gruppen lag es 1985 bei 35,9 Jahren, 1989 bei 36,4 Jahren, 1993 bei 37,7 Jahren und in der Gruppe IV bei 38,8 Jahren. Vergleicht man die Altersstruktur der einzelnen Gruppen miteinander, so ergibt sich in der Varianzanalyse ein p-Wert von 0,53. Es besteht somit kein statistisch bedeutsamer Altersunterschied zwischen den Gruppen.

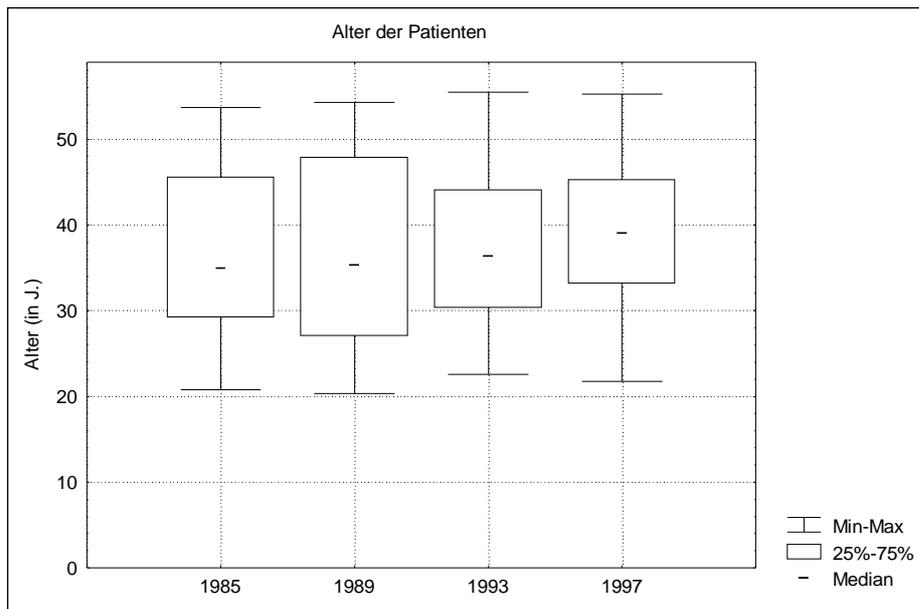
#### 2.) Vergleich der Häufigkeitsverteilung des Alters

**Tabelle 17: Häufigkeitsverteilung des Alters**

Alter	N	%	N	%	N	%	N	%
	1985	1985	1989	1989	1993	1993	1997	1997
20-29	11	27,5	17	42,5	10	25	8	20
30-39	17	42,5	7	17,5	16	40	15	37,5
40-49	9	22,5	11	27,5	7	17,5	10	25
50-55	3	7,5	5	12,5	7	17,5	7	17,5
	40	100	40	100	40	100	40	100

Die Häufigkeitsverteilung der Altersgruppen ist überraschend homogen mit leichter Einschränkung der Gruppe II.

## Graphik 1: Altersverteilung der vier Gruppen im Vergleich



Der Häufigkeitsgipfel der Altersverteilung liegt bei den Gruppen I, III und IV in der Dekade 30-39 Jahre (Anteil zwischen 37,5% und 42,5%) und verschiebt sich in der Gruppe II in die Dekade 20-29 Jahre (siehe Tabelle 17). Wie in der Diskussion näher ausgeführt wird, dürfte die erhebliche Zunahme an Erstaufnahmen im Jahre 1989 mit zu diesem Unterschied beitragen. Die in Graphik 1 gezeigte Häufigkeitsverteilung ergibt auch optisch, dass die Medianwerte sich nicht unterscheiden.

### 3.) Alter und Geschlecht bei Indexaufnahme

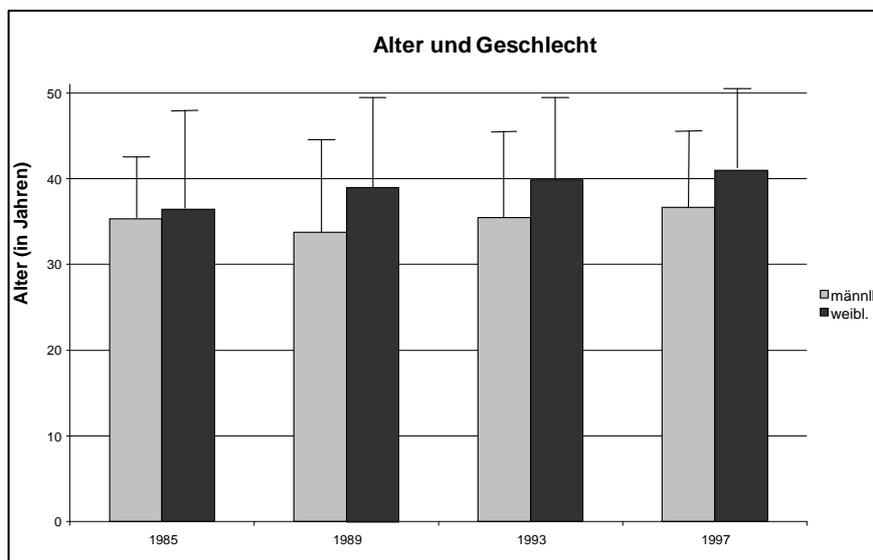
**Tabelle 18: Geschlechtsspezifisches durchschnittliches Alter**

Gruppe	Alter (Jahre) Männer		Alter (Jahre) Frauen		Alterunterschied (in Jahren) zwischen den Geschlechtern
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
1985	35,3	7,73	36,4	11,41	1,1
1989	33,7	10,84	39,0	10,59	5,3
1993	35,5	9,64	39,8	9,76	4,3
1997	36,7	8,71	41,0	9,29	4,3
Gesamt	35,3	9,19	39,1	10,24	3,8

Das Alter der Männer liegt bei 35,3 Jahren und bewegt sich zwischen 33,7 und 36,7 Jahren. Das der Frauen liegt bei 39,1 Jahren und variiert zwischen 36,4 und 41,0 Jahren. Im geschlechtsspezifischen Vergleich ergibt die statistische Überprüfung ein vergleichbares Ergebnis der Gruppen untereinander.

Anders jedoch beim Vergleich des durchschnittlichen Alters von Männern und Frauen, hier ergibt sich ein durchschnittlicher Altersunterschied von 3,8 Jahren zwischen Männern und Frauen bezogen auf alle Jahrgangsguppen. In der Varianzanalyse zeigt sich ein signifikanter Unterschied ( $p=0,02$ ) zwischen den beiden Geschlechtern.

**Graphik 2: Alter und Geschlecht und Jahrgang**



Die Graphik zeigt die vier Jahrgangsguppen getrennt nach Geschlecht mit der jeweiligen Standardabweichung. In jeder Gruppe überragen die Frauen (dunkelgrau) die Männer (hellgrau) in Bezug auf das Alter.

### 3.1.2 Alter der untersuchten Patienten bei der ersten stationären Behandlung

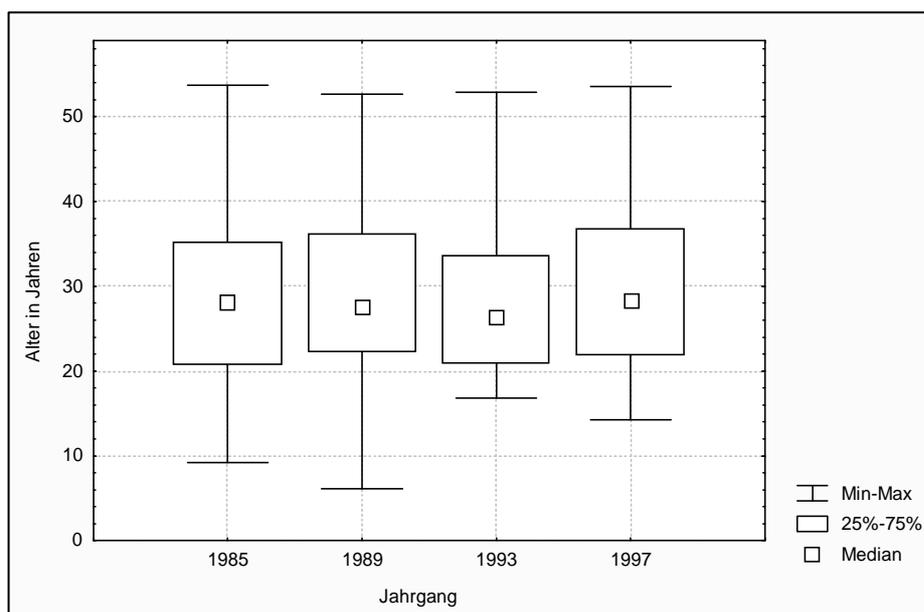
#### 1.) Durchschnittliches Alter der Stichproben bei der ersten stationären Behandlung

**Tabelle 19: Alter bei der ersten stationären Aufnahme**

Gruppe	Alter (Jahre) Mittelwert	Alter (Jahre) Median	Range	SD
1985	28,8	28,2	9,2 – 53,7	9,67
1989	29,8	27,5	6,2 – 52,6	10,76
1993	28,7	26,3	16,8 – 52,9	9,50
1997	29,3	28,3	14,3 – 53,6	9,67
Gesamt	29,2	27,5	6,2 – 53,7	9,83

Das Erkrankungsalter bei der ersten stationären Aufnahme lag im Durchschnitt bei 29,2 Jahren. Vergleicht man die Gruppen untereinander, so ergeben sich folgende Werte: Bei Gruppe I lag das Ersterkrankungsalter bei 28,8 Jahren, bei Gruppe II lag der Wert bei 29,8 Jahren, bei Gruppe III bei 28,7 und bei Gruppe IV schließlich bei 29,3 Jahren (siehe Tabelle 19). Die Varianzanalyse ergab einen p-Wert von 0,95, d.h. es besteht kein Unterschied zwischen den Gruppen. Das Alter bei der ersten stationären Aufnahme reicht von 6,2 Jahren bis zu einem Maximalwert von 53,7 Jahren. In den Gruppen 1993 und 1997 liegt der früheste Erkrankungsbeginn bei 16,8 beziehungsweise 14,3 Jahren, wohingegen in den beiden frühen Jahrgangsguppen schon bei unter 10 Jährigen die Diagnose einer schizophrenen Psychose gestellt wurde.

**Graphik 3: Alter beim ersten Aufenthalt differenziert nach Jahrgang**

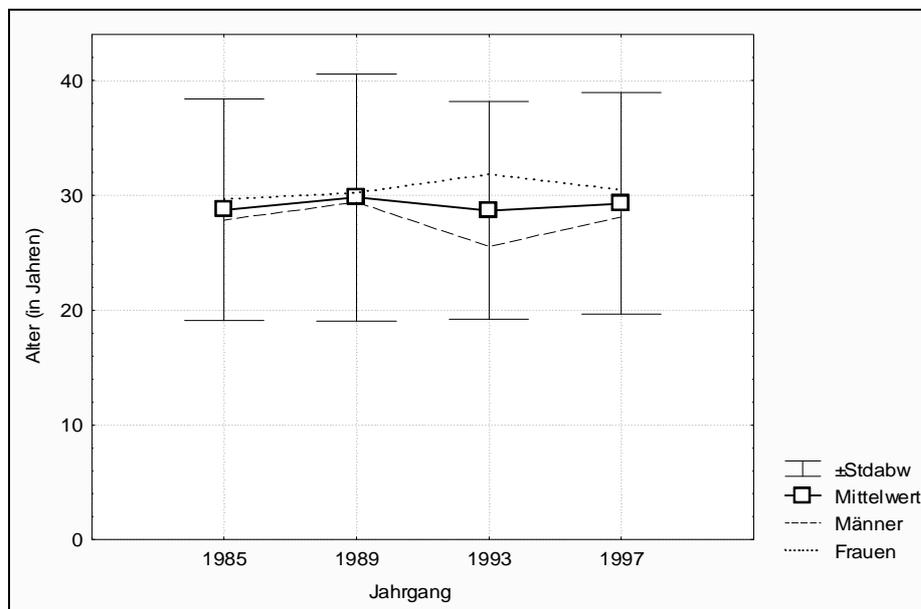


## 2.) Alter und Geschlecht bei der ersten stationären Behandlung

**Tabelle 20: Alter bei der ersten Aufnahme getrennt nach Geschlecht**

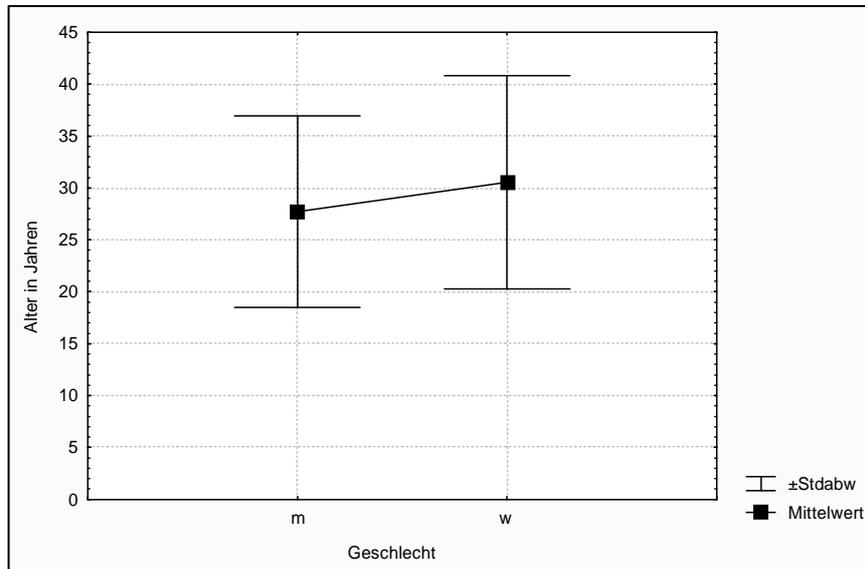
Gruppe	Alter (Jahre) Männer		Alter (Jahre) Frauen		Altersunterschied zwischen den Geschlechtern
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
1985	27,9	7,01	29,7	11,87	1,8
1989	29,4	11,79	30,3	9,91	0,9
1993	25,6	9,41	31,8	8,71	6,2
1997	28,1	8,26	30,5	10,98	2,4
Gesamt	27,7	9,21	30,6	10,27	2,9

**Graphik 4: Alter beim ersten stationären Aufenthalt**



Untersucht man das Alter bei der ersten stationären Aufnahme getrennt nach dem Geschlecht, so findet man auch hier den späteren Erkrankungsbeginn bei den Frauen, jedoch weniger stark ausgeprägt als bei der reinen Altersbetrachtung der einzelnen Gruppen. Dies könnte zum einen daran liegen, dass es sich bei den ausgewerteten Daten zum Teil um rein anamnestische Daten handelt, das heißt die erste stationäre Aufnahme war nicht im Pfalzkrankenhaus dokumentiert und ist somit nicht in der Krankenakte dokumentiert. Zum anderen könnte der weniger gravierende Altersunterschied zwischen den Geschlechtern daran liegen, dass nicht der tatsächliche Erkrankungsbeginn ausgewertet wurde, sondern der erste stationäre Aufenthalt, bei dem die Diagnose einer schizophrenen Psychose gestellt wurde. Die Varianzanalyse zur Prüfung, ob sich die Gruppen der Männer beziehungsweise die der Frauen untereinander unterscheiden, ergab einen p-Wert von 0,63 und ist somit nicht signifikant.

## Graphik 5: Alter bei der ersten stationären Aufnahme differenziert nach Geschlecht:



Vergleicht man beim Alter der ersten stationären Aufnahme wieder die Geschlechter miteinander, ergibt sich ein Altersunterschied von 2,9 Jahren, der zwischen 0,9 Jahren und einem Maximalwert von 6,3 Jahren liegt (siehe Tabelle 20). Der p-Wert liegt bei 0,069, damit ist auch hier ein Trend bezüglich des späteren Erkrankungsbeginns bei Frauen, erkennbar.

### 3.1.3 Alter beim ersten stationären Aufenthalt und Anzahl bisheriger stationärer Aufenthalte

Es besteht, wie zu erwarten, ein enger Zusammenhang zwischen dem Alter eines Patienten bei der ersten stationären Aufnahme und der Anzahl von stationären Aufenthalten, das heißt, je jünger ein Patient bei der ersten stationären Aufnahme wegen einer schizophrenen Psychose ist, desto öfter war er in stationärer Behandlung. Diese enge Korrelation (p-Wert = 0,00) zwischen Alter und Aufenthaltshäufigkeit unterstreicht den chronischen Verlauf der Erkrankung.

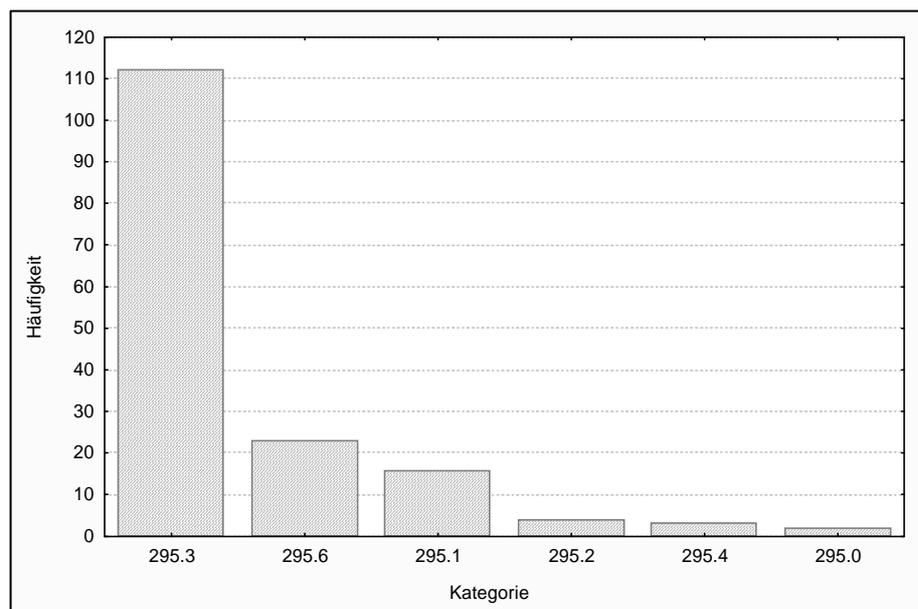
### 3.1.4 ICD-9 Diagnose

#### 1.) ICD-9 Diagnosen der Gesamtstichprobe

**Tabelle 21: ICD-Diagnose**

ICD-9 DIAGNOSE	N	%	% KUM.
295.3 paranoid-halluzinatorische Form	112	70	70
295.6 schizophrener Rest- und Defektzustände	23	14,375	84,375
295.1 hebephrene Form	16	10	94,375
295.2 katatone Form	4	2,5	96,875
295.4 akute schizophrene Episode	3	1,875	98,75
295.0 Schizophrenia simplex	1	1,25	100
<b>Gesamt</b>	<b>160</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

**Graphik 6: Häufigkeitsverteilung der ICD-9 Diagnose in der Gesamtstichprobe**



Die häufigste Diagnose in allen vier Gruppen ist die ICD-Nummer 295.3 (paranoide Form einer schizophrenen Psychose), die 70% der Gesamtstichprobe ausmacht. Die zweithäufigste Diagnose ist mit 14,4 Prozent die ICD-9 Nummer 295.6 (schizophrene Rest- und Defektzustände) gefolgt von der Hebephrenie. Die katatone Form, die akute schizophrene Episode und die Schizophrenia simplex machen zusammen unter 6% der Diagnosenstellungen aus.

## 2.) ICD-9 Diagnosen der einzelnen Stichproben

**Tabelle 22: Häufigkeitsverteilung der ICD-9 Diagnosen in den einzelnen Gruppen**

ICD-9 DIAGNOSE	N 1985	%	N 1989	%	N 1993	%	N 1997	%
295.3	29	72,5	28	70	23	57,5	32	80
295.6	2	5	4	10	13	32,5	4	10
295.1	7	17,5	4	10	3	7,5	2	5
295.2	2	5	1	2,5	1	2,5	0	0
295.4	0	0	1	2,5	0	0	2	5
295.0	0	0	2	5	0	0	0	0
<b>Gesamt</b>	<b>40</b>	<b>100</b>	<b>40</b>	<b>100</b>	<b>40</b>	<b>100</b>	<b>40</b>	<b>100</b>

Der Vergleich der Gruppen zeigt, dass die Diagnosenverteilung in allen Gruppen konstant ist. Die drei häufigsten Diagnoseunterformen der schizophrenen Psychose der Gesamtstichprobe sind auch in den einzelnen Gruppen am häufigsten vertreten (295.3, 295.6, 295.1). Die führende Diagnoseunterform ist die paranoid-halluzinatorische Form. In der Gruppe 1993 liegt der Anteil der schizophrenen Rest- und Defektzustände mit 32,5 % über dem Gruppenschnitt.

### 3.) ICD-9 Diagnosen und Geschlecht:

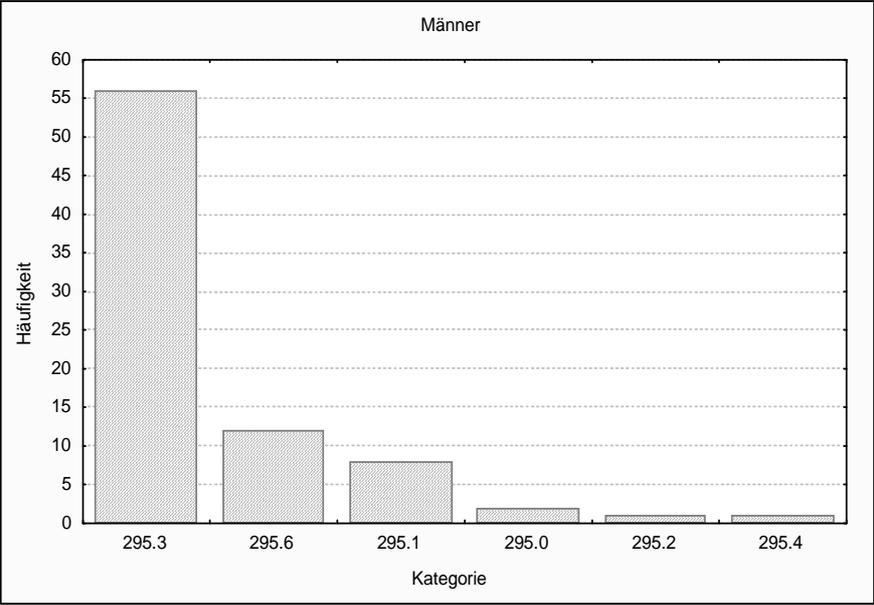
Betrachtet man die ICD-9 Diagnosen geschlechtsspezifisch, so ergibt sich in der Häufigkeitsverteilung kein Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern.

**Tabelle 23: ICD-9 Diagnosen getrennt nach Geschlecht**

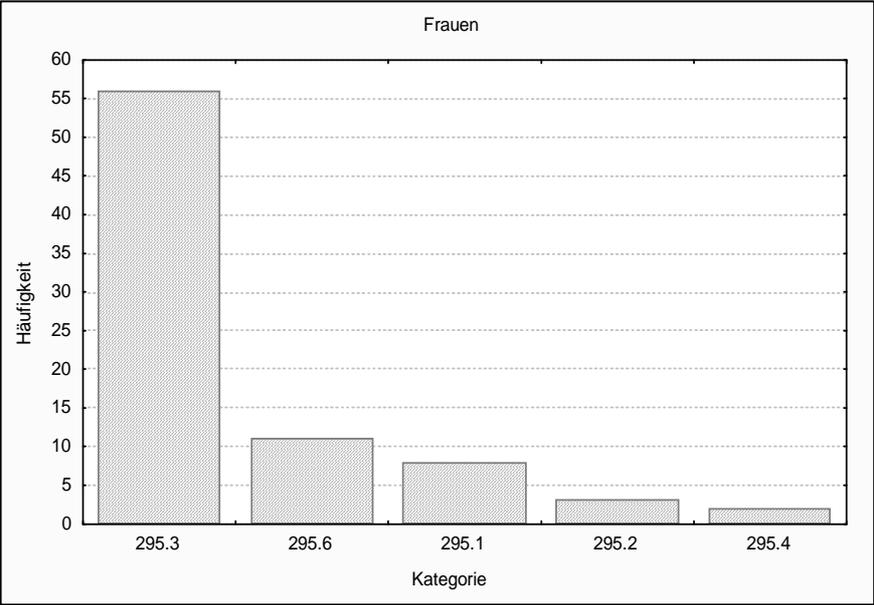
ICD-9 DIAGNOSE	N	%	N	%
	MÄNNER		FRAUEN	
295.3 paranoid-halluzinatorische Form	56	70	56	70
295.6 schizophrene Rest- und Defektzustände	12	15	11	13,75
295.1 hebephrene Form	8	10	8	10
295.2 katatone form	1	1,25	3	3,75
295.4 akute schizophrene Episode	1	1,25	2	2,5
295.0 Schizophrenia simplex	2	2,5	0	0
<b>Gesamt</b>	<b>80</b>	<b>100</b>	<b>80</b>	<b>100</b>

Sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen macht die paranoid-halluzinatorische Form der schizophrenen Psychose 70% der Fälle aus, gefolgt von den schizophrenen Rest- und Defektzuständen auf Platz zwei und der hebephrenen Form als dritt häufigste Diagnoseunterform. Somit besteht bezüglich der ICD-9 Diagnosen kein Unterschied zwischen Männern und Frauen.

**Graphik 7: Häufigkeitsverteilung der ICD-9 Diagnosen bei den Männer**



**Graphik 8: Häufigkeitsverteilung der ICD-9 Diagnosen bei den Frauen**



### 3.1.5 Stationäre Behandlungsdauer beim Indexaufenthalt

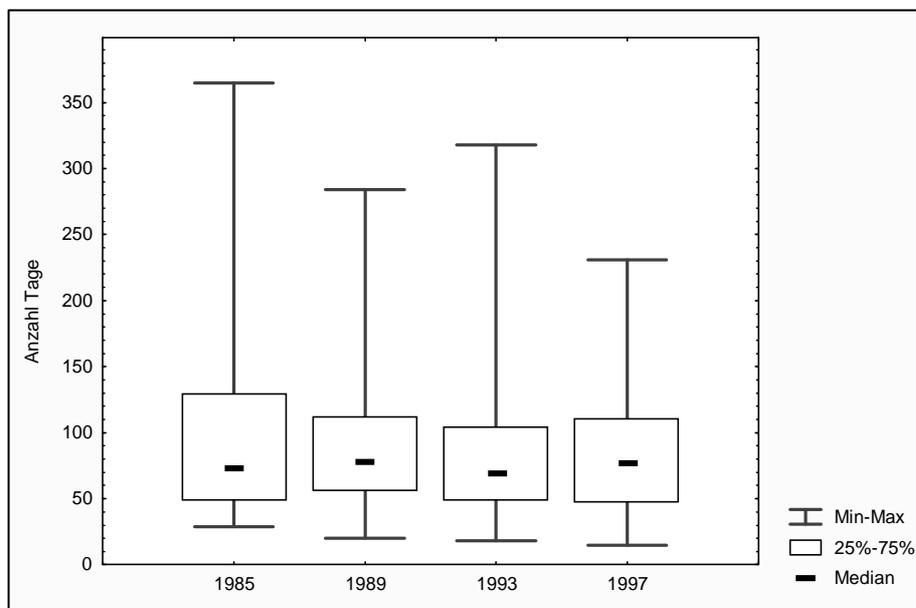
#### 1.) Behandlungsdauer der einzelnen Stichproben

**Tabelle 24: Verweildauer in der Klinik**

Gruppe	Mittelwert (Tage)	Median (Tage)	Range	SD
1985	112,4	73,5	29-365	93,12
1989	104,2	78,5	20-284	69,86
1993	91,8	69,5	18-318	69,62
1997	82,6	77,0	15-231	46,45
Gesamt	97,7	75,5	15-365	71,93

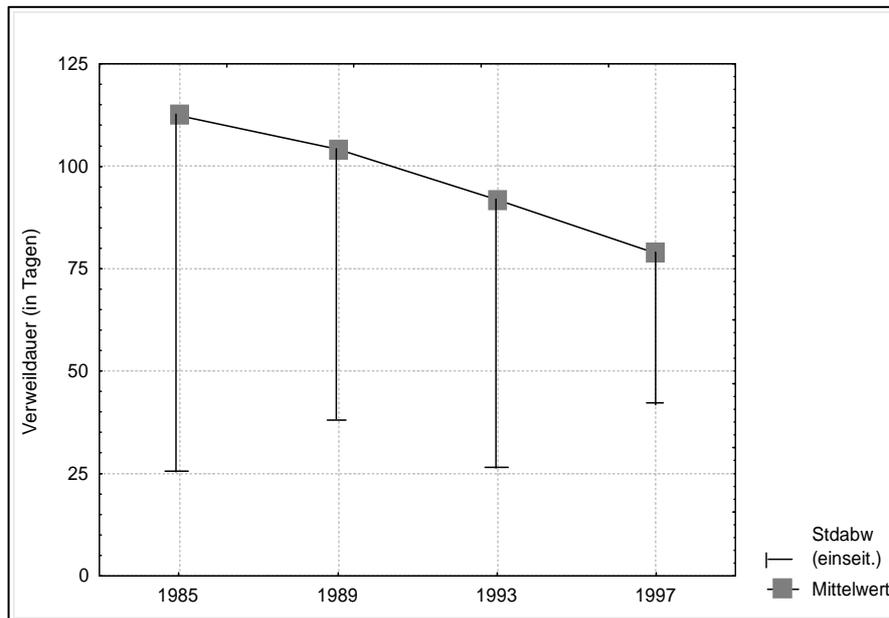
Bei der Mittelwertbetrachtung sieht man einen kontinuierlichen Rückgang der Verweildauer von 112 Tagen über 104 und 92 Tage auf knapp 83 Tage in der Gruppe 4, d.h. die Verweildauer ist um 29,8 Tage gesunken, wenn man die Gruppe I und die Gruppe IV miteinander vergleicht. Der Mittelwert über alle Gruppen liegt bei 97,7 Tagen. Anders bei der Betrachtung des Median, der über alle vier Gruppen bei 75,5 Tagen liegt (Variationsbreite zwischen 69,5 und 78,5). Die Range über alle Gruppen schöpft die vorgegebenen Bedingungen voll aus und liegt zwischen 15 und 365 Tagen. Der Maximalwert der Verweildauer geht von 365 Tagen auf 231 Tage zurück.

**Graphik 9: Aufenthaltsdauer (in Tagen) gruppiert nach Jahrgängen – Medianbetrachtung**



Die Medianbetrachtung zeigt die Konstanz über alle vier Gruppen, lediglich die Maximalwerte der stationären Verweildauer nehmen ab.

**Graphik 10: Aufenthaltsdauer (in Tagen) gruppiert nach Jahrgängen – Mittelwertbetrachtung**



Anders bei der Darstellung der Mittelwerte: hier ist eine Abnahme der Verweildauer von 26% (Rückgang von 112 Tagen in der Gruppe I auf 83 Tage in der Gruppe IV) zu sehen. In der ANOVA lag jedoch der p-Wert bei 0,26, so dass bei dieser hohen Varianz die als repräsentativ angelegte Stichprobe doch noch zu klein ist. Erst nach Zusatzannahmen ist die Verkürzung der Verweildauer statistisch signifikant zu belegen.

Untersucht man die Verweildauer größer 150 Tage ist eine signifikante Abnahme ( $p=0,02$ ) im Chi-Quadrat Test nachzuweisen. 1985 und 1989 lag bei 9 Patienten die Behandlungsdauer bei mehr als 150 Tagen, 1993 lag die Patientenzahl bei 7 und im Jahre 1997 schließlich waren nur 2 Patienten länger als 150 Tage stationär in Behandlung.

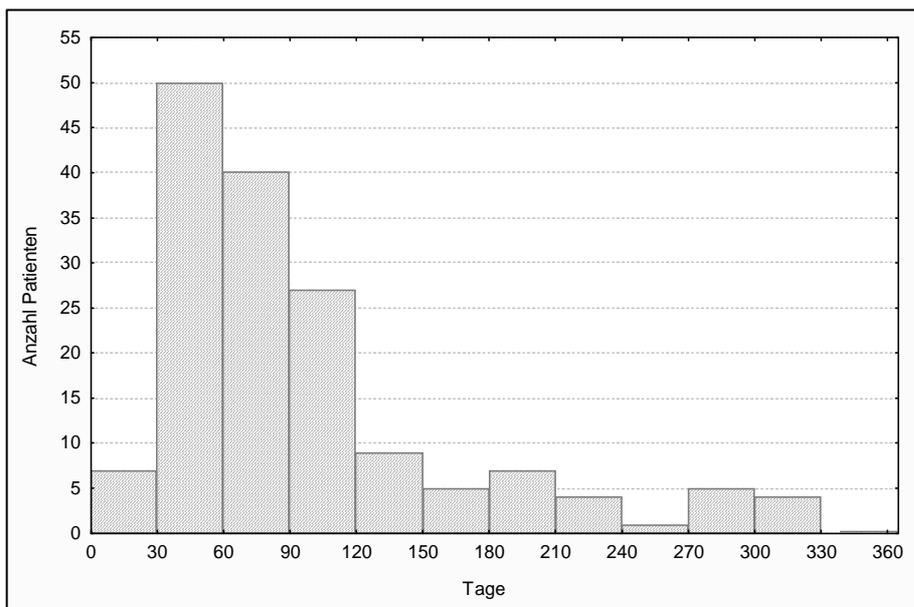
## 2.) Vergleich der Häufigkeitsverteilung bei der Behandlungsdauer

**Tabelle 25: Häufigkeitsverteilung der Aufenthaltsdauer**

Aufenthaltsdauer (in Tagen)	N 1985	N 1989	N 1993	N 1997	N Gesamt
14-29	1	1	2	3	7
30-59	16	9	14	11	50
60-89	6	13	11	10	40
90-119	4	8	6	9	27
120-149	4	0	0	5	9
150-179	1	1	3	0	5
180-209	1	4	1	1	7
210-239	1	1	1	1	4
240-269	0	1	0	0	1
270-299	3	2	0	0	5
300-329	2	0	2	0	4
330-359	0	0	0	0	0
360-365	1	0	0	0	1

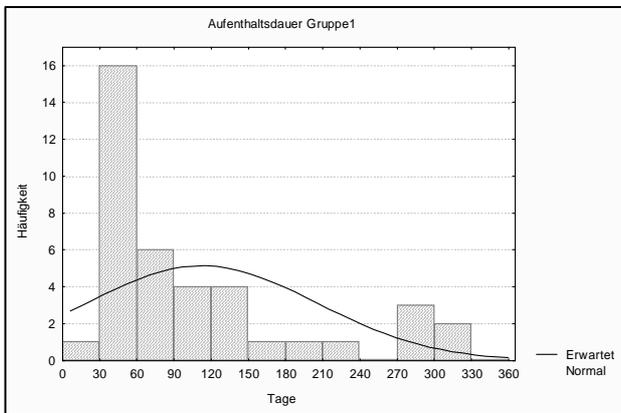
Untersucht man die Häufigkeitsverteilung der Aufenthaltsdauern bezogen auf die Gesamtheit (Tabelle 25), zeigen sich drei Hauptzeiträume (30-119 Tage) in denen 73% der Patienten entlassen werden. 23% der Patienten haben eine längere Aufenthaltsdauer, nur 4% werden bis zum 29. Tag entlassen.

**Graphik 11: Häufigkeitsverteilung der Aufenthaltsdauer (gesamt)**

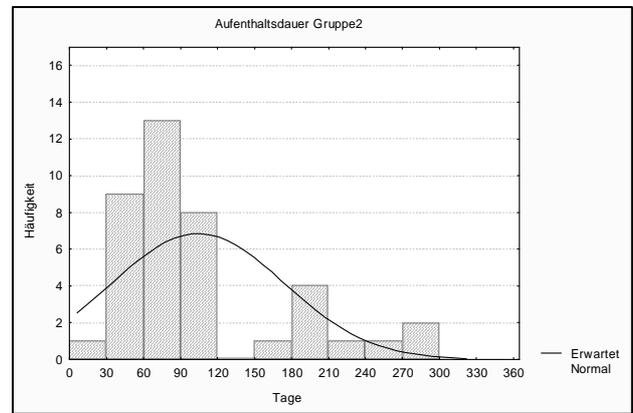


## Aufenthaltsdauer nach Stichproben aufgeteilt

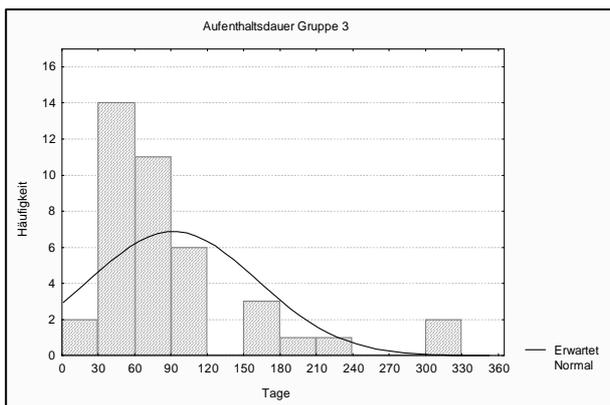
**Graphik 12: Gruppe I (1985)**



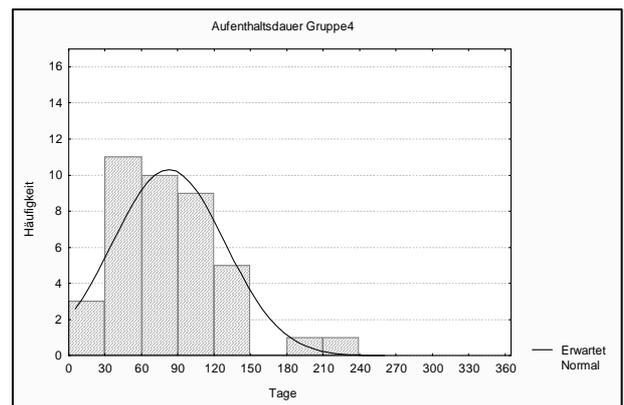
**Graphik 13: Gruppe II (1989)**



**Graphik 14: Gruppe III (1993)**



**Graphik 15: Gruppe IV (1997)**



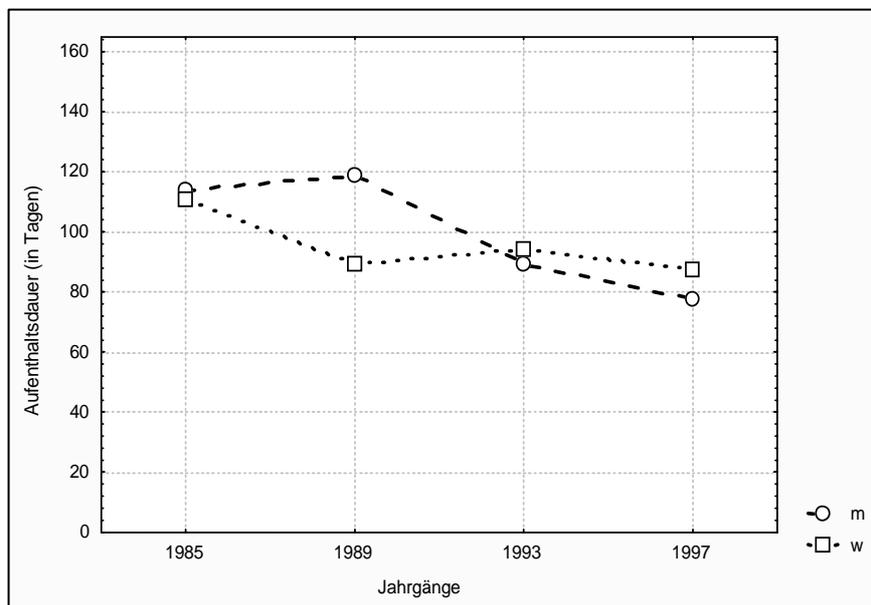
Bei der Untersuchung der Häufigkeitsverteilung der Behandlungsdauer wird beim Vergleich der vier Gruppen die von Gruppe zu Gruppe abnehmende Streubreite und somit die Verdichtung zwischen den Tagen 30 bis 150 sichtbar. In der Gruppe I sind 20% der Patienten 150 Tage und länger in stationärer Behandlung, dagegen sind es in Gruppe IV nur noch 5%.

### 3.) Behandlungsdauer und Geschlecht

**Tabelle 26: Geschlechtsspezifische Aufenthaltsdauer**

Gruppe	Aufenthaltsdauer (Tage) Männer	SD	Aufenthaltsdauer (Tage) Frauen	SD
1985	113,7	106,62	111,2	80,18
1989	118,9	76,57	89,5	60,83
1993	89,6	56,79	94,0	81,94
1997	77,8	43,93	87,5	49,49
Gesamt	100,0		95,55	

**Graphik 16: Aufenthaltsdauer und Geschlecht (gruppiert nach Jahrgang)**



Beim Vergleich der Geschlechter in Bezug auf die Aufenthaltsdauer ergibt sich bei an einer schizophrenen Psychose Erkrankten in den 4 Stichproben kein Unterschied zwischen Männern und Frauen ( $p=0,63$ ), das heißt Männer und Frauen werden im Durchschnitt gleich lang behandelt.

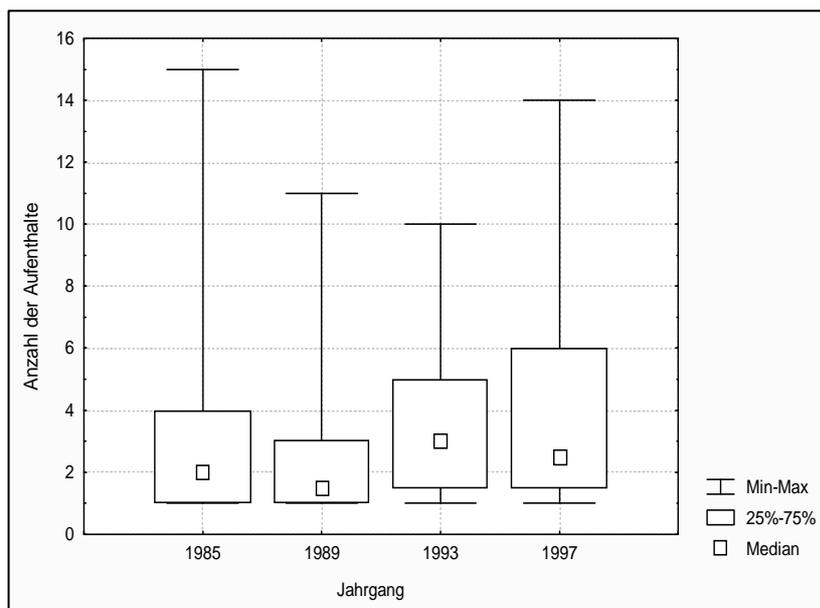
### 3.1.6 Anzahl der stationären Aufenthalte im Pfalzkrlinikum

#### 1.) Anzahl der Aufenthalte der einzelnen Stichproben

**Tabelle 27: Anzahl der Aufenthalte**

Gruppe	Anzahl Aufenthalte (Mittelwert)	SD
1985	3,68	3,72
1989	2,45	2,22
1993	3,63	2,7
1997	4,03	3,49
Gesamt	3,44	3,12

**Graphik 17: Anzahl der stationären Aufenthalte**



Die Untersuchung der Anzahl der Aufenthalte ergibt, dass die Patienten zum Zeitpunkt der Erfassung im Durchschnitt zum 3,44-ten Mal stationär im Pfalzkrlinikum sind. Die Anzahl der Aufenthalte variiert je Stichprobe zwischen 2,45 und 4,03. Die geringere Anzahl Aufenthalte in der Gruppe II ist durch den hohen Anteil an Ersterkrankten zu erklären. Die Gruppen unterscheiden sich hinsichtlich der Anzahl der Aufenthalte statistisch nicht, der p-Wert liegt bei 0,12.

## 2.) Häufigkeitsverteilung bei der Anzahl der Aufenthalte

**Tabelle 28: Häufigkeitsverteilung der Anzahl der Aufenthalte**

<b>Anzahl Aufenthalte</b>	<b>N Patienten 1985</b>	<b>N Patienten 1989</b>	<b>N Patienten 1993</b>	<b>N Patienten 1997</b>	<b>N Patienten Gesamt</b>
1	13	20	10	10	53
2	9	8	9	10	36
3	6	3	4	4	17
4	3	3	6	5	17
5	1	2	3	1	7
6	1	1	0	0	2
7	1	2	3	3	9
8	1	0	2	1	4
9	2	0	1	1	4
10	0	0	2	3	5
11	0	1	0	0	1
12	1	0	0	1	2
13	0	0	0	0	0
14	0	0	0	1	1
15	2	0	0	0	2
Summe	40	40	40	40	160

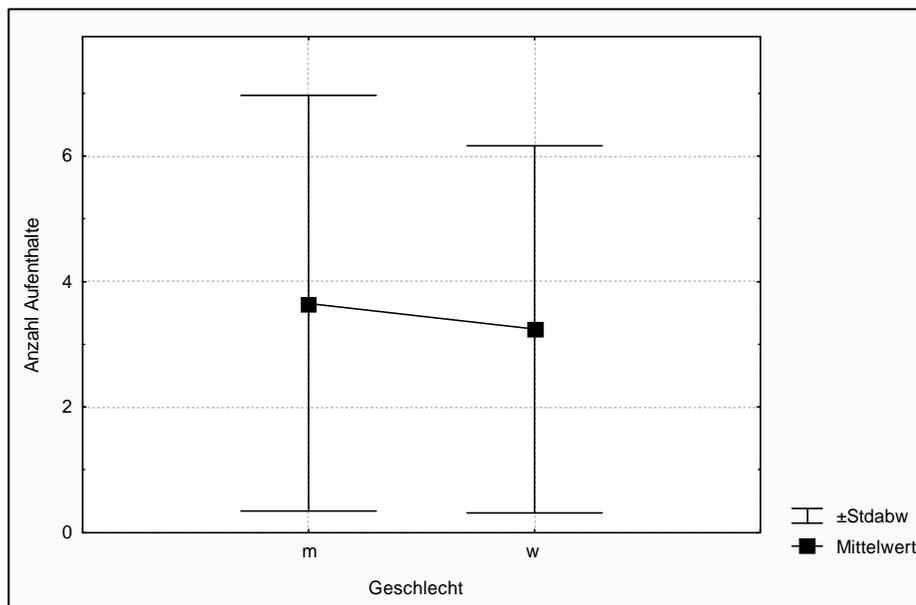
Auch hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung der Anzahl der Aufenthalte sind die Gruppen vergleichbar. Auffallend ist, dass in der Gruppe II (1989) mit 50% der größte Anteil von Ersterkrankungen vertreten ist. Im Gegensatz dazu liegt der Prozentsatz der Ersterkrankten in den übrigen Gruppen bei 32,5% bzw. 25%. In der Gesamtstichprobe sind ca. 33% der Patienten zum Zeitpunkt der Erfassung das erste Mal in stationärer Behandlung, bei ca. 33% handelt es sich um den zweiten und dritten psychiatrischen Aufenthalt, die verbleibenden 33% der Patienten liegen mit der Anzahl der Aufenthalte darüber.

### 3.) Anzahl Aufenthalte und Geschlecht

**Tabelle 29: geschlechtsspezifische Häufigkeitsverteilung der Anzahl der Aufenthalte**

Gruppe	Anzahl Aufenthalte Männer	SD	Anzahl Aufenthalte Frauen	SD
1985	4,45	4,47	2,9	2,69
1989	2,0	1,38	2,9	2,79
1993	4,3	2,92	2,95	2,33
1997	3,85	3,34	4,2	3,71
Gesamt	3,65	3,31	3,24	2,92

**Graphik 18: Anzahl der Aufenthalte differenziert nach Geschlecht**



Beim Vergleich zwischen Männern und Frauen ergibt sich bei den Männern eine durchschnittliche Aufenthaltsanzahl von 3,65 und bei den Frauen von 3,24. Es gibt keinen geschlechtsspezifischen Unterschied in Bezug auf die Anzahl der Aufenthalte zwischen Männern und Frauen ( $p=0,4$ ).

### 3.1.7 Dauer der stationären Aufenthalte im Pfalzkrlinikum (vor dem Erfassungszeitpunkt)

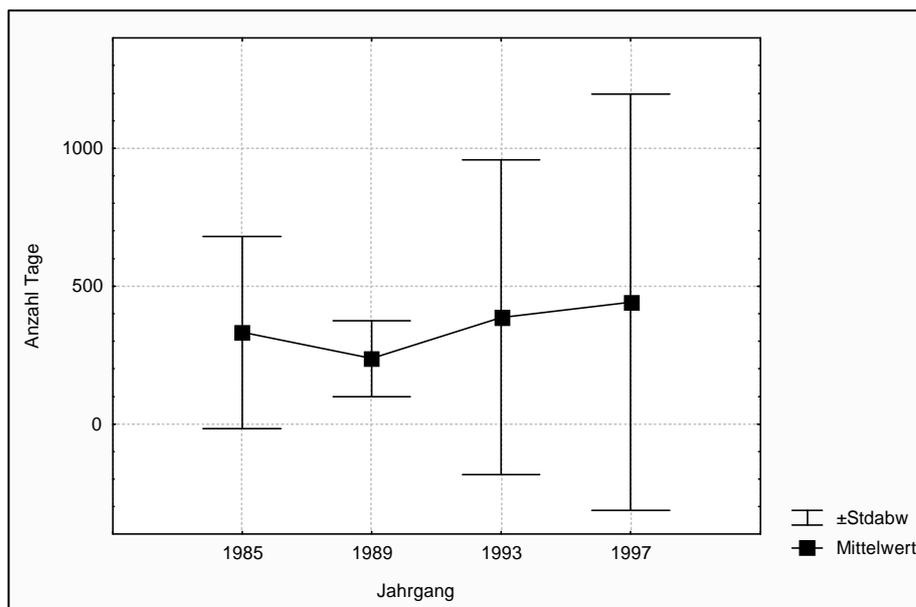
#### 1.) Dauer der stationären Aufenthalte (in Tagen) der einzelnen Stichproben

Als weiterer Punkt wurde die Dauer der stationären Aufenthalte vor dem untersuchten Aufenthalt ausgewertet. Dazu wurden die Klinikaufenthalte im Pfalzkrlinikum ausgezählt und die Krankenhaustage summiert. Klinikaufenthalte in anderen psychiatrischen Kliniken wurden aufgrund der lückenhaften Datenlage nicht eingerechnet.

**Tabelle 30: Summe der stationär verbrachten Tage vor dem Indexaufenthalt**

Gruppe	Stationär verbrachte Tage (Mittelwert)	SD	Stationär verbrachte Tage (Median)	N
1985	332,26	347,88	204,0	27
1989	237,0	137,57	239,0	20
1993	386,47	570,77	165,0	30
1997	441,8	754,86	151,5	30
Gesamt	360,36	532,2	204,0	107

**Graphik 19: Summe der stationär verbrachten Tage vor dem Indexaufenthalt**



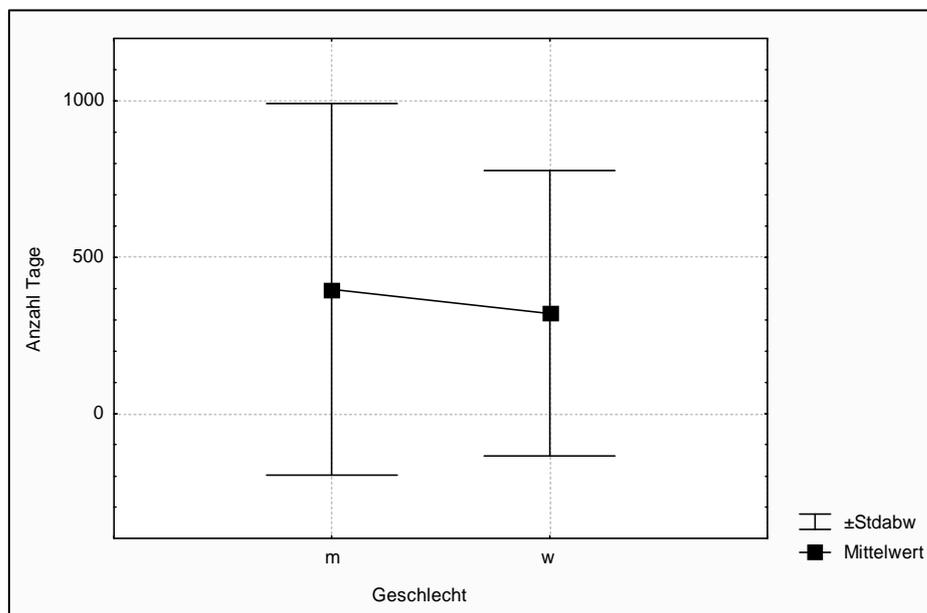
Der Mittelwert lag bei 360, der Median bei 204 Tagen bezogen auf die 107 Patienten, die wiederholt zur stationären Aufnahme kamen. Auch in Bezug auf die stationär verbrachten Tage in einer psychiatrischen Klinik unterscheiden sich die Gruppen untereinander nicht ( $p=0,59$ ). Der niedrigere Wert der Gruppe II mit der geringen Standardabweichung ist durch die hohe Zahl (50%) von Ersterkrankungen an einer schizophrenen Psychose erklärbar. Auffallend ist die deutliche Zunahme der Varianz in den beiden späteren Stichproben, die mit ein Ausdruck der steigenden Zahl an Wiederaufnahmen sein kann.

## 2.) Dauer der stationären Aufenthalte und Geschlecht

**Tabelle 31: Anzahl der stationär verbrachten Tage und Geschlecht**

Geschlecht	Stationär verbrachte Tage (Mittelwert)	SD	Stationär verbrachte Tage (Median)	N
Männer	396,75	594,35	228,0	56
Frauen	320,41	456,92	167,0	51
Gesamt	360,36	532,20	204,0	107

**Graphik 20: Anzahl der stationär verbrachten Tage (vor dem Indexaufenthalt) und Geschlecht**



Männer haben im Durchschnitt 397 Tage stationär im Pfalzklitorium verbracht, bei den Frauen lag der Durchschnitt bei 320 Tagen. Der p-Wert liegt bei 0,46, d.h. es gibt keinen geschlechtsspezifischen Unterschied in Bezug auf die Dauer der voraus gegangenen psychiatrischen Klinikaufenthalte.

### 3.1.8 Wiederaufnahmen

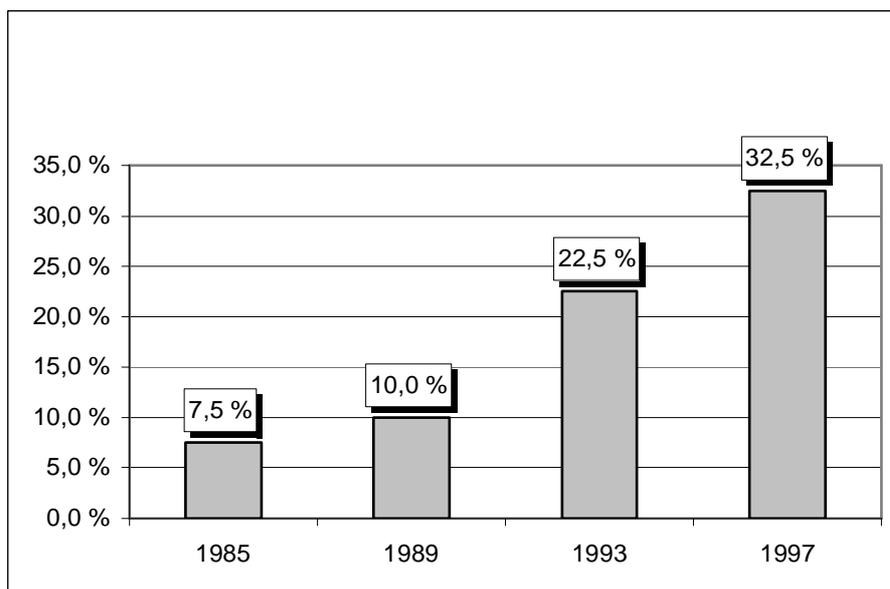
#### 1.) Anzahl der Wiederaufnahmen

Als Rückfall wird eine Wiederaufnahme in die Klinik innerhalb eines Zeitraumes von 365 Tagen nach Entlassung aus dem untersuchten und dokumentierten Klinikaufenthalt definiert.

**Tabelle 32: Anzahl der Wiederaufnahmen**

Gruppe	Anzahl der Wiederaufnahmen	Prozent	Durchschnittliche Anzahl Aufnahmen pro Jahr und pro Patient
1985	3	7,5	1,08
1989	4	10,0	1,10
1993	9	22,5	1,23
1997	13	32,5	1,33
Gesamt	29	18,13	1,18

**Graphik 21: Anzahl der Wiederaufnahmen in Prozent**



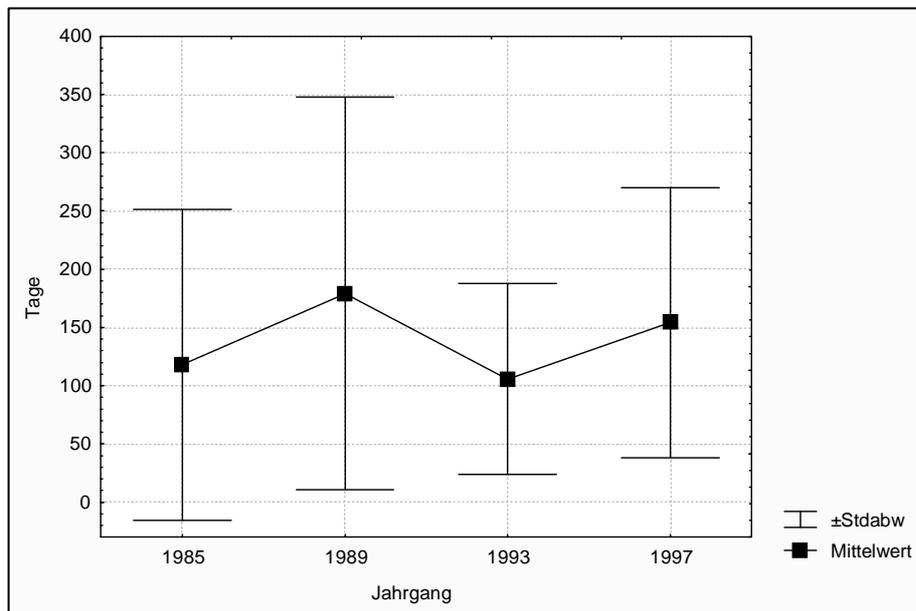
Die Wiederaufnahmen steigen an. Im Jahre 1997 wurde ein Drittel der Patienten innerhalb eines Jahres nach Entlassung wieder in der Klinik aufgenommen. 1985 waren es dagegen nur 3 Patienten beziehungsweise 7,5%. 1989 stieg die Anzahl der Patienten auf 4, dies entspricht 10%. Im Untersuchungsjahr 1993 lag die Zahl der wieder aufgenommenen Patienten bei 13 beziehungsweise 22,5%. Statistisch gesehen ist dieser stetige Anstieg mit einem p-Wert von 0,009 signifikant. Die durchschnittliche Anzahl Aufnahmen pro Jahr und pro Patient steigt von 1,03 Aufnahmen im Jahr 1985 auf 1,33 Aufnahmen im Jahr 1997.

## 2.) Tage bis zur Wiederaufnahme

**Tabelle 33: Tage bis zur Wiederaufnahme**

Gruppe	Tage bis zur Wiederaufnahme (Mittelwert)	Range	SD
1985	118	13-268	133,32
1989	179,25	26-334	168,57
1993	105,78	4-271	82,10
1997	154,15	14-309	115,99
Gesamt	139,29	4-334	

**Graphik 22: Tage bis zur Wiederaufnahme**



Auffallend variabel ist die Zeitspanne nach Entlassung bis zur Wiederaufnahme. Im Mittel vergingen 139,29 Tage, bis ein Patient wegen einer schizophrenen Psychose erneut stationär aufgenommen werden musste. Bezüglich der Zeit bis zur Wiederaufnahme gibt es zwischen den Gruppen keinen Unterschied ( $p=0,67$ ).

Auf eine Differenzierung zwischen Männern und Frauen wurde verzichtet, da keine Aussage damit zu verbinden wäre.

## 3.2 Quantifizierung der Medikation

In diesem Ergebnisteil wird ein Vergleich der nach Stoffgruppen unterteilten Medikamente in Bezug auf die unterschiedlichen Untersuchungszeiträume hergestellt.

Die Medikationen wurden nach oraler bzw. akuter Injektionsmedikation (Tagesmedikation) und nach Depot-Medikationen zunächst getrennt berechnet. Hintergrund der Aufteilung ist der unterschiedliche Einsatz während des stationären Aufenthaltes mit zunächst überwiegend oraler Medikation und anfänglicher Injektionsbehandlung und erst späterer Umstellung auf Depotmedikationen gegen Ende der Behandlung. Eine zunächst getrennte Berechnung war auch erforderlich, weil eine Zusammenführung Veränderungen bei der Depotmedikation verschleiern hätte. Eine Gesamtberechnung mit Umrechnung der Depotmedikation auf Tagesdosen wird gesondert vorgenommen.

Es wird der Begriff „Tagesmedikation“ verwendet, um die Zusammenziehung von akut injizierter und oraler Medikation zu ermöglichen. Der Gegensatz dazu ist die Depot-Medikation, die im Abschnitt gesondert behandelt wird und schließlich mit der Tagesmedikation zusammengeführt wird. Die zusammenführende Betrachtung der Tagesdosen und der Depotdosen ergibt dann eine identische Dosierung.

- 3.2.1 Butyrophenone  
Tagesmedikation und Depot-Medikation
- 3.2.2 Phenothiazine  
Tagesmedikation und Depot-Medikation
- 3.2.3 Thioxanthene  
Tagesmedikation und Depot-Medikation
- 3.2.4 Vergleich der Tagesmedikation von Typika (Summe aus Butyrophenonen, Phenothiazinen und Thioxanthenen) mit der Depot-Medikation (Gesamt)
- 3.2.5 Atypika
- 3.2.6 Schwachpotente Neuroleptika
- 3.2.7 Benzodiazepine
- 3.2.8 Vergleich zwischen schwachpotenten Neuroleptika und Benzodiazepinen
- 3.2.9 Biperiden
- 3.2.10 Entlassmedikation
- 3.2.12 Gesamtbetrachtung

## Erläuterung der Graphiken

Die in den nachfolgenden Kapiteln gezeigten Graphiken sind für alle Medikamentengruppen gleich aufgebaut, um einen optischen Vergleich zwischen den Gruppen zu ermöglichen.

### **Graphiktyp 1:** (Beispiel: Graphik 23) Anzahl Patienten pro Stichprobe

Hier werden die Patienten gezeigt, die während des Behandlungszeitraumes 1.Tag bis einschließlich 10. Woche ein Medikament aus der jeweiligen Stoffgruppe erhalten haben unabhängig von der Dauer der Einnahme. Auf der Abszisse sind die Jahrganggruppen angegeben, auf der Ordinate die Patientenzahlen.

**Graphiktyp 2:** (Beispiel: Graphik 24) Anzahl der Patienten pro Gruppe aufgetragen auf einer Zeitachse (Abszisse). Sie verläuft bis zum Tag 3 tageweise, danach erhöhen sich die Zeitabstände der Messzeitpunkte um 2, 4 beziehungsweise 5 Tage, bis sie schließlich ab dem 14.Tag jeweils eine Woche beschreiben (W 2, 3, 5, 10). Der Buchstabe E steht für Entlassung. Der Entlassungszeitpunkt wurde auf die 14. Woche gelegt, dies entspricht der durchschnittlichen Verweildauer der vier Gruppen (97,7 Tage). Auf der Ordinate wird die Anzahl Patienten angegeben, die eine bestimmte Medikamentengruppe erhalten haben. Bei dieser Art der Darstellung kommt es in der 10. Woche zu einer Verzerrung der Graphik, da die drop-out Rate (Patienten, die zu diesem Zeitpunkt schon entlassen sind) bei 35 % (Entlassungsquote bis zum 60.Tag) liegt und diese Patienten zu diesem Zeitpunkt auch nicht mehr mit eingerechnet werden. Anders bei dem letzten Messzeitpunkt (E), an dem jeder Patient der jeweiligen Jahrganggruppe mitgerechnet wird, der ein Medikament aus der jeweiligen Medikamentengruppe als Entlassmedikation erhält. Dies erklärt, warum ein vermeintlicher Anstieg der Patientenzahlen zum Zeitpunkt der Entlassung (E) möglich ist.

Obwohl die Interpretation der Angaben zum Messzeitpunkt 10. Woche wegen der durch Entlassung verminderten Patientenzahl manchmal sehr schwierig und nur individuell sinnvoll ist, wurde die grafische Darstellung beibehalten, um die Varianz in den Behandlungen zu zeigen.

**Graphiktyp 3:** (Beispiel: Graphik 27) Darstellung der Mittelwerte der Dosierungen pro Gruppe aufgetragen auf einer Zeitachse. Die Einteilung der Abszisse entspricht dem Graphiktyp 2, auf der Ordinate werden die Dosen in DDD angegeben.

**Graphiktyp 4:** (Beispiel: Graphik 30) Mittelwerte der durchschnittlichen Dosis (behandelte Patienten) pro Gruppe. Hier wurde die gesamte Behandlungsdauer, die im Durchschnitt zwischen 82 und 112 Tagen liegt, mit einem Wert pro Messzeitpunkt gewertet, d.h. die Durchschnittsdosis setzt sich aus Werten der Akutphase und der Stabilisierungsphase bis zur Entlassung zusammen. Die Ordinate gibt die DDD an, auf der Abszisse sind die vier Jahrganggruppen aufgetragen.

**Graphiktyp 5:** (Beispiel: Graphik 32) Darstellung der durchschnittlichen Dosierung pro Gruppe, aber diesmal auf die gesamte Gruppe (40 Patienten) bezogen. Die Abszisse und die Ordinate entsprechen dem Graphiktyp 4.

### 3.2.1 Butyrophenone

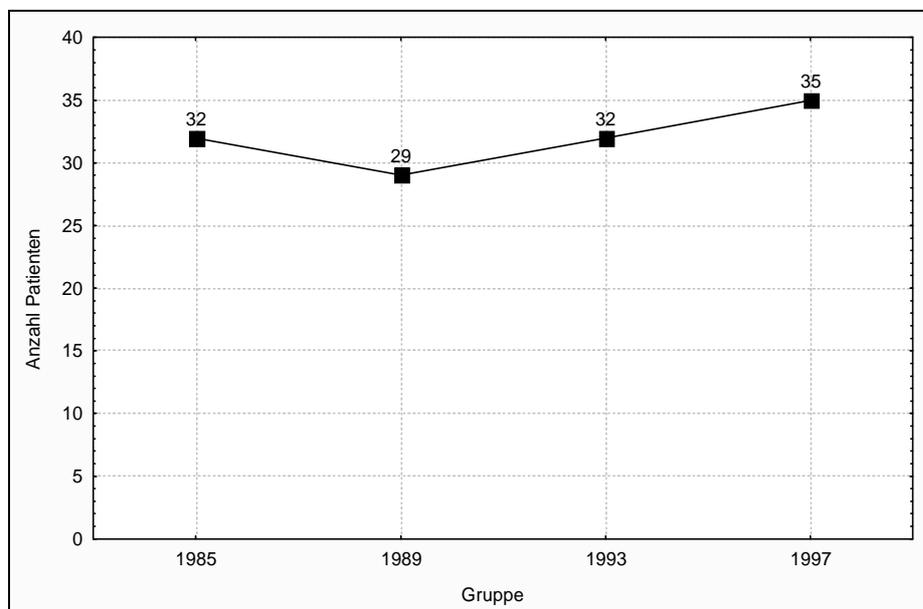
#### 1.) Gesamtzahl Patienten, die mit oralen Butyrophenonen (+ akut i.m./i.v. Injektionen) behandelt wurden

Die folgenden Tabellen und Graphiken umfassen nur die Patienten, die mit Butyrophenonen behandelt wurden. Alle Patienten, die in diesem Zeitraum nicht mit Butyrophenonen therapiert wurden, sind in den Berechnungen nicht enthalten.

**Tabelle 34: Anzahl der mit oralen (und akut i.m./i.v.) Butyrophenonen behandelten Patienten zu den verschiedenen Untersuchungszeiträumen**

Jahrgang	Mit Butyrophenonen behandelte Patienten	%
1985	32	80
1989	29	72,5
1993	32	80
1997	35	87,5
Gesamt	128	80

**Graphik 23: Mit Butyrophenonen (oral, akut i.m./i.v.) behandelten Patienten (pro Jahrgang)**



Der Einsatz der Butyrophenone ist über den gesamten Zeitraum gesehen relativ konstant geblieben und zeigt mit 80% behandelten Patienten über alle Jahrgänge den konstanten Einsatz in der Behandlung schizophrener Patienten.

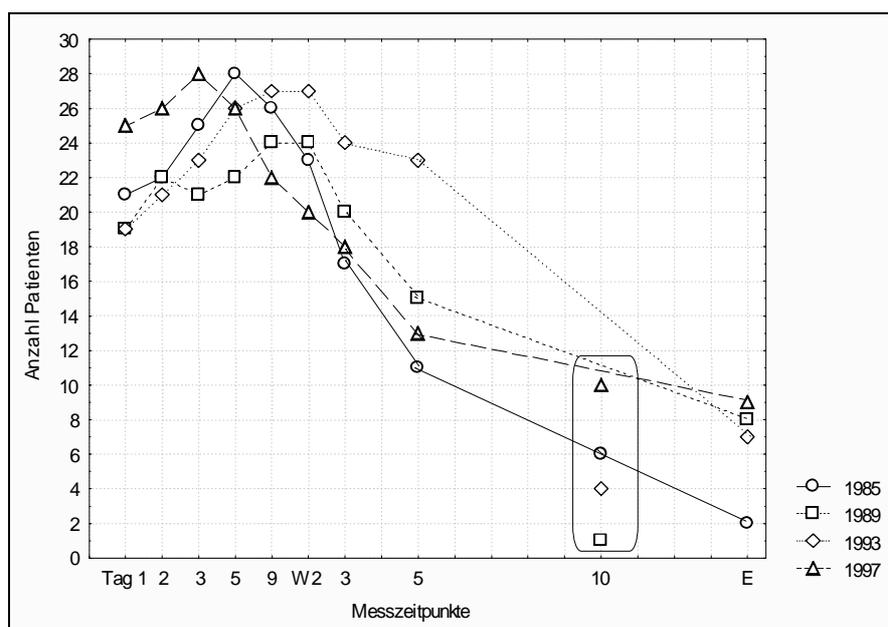
Die Patientenzahlen sagen allerdings nichts über die Dauer und den Zeitpunkt der Behandlung mit Butyrophenonen aus, sondern geben nur an, ob ein Patient während seines Aufenthaltes in der Klinik ein Medikament aus dieser Stoffgruppe erhalten hat.

## 2.) Anzahl der mit oralen Butyrophenonen (oral, akut i.v./ i.m.) behandelten Patienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten

**Tabelle 35: Anzahl der mit oralen Butyrophenonen behandelten Patienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten**

Zeitpunkt	N 1985	N 1989	N 1993	N 1997
Tag1	21	19	19	25
Tag 2	22	22	21	26
Tag 3	25	21	23	28
Tag 5	28	22	26	26
Tag 9	26	24	27	22
Woche 2	23	24	27	20
Woche 3	17	20	24	18
Woche 5	11	15	23	13
Woche 10	6	1	4	10
Entlassung	2	8	7	9

**Graphik 24: Mit Butyrophenonen (oral, akut i.m./i.v.) behandelte Patienten pro Messzeitpunkt**



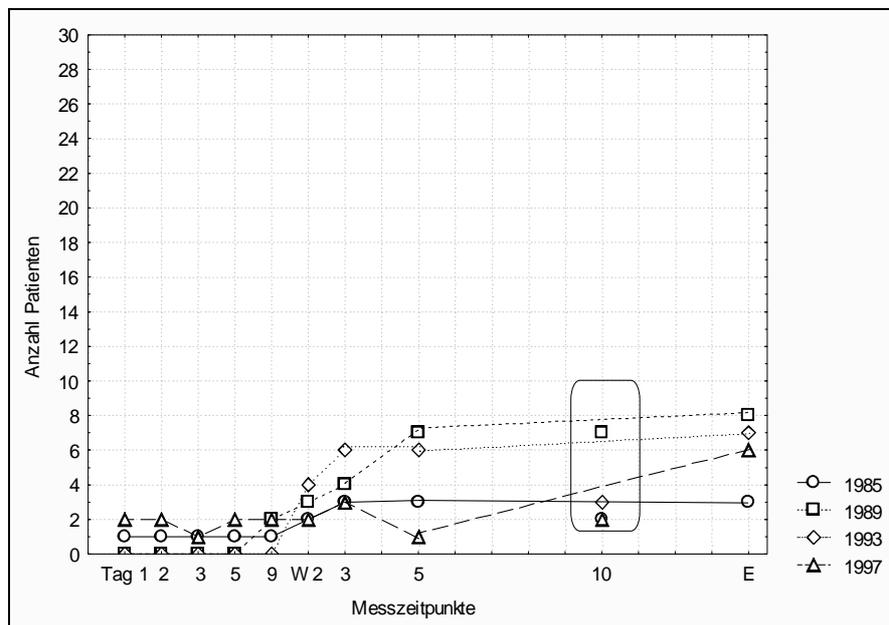
Die Graphik zeigt einen relativ gleichförmigen Verlauf der vier Kurven. Auch in der 1997er Gruppe werden unverändert Medikamente aus der Stoffgruppe der Butyrophenone gegeben. In der Akutbehandlung (bis zur 3. Woche) werden Medikamente aus der Gruppe der Butyrophenone sehr häufig eingesetzt, in der Stabilisierungsphase geht deren Einsatz dann deutlich zurück. Es ist zu berücksichtigen, dass die drop-out Rate in der Woche 10 bei ca. 35% liegt (dies ist die Entlassungsquote bis zum 60. Tag), deshalb sind die Werte in den Graphiken angezeigt aber nicht in den Kurven integriert. Die Anzahl Patienten steigt in Gruppe II und III zur Entlassung wieder an, da hierbei jeder Patient gezählt wird, der zur Entlassung ein Medikament aus der Gruppe der Butyrophenone erhalten hat, unabhängig davon, wann er entlassen wurde.

### 3.) Anzahl der mit Depot-Butyrophenonen behandelten Patienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten

**Tabelle 36: Anzahl der mit Depot-Butyrophenonen behandelten Patienten**

<b>Zeitpunkt</b>	<b>N 1985</b>	<b>N 1989</b>	<b>N 1993</b>	<b>N 1997</b>
Tag 1	1	0	0	2
Tag 2	1	0	0	2
Tag 3	1	0	0	1
Tag 5	1	0	0	2
Tag 9	1	2	0	2
Woche 2	2	3	4	2
Woche 3	3	4	6	3
Woche 5	3	7	6	1
Woche 10	2	7	3	2
Entlassung	3	8	7	6

**Graphik 25: Anzahl Patienten, die mit einem Butyrophenon-Depot-Neuroleptikum behandelt werden**



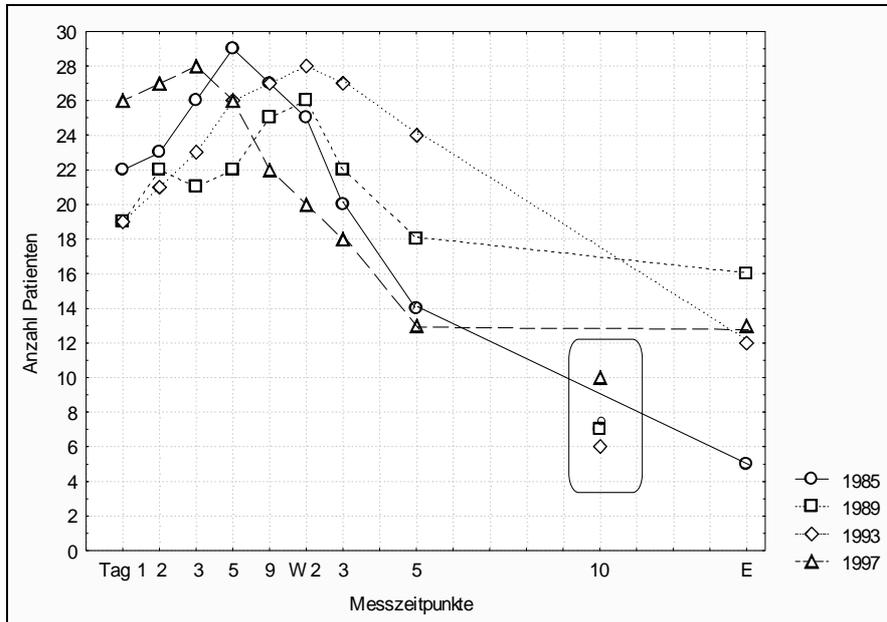
Die Anzahl an Patienten, die mit einem Depot Präparat aus der Gruppe der Butyrophenone behandelt werden ist überraschend gering. Zu Beginn der Behandlung ist die Anzahl, wie nicht anders zu erwarten, sehr gering steigt dann jedoch nur diskret an. Am Ende der Behandlung liegt der Prozentsatz der behandelten Patienten nur zwischen 7,5% (1985) und 20% (1989).

#### 4.) Anzahl der mit Tagesmedikation und Depot- Butyrophenonen behandelten Patienten

**Tabelle 37: Gesamtzahl Patienten, die mit einem Neuroleptikum aus der Gruppe der Butyrophenone behandelt werden**

Zeitpunkt	N 1985	N 1989	N 1993	N 1997
Tag 1	22	19	19	26
Tag 2	23	22	21	27
Tag 3	26	21	23	28
Tag 5	29	22	26	26
Tag 9	27	25	27	22
Woche 2	25	26	28	20
Woche 3	20	22	27	18
Woche 5	14	18	24	13
Woche 10	7	7	6	10
Entlassung	5	16	12	13

**Graphik 26: Gesamtzahl Patienten, die mit einem Neuroleptikum aus der Gruppe der Butyrophenone behandelt werden**



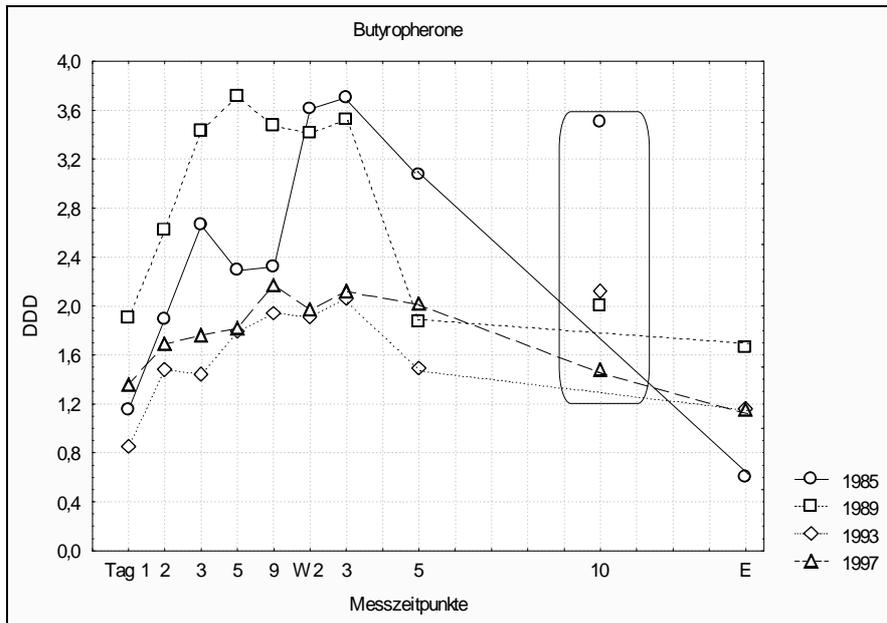
Der Verlauf der Gesamtzahl Patienten entspricht weitgehend dem Verlauf der Kurve der oral und akut i.m beziehungsweise i.v. behandelten Patienten.

5.) Mittelwerte der Butyrophenon Dosierungen (oral, akut i.m./ i.v.) in DDD zu den verschiedenen Messzeitpunkten:

**Tabelle 38: DDD Angaben für die Messzeitpunkte Tag 1 bis zur Entlassung**

Zeitpunkt	1985			1989			1993			1997		
	DDD	N	SD									
Tag 1	1,15	21	0,99	1,90	19	1,96	0,85	19	0,52	1,36	25	1,00
Tag 2	1,89	22	2,76	2,62	22	2,22	1,48	21	1,16	1,69	26	1,32
Tag 3	2,66	25	3,65	3,43	21	3,04	1,44	23	0,86	1,76	28	1,34
Tag 5	2,29	28	3,32	3,71	22	3,31	1,79	26	1,07	1,82	26	1,41
Tag 9	2,32	26	3,06	3,47	24	2,95	1,94	27	1,27	2,17	22	1,76
Woche 2	3,61	23	3,81	3,41	24	3,09	1,91	27	1,42	1,97	20	1,67
Woche 3	3,70	17	3,66	3,52	20	3,09	2,06	24	1,78	2,12	18	1,91
Woche 5	3,07	11	2,45	1,87	15	1,73	1,49	23	1,49	2,02	13	1,34
Woche 10	3,5	6	2,27	2,00	1		2,12	4	0,97	1,48	10	0,87
Entlassung	0,60	2	0,57	1,66	8	2,21	1,16	7	0,66	1,15	9	0,70

**Graphik 27: Dosen akut injizierter und oraler Butyrophenone**



Die y-Achse gibt die DDD an, die zum jeweiligen Zeitpunkt verabreicht wurden.

In der Gruppe I sieht man einen langsamen Dosisanstieg, der sich bis zur 3. Behandlungswoche hinzieht und hier seinen Höhepunkt bei 3,7 DDD erreicht. Dieser Wert wird mehr oder weniger unverändert auch im weiteren Verlauf beibehalten. Zur Entlassung hin kommt es zu einem deutlichen Abfall der oralen Dosis auf 0,6 DDD, bei jedoch nur geringer Patientenzahl (2).

Der Dosierungsanstieg in Gruppe II ist steil bis zum Tag 5 (3,7 DDD), verharrt auf diesem Niveau bis zur 3. Woche, um dann auf eine Erhaltungsdosis von ungefähr zwei DDD zurückzugehen.

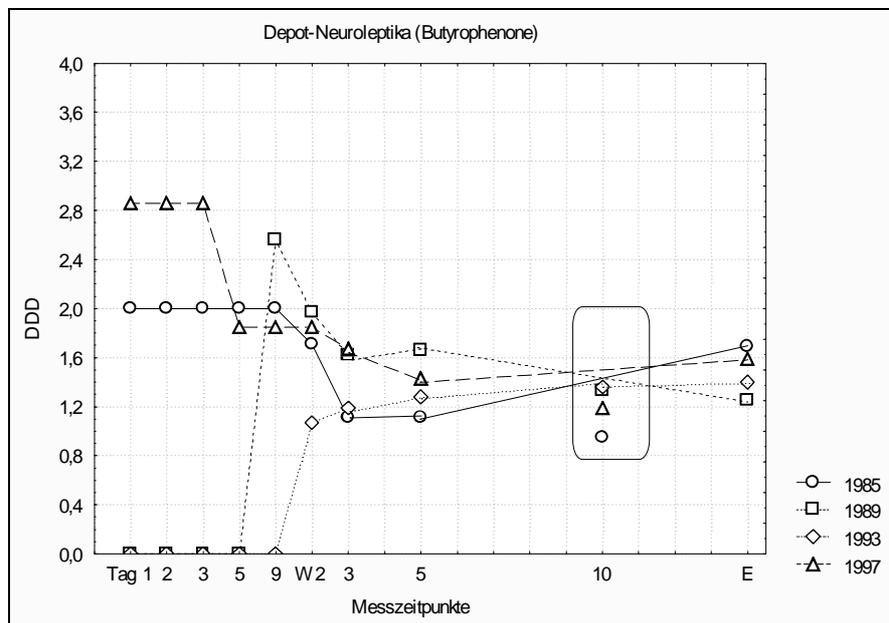
Die Kurvenverläufe der Jahrgänge 1993 und 1997 sind sich sehr ähnlich und deutlich flacher als die der vorherigen Jahrgänge. Bis auf eine kurze Dosissteigerung zu Beginn der Behandlung bekommen die Patienten fast unmittelbar ihre Erhaltungsdosis, die unter 2 DDD liegt und sich zur Entlassung auf etwa eine DDD einstellt. Die hohen Dosierungen, die in Gruppe I und II zu sehen sind gibt es in den diesen beiden Jahrgängen nicht mehr, d.h. die Patienten bekommen somit in den ersten Behandlungswochen weniger Butyrophenone.

## 6.) Mittelwerte der Depot-Butyrophenon Dosierungen in DDD zu den verschiedenen Messzeitpunkten

**Tabelle 39: DDD Angaben vom Tag 1 bis zur Entlassung für die Butyrophenon-Depot-Neuroleptika**

Zeitpunkt	1985			1989			1993			1997		
	DDD	N	SD									
Tag 1	2,00	1	0,00	0,00	0		0,00	0		2,86	2	0,00
Tag 2	2,00	1	0,00	0,00	0		0,00	0		2,86	2	0,00
Tag 3	2,00	1	0,00	0,00	0		0,00	0		2,86	1	0,00
Tag 5	2,00	1	0,00	0,00	0		0,00	0		1,85	2	1,43
Tag 9	2,00	1	0,00	2,56	2	1,65	0,00	0		1,85	2	1,43
Woche 2	1,71	2	0,40	1,97	3	1,60	1,07	4	0,71	1,85	2	1,43
Woche 3	1,11	3	0,55	1,62	4	0,72	1,19	6	0,58	1,67	3	1,05
Woche 5	1,11	3	0,55	1,69	7	0,82	1,28	6	0,66	1,43	1	0,00
Woche 10	0,95	2	0,67	1,33	7	0,76	1,36	3	0,62	1,19	2	0,34
Entlassung	1,69	3	1,13	1,25	8	0,63	1,40	7	0,36	1,59	6	0,79

**Graphik 28: Mittelwerte der Dosierungen bezogen auf die Patienten, die Butyrophenon-Depot-Neuroleptika erhalten haben**



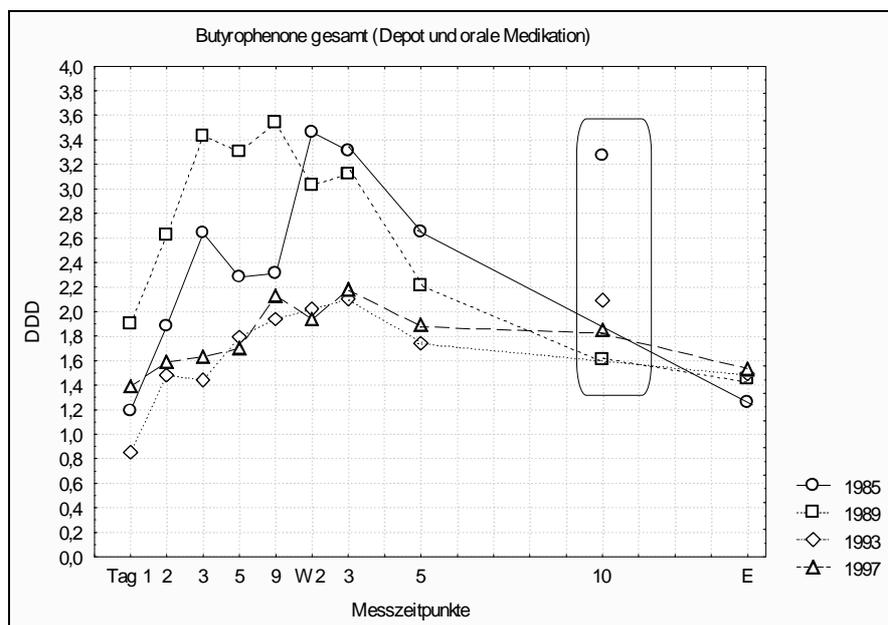
Betrachtet man die Kurvenverläufe ab der 2. Behandlungswoche verlaufen die Kurven der verabreichten DDD pro Gruppe mehr oder weniger parallel und ungefähr auf einem Niveau. Die hohen DDD, die zu Beginn der Behandlung gegeben wurden, beziehen sich in der jeweiligen Gruppe nur auf einen beziehungsweise zwei Patienten und sind somit nicht repräsentativ.

## 7.) Mittelwerte der Tagesmedikation und der Depot-Dosierung von Butyrophenonen zu den verschiedenen Messzeitpunkten

**Tabelle 40: DDD Angaben vom Tag 1 bis zur Entlassung für die Gruppe der Butyrophenone (orale, akut i.m./i.v. und Depot Medikation gesamt)**

Zeitpunkt	1985			1989			1993			1997		
	DDD	N	SD									
Tag 1	1,19	22	0,98	1,90	19	1,96	0,85	19	0,52	1,39	26	0,94
Tag 2	1,89	23	2,70	2,62	22	2,22	1,48	21	1,16	1,59	27	0,93
Tag 3	2,64	26	3,58	3,43	21	3,04	1,44	23	0,86	1,63	28	0,98
Tag 5	2,28	29	3,26	3,30	22	3,05	1,79	26	1,07	1,70	26	1,07
Tag 9	2,31	27	3,00	3,54	25	2,99	1,94	27	1,27	2,13	21	1,47
Woche 2	3,46	25	3,68	3,03	26	2,84	2,02	28	1,36	1,94	19	1,40
Woche 3	3,31	20	3,49	3,12	22	2,81	2,10	27	1,70	2,18	17	1,70
Woche 5	2,65	14	2,32	2,21	18	1,86	1,74	24	1,47	1,89	13	1,30
Woche 10	3,27	7	2,21	1,61	7	1,47	2,09	6	0,79	1,85	9	1,12
Entlassung	1,26	5	1,04	1,45	16	1,58	1,49	12	0,74	1,53	13	0,95

**Graphik 29: Tageswirksame Dosen (oral, akut i.m. und i.v. und Depot-Medikation) von Butyrophenonen**



Auch in der Gesamtbetrachtung ist ein großer Unterschied im Dosierungsverhalten zwischen den Gruppen der ersten beiden Jahrgänge und den Gruppen der letzten beiden Jahrgänge festzustellen. Während es in Gruppe I und II zu einem typischen Aufdosieren (in Gruppe I langsam und hoch, in Gruppe II schnell und hoch) kommt, wird in Gruppe III und IV schon nach dem 5. Tag die Erhaltungsdosis verabreicht, die im Durchschnitt zwischen 1,7 und 2,0 DDD liegt.

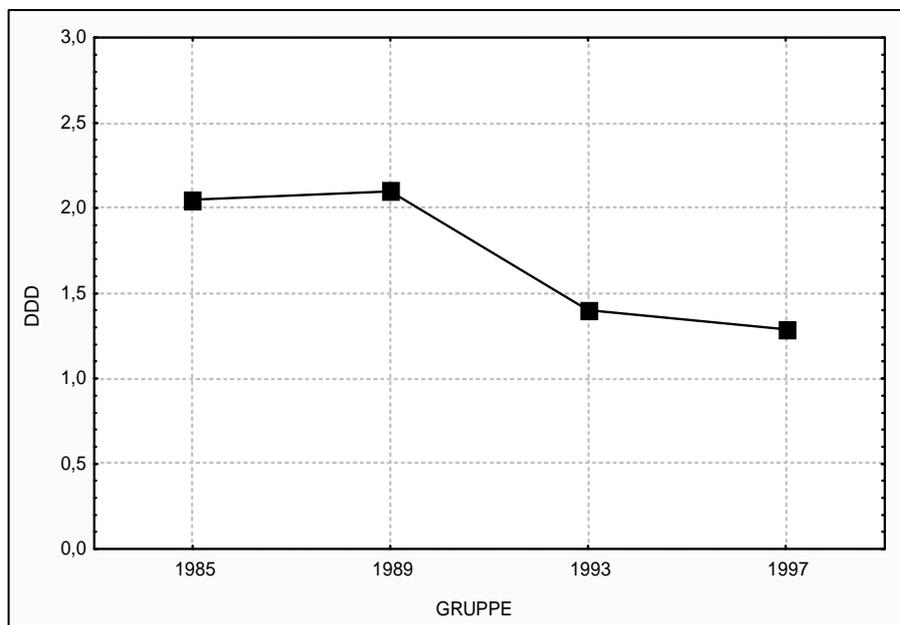
8.) Durchschnittliche DDD von Butyrophenonen (oral, akut i.m./i.v.)  
über die gesamte Behandlungsdauer – nur behandelte Patienten

In der nachfolgenden Tabelle und Graphik wurde zur Berechnung der Durchschnittsdosis die gesamte Behandlungsdauer ausgewertet. Es werden hierbei nur die oral verabreichten bzw. akut i.m. oder i.v. injizierten Verordnungen gewertet.

**Tabelle 41: Mittelwerte (DDD) der durchschnittlichen Tagesmedikation Butyrophenone über den gesamten Behandlungszeitraum (nur behandelte Patienten)**

Jahrgang	Mittelwerte (DDD) der durchschnittlichen Dosis Butyrophenone	SD	N Patienten
1985	2,05	1,84	32
1989	2,10	1,53	29
1993	1,40	0,81	32
1997	1,29	0,81	35
Gesamt	1,69	1,35	128

**Graphik 30: Durchschnittliche Tagesmedikation Butyrophenone (in DDD) pro Verordnung**



Die durchschnittliche Dosis an oralen und akut injizierten Butyrophenonen pro Verabreichung hat von 2,05 DDD auf 1,29 DDD abgenommen. Dies ist vor allem durch den Wegfall der hohen Dosen zu Beginn der Therapie bei den Jahrgangsguppen 1985 und 1989 zu erklären aber auch durch ein insgesamt zurückhaltenderes Dosierungsverhalten (1997 bzw. 1993 im Gegensatz zu 1985). Der p-Wert liegt bei 0,02, somit ist die Abnahme auch statistisch signifikant.

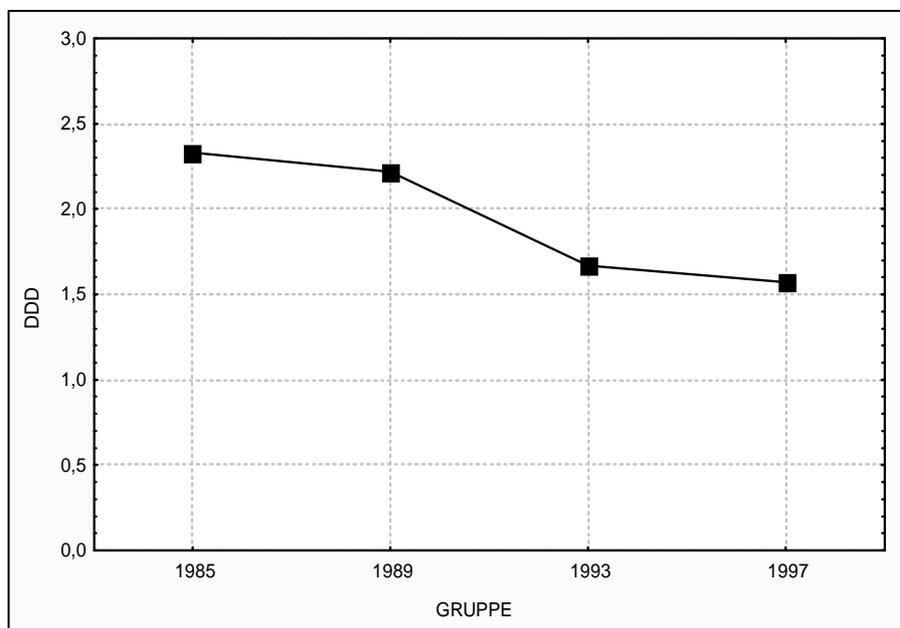
## 9.) Durchschnittliche DDD von Butyrophenonen gesamt- nur behandelte Patienten

Die nachfolgende Tabelle bzw. Graphik zeigen die Gesamtverordnung von Butyrophenonen, das heißt, auch die Depot Medikation ist in den Berechnungen enthalten.

**Tabelle 42: Mittelwerte der durchschnittlichen Butyrophenon Verordnungen über den gesamten Zeitraum- nur behandelte Patienten**

Jahrgang	Durchschnittliche Menge Butyrophenone pro Messzeitpunkt	N Patienten
1985	2,33	35
1989	2,22	32
1993	1,67	34
1997	1,57	34
Alle	1,95	135

**Graphik 31: Durchschnittliche Gesamtverordnung von Butyrophenonen**



Bei der Mitberechnung der Depotmedikation ist ein kontinuierlicher Abfall der durchschnittlichen Mengen an verordneten Butyrophenonen von Gruppe zu Gruppe zu sehen, die durchschnittlichen DDD sinken von 2,33 im Jahre 1985 auf 1,57 DDD im der Gruppe 1997. Der p-Wert liegt mit 0,07 über der Signifikanzgrenze.

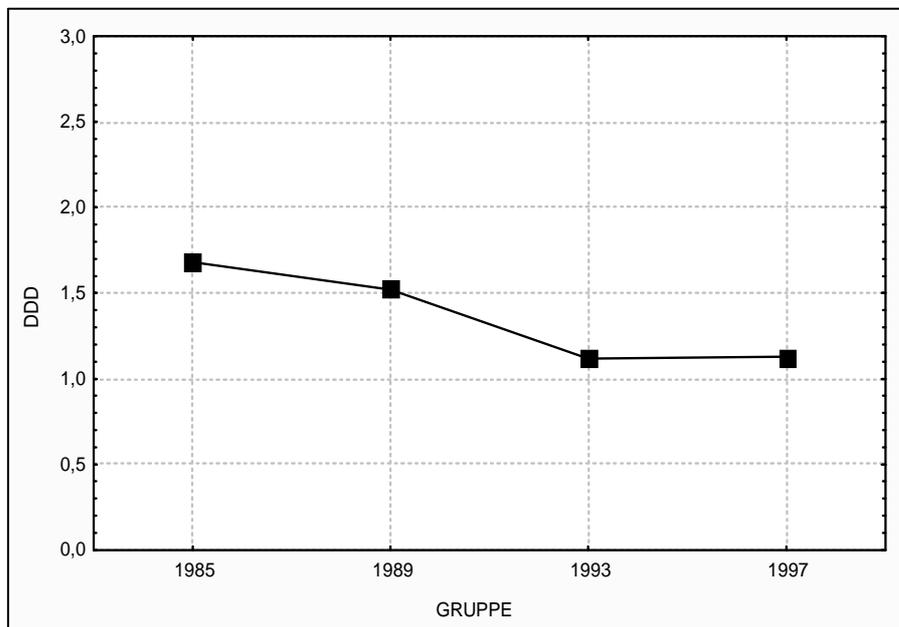
## 10.) Durchschnittliche Tagesmedikation von Butyrophenonen (oral, akut i.m./i.v.) bezogen auf alle Patienten der jeweiligen Gruppe

Bei der Auswertung der Tagesdosen bezogen auf die ganze Gruppe spielt nicht nur die verabreichte mittlere Dosis pro Messzeitpunkt eine Rolle, sondern auch die Anzahl der Patienten, die mit einer Medikamentengruppe behandelt wurden.

**Tabelle 43: Mittelwerte der durchschnittlichen oralen und akut injizierten Butyrophenon Dosis bezogen auf alle Patienten**

Jahrgang	Mittelwerte (DDD) der durchschnittlichen Dosis Butyrophenone bezogen auf alle Patienten	N Patienten
1985	1,68	40
1989	1,52	40
1993	1,12	40
1997	1,13	40
Alle	1,36	160

**Graphik 32: Durchschnittliche Tagesdosierungen mit Butyrophenonen bezogen auf alle Patienten**



Auch bei der Betrachtung der ganzen Gruppe entspricht der Kurvenverlauf weitgehend dem der Graphik 30. Bedingt durch die größere Anzahl an Patienten verläuft sie erwartungsgemäß flacher. Der Unterschied zwischen der Gruppe von behandelten Patienten und der Gesamtgruppe liegt zwischen 0,44 DDD und 0,7 DDD.

Während die durchschnittliche Dosierung 1985 noch bei 1,68 DDD lag, wurde sie bis zum Jahr 1997 auf 1,13 DDD gesenkt, also um eine halbe DDD. Der Rückgang der durchschnittlichen Dosierung der oralen Butyrophenone bezogen auf die Gesamtgruppen ist jedoch statistisch nicht signifikant ( $p=0,17$ ).

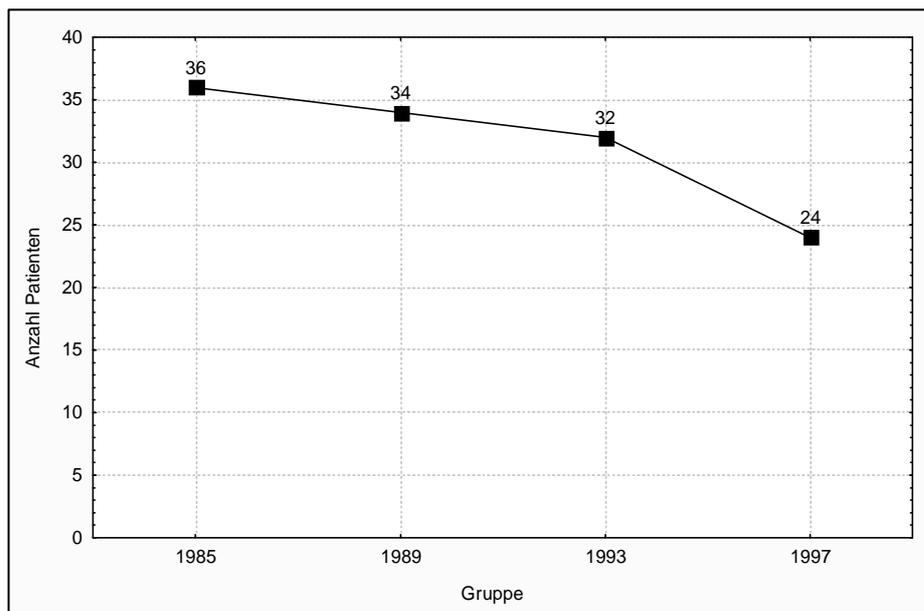
### 3.2.2 Phenothiazine

1.) Gesamtzahl Patienten, die mit Phenothiazinen (oral, akut i.m./ i.v.) behandelt wurden

**Tabelle 44: Anzahl der mit oralen und akut i.m./i.v. behandelten Patienten zu den verschiedenen Untersuchungszeiträumen**

Jahrgang	Mit Phenothiazinen behandelte Patienten	%
1985	36	90,0
1989	34	85,0
1993	32	80,0
1997	24	60,0
Gesamt	126	78,75

**Graphik 33: Mit Phenothiazinen (oral, akut i.m./i.v.) behandelte Patienten (pro Jahrgang)**



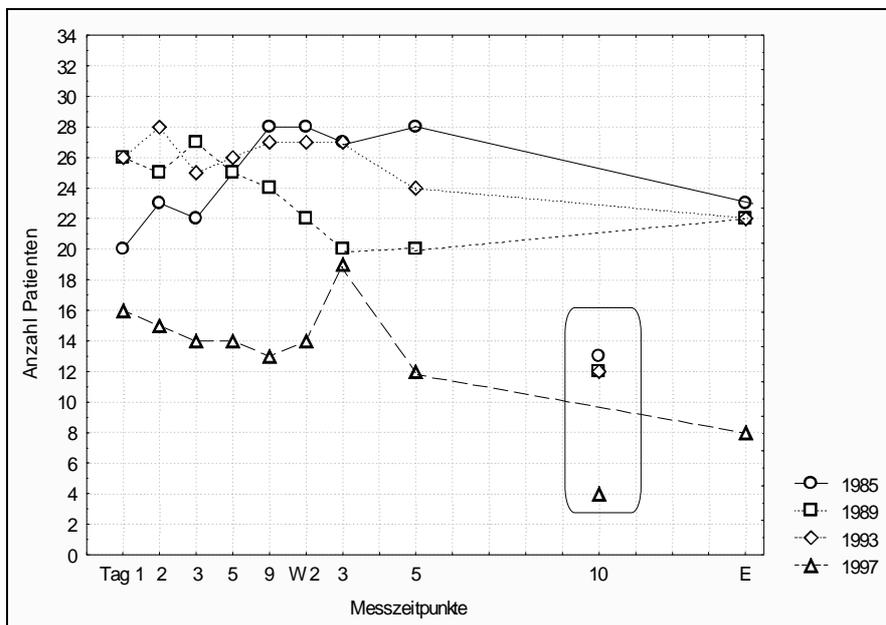
Beim Einsatz der Phenothiazine zeigt sich von Jahrgangsstufe zu Jahrgangsstufe ein kontinuierlicher Rückgang von 90% in der Gruppe I (1985) auf 60% in der Gruppe IV (1997). Die 97er Gruppe unterscheidet sich signifikant von der Gruppe 1985 ( $p=0,0027$ ) und der Gruppe 1989 ( $p=0,014$ ). Der größte Patientenrückgang ist von der Gruppe III auf die Gruppe IV zu verzeichnen (um 20% auf die Gesamtgruppe gesehen). Da die Phenothiazine zum überwiegenden Teil zu den schwachpotenten Neuroleptika zählen und somit eher zu den sedierenden Neuroleptika gehören, kann man daraus schließen, dass die Patienten entweder grundsätzlich weniger sedierende/ dämpfende Medikamente bekommen haben, oder Medikamente aus einer anderen Wirk- beziehungsweise Stoffklasse (z.B. Benzodiazepine) erhalten haben, die ebenfalls ein sedierendes/ dämpfendes Wirkprofil besitzen.

2.) Anzahl der mit Phenothiazinen (oral, i.m., i.v.) behandelten Patienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten

**Tabelle 45: Anzahl der mit Phenothiazinen behandelten Patienten bis zur Entlassung**

Zeitpunkt	N 1985	N 1989	N 1993	N 1997
Tag1	20	26	26	16
Tag 2	23	25	28	15
Tag 3	22	27	25	14
Tag 5	25	25	26	14
Tag 9	28	24	27	13
Woche 2	28	22	27	14
Woche 3	27	20	27	19
Woche 5	28	20	24	12
Woche 10	13	12	12	4
Entlassung	23	22	22	8

**Graphik 34: Mit Phenothiazinen (oral, akut i.m/i.v.) behandelte Patienten pro Messzeitpunkt**



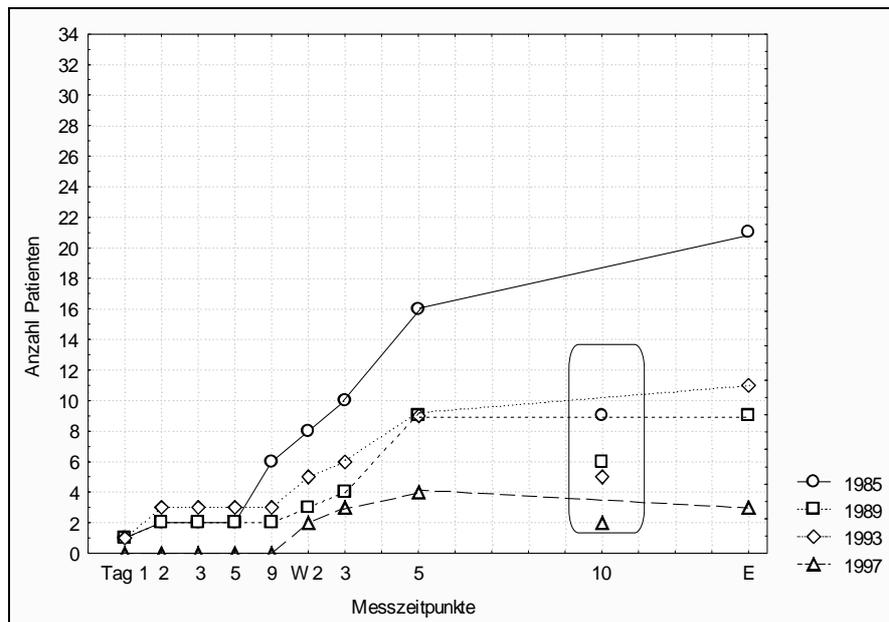
Die Anzahl der mit oralen und akut i.m./i.v. behandelten Patienten steigt in der Gruppe I von 20 auf 28 am Tag 9, hält dieses Niveau konstant bis zur 5. Woche und fällt dann nur geringfügig ab. Bei Gruppe II ist der Höchstpunkt der Patientenanzahl am Tag 3 erreicht und hält dann kontinuierlich einen Wert von ca. 20 Patienten bis zur Entlassung. Einen entsprechenden Kurvenverlauf hat die Gruppe III. Bei der Entlassung unterscheiden sich die Patientenzahlen der drei Gruppen nicht, rund 55% erhalten Phenothiazine. Abweichend ist der Kurvenverlauf der 97er Gruppe, der deutlich unter dem Niveau der drei anderen Kurven liegt (Beginn bei 16, kurze Spitze in der 3. Woche und Abfall auf 8 Patienten bei Entlassung). Somit erhalten nur noch 20% der Patienten in Gruppe IV zum Zeitpunkt der Entlassung Phenothiazine. Ebenso wie bei den Butyrophenonen wurde wegen der bei 35% liegenden drop-out Quote in der 10. Behandlungswoche auf eine Integration dieses Wertes in den Kurvenverlauf verzichtet.

### 3.) Anzahl der Depot- Phenothiazinen behandelten Patienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten

**Tabelle 46: Anzahl der mit Depot- Phenothiazinen behandelten Patienten**

Zeitpunkt	N 1985	N 1989	N 1993	N 1997
Tag 1	1	1	1	0
Tag 2	2	2	3	0
Tag 3	2	2	3	0
Tag 5	2	2	3	0
Tag 9	6	2	3	0
Woche 2	8	3	5	2
Woche 3	10	4	6	3
Woche 5	16	9	9	4
Woche 10	9	6	5	2
Entlassung	21	9	11	3

**Graphik 35: Anzahl Patienten, die mit einem Phenothiazin-Depot-Neuroleptikum behandelt wurden**



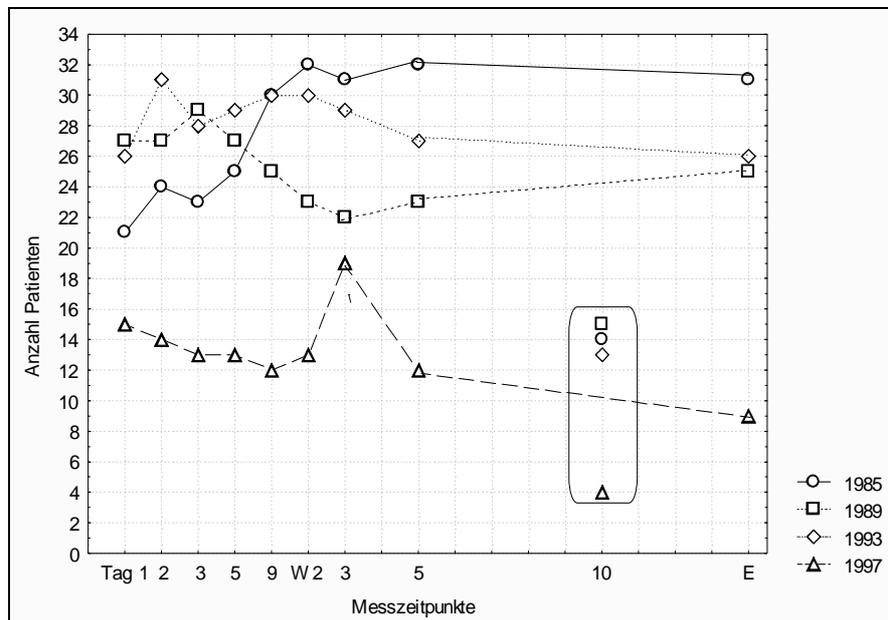
In der Gruppe 1985 sieht man einen gleichförmig ansteigenden Kurvenverlauf ab dem 9. Tag bis hin zur Entlassung. Zu diesem Zeitpunkt erhalten 21 Patienten, das heißt über 50% ein Depot Präparat aus der Gruppe der Phenothiazine. Die Anzahl der behandelten Patienten in der Gruppe II und III sind weitgehend gleich und liegen ab der 5. Behandlungswoche zwischen 9 und 11 Patienten. In der letzten Gruppe spielen die Depotpräparate aus der Gruppe der Phenothiazine nur noch eine untergeordnete Rolle, nur 3 Patienten (7,5%) erhalten diese Medikamentengruppe zur Entlassung.

#### 4.) Anzahl der mit Tagesmedikation und Depot-Phenothiazinen behandelten Patienten

**Tabelle 47: Gesamtzahl Patienten, die mit einem Neuroleptikum aus der Gruppe der Phenothiazine behandelt wurden**

Zeitpunkt	N 1985	N 1989	N 1993	N 1997
Tag 1	21	27	26	15
Tag 2	24	27	31	14
Tag 3	23	29	28	13
Tag 5	25	27	29	13
Tag 9	30	25	30	12
Woche 2	32	23	30	13
Woche 3	31	22	29	19
Woche 5	32	23	27	12
Woche 10	14	15	13	4
Entlassung	31	25	26	9

**Graphik 36: Anzahl Patienten, die mit einem Neuroleptikum aus der Gruppe der Phenothiazine behandelt wurden**



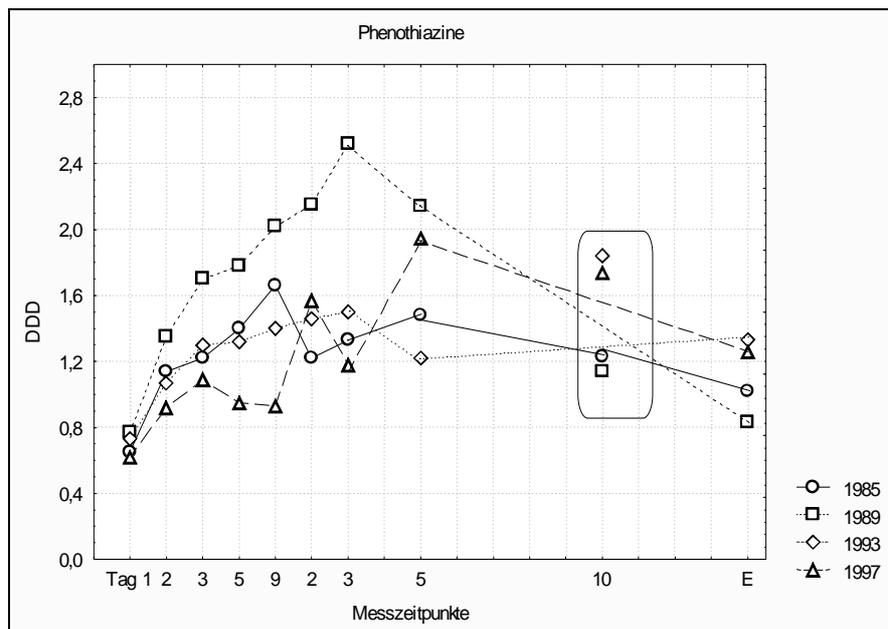
Die Gesamtbetrachtung der mit Phenothiazinen behandelten Patienten zeigt den hohen Stellenwert, den diese Medikamentengruppe in den ersten drei Jahrgangsguppen eingenommen hat. Erst im Jahr 1997 ist ein deutlicher Rückgang der Patientenzahlen unter 37,5% (Ausnahme Woche 3) zu sehen. Zum Zeitpunkt der Entlassung werden 77,5% der Patienten in Gruppe I und nur 22,5% der Patienten in Gruppe IV mit Phenothiazinen behandelt.

## 5.) Mittelwerte der Phenothiazin Dosierungen (oral, i.m., i.v.) in DDD zu den verschiedenen Messzeitpunkten

**Tabelle 48: DDD Angaben für die Messzeitpunkte Tag 1 bis zur Entlassung**

Zeitpunkt	1985			1989			1993			1997		
	DDD	N	SD									
Tag 1	0,65	20	0,38	0,77	26	0,54	0,73	26	0,41	0,62	16	0,48
Tag 2	1,14	23	0,77	1,35	25	1,44	1,07	28	0,82	0,92	15	0,56
Tag 3	1,22	22	0,76	1,70	27	1,78	1,30	25	0,70	1,09	14	0,76
Tag 5	1,40	25	1,00	1,78	25	1,86	1,32	26	0,73	0,95	14	0,71
Tag 9	1,66	28	2,10	2,02	24	2,08	1,40	27	0,75	0,93	13	0,76
Woche 2	1,22	28	0,83	2,15	22	2,09	1,46	27	0,90	1,57	14	1,77
Woche 3	1,33	27	0,92	2,52	20	3,02	1,50	27	0,85	1,18	19	1,32
Woche 5	1,48	28	1,01	2,14	20	2,43	1,22	24	0,81	1,95	12	1,95
Woche 10	1,23	13	0,75	1,14	12	0,82	1,84	12	2,12	1,74	4	1,21
Entlassung	1,02	23	0,83	0,83	22	0,54	1,33	22	1,42	1,26	8	1,08

**Graphik 37: Tagesdosen akut injizierter und oraler Phenothiazine**



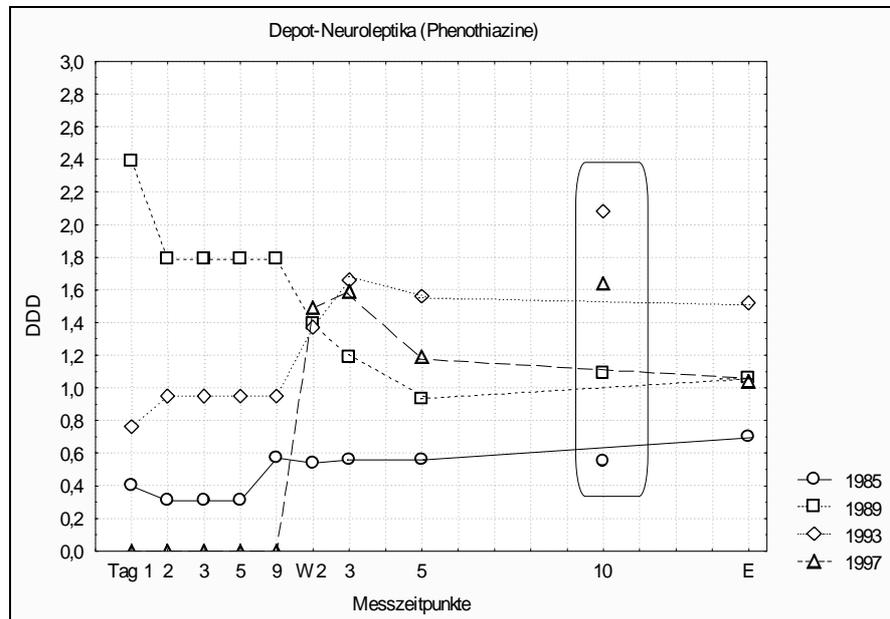
Der Kurvenverlauf ist im Vergleich zu den Butyrophenonen viel flacher, d.h. die Höhe der Dosierung ist geringer. Die Dosierungen der 89er Gruppe liegen bis zur 5. Behandlungswoche deutlich über denen der drei anderen Gruppen. Es ist eine langsame Aufdosierungsphase bis zum Tag 21 zu erkennen, dabei werden Werte von 2,5 DDD erreicht. Danach kommt es zu einer Dosisreduktion auf etwa eine DDD. Die übrigen drei Kurven verlaufen flacher und ähneln sich in ihrem Verlauf, kurze Aufdosierungsphase zu Beginn, danach liegt die Dosierung zwischen 1 und 1,5 DDD. Die 97er und die 93er Kurve steigen im Gegensatz zu den anderen ab der 5. Woche beziehungsweise zur 10. Woche hin nochmals an und liegen zur Entlassung bei über einer DDD.

## 6.) Mittelwerte der Depot Dosierungen in DDD zu den verschiedenen Messzeitpunkten

**Tabelle 49: DDD Angaben vom Tag 1 bis zur Entlassung für die Phenothiazin – Depot-Neuroleptika**

Zeitpunkt	1985			1989			1993			1997		
	DDD	N	SD	DDD	N	SD	DDD	N	SD	DDD	N	SD
Tag 1	0,40	1	0,00	2,39	1	0,00	0,76	1	0,00	0	0	0,00
Tag 2	0,31	2	1,13	1,79	2	0,84	0,95	3	0,22	0	0	0,00
Tag 3	0,31	2	1,13	1,79	2	0,84	0,95	3	0,22	0	0	0,00
Tag 5	0,31	2	1,13	1,79	2	0,84	0,95	3	0,22	0	0	0,00
Tag 9	0,57	6	0,23	1,79	2	0,84	0,95	3	0,22	0	0	0,00
Woche 2	0,54	8	0,22	1,39	3	0,91	1,37	5	0,58	1,49	2	1,27
Woche 3	0,56	10	0,29	1,19	4	0,85	1,66	6	0,55	1,59	3	0,91
Woche 5	0,56	16	0,34	0,93	9	0,66	1,56	9	0,73	1,19	4	0,84
Woche 10	0,55	9	0,39	1,09	6	0,86	2,08	5	1,33	1,64	2	1,06
Entlassung	0,7	21	0,64	1,06	9	0,82	1,52	11	0,98	1,04	2	0,21

**Graphik 38: Mittelwerte der Dosierungen bezogen auf die Patienten, die Phenothiazin-Depot-Neuroleptika erhalten haben**



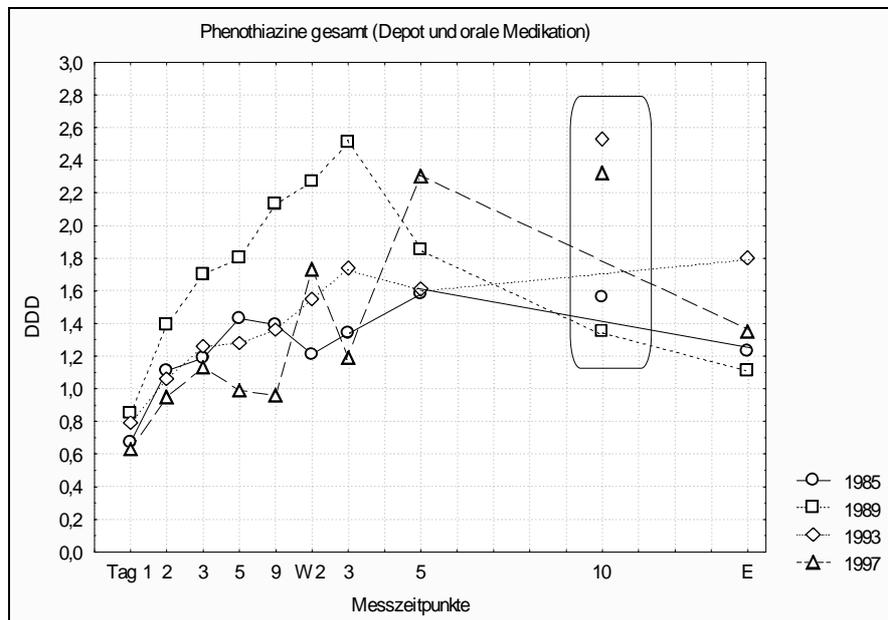
Der Kurvenverläufe der vier Gruppen stellen sich weitgehend parallel dar (ab Woche 2) unterscheiden sich jedoch hinsichtlich der Dosierung deutlich voneinander. Während in der Gruppe I die DDD bei maximal 0,7 DDD (zum Zeitpunkt der Entlassung) liegt und das Niveau von Tag 9 an konstant ist, liegen die Dosierungen der anderen Gruppen deutlich darüber. Die Entlassdosis in der Gruppe 1993 liegt bei 1,52 DDD, die der Gruppe II und IV bei ca. 1 DDD (bei jedoch geringer Patientenzahl in Gruppe IV).

7.) Mittelwerte der Tagesmedikation und der Depot-Dosierung zu den verschiedenen Messzeitpunkten

**Tabelle 50: DDD Angaben vom Tag 1 bis zur Entlassung für die Gruppe der Phenothiazine (Depot Medikation und orale und akut Medikation gesamt)**

Zeitpunkt	1985			1989			1993			1997		
	DDD	N	SD									
Tag 1	0,67	21	0,35	0,89	27	0,60	0,79	26	0,47	0,63	15	0,50
Tag 2	1,11	24	0,76	1,39	27	1,40	1,06	31	0,78	0,95	14	0,57
Tag 3	1,19	23	0,75	1,70	29	1,72	1,26	28	0,68	1,13	13	0,78
Tag 5	1,43	25	0,98	1,80	27	1,77	1,28	29	0,70	0,99	13	0,73
Tag 9	1,39	30	1,07	2,13	25	2,04	1,36	30	0,72	0,96	12	0,79
Woche 2	1,21	32	0,80	2,27	23	2,06	1,55	30	0,97	1,73	13	2,15
Woche 3	1,34	31	0,99	2,51	22	2,91	1,74	29	1,09	1,19	19	1,56
Woche 5	1,58	32	1,12	1,85	23	1,77	1,61	27	1,21	2,30	12	2,23
Woche 10	1,56	14	0,76	1,35	15	0,97	2,53	13	1,68	2,32	4	1,17
Entlassung	1,23	31	1,11	1,11	25	0,85	1,80	26	2,00	1,35	9	1,13

**Graphik 39: Tageswirksame Dosen (Tages- und Depot-Medikation):**



In Gruppe I ist ein langsamer Dosisanstieg von 0,67 DDD auf 1,43 DDD am Tag 5 zu sehen, danach wird diese Dosierung mehr oder weniger konstant gehalten. Der Kurvenanstieg der Gruppe 1989 ist dem gegenüber deutlich länger und steiler, so dass der Höhepunkt erst in der 3. Woche mit 2,5 DDD erreicht ist. Danach kommt es zu einem kontinuierlichen Abfall bis zu einer Entlassdosis von 1,1 DDD. In Gruppe III ist ein sehr langsamer Anstieg bis zu einem Maximalwert von 2,5 DDD zu erkennen, die Dosierung zum Zeitpunkt der Entlassung liegt mit 1,8 DDD über den Entlassdosen der anderen Gruppen. Einen ähnlich stetiger Dosisanstieg ist auch in Gruppe IV zu beobachten (jedoch nicht so kontinuierlich) mit einer Maximaldosis von 2,3 DDD in der 5. und 10. Behandlungswoche (bei kleiner Patientenzahl). Die Entlassdosis (1,35 DDD) entspricht ungefähr der der Gruppen 1985 und 1989.

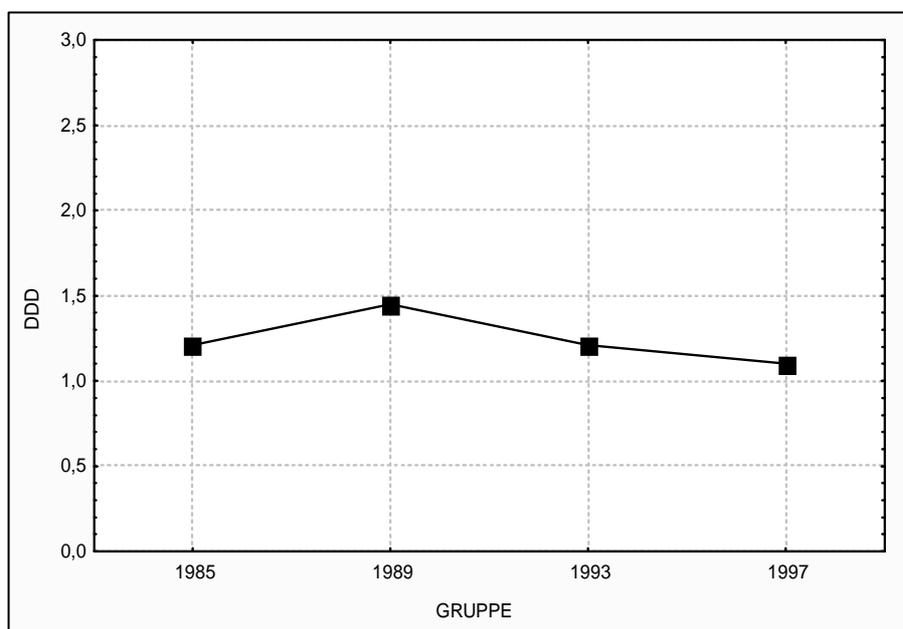
## 8.) Durchschnittliche DDD von Phenothiazinen (oral, akut i.m./i.v.) über die gesamte Behandlungsdauer – nur behandelte Patienten

Wie schon bei den Butyrophenonen wird auch hier die gesamte Behandlungsdauer von der Aufnahme bis zur Entlassung zur Berechnung der durchschnittlichen Dosis zugrunde gelegt. Es werden nur die oral verabreichten bzw. akut i.m. oder i.v. injizierten Verordnungen gewertet.

**Tabelle 51: Mittelwerte (DDD) der durchschnittlichen Dosis oraler Phenothiazine über den gesamten Behandlungszeitraum (nur behandelte Patienten)**

Jahrgang	Mittelwerte (DDD) der durchschnittlichen Dosis pro Verabreichung	Anzahl Patienten
1985	1,21	36
1989	1,45	34
1993	1,21	32
1997	1,10	24
Gesamt	1,26	126

**Graphik 40: Durchschnittliche Tagesmedikation von Phenothiazinen (in DDD) pro Verordnung**



Die Mittelwerte der durchschnittlichen Dosis pro Verabreichung für Phenothiazine sind relativ konstant geblieben und bewegen sich in einer Spanne von 1,10 DDD und 1,45 DDD ( $p=0,54$ ), das heißt, wenn Phenothiazine gegeben werden, dann werden sie in allen vier Gruppen etwa in der gleichen Dosierung verabreicht. Der Durchschnittswert liegt bei 1,26 DDD.

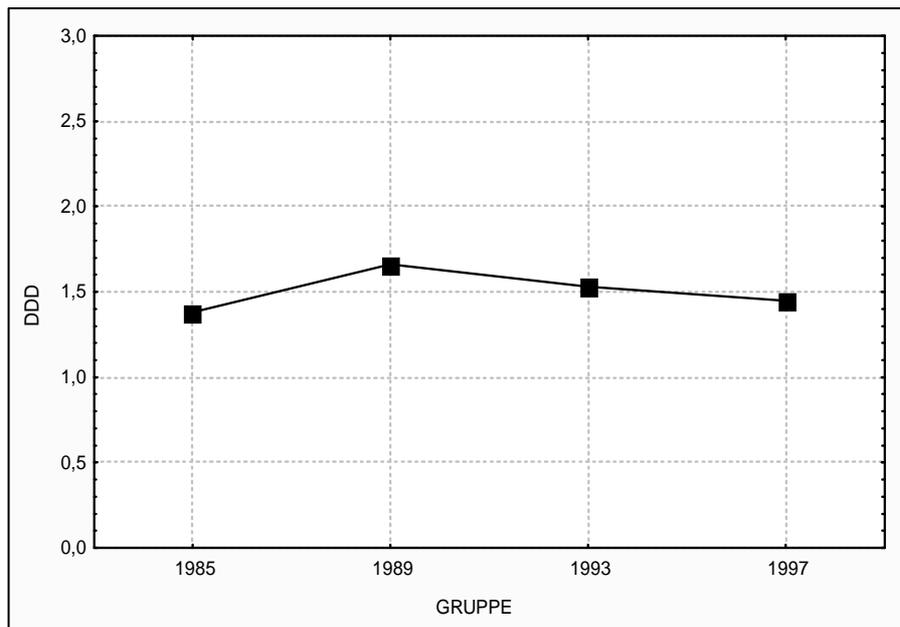
## 9.) Durchschnittliche DDD von Phenothiazinen gesamt- nur behandelte Patienten

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Gesamtverordnung von Phenothiazinen, das heißt die Depot- Medikation ist mit berechnet.

**Tabelle 52: Mittelwerte der durchschnittlichen Phenothiazin Verordnungen über den gesamten Zeitraum**

	Mittelwerte je Verabreichung	N Patienten
1985	1,38	40
1989	1,66	36
1993	1,53	35
1997	1,45	24
Alle	1,50	135

**Graphik 41: Durchschnittliche Gesamtverordnung von Phenothiazinen**



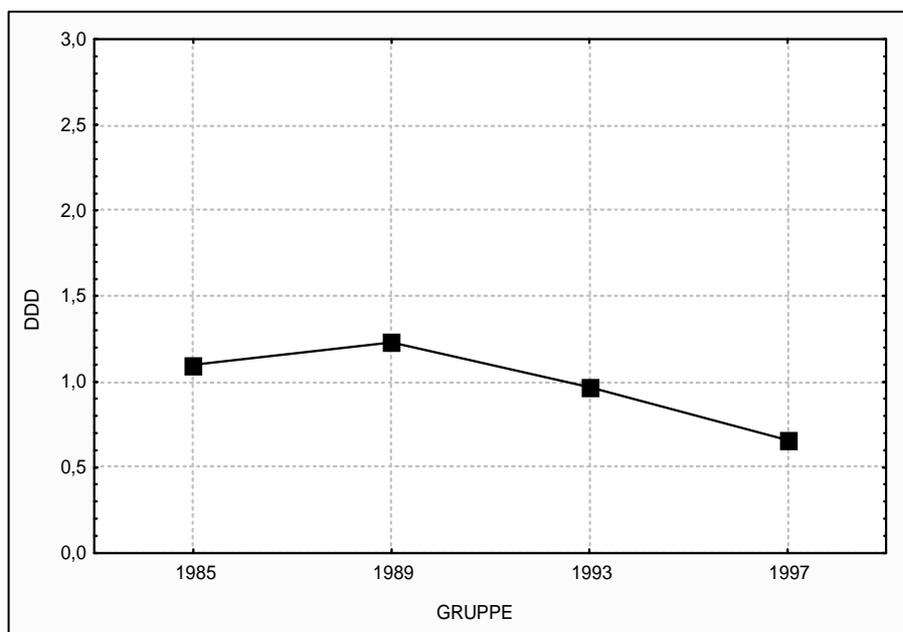
Die durchschnittliche Dosis an Phenothiazinen, die ein Patient verordnet bekommt liegt über alle Gruppen bei 1,5 DDD, die einzelnen Gruppen weichen nur geringfügig von diesem Gesamtdurchschnittswert ab (1985-1,38 DDD, 1989-1,66 DDD, 1993-1,53 DDD und 1997-1,45 DDD). Der Unterschied zu Punkt acht bezogen auf die zusätzlich verordneten DDD in Form einer Depot-Medikation macht insgesamt 0,24 DDD aus.

10.) Durchschnittliche Tagesmedikation von Phenothiazinen (oral, akut i.m./i.v.) bezogen auf alle Patienten der jeweiligen Gruppe

**Tabelle 53: Mittelwerte der durchschnittlichen oralen Dosis Phenothiazine bezogen auf alle Patienten**

Jahrgang	Mittelwerte (DDD) der durchschnittlichen Dosis Phenothiazine bezogen auf alle Patienten	N Patienten
1985	1,10	40
1989	1,23	40
1993	0,97	40
1997	0,66	40
Alle	0,99	160

**Graphik 42: Durchschnittliche Dosierung mit Phenothiazinen bezogen auf alle Patienten:**



Der Rückgang der durchschnittlichen Dosis bezogen auf alle Patienten von 1,1DDD beziehungsweise 1,23 DDD auf 0,66 DDD in der Gruppe 1997 ist hauptsächlich durch den Rückgang, der mit Phenothiazinen behandelten Patienten (Rückgang von 36 (1985) auf 24 Patienten (1997)) zu erklären, da sich an der durchschnittlichen Tagesdosis pro Verordnung nichts verändert hat. Der p-Wert liegt bei 0,063, und beschreibt damit einen Trend bezüglich der Reduktion der durchschnittlichen Dosis.

### 3.2.3 Thioxanthene

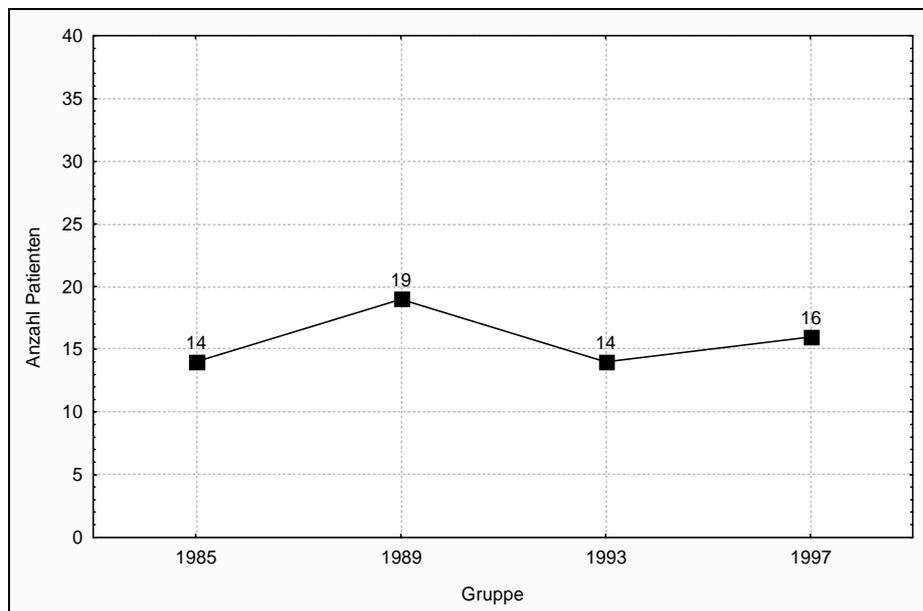
#### 1.) Gesamtzahl Patienten, die mit Thioxanthenen (oral und akut i.m./i.v.) behandelt wurden

Die nachfolgenden Darstellungen beziehen sich nur auf die Patienten, die mit Thioxanthenen (oral und akut i.m./i.v.) behandelt wurden, die übrigen sind in den Berechnungen nicht enthalten.

**Tabelle 54: Anzahl der mit oralen (und akut i.m./i.v.) Thioxanthenen behandelten Patienten zu den verschiedenen Untersuchungszeiträumen**

Jahrgang	Anzahl, der mit Thioxanthenen behandelten Patienten	Prozent
1985	14	35,0
1989	19	47,5
1993	14	35,0
1997	16	40,0
Gesamt	63	39,375

**Graphik 43: Mit Thioxanthenen behandelte Patienten (pro Jahrgang):**



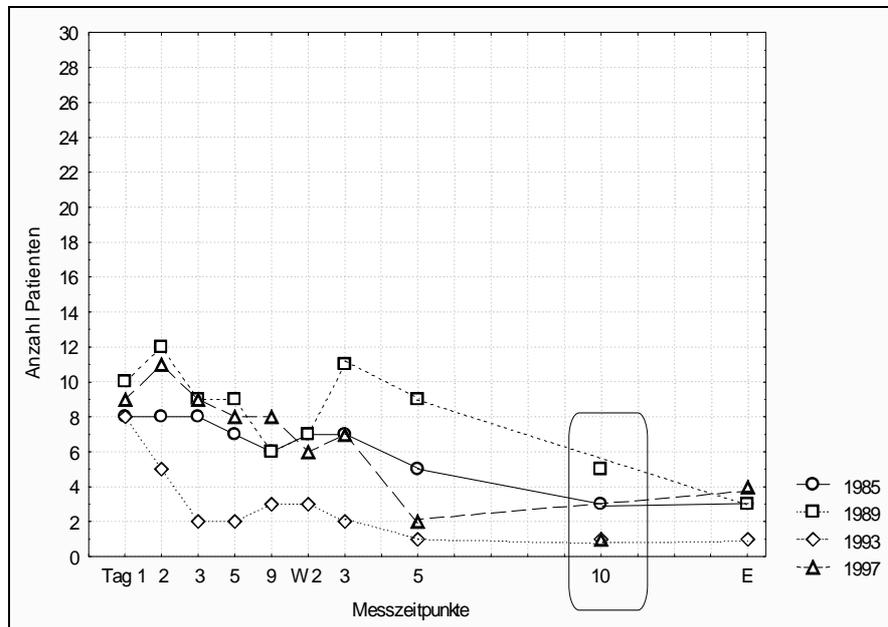
Der Gebrauch der Thioxanthene ist über alle Jahrgangsstufen hinweg betrachtet bis auf kleine Schwankungen konstant geblieben und liegt im Durchschnitt bei knapp 40%. Im Gegensatz zu den anderen beiden Stoffgruppen scheinen die Thioxanthene in der Behandlung der schizophrenen Psychosen eine kleinere Rolle zu spielen.

## 2.) Anzahl der mit oralen Thioxanthenen behandelten Patienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten

**Tabelle 55: Anzahl der mit Thioxanthenen behandelten Patienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten**

Zeitpunkt	N 1985	N 1989	N 1993	N 1997
Tag1	8	10	8	9
Tag 2	8	12	5	11
Tag 3	8	9	2	9
Tag 5	7	9	2	8
Tag 9	6	6	3	8
Woche 2	7	7	3	6
Woche 3	7	11	2	7
Woche 5	5	9	1	2
Woche 10	3	5	1	1
Entlassung	3	3	1	4

**Graphik 44: Mit Thioxanthenen (oral, akut i.m./i.v.) behandelte Patienten pro Messzeitpunkt:**



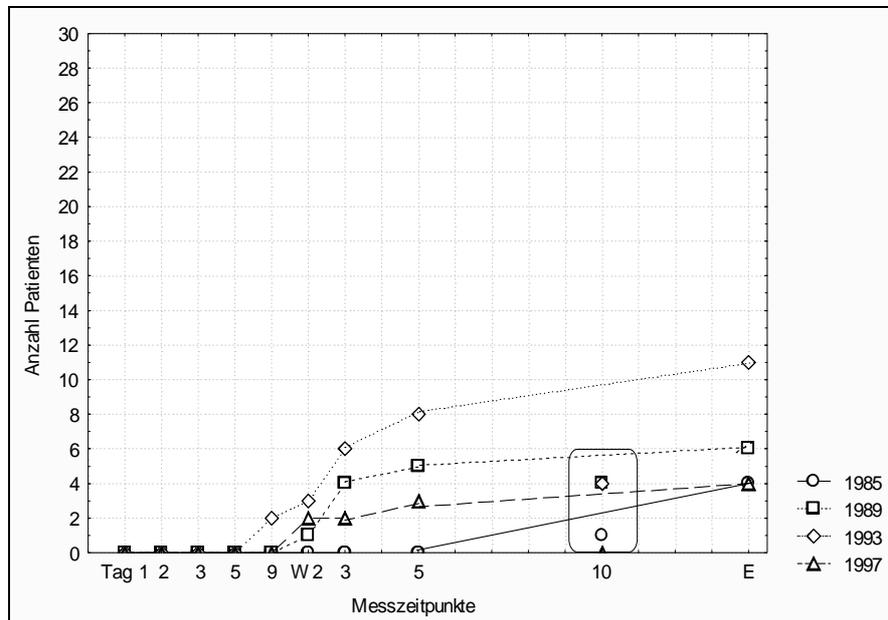
Die Graphik zeigt, dass im Schnitt weniger als 25% der Patienten Neuroleptika aus dieser Gruppe erhalten. Am stärksten vertreten sind sie in der Gruppe II. Ab der 5. Behandlungswoche spielen sie in den letzten zwei Untersuchungsgruppen keine Rolle mehr, in den anderen beiden Gruppen eine untergeordnete Rolle. Zum Zeitpunkt der Entlassung bekommen weniger als 10% der Patienten Thioxanthenen verordnet.

### 3.) Anzahl der mit Depot-Thioxanthenen behandelten Patienten

**Tabelle 56: Anzahl Patienten, die mit einem Depot-Thioxanthen behandelt wurden**

Zeitpunkt	N 1985	N 1989	N 1993	N 1997
Tag 1	0	0	0	0
Tag 2	0	0	0	0
Tag 3	0	0	0	0
Tag 5	0	0	0	0
Tag 9	0	0	2	0
Woche 2	0	1	3	2
Woche 3	0	4	6	2
Woche 5	0	5	8	3
Woche 10	1	4	4	0
Entlassung	4	6	11	4

**Graphik 45: Anzahl Patienten, die mit einem Thioxanthen-Depot-Neuroleptikum behandelt wurden:**



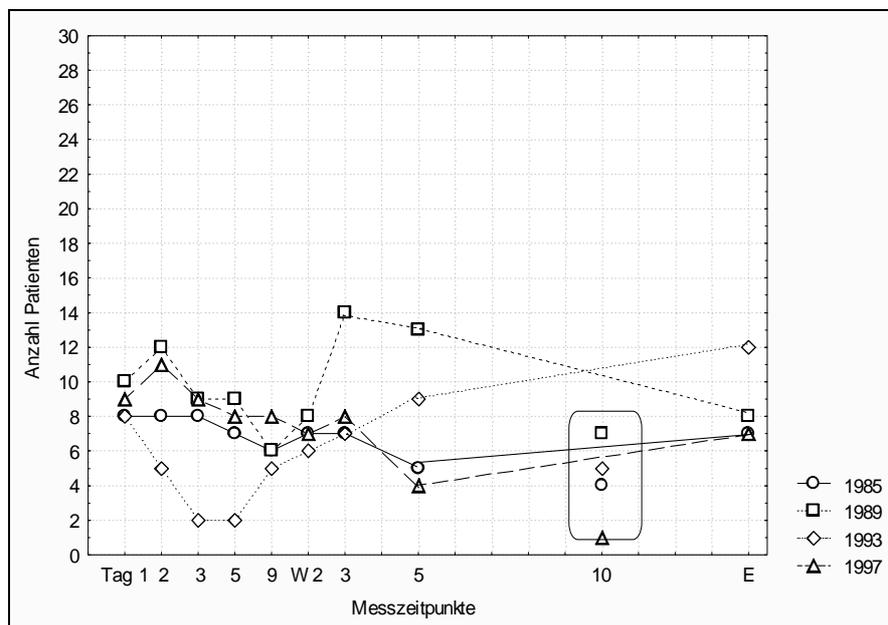
Die Anzahl Patienten, die mit einem Depotpräparat aus der Gruppe der Thioxanthenen behandelt wurden ist gering. In Gruppe III liegt der Anteil mit 11 Patienten zum Zeitpunkt der Entlassung am höchsten (27,5%). Im Gegensatz dazu werden in den anderen Gruppen maximal 15% der Patienten mit einem Thioxanthen-Depot entlassen. In allen 4 Gruppen steigen die Patientenzahlen bei der Depot Medikation, wie zu erwarten, erst nach der 2. Behandlungswoche an.

#### 4.) Anzahl der mit Tagesmedikation und Depot- Thioxanthenen behandelten Patienten

**Tabelle 57: Gesamtzahl Patienten, die mit einem Neuroleptikum aus der Gruppe der Thioxanthere behandelt wurden**

Zeitpunkt	N 1985	N 1989	N 1993	N 1997
Tag 1	8	10	8	9
Tag 2	8	12	5	11
Tag 3	8	9	2	9
Tag 5	7	9	2	8
Tag 9	6	6	5	8
Woche 2	7	8	6	7
Woche 3	7	14	7	8
Woche 5	5	13	9	4
Woche 10	4	7	5	1
Entlassung	7	8	12	7

**Graphik 46: Anzahl Patienten, die mit einem Neuroleptikum aus der Gruppe der Thioxanthere (oral, akut i.m/i.v. und Depot Medikation) behandelt wurden**



Die Patientenzahlen für die Thioxanthere sind in den Gruppen I und IV weitgehend konstant, das heißt sie werden zu Beginn der Behandlung etwas häufiger eingesetzt und nehmen dann leicht ab. Einen entgegen gesetzten Kurvenverlauf zeigt die Gruppe 1993, hier steigen die Patientenzahlen nach einem kurzen Abfall ab dem Tag 9 kontinuierlich an. Am häufigsten ist der Einsatz der Thioxanthere in der Gruppe 1989 mit zwei Spitzen, einmal am Tag 2 (12 Patienten) und einmal in der 3. Behandlungswoche (14 Patienten). Zum Zeitpunkt der Entlassung liegt der Anteil der

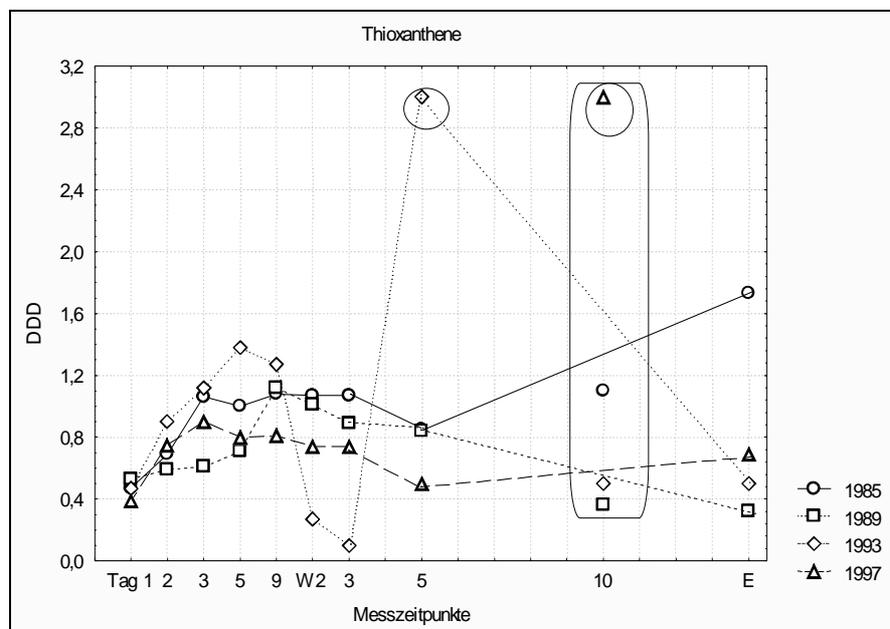
Patienten die mit Thioxanthenen therapiert werden zwischen 17,5% beziehungsweise 20% (Gruppe I, II, IV) und 30% (Gruppe III).

### 5.) Mittelwerte der Thioxanthe (oral, akut i.m./ i.v.) in DDD zu den verschiedenen Messzeitpunkten

**Tabelle 58: DDD Angaben für die Messzeitpunkte Tag 1 bis zur Entlassung**

Zeitpunkt	1985			1989			1993			1997		
	DDD	N	SD	DDD	N	SD	DDD	N	SD	DDD	N	SD
Tag 1	0,47	8	0,34	0,53	10	0,32	0,47	8	0,28	0,39	9	0,18
Tag 2	0,69	8	0,32	0,59	12	0,43	0,9	5	0,89	0,75	11	0,42
Tag 3	1,06	8	0,65	0,61	9	0,53	1,12	2	1,24	0,90	9	0,48
Tag 5	1,00	7	0,61	0,71	9	0,66	1,38	2	1,59	0,80	8	0,29
Tag 9	1,08	6	0,54	1,12	6	1,03	1,27	3	1,93	0,81	8	0,46
Woche 2	1,07	7	0,57	1,01	7	0,99	0,27	3	0,21	0,74	6	0,29
Woche 3	1,07	7	0,57	0,89	11	0,93	0,1	2	0	0,74	7	0,39
Woche 5	0,85	5	0,45	0,84	9	0,70	3	1		0,5	2	0
Woche 10	1,10	3	0,79	0,36	5	0,18	0,5	1		3	1	
Entlassung	1,73	3	1,97	0,32	3	0,16	0,5	1		0,69	4	0,45

**Graphik 47: Dosen akut injizierter und oraler Thioxanthe:**



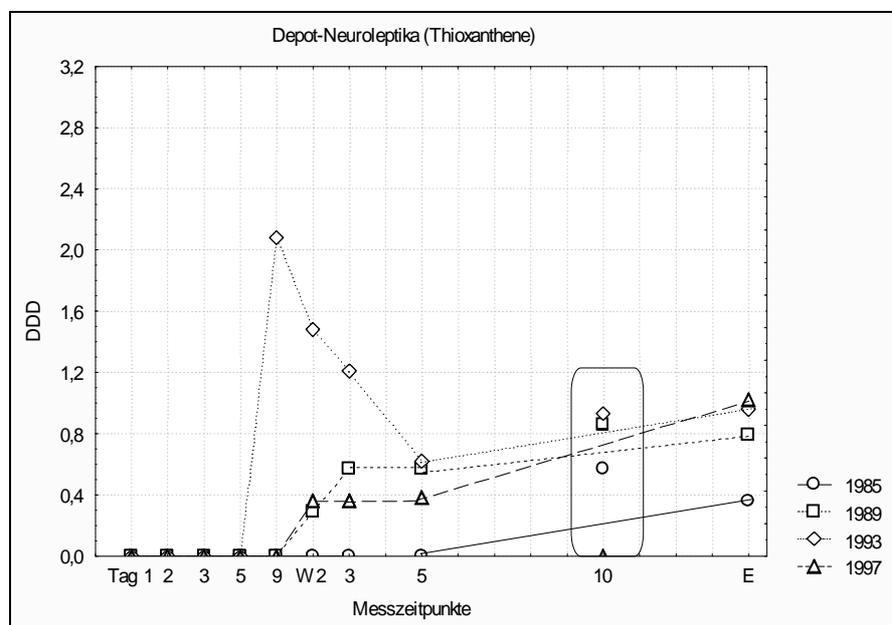
Bei der Betrachtung der vier Kurvenverläufe sieht man den leichten Dosisanstieg bis zum 3. beziehungsweise 5. Tag, danach ist der Verlauf der vier Kurven relativ gleichförmig, bis auf die beiden Ausreißerwerte (umrandete Punkte) in der Gruppe 1993 und 1997, die jeweils nur durch einen Patienten hervorgerufen werden. Sie repräsentieren nicht den Mittelwert der Dosierung zum jeweiligen Zeitpunkt. Die Entlasswerte liegen mit Dosen zwischen 0,32 und 0,69 DDD nah beieinander bis auf den Wert der Gruppe I, der mit 1,73 DDD deutlich darüber liegt (Gruppe I).

## 6.) Mittelwerte der Depot Dosierungen zu den verschiedenen Messzeitpunkten

**Tabelle 59: DDD Angaben vom Tag 1 bis zur Entlassung für die Thioxanthen-Depot-Neuroleptika**

Zeitpunkt	1985			1989			1993			1997		
	DDD	N	SD	DDD	N	SD	DDD	N	SD	DDD	N	SD
Tag 1	0,00	0		0,00	0		0,00	0		0,00	0	
Tag 2	0,00	0		0,00	0		0,00	0		0,00	0	
Tag 3	0,00	0		0,00	0		0,00	0		0,00	0	
Tag 5	0,00	0		0,00	0		0,00	0		0,00	0	
Tag 9	0,00	0		0,00	0		2,08	2	0,92	0,00	0	
Woche 2	0,00	0		0,29	1	0,00	1,48	3	1,22	0,36	2	0,30
Woche 3	0,00	0		0,57	4	0,57	1,21	6	0,93	0,36	2	0,30
Woche 5	0,00	0		0,57	5	0,49	0,62	8	0,39	0,38	3	0,17
Woche 10	0,57	1	0,00	0,86	4	0,66	0,93	4	1,29	0,00	0	
Entlassung	0,36	4	0,14	0,79	6	0,56	0,96	11	1,00	1,02	4	1,23

**Graphik 48: Mittelwerte der Dosierungen bezogen auf die Patienten, die Thioxanthen-Depot-Neuroleptika erhalten haben**



Die Depot Medikation beginnt in allen Gruppen erst zu einem späteren Behandlungszeitpunkt. In der Stichprobe von 1993 ist sowohl die Anzahl der Patienten als auch die Dosierung am höchsten und liegt im Durchschnitt etwas unter 1 DDD (Ausnahme: Tag 9 und Woche 2). Leicht darunter und ohne Höchstwerte verlaufen die Kurven der Gruppe II und IV. Die Entlassdosierungen dieser Gruppen

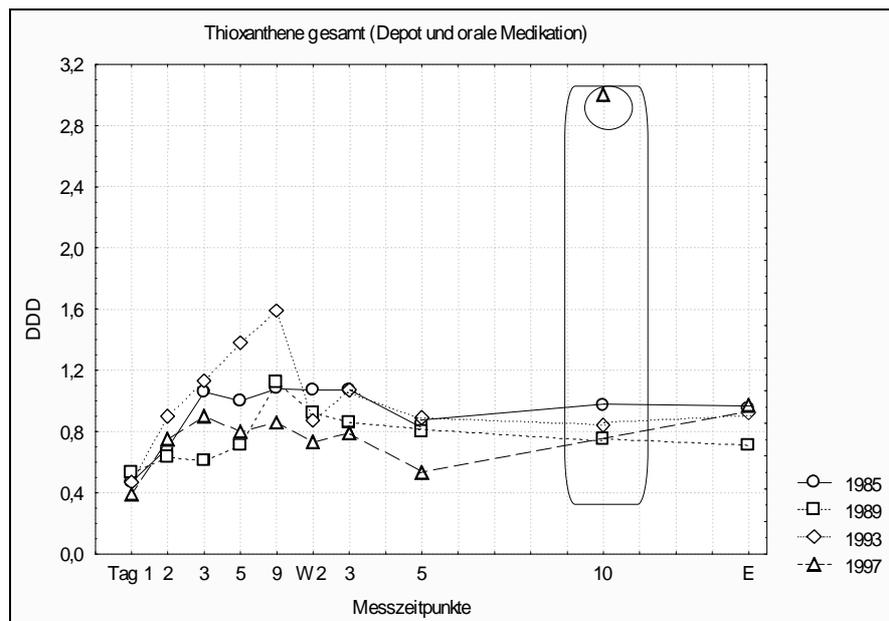
liegen zwischen 0,8 und 1 DDD. In der Gruppe 1985 spielen die Depot Thioxanthere keine Rolle.

### 7.) Mittelwerte der Tagesmedikation und der Depot-Dosierung von Thioxanthenen zu den verschiedenen Messzeitpunkten

**Tabelle 60: DDD Angaben vom Tag 1 bis zur Entlassung für die Gruppe der Thioxanthen Neuroleptika**

Zeitpunkt	1985			1989			1993			1997		
	DDD	N	SD	DDD	N	SD	DDD	N	SD	DDD	N	SD
Tag 1	0,47	8	0,34	0,53	10	0,32	0,47	8	0,28	0,39	9	0,18
Tag 2	0,69	8	0,32	0,63	12	0,40	0,90	5	0,89	0,75	11	0,42
Tag 3	1,06	8	0,65	0,61	9	0,53	1,13	2	1,23	0,90	9	0,48
Tag 5	1,00	7	0,61	0,71	9	0,66	1,38	2	1,59	0,80	8	0,30
Tag 9	1,08	6	0,54	1,12	6	1,03	1,59	5	1,51	0,86	8	0,39
Woche 2	1,07	7	0,57	0,92	8	0,95	0,87	6	1,03	0,73	7	0,26
Woche 3	1,07	7	0,57	0,86	14	0,85	1,07	7	0,94	0,79	8	0,44
Woche 5	0,85	5	0,45	0,80	13	0,64	0,89	9	0,87	0,53	4	0,20
Woche 10	0,96	4	0,69	0,75	7	0,53	0,84	5	1,13	3,00	1	0,00
Entlassung	0,95	7	1,36	0,71	8	0,51	0,92	12	0,96	0,97	7	0,90

**Graphik 49: Tageswirksame Dosen (oral, akut i.m. und i.v. und Depot Medikation) von Thioxanthenen**



Die Gesamtbetrachtung zeigt ein relativ konstantes Dosierungsverhalten mit leichtem Anstieg zu Beginn der Therapie und danach Dosiserhaltung in allen 4 Gruppen unter 1 DDD (Ausnahme Gruppe III Tag 5 und 9, sowie Ausreißerwert der Gruppe IV). Der Ausreißerwert der Gruppe III wurde durch die Zusammenlegung mit der Tagesmedikation ausgeglichen. Die durchschnittlich verabreichten DDD liegen in den Gruppen I und III bei ca. 1 DDD, in den anderen beiden Gruppen etwas darunter. Die Entlassdosis liegt in allen Gruppen etwas unter 1 DDD (in Gruppe II bei 0,7 DDD).

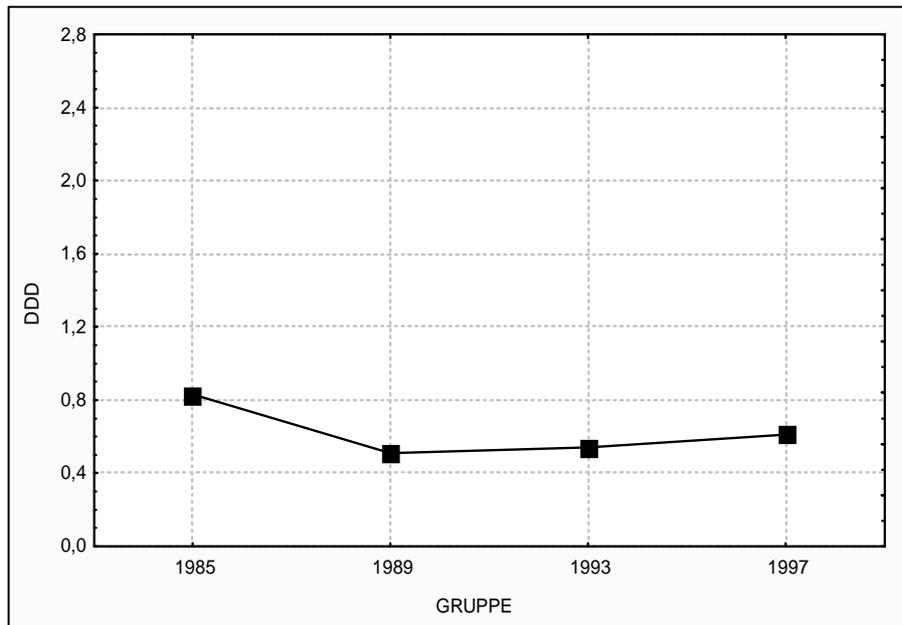
#### 8.) Durchschnittliche DDD von Thioxanthenen (oral, akut i.m./i.v.) über die gesamte Behandlungsdauer – nur behandelte Patienten

Die Grundlage dieser Berechnung ist die gesamte Behandlungszeit bis zur Entlassung, die im Durchschnitt zwischen 82 und 112 Tagen liegt.

**Tabelle 61: Mittelwerte der durchschnittlichen Dosis Thioxanthere über den gesamten Behandlungszeitraum (nur behandelte Patienten)**

<b>Jahrgang</b>	<b>Mittelwert der durchschnittlichen Dosis Thioxanthere</b>	<b>SD</b>	<b>N Patienten</b>
1985	0,83	0,88	14
1989	0,51	0,40	19
1993	0,54	0,74	14
1997	0,61	0,42	16
Gesamt	0,61	0,62	63

**Graphik 50: Durchschnittliche Tagesmedikation von Thioxanthenen pro Verordnung in DDD:**



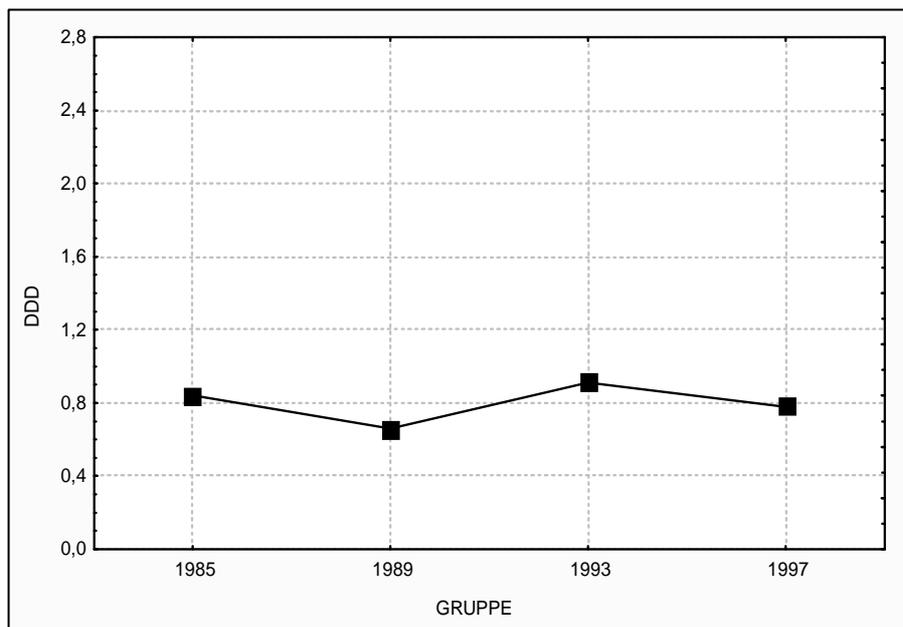
Die durchschnittliche Dosis ist mit einem Minimalwert von 0,51 und einem Maximalwert von 0,83 DDD über den Untersuchungszeitraum von 14 Jahren recht stabil geblieben ( $p=0,51$ ). Der Durchschnittswert liegt bei 0,61 DDD und damit deutlich unter den durchschnittlichen Tagesdosen von den Butyrophenonen und den Phenothiazinen.

9.) Durchschnittliche DDD von Thioxanthenen gesamt- nur behandelte Patienten

**Tabelle 62: Mittelwerte der durchschnittlichen Thioxanthen Verordnungen über den gesamten Zeitraum- nur behandelte Patienten**

Jahrgang	Mittelwerte je Verabreichung	N Patienten
1985	0,84	17
1989	0,66	21
1993	0,91	20
1997	0,78	17
Alle	0,80	75

## Graphik 51: Durchschnittliche Gesamtverordnung von Thioxanthenen



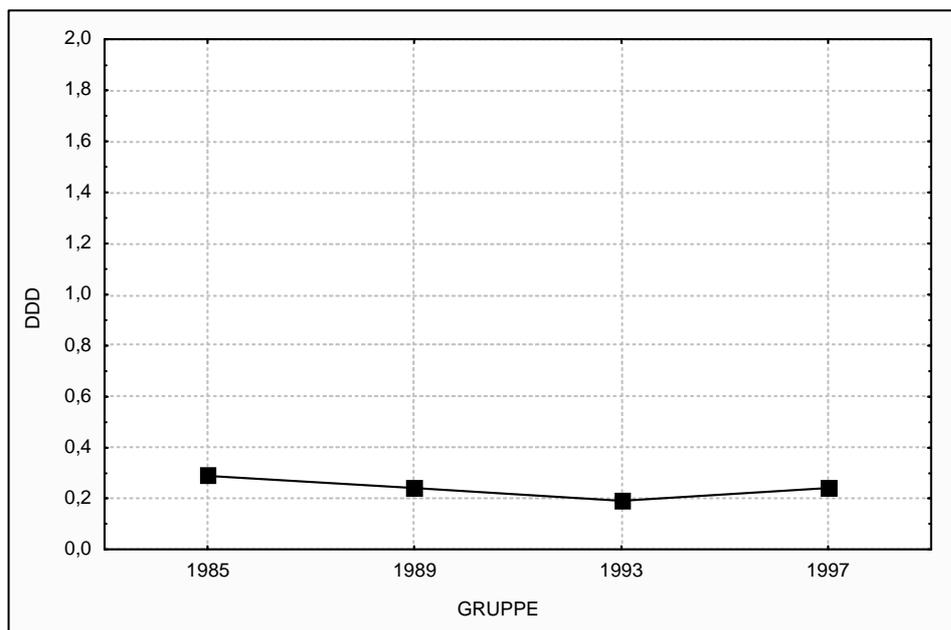
Auch bei Einbeziehung der Depot-Medikation ist das Dosierungsverhalten relativ konstant geblieben und die durchschnittliche Tagesdosis pro Verordnung liegt zwischen 0,66 und 0,91 DDD. Der Durchschnitt aller vier Gruppen liegt bei 0,8 DDD. Die größte Veränderung bei der Gesamtbetrachtung ergab sich in Gruppe III, sowohl bezüglich der Differenz der Patientenanzahl (6 Patienten) als auch im Hinblick auf die verordneten DDD (0,37 DDD Unterschied gegenüber der oralen beziehungsweise akut i.m./i.v. Medikation). Statistisch gesehen besteht kein Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen ( $p=0,7$ ).

### 10.) Durchschnittliche Tagesmedikation von Thioxanthenen (oral, akut i.m/i.v.) bezogen auf alle Patienten der jeweiligen Gruppe

**Tabelle 63: Mittelwerte der durchschnittlichen oralen und akut injizierten Thioxanthenen Dosis bezogen auf alle Patienten**

Jahrgang	Mittelwerte (DDD) der durchschnittlichen Dosis Thioxanthenen bezogen auf alle Patienten	N Patienten
1985	0,29	40
1989	0,24	40
1993	0,19	40
1997	0,24	40
Gesamt	0,24	160

**Graphik 52: Durchschnittliche Dosierung mit oralen Thioxanthenen bezogen auf alle Patienten**



Die niedrige durchschnittliche Dosierung bezogen auf alle Patienten der jeweiligen Gruppe setzt sich zusammen einmal aus der kleineren Anzahl Patienten, die mit Thioxanthenen behandelt wurden, und zum anderen aus der niedrigeren Dosierung, in der sie verabreicht wurden. Der durchschnittliche Wert liegt zwischen 0,19 und 0,29 DDD.

### 3.2.4 Vergleich orale Typika (Summe aus oralen Butyrophenonen, Phenothiazinen und Thioxanthenen) und Depot-Neuroleptika

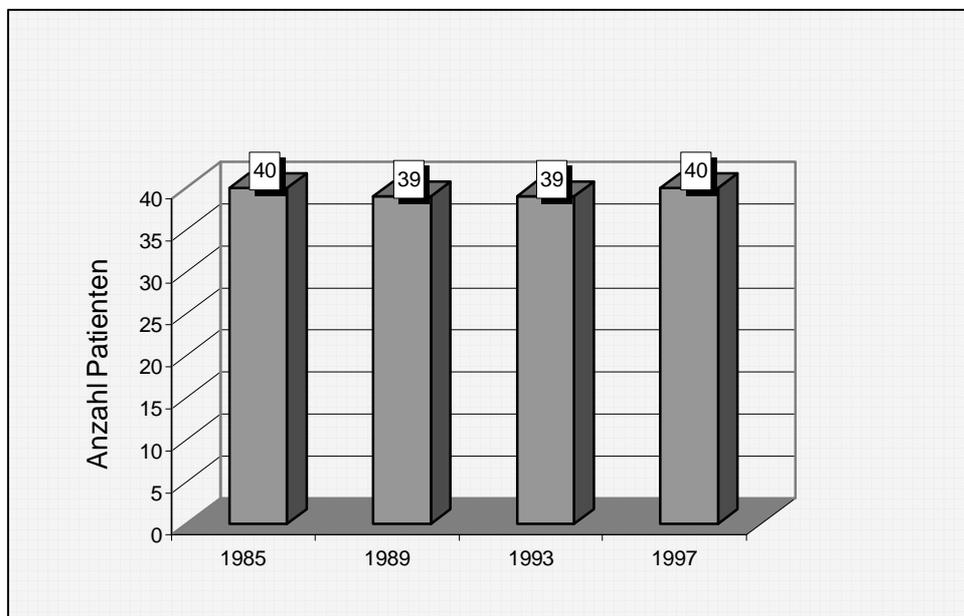
#### 1.) Vergleich der Anzahl behandelter Patienten

In dem folgenden Abschnitt werden die oralen beziehungsweise akut i.m./i.v. injizierten Typika zusammengefasst, um einen Vergleich mit der Gesamt-Depot-Medikation vornehmen zu können.

**Tabelle 64: Anzahl der mit oralen Typika behandelten Patienten zu den verschiedenen Untersuchungszeiträumen**

Jahrgang	Anzahl der mit oralen Typika behandelten Patienten	%
1985	40	100
1989	39	97,5
1993	39	97,5
1997	40	100
Gesamt	158	98,75

**Graphik 53: Anzahl der mit oralen Typika behandelten Patienten:**

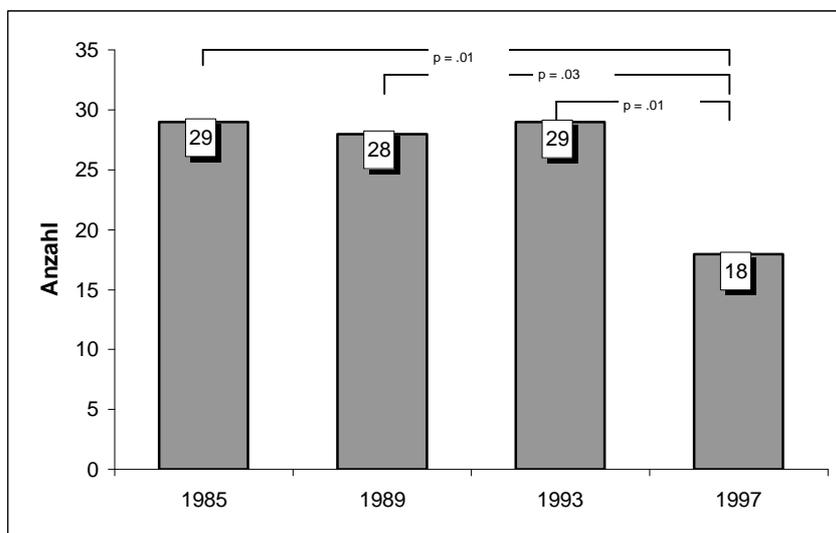


Nahezu alle Patienten bekommen irgendwann während ihrer stationären Behandlung orale (+akut i.m./i.v.)Typika der drei Stoffklassen. Die Gruppen unterscheiden sich nicht. Auch bei der Depotmedikation handelt es sich um die Summe aus Depot-Butyrophenonen, Depot - Phenothiazinen und Depot - Thioxanthenen.

**Tabelle 65: Anzahl der mit Depot-Neuroleptika behandelten Patienten zu den verschiedenen Untersuchungszeiträumen**

Jahrgang	Anzahl der mit Depot- Neuroleptika behandelten Patienten	%
1985	29	72,5
1989	28	70,0
1993	29	72,5
1997	18	45
Gesamt	104	65

**Graphik 54: Mit Depot-Neuroleptika behandelte Patienten**



Die Anzahl der Patienten, die mit einem Depot- Neuroleptikum behandelt wurden, hat von 72,5% (Gruppe I und III) beziehungsweise 70,0% (Gruppe II) auf 45% (Gruppe IV) abgenommen, dies ist ein Rückgang von 25 bzw. 27,5%. Die Abnahme der Patientenzahlen ist statistisch signifikant (p-Wert = 0,01 beziehungsweise 0,03).

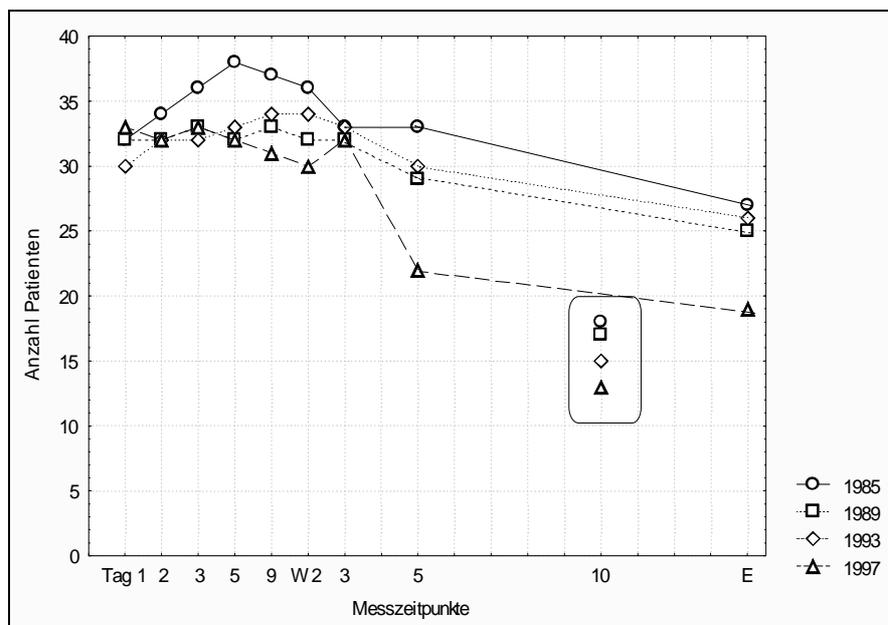
## 2.) Vergleich der Anzahl zu den verschiedenen Messzeitpunkten

Um festzustellen, ob es im Behandlungsverlauf Unterschiede zwischen der oralen und der Depot-Medikation gibt, muss die Patientenzahl für die jeweiligen Messzeitpunkte bestimmt werden.

**Tabelle 66: Anzahl der mit oralen Typika behandelten Patienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten**

Zeitpunkt	N 1985	N 1989	N 1993	N 1997
Tag1	32	32	30	33
Tag 2	34	32	32	32
Tag 3	36	33	32	33
Tag 5	38	32	33	32
Tag 9	37	33	34	31
Woche 2	36	32	34	30
Woche 3	33	32	33	32
Woche 5	33	29	30	22
Woche 10	18	17	15	13
Entlassung	27	25	26	19

**Graphik 55: Anzahl der mit oralen Typika behandelten Patienten bis zur Entlassung:**



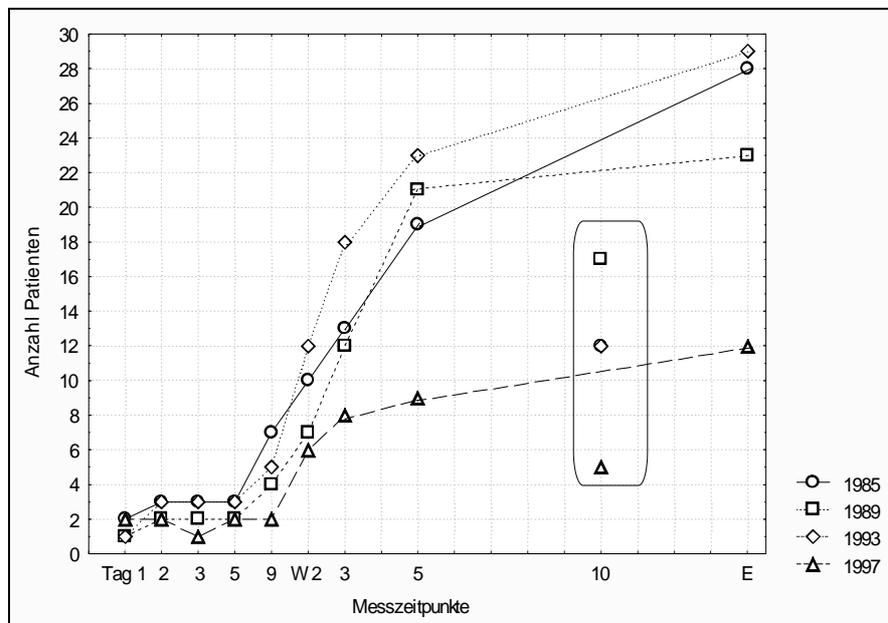
Die Kurven der 4 Gruppen zeigen alle einen sehr ähnlichen Verlauf. In allen Gruppen werden bis zur 3. Behandlungswoche 80% der Patienten mit einem oralen beziehungsweise akut i.m./i.v. injizierten Typikum behandelt, in der Gruppe 1985 liegt

dieser Anteil noch höher. Zur Entlassung hin verlaufen die Kurven der drei ersten Gruppen parallel, 65% der Patienten werden mit einem oralen Typikum nach Hause entlassen. Anders in Gruppe 4, hier kommt es nach der Akutbehandlung (3. Woche) zu einem deutlichen Rückgang der Patienten und nur noch 47,5 % der Patienten erhalten zum Entlasszeitpunkt ein orales Typikum.

**Tabelle 67: Anzahl der mit Depot-Neuroleptika behandelten Patienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten**

Zeitpunkt	N 1985	N 1989	N 1993	N 1997
Tag1	2	1	1	2
Tag 2	3	2	3	2
Tag 3	3	2	3	1
Tag 5	3	2	3	2
Tag 9	7	4	5	2
Woche 2	10	7	12	6
Woche 3	13	12	18	8
Woche 5	19	21	23	9
Woche 10	12	17	12	5
Entlassung	28	23	29	12

**Graphik 56: Anzahl der mit Depot-Neuroleptika behandelten Patienten bis zur Entlassung:**



Im Gegensatz zu der oberen Graphik beginnt der Einsatz der Depot-Präparate erst nach der Akutbehandlung, das heißt ihr Einsatz nimmt nach der 2./3. Behandlungswoche bis zur Entlassung hin kontinuierlich zu. In den ersten drei Gruppen liegt die Quote der Patienten, die mit einem Depot- Präparat entlassen

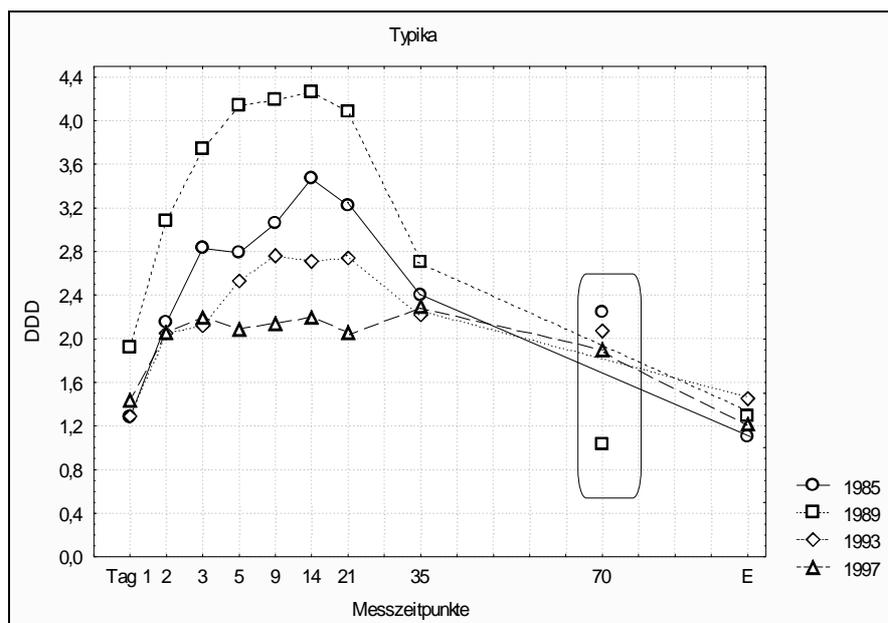
werden zwischen 57,5% und 72,5%. Gruppe IV unterscheidet sich deutlich von den anderen Gruppen, hier kommt es zwar auch zu einer Zunahme der Patienten in der 2. Behandlungswoche, jedoch viel geringer. Die Entlassquote liegt in der 97er Stichprobe noch bei 30%.

### 3.) Vergleich der Mittelwerte der Dosierungen zu den verschiedenen Messzeitpunkten

**Tabelle 68: DDD Angaben der oralen und akut i.m./i.v. injizierten Typika**

Zeitpunkt	1985			1989			1993			1997		
	DDD	N	SD									
Tag 1	1,28	32	1,10	1,92	32	2,07	1,29	30	0,93	1,44	33	1,09
Tag 2	2,15	34	2,19	3,08	32	2,69	2,05	32	1,68	2,06	32	1,41
Tag 3	2,83	36	3,20	3,74	33	3,44	2,12	32	1,50	2,20	33	1,47
Tag 5	2,79	38	3,12	4,14	32	3,86	2,53	33	1,65	2,09	32	1,45
Tag 9	3,06	37	3,17	4,19	33	3,34	2,76	34	2,00	2,14	31	1,69
Woche 2	3,47	36	3,49	4,26	32	3,7	2,71	34	2,18	2,20	30	2,22
Woche 3	3,22	33	3,15	4,08	32	3,68	2,74	33	2,31	2,06	32	2,27
Woche 5	2,40	33	2,26	2,70	29	2,52	2,22	30	2,12	2,30	22	1,97
Woche 10	2,24	18	2,20	1,03	17	0,90	2,07	15	2,35	1,90	13	1,29
Entlassung	1,10	27	0,96	1,29	25	1,66	1,45	26	1,38	1,22	19	0,82

**Graphik 57: Mittelwerte der Dosierungen bei Patienten, die mit oralen Typika behandelt wurden:**



Bei der Gruppe I (1985) ist der Kurvenanstieg langsam und erreicht seinen Höchstwert in der zweiten Woche (3,47 DDD). Ab der 5. Woche ist die Dosis mit 2,4 bzw. 2,24 DDD konstant und fällt dann zur Entlassung hin auf ca. 1 DDD. Die Kurve der Gruppe II (1989) steigt steil bis zu einem Höchstwert von 4,26 DDD in der Woche 2 an. Danach kommt es ebenso schnell wieder zu einer Dosisreduktion bis zu einem Endwert von 1,07 DDD, der deutlich unter den Werten der drei anderen Gruppen zu diesem Untersuchungszeitpunkt liegt. Bis zur Entlassung steigt die DDD auf 1,29 DDD an und ist damit mit den anderen Gruppen vergleichbar.

Auch Gruppe III (1993) zeigt eine Aufdosierungsphase, die ihren Höchststand in einem Plateau vom 9.-21.Tag erreicht. Auch hier pendelt sich der Wert der Stabilisierungsphase bei etwas über zwei DDD ein. Zur Entlassung hin kommt es zur Dosisreduktion auf 1,45 DDD.

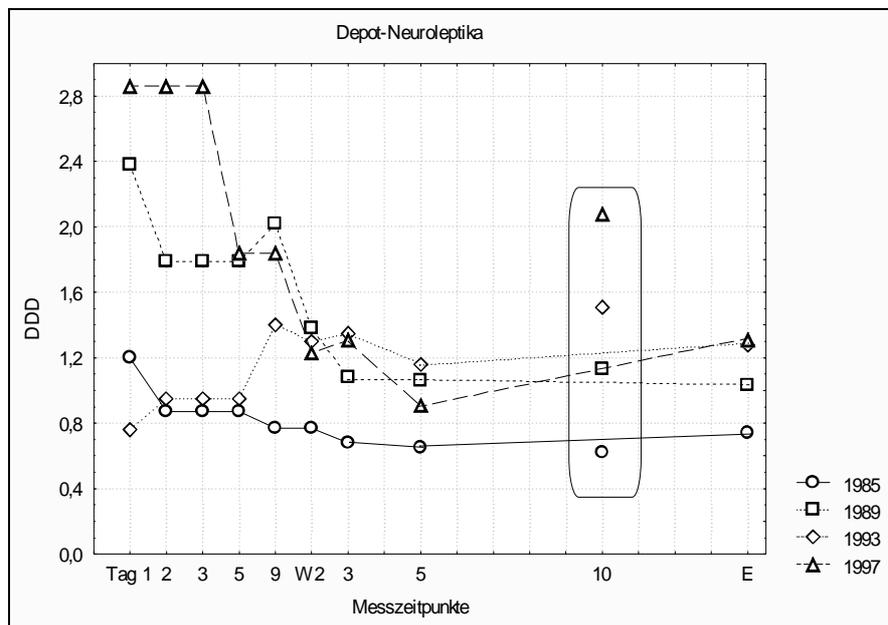
Die letzte Gruppe (1997) erzielt innerhalb von 2 Tagen die Erhaltungsdosis, die bei ungefähr 2 DDD liegt und von diesem Zeitpunkt an bis zur 10. Woche durchgängig verabreicht wird. Auch in der letzten Gruppe liegt der Entlasswert bei etwas über 1 DDD, so dass man sagen kann, dass sich die Dosierungen zum Entlasszeitpunkt nicht wesentlich unterscheiden.

**Tabelle 69: DDD Angaben der Depot-Neuroleptika**

Zeitpunkt	1985			1989			1993			1997		
	DDD	N	SD	DDD	N	SD	DDD	N	SD	DDD	N	SD
Tag 1	1,20	2	1,13	2,38	1		0,76	1		2,86	2	0,00
Tag 2	0,87	3	0,98	1,79	2	0,84	0,95	3	0,22	2,86	2	0,00
Tag 3	0,87	3	0,98	1,79	2	0,84	0,95	3	0,22	2,86	1	
Tag 5	0,87	3	0,98	1,79	2	0,84	0,95	3	0,22	1,84	2	1,43
Tag 9	0,77	7	0,58	2,02	4	0,87	1,40	5	0,79	1,84	2	1,43
Woche 2	0,77	10	0,55	1,38	7	1,01	1,30	12	0,75	1,23	6	1,11
Woche 3	0,68	13	0,42	1,08	12	0,84	1,35	18	0,70	1,31	8	0,96
Woche 5	0,65	19	0,42	1,06	21	0,81	1,16	23	0,71	0,91*	9	
Woche 10	0,62	12	0,42	1,13	17	0,75	1,51	12	1,20	2,08	5	1,61
Entlassung	0,74	28	0,73	1,03	23	0,71	1,28	29	0,89	1,31	12	0,89

\*bereinigter Wert (Ausreißer mit 38,89 DDD)

**Graphik 58: Mittelwerte der Dosierungen bei Patienten, die Depot-Neuroleptika erhalten haben:**



Bei den Mittelwerten der Dosierungen zeigt die Kurve der Gruppe I eine ganz leicht abfallende Tendenz bei ansonsten gleichmäßigem, geradem Kurvenverlauf bei ca. 0,7 DDD. Die Mittelwerte der Gruppe II liegen bis zum 9.Tag deutlich über der 85er Kurve (im Mittel 1 DDD) und auch danach liegt die Kurve der Gruppe II um knapp eine halbe DDD darüber. Das Jahr 1993 gleicht bis zum Tag fünf der 85er Kurve und steigt danach über das 89er Niveau. Die Gruppe 1997 fällt mit ihren Werten sichtlich aus dem Rahmen. Man muss bei der Betrachtung immer die kleinen Patientenzahlen, die dahinter stehen im Auge behalten. Es scheint jedoch so zu sein, dass die Dosierungen für Depot Präparate, wenn sie gegeben werden, höher sind als in der Stichprobe 1985.

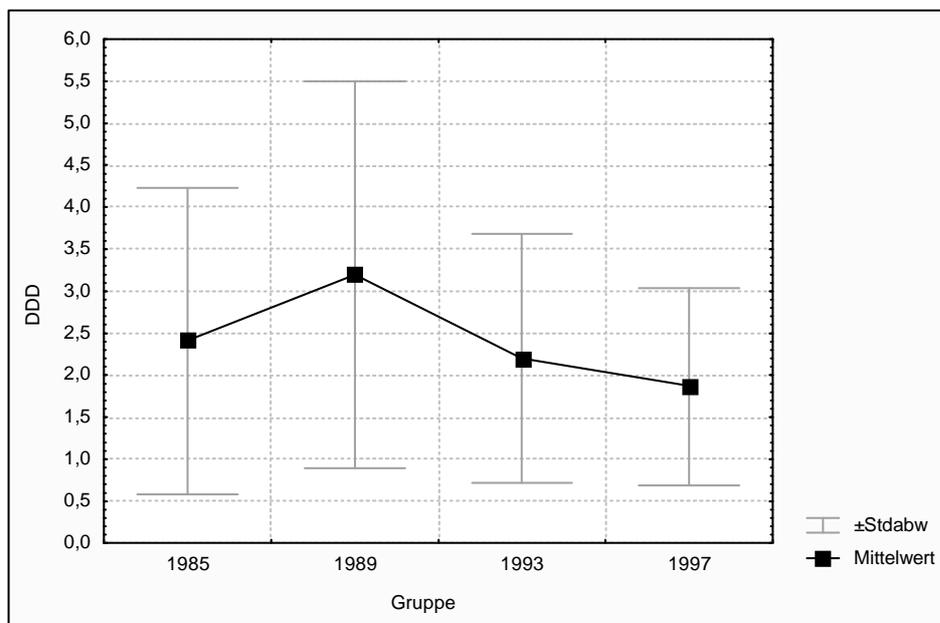
Die hohen Dosen der Depot-Präparate zu Beginn der Therapie müssen die Patienten nicht zwangsläufig in der Klinik bekommen haben, sie können diese auch vor dem stationären Aufenthalt erhalten haben. Da die Depot-Präparate auf einen bestimmten Zeitraum angelegt sind, überlappen bei dieser Medikamentengruppe ambulante Gaben mit dem stationären Aufenthalt, so dass diese DDD mitgezählt werden müssen, auch wenn sie nicht in der Klinik verordnet wurden. Trotzdem verhält es sich so, dass die Entlassdosierungen von Gruppe zu Gruppe ansteigen (Beginn 1985 mit 0,74 DDD, Ende 1997 mit 1,31 DDD).

#### 4.) Vergleich der durchschnittlichen oralen Dosis mit der Depot-Neuroleptika-Dosis - nur behandelte Patienten

**Tabelle 70: Mittelwerte der durchschnittlichen Dosis Typika (oral, akut i.m./i.v.) über den gesamten Behandlungszeitraum**

Jahrgang	Mittelwerte (DDD) der durchschnittlichen Dosis Typika pro Verabreichung	SD	Anzahl Patienten
1985	2,41	1,82	40
1989	3,20	2,31	39
1993	2,20	1,48	39
1997	1,87	1,18	40
Gesamt	2,41	1,79	158

**Graphik 59: Durchschnittliche Tagesdosis Typika pro Verordnung in DDD:**

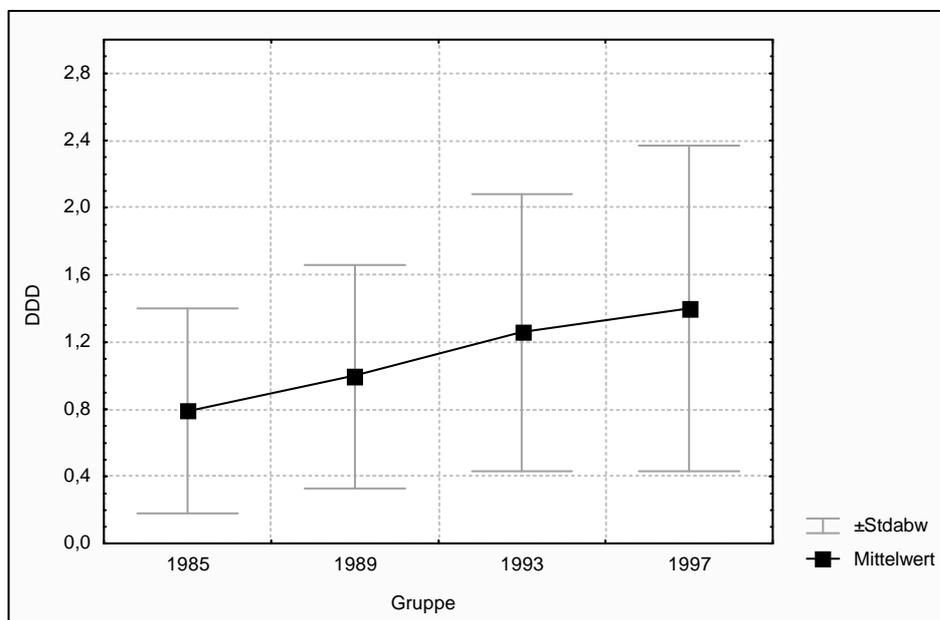


Die durchschnittliche Dosis an Typika hat sich, wenn man die Jahrgänge 1985 und 1997 miteinander vergleicht um 0,54 DDD vermindert, vergleicht man die Gruppe II mit der Gruppe IV so liegt die Reduktion sogar bei 1,33 DDD. Den größten Anteil daran tragen die Butyrophenone, gefolgt von den Phenothiazinen und den Thioxanthenen.

**Tabelle 71: Mittelwerte der durchschnittlichen Dosis Depot-Neuroleptika über den gesamten Behandlungszeitraum (nur behandelte Patienten)**

Jahrgang	Mittelwerte (DDD) der durchschnittlichen Dosis Depot-Neuroleptika pro Verabreichung	SD	Anzahl Patienten
1985	0,79	0,61	29
1989	1,00	0,66	28
1993	1,26	0,83	29
1997	1,40	0,97	17
Gesamt	1,12	0,87	104

**Graphik 60: Durchschnittliche Dosis Depot-Neuroleptika pro Verabreichung in DDD:**



Die Mittelwerte steigen von Gruppe zu Gruppe leicht an und erreichen im Jahr 1997 einen Wert von 1,40 DDD, der schon um den Ausreißer bereinigt wurde. Bei diesen Zahlen muss beachtet werden, dass darin auch die hohen Anfangswerte (>2,8 DDD) enthalten sind, die sich vor allem in der Gruppe IV niederschlagen, da hier die Patientenzahl und somit der Teiler zur Berechnung des Mittelwertes, am kleinsten ist.

### 3.2.5 Atypika

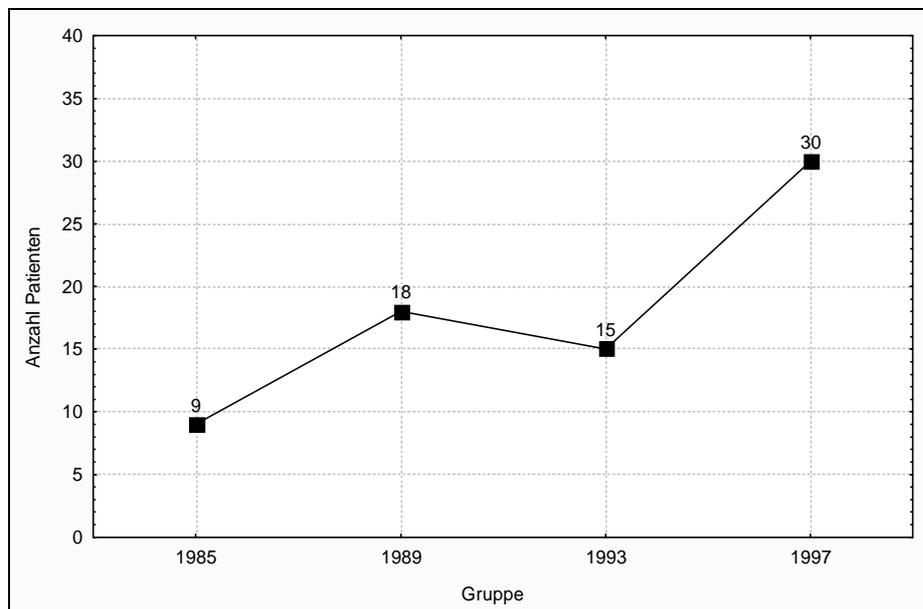
#### 1.) Gesamtzahl Patienten, die mit Atypika behandelt wurden

In den ersten beiden Graphiken werden die mit atypischen Neuroleptika behandelten Patienten dargestellt. In der ersten Graphik mit Blick auf die unterschiedlichen Untersuchungszeiträume, in der zweiten im Vergleich mit den oralen Typika.

**Tabelle 72: Anzahl, der mit Atypika behandelten Patienten zu den verschiedenen Untersuchungszeiträumen**

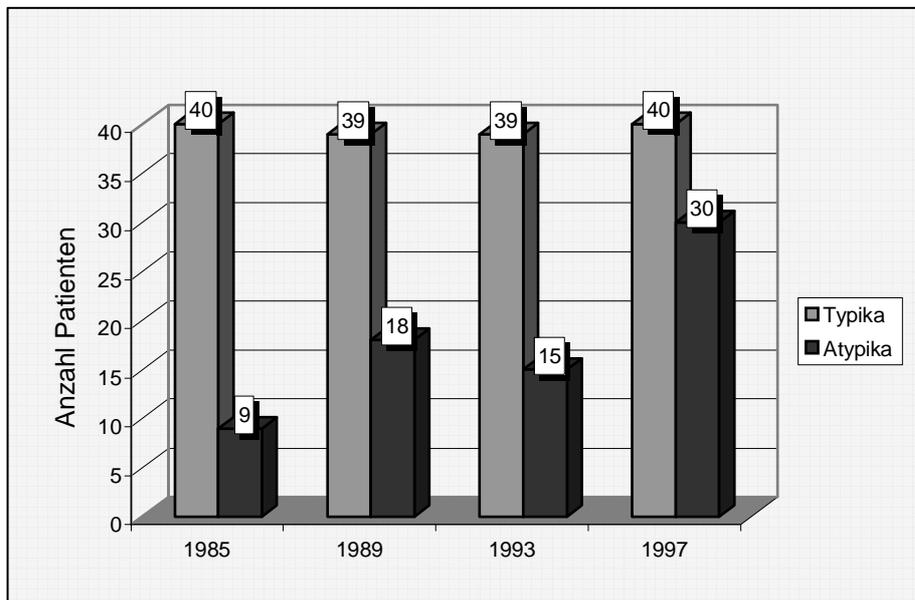
Jahrgang	Anzahl, der mit Atypika behandelten Patienten	%
1985	9	22,5
1989	18	45,0
1993	15	37,5
1997	30	75,0
Gesamt	72	45,0

**Graphik 61: Anzahl der mit atypischen Neuroleptika behandelten Patienten (pro Jahrgang):**



Der Anteil der Patienten, die mit einem atypischen Neuroleptikum behandelt wurden, hat stetig, beginnend bei 22,5% in der Gruppe I, zugenommen. Er liegt im Jahre 1997 bei 75% während der Durchschnitt über alle Gruppen bei 45% liegt. In der statistischen Berechnung ist der Anstieg der Patientenzahlen hoch signifikant ( $p=0,000$ ).

**Graphik 62: Anzahl Patienten, die mit Typika / Atypika behandelt wurden im Vergleich**



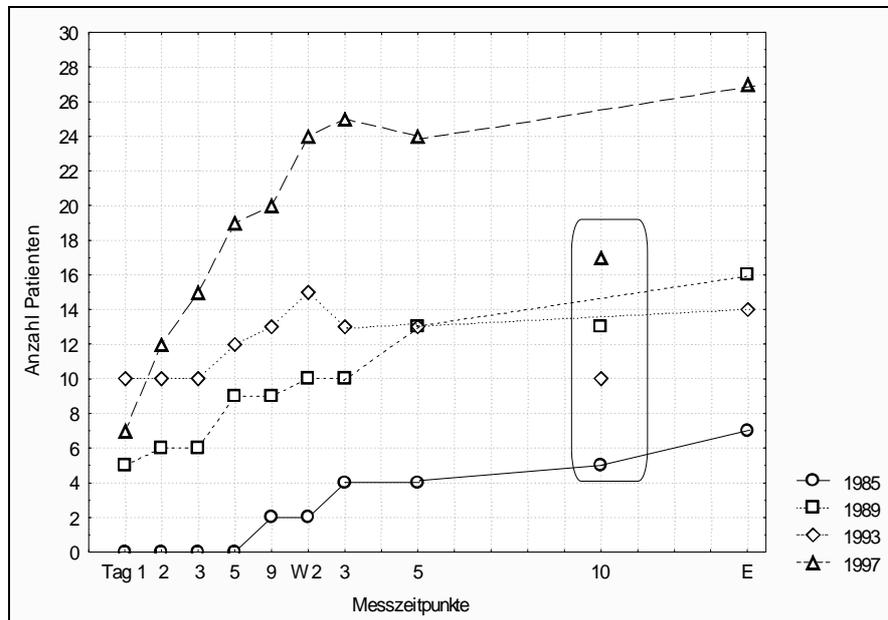
Beim Vergleich der Anzahl von Patienten, die mit Typika und/oder Atypika behandelt werden, sieht man die stete Zunahme der mit Atypika behandelten Patienten, während die Anzahl bei den mit Typika Behandelten unverändert hoch bleibt. Das heißt, alle Patienten, auch in der 97er Gruppe bekommen irgendwann während ihrer stationären Behandlung Typika, obwohl die Anzahl der Patienten die Atypika erhalten, zunimmt.

## 2.) Anzahl der mit Atypika behandelten Patienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten

**Tabelle 73: Anzahl der mit Atypika behandelten Patienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten**

Zeitpunkt	N 1985	N 1989	N 1993	N 1997
Tag1	0	5	10	7
Tag 2	0	6	10	12
Tag 3	0	6	10	15
Tag 5	0	9	12	19
Tag 9	2	9	13	20
Woche 2	2	10	15	24
Woche 3	4	10	13	25
Woche 5	4	13	13	24
Woche 10	5	13	10	17
Entlassung	7	16	14	27

**Graphik 63: Anzahl der mit atypischen Neuroleptika behandelten Patienten bis zur Entlassung**



Bei der Betrachtung der Anzahl der Patienten zu den unterschiedlichen Untersuchungszeiträumen für die einzelnen Jahrgänge sieht man eine stetige Zunahme von Jahrgang zu Jahrgang. Während der höchste Patientenanteil in der Gruppe 1985 bei 13% lag, steigt dieser bis zum Jahr 1997 auf 63% an. Die größten Zunahmen werden zwischen den Jahrgängen 1985 und 1989 sowie 1993 und 1997 beobachtet. Für alle Gruppen gilt, dass die Patientenzahlen während der stationären Behandlung ansteigen. In der Stichprobe 1997 werden die Atypika auch zunehmend

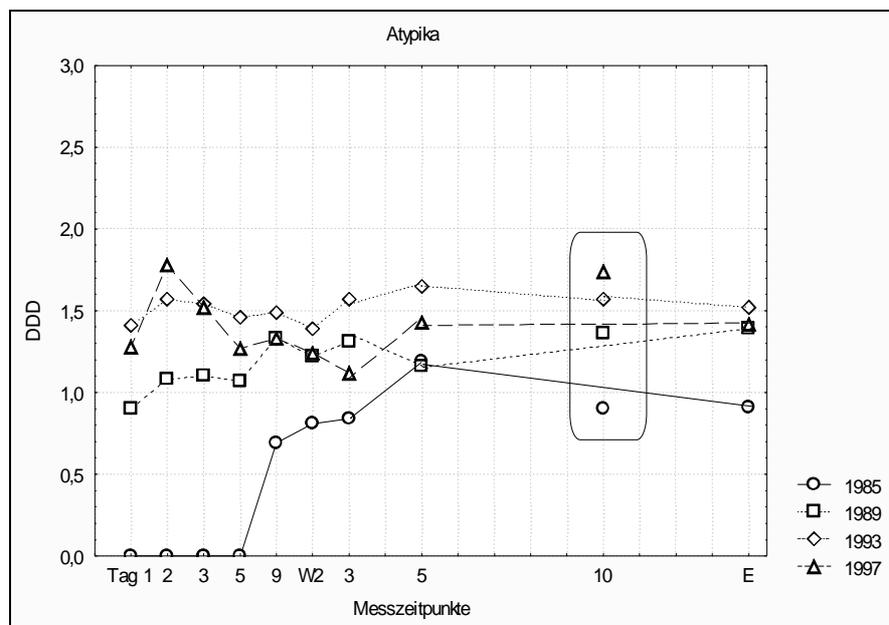
am Beginn der Therapie eingesetzt, am fünften Behandlungstag werden knapp 50% der Patienten mit einem Atypikum behandelt. Der Anteil der Patienten, die mit einem Atypikum entlassen werden ist von 17,5% (1985) auf 67,5% (1997) angestiegen.

### 3.) Mittelwerte der Dosierungen zu den verschiedenen Messzeitpunkten

**Tabelle 74: DDD Angaben für die Messzeitpunkte Tag1 bis zur Entlassung**

Zeitpunkt	1985			1989			1993			1997		
	DDD	N	SD	DDD	N	SD	DDD	N	SD	DDD	N	SD
Tag 1	0	0		0,9	5	0,72	1,41	10	1,08	1,28	7	0,62
Tag 2	0	0		1,08	6	0,56	1,57	10	1,06	1,78	12	1,30
Tag 3	0	0		1,1	6	0,54	1,54	10	1,07	1,52	15	1,23
Tag 5	0	0		1,07	9	0,58	1,46	12	1,04	1,27	19	0,99
Tag 9	0,69	2	0,8	1,33	9	0,50	1,49	13	1,02	1,33	20	0,91
Woche 2	0,81	2	0,97	1,22	10	0,53	1,39	15	1,09	1,24	24	0,87
Woche 3	0,84	4	0,51	1,31	10	0,50	1,57	13	1,17	1,12	25	0,84
Woche 5	1,19	4	0,51	1,16	13	0,60	1,65	13	1,11	1,43	24	1,00
Woche 10	0,90	5	0,38	1,36	13	0,81	1,57	10	0,88	1,74	17	1,31
Entlassung	0,91	7	0,36	1,39	16	0,78	1,52	14	1,03	1,42	27	1,03

**Graphik 64: Mittelwerte der Dosierungen bezogen auf die Patienten, die Atypika erhalten haben**



Die ersten 5 Tage werden in der Gruppe 1985 keine atypischen Neuroleptika gegeben. Danach steigen die Werte auf etwas unter eine DDD an. Die Kurven der Jahre 1989 (ca.1, 2 DDD) und 1993 laufen parallel, wobei die Dosis in der Gruppe III

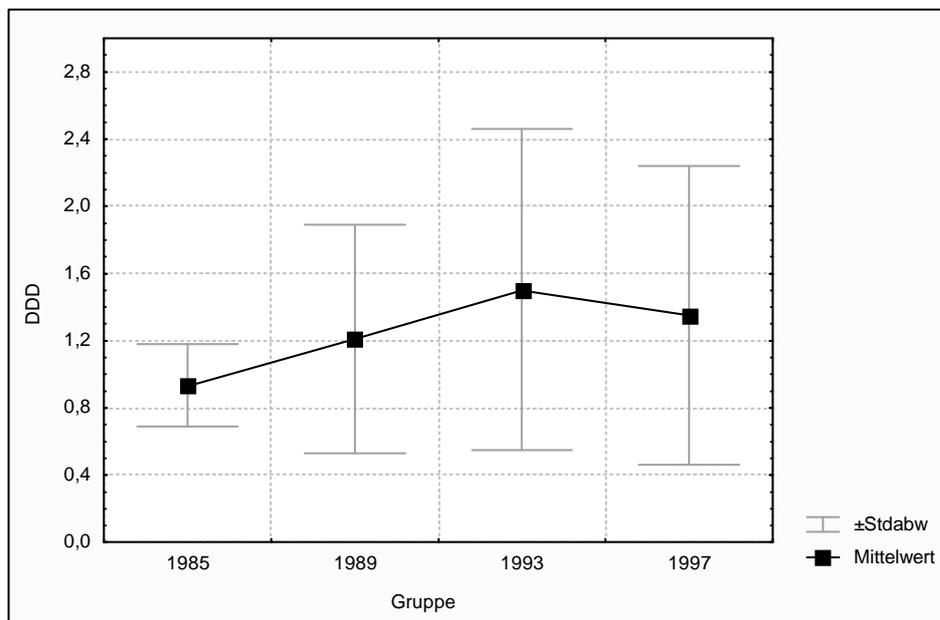
im Durchschnitt um 0,33 DDD höher liegt. In der vierten Gruppe sieht man eine kurze, schnelle Aufdosierung bis zum zweiten Tag und danach einen parallelen etwas höheren Verlauf zu der 89er Gruppe. Die Entlassdosen bei den letzten drei Gruppen liegen mit Werten von 1,39-1,52 DDD eng zusammen und nur im Jahr 1985 liegt die Dosis mit 0,9 DDD darunter.

#### 4.) Durchschnittliche Dosis über die gesamte Behandlungsdauer – nur behandelte Patienten

**Tabelle 75: Mittelwerte (DDD) der durchschnittlichen Dosis Atypika über den gesamten Behandlungszeitraum**

Jahrgang	Mittelwerte (DDD) der durchschnittlichen Dosis Atypika pro Verabreichung	SD	Anzahl Patienten
1985	0,93	0,25	9
1989	1,21	0,68	18
1993	1,50	0,95	15
1997	1,35	0,89	30
Gesamt	1,30	0,80	72

**Graphik 65: Durchschnittliche Tagesdosis von Atypika pro Verordnung**



In der Gruppe I liegt die durchschnittliche Dosis noch etwas unter einer DDD. Die beiden darauf folgenden Jahrganggruppen liegen jeweils um knapp 0,3 DDD darüber und in der Jahrgangsguppe IV ist die DDD pro Verabreichung mit 1,35 DDD wieder etwas rückläufig und damit genau zwischen dem Wert der Gruppe II und III.

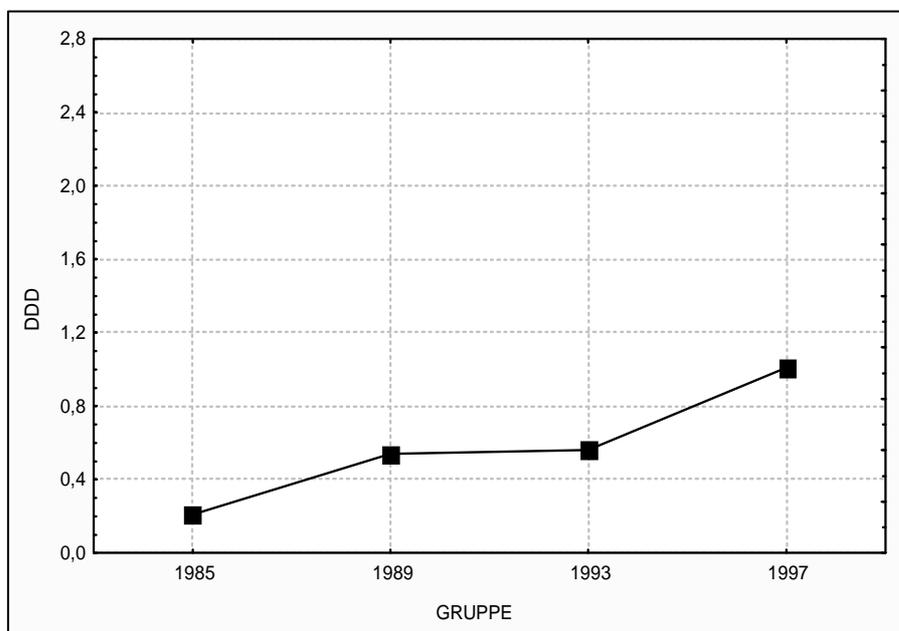
Statistisch gesehen besteht zwischen den Gruppen kein Unterschied ( $p=0,37$ ). Der Durchschnittswert über alle vier Gruppen beträgt 1,3 DDD.

### 5.) Durchschnittliche Dosis von Atypika bezogen auf alle Patienten der jeweiligen Gruppe

**Tabelle 76: Mittelwerte der durchschnittlichen Atypika Dosis bezogen auf alle Patienten**

Jahrgang	Mittelwerte (DDD) der durchschnittlichen Dosis Atypika pro Verabreichung	Anzahl Patienten
1985	0,21	40
1989	0,54	40
1993	0,56	40
1997	1,01	40
Gesamt	0,58	160

**Graphik 66: Durchschnittliche Tagesdosierung von Atypika bezogen auf alle Patienten**



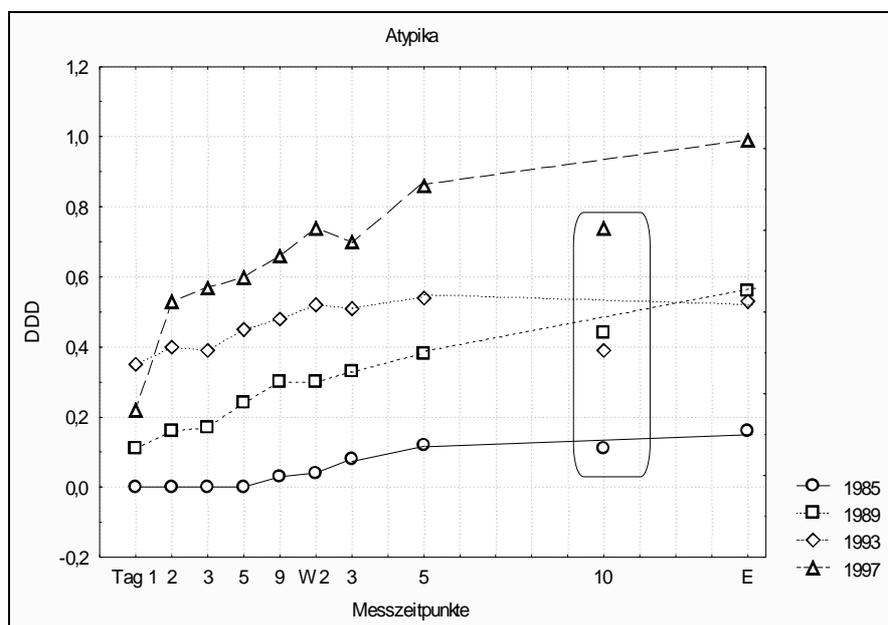
Bedingt durch die stete Zunahme der Patientenzahlen steigen bei der Gesamtbetrachtung der Gruppen die verabreichten DDD von Jahrgangsguppe zu Jahrgangsguppe an, beginnend mit 0,21 DDD in Gruppe I. In Gruppe IV wird schließlich 1 DDD erreicht.

6.) Mittelwerte der Dosierungen zu den verschiedenen Untersuchungszeiträumen auf die ganze Gruppe bezogen

**Tabelle 77: Mittelwerte der durchschnittlichen Dosis bezogen auf alle Patienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten**

Zeitpunkt	1985			1989			1993			1997		
	DDD	N	SD									
Tag 1	0	40	0	0,11	40	0,38	0,35	40	0,81	0,22	40	0,55
Tag 2	0	40	0	0,16	40	0,44	0,40	40	0,86	0,53	40	1,08
Tag 3	0	40	0	0,17	40	0,44	0,39	40	0,86	0,57	40	1,05
Tag 5	0	40	0	0,24	40	0,52	0,45	40	0,89	0,60	40	0,93
Tag 9	0,03	40	0,20	0,3	40	0,61	0,48	40	0,91	0,66	40	0,93
Woche 2	0,04	40	0,24	0,3	40	0,59	0,52	40	0,95	0,74	40	0,91
Woche 3	0,08	40	0,29	0,33	40	0,62	0,51	40	0,99	0,70	40	0,86
Woche 5	0,12	40	0,39	0,38	40	0,64	0,54	40	1,00	0,86	40	1,04
Woche 10	0,11	40	0,32	0,44	40	0,79	0,39	40	0,81	0,74	40	1,21
Entlassung	0,16	40	0,38	0,56	40	0,85	0,53	40	0,95	0,99	40	1,08

**Graphik 67: Verabreichung von Atypika zu den verschiedenen Messzeitpunkten (bezogen auf alle Patienten)**



Die obere Darstellung zeigt die kontinuierliche Zunahme von Atypika bei der Behandlung schizophrener Psychosen, da ihr Einsatz von Jahrgangsstufe zu Jahrgangsstufe ansteigt und somit auch die defined daily dose mit zunehmender Patientenzahl auf die Gesamtheit bezogen zunimmt. Der p-Wert zwischen den Gruppen I und III beziehungsweise IV liegt bei 0,00 und bestätigt die hochsignifikante Zunahme.

### 3.2.6 Schwachpotente Neuroleptika

Dieser Abschnitt ist notwendig, um bei den typischen Neuroleptika zu unterscheiden, ob sie vorrangig wegen ihrer antipsychotischen Wirkung (hochpotente Neuroleptika) oder wegen ihrer sedierenden/ dämpfenden Wirkung (schwachpotente Neuroleptika) eingesetzt werden. Nur so ist es möglich, gegenseitige Beeinflussungen mit den Benzodiazepinen, deren Wirkprofil ebenfalls im Bereich der Sedierung und Dämpfung liegt, zu ermitteln.

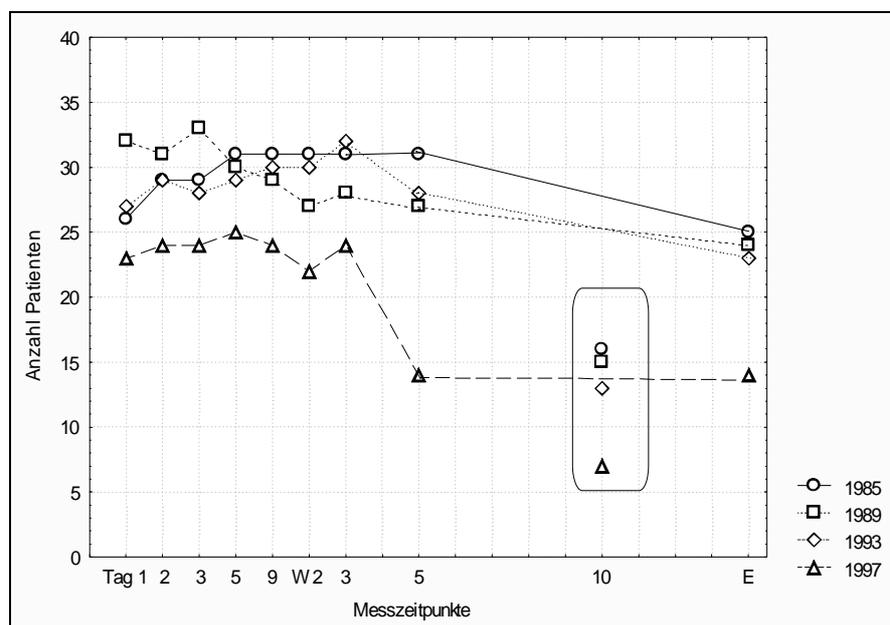
Bei den schwachpotenten Neuroleptika werden zwei Punkte untersucht, einmal die Anzahl Patienten, die damit behandelt wurden und zum anderen Mal die Mittelwerte der Dosierungen, mit denen sie verabreicht wurden.

#### 1.) Anzahl der mit schwachpotenten Neuroleptika behandelten Patienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten

**Tabelle 78: Anzahl der mit schwachpotenten Neuroleptika behandelten Patienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten**

<b>Zeitpunkt</b>	<b>N 1985</b>	<b>N 1989</b>	<b>N 1993</b>	<b>N 1997</b>
Tag1	26	32	27	23
Tag 2	29	31	29	24
Tag 3	29	33	28	24
Tag 5	31	30	29	25
Tag 9	31	29	30	24
Woche 2	31	27	30	22
Woche 3	31	28	32	24
Woche 5	31	27	28	14
Woche 10	16	15	13	7
Entlassung	25	24	23	14

**Graphik 68: Anzahl der mit schwachpotenten Neuroleptika behandelten Patienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten**



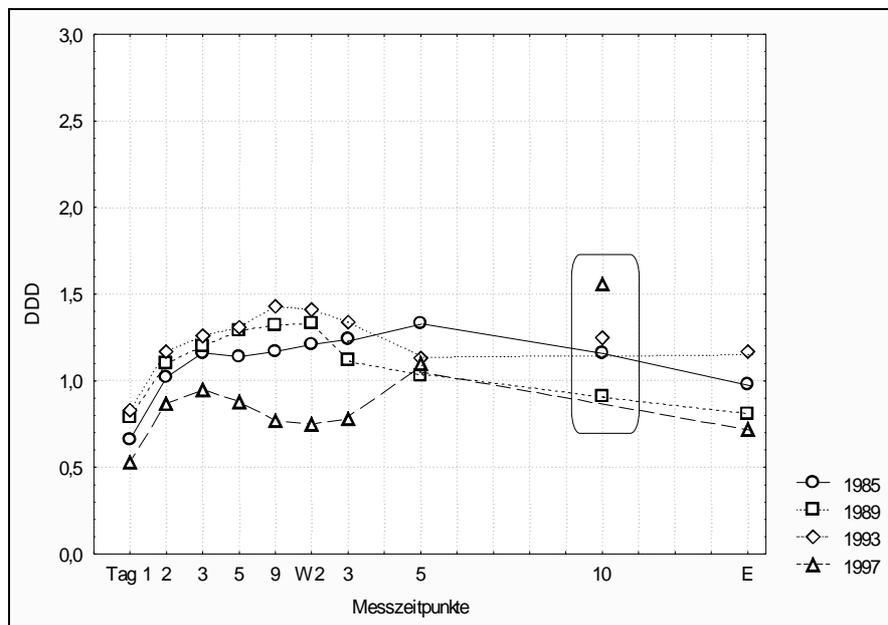
Die Anzahl Patienten, die mit schwachpotenten Neuroleptika behandelt werden verläuft in den ersten drei Jahrganggruppen auf einem nahezu gleich bleibenden hohen Niveau (etwa 29 Patienten). Zur Entlassung bekommen ca. 60 % (24 Patienten) der Patienten ein schwachpotentes Neuroleptikum. Die Gruppe von 1997 verläuft deutlich unterhalb der anderen Kurven. Auch zum Entlassungszeitpunkt liegt die Anzahl Patienten, die schwachpotente Neuroleptika erhalten mit 35% darunter.

## 2.) Mittelwerte der Dosierungen in DDD zu den verschiedenen Messzeitpunkten

**Tabelle 79: DDD Angaben für die Messzeitpunkte Tag 1 bis zur Entlassung**

Zeitpunkt	DDD	N	DDD	N	DDD	N	DDD	N
	1985	1985	1989	1989	1993	1993	1997	1997
Tag1	0,66	26	0,79	32	0,83	27	0,53	23
Tag 2	1,02	29	1,10	31	1,17	29	0,87	24
Tag 3	1,16	29	1,20	33	1,26	28	0,95	24
Tag 5	1,14	31	1,29	30	1,31	29	0,88	25
Tag 9	1,17	31	1,32	29	1,43	30	0,77	24
Woche 2	1,21	31	1,33	27	1,41	30	0,75	22
Woche 3	1,24	31	1,12	28	1,34	32	0,78	24
Woche 5	1,33	31	1,03	27	1,13	28	1,10	14
Woche 10	1,16	16	0,91	15	1,25	13	1,56	7
Entlassung	0,98	25	0,81	24	1,17	23	0,72	14

**Graphik 69: Mittelwerte der Dosierungen bezogen auf die Patienten, die schwachpotente Neuroleptika erhalten haben**



Die Kurven der Gruppe 1985, 1989 und 1993 steigen bis zur 2. Woche von ungefähr 0,7 DDD auf ca. 1,3 DDD an und sinken danach bis zur Entlassung auf Werte zwischen 0,81 (1989) und 1,17 (1993). Die 97er Gruppe liegt bis zur 3. Woche unter einer DDD und steigt dann bis zur 10. Woche langsam auf 1,56 DDD an. Bei diesem Wert ist jedoch anzumerken, dass der Mittelwert von nur 7 Patienten gebildet wird, in den anderen Gruppen erhielten zu diesem Zeitpunkt doppelt so viele Patienten schwachpotente Neuroleptika. Danach sinkt der Mittelwert auf 0,72 DDD zum Zeitpunkt der Entlassung.

Zusammenfassend kann man sagen, dass in der 97er Gruppe weniger Patienten schwachpotente Neuroleptika erhalten und die Patienten, die sie erhalten, weniger DDD bekommen (Ausnahme der Wert in der 10. Behandlungswoche).

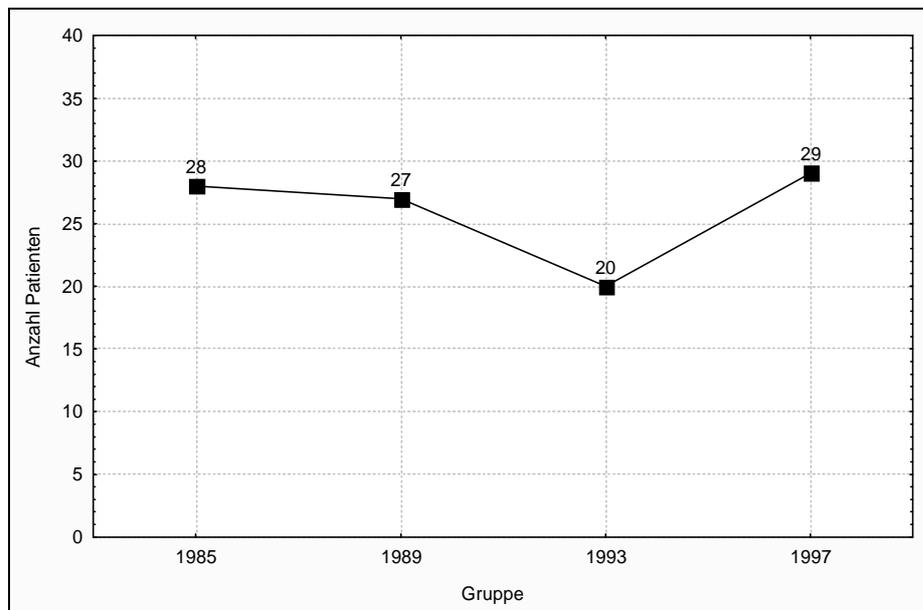
### 3.2.7 Benzodiazepine

1.) Gesamtzahl Patienten die mit Benzodiazepinen behandelt wurden

**Tabelle 80: Anzahl der mit Benzodiazepinen behandelten Patienten**

Jahrgang	Anzahl, der mit Benzodiazepinen behandelten Patienten	%
1985	28	70,0
1989	27	67,5
1993	20	50,0
1997	29	72,5
Gesamt	104	65,0

**Graphik 70: Anzahl der mit Benzodiazepinen behandelten Patienten**



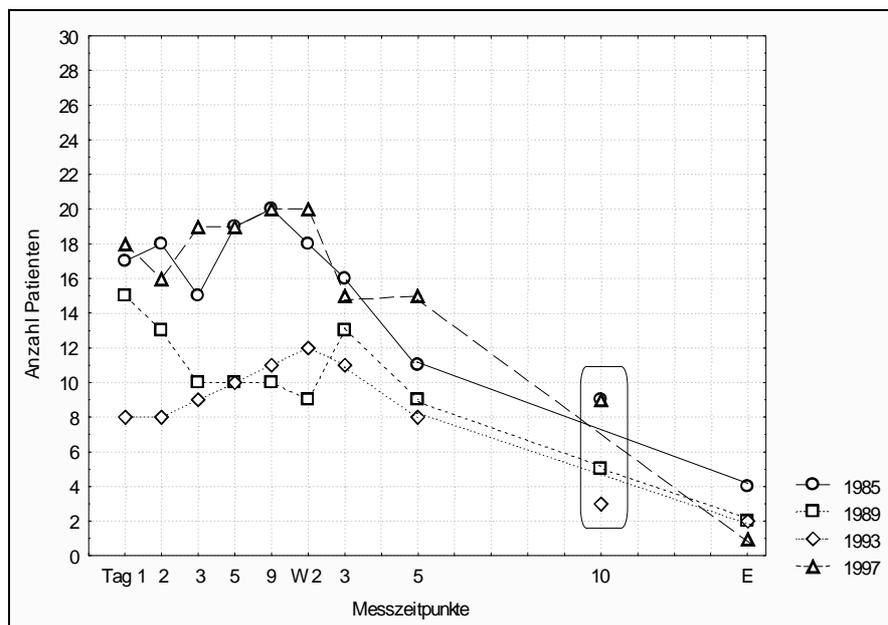
Der Einsatz der Benzodiazepine ist bis auf den Jahrgang 1993 konstant und liegt zwischen 67,5 und 72,5 Prozent. Nur bei der Behandlungsgruppe III liegt der Anteil mit 50% deutlich darunter. Der Durchschnitt über alle vier Gruppen liegt bei 65%.

## 2.) Anzahl der mit Benzodiazepinen behandelten Patienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten

**Tabelle 81: Anzahl, der mit Benzodiazepinen behandelten Patienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten**

Zeitpunkt	N 1985	N 1989	N 1993	N 1997
Tag1	17	15	8	18
Tag 2	18	13	8	16
Tag 3	15	10	9	19
Tag 5	19	10	10	19
Tag 9	20	10	11	20
Woche 2	18	9	12	20
Woche 3	16	13	11	15
Woche 5	11	9	8	15
Woche 10	9	5	3	9
Entlassung	4	2	2	1

**Graphik 71: Anzahl der mit Benzodiazepinen behandelten Patienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten**



Die Betrachtung der Anzahl der Patienten zu den unterschiedlichen Untersuchungszeiträumen zeigt, dass das Niveau der Kurve der Gruppe II und III deutlich unter den Kurven I und IV liegt. Die Bereitschaft Benzodiazepine in der Behandlung schizophrener Psychosen einzusetzen war 1985 und 1997 größer. Vergleicht man die Gruppen 1985 und 1997 mit den Gruppen 1989 und 1993, so haben bis zur 2. Behandlungswoche fast doppelt so viele Patienten aus den Gruppen 85 und 97 Benzodiazepine erhalten. Ab der 3. Woche kommt es in allen 4 Gruppen

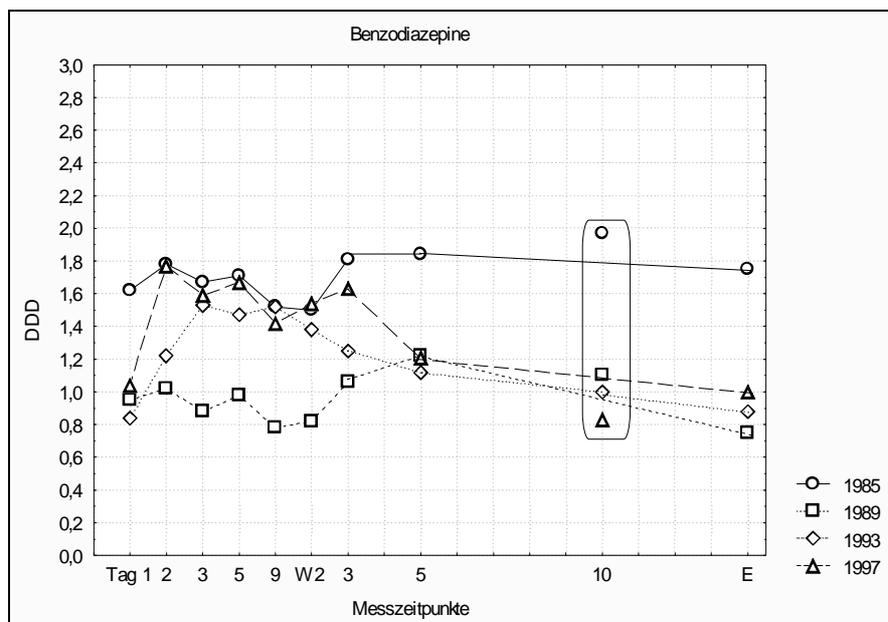
zu einem kontinuierlichen Absinken der Patientenzahlen. Bei der Entlassung spielen die Benzodiazepine in keiner Jahrgangsgruppe eine große Rolle.

### 3.) Mittelwerte der Benzodiazepindosierungen zu den verschiedenen Messzeitpunkten

**Tabelle 82: DDD Angaben für die Messzeitpunkte Tag 1 bis zur Entlassung:**

Zeitpunkt	1985			1989			1993			1997		
	DDD	N	SD									
Tag 1	1,62	17	0,65	0,95	15	0,38	0,84	8	0,23	1,04	18	0,77
Tag 2	1,78	18	0,73	1,02	13	0,50	1,22	8	0,67	1,77	16	1,24
Tag 3	1,67	15	0,49	0,88	10	0,27	1,53	9	1,20	1,59	19	1,18
Tag 5	1,71	19	0,45	0,98	10	0,45	1,47	10	0,99	1,67	19	1,25
Tag 9	1,52	20	0,50	0,78	10	0,32	1,52	11	1,06	1,42	20	1,23
Woche 2	1,5	18	0,68	0,82	9	0,40	1,38	12	1,27	1,54	20	1,59
Woche 3	1,81	16	0,81	1,06	13	0,48	1,25	11	1,19	1,63	15	1,35
Woche 5	1,84	11	0,45	1,22	9	0,71	1,12	8	0,79	1,21	15	0,86
Woche 10	1,97	9	1,15	1,10	5	0,55	1,00	3	0,50	0,83	9	0,60
Entlassung	1,75	4	0,50	0,75	2	0,35	0,88	2	0,18	1,00	1	

**Graphik 72: Mittelwerte der Dosierungen bezogen auf alle Patienten, die mit Benzodiazepinen behandelt wurden**



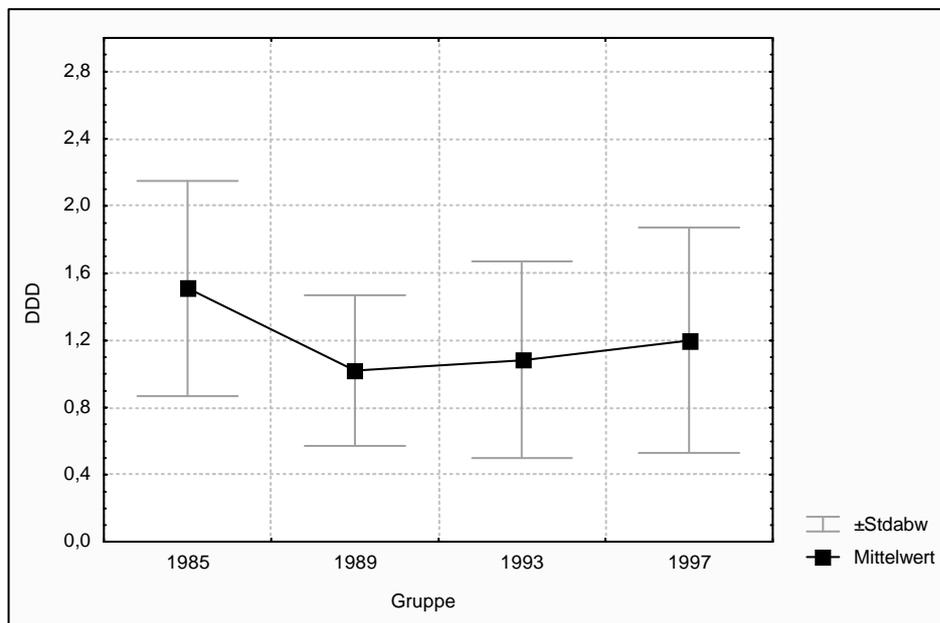
Die Mittelwerte der Dosierungen haben in der 85er Gruppe einen fast linearen Verlauf und bewegen sich zwischen 1,5 und 2 DDD. Auf ähnlich hohem Niveau befindet sich die Gruppe IV, die im Unterschied dazu jedoch von 1,1 DDD erst kurz ansteigt und ab der 3. Woche eine fallende Tendenz bis auf unter eine DDD aufweist. Der Kurvenverlauf der Gruppe III zeigt eine Aufdosierungsphase bis zum 3.Tag, hält dann ein konstantes Level bis zum 9.Tag um dann wieder langsam abzufallen. Die Überraschung ist Gruppe II (1989), die ebenso wie Gruppe I einen eher linearen Verlauf aufweist, jedoch deutlich darunter liegt (um mindestens 0,62 DDD). Die Endwerte der Gruppe II, III und IV liegen bei ungefähr einer DDD, im Gegensatz zu der Gruppe I, hier liegen sie bei knapp zwei DDD (Beachtung der kleinen Patientenzahlen).

#### 4.) Durchschnittliche Dosis über die gesamte Behandlungsdauer – nur behandelte Patienten

**Tabelle 83: Mittelwerte (DDD) der durchschnittlichen Dosis Benzodiazepine über den gesamten Behandlungszeitraum (nur behandelte Patienten)**

<b>Jahrgang</b>	<b>Mittelwerte (DDD) der durchschnittlichen Dosis Benzodiazepine pro Verabreichung</b>	<b>SD</b>	<b>Anzahl Patienten</b>
1985	1,51	0,64	28
1989	1,02	0,45	27
1993	1,08	0,58	20
1997	1,20	0,67	29
Gesamt	1,21	0,62	104

**Graphik 73: Durchschnittliche Tagesdosis Benzodiazepine pro Verordnung in DDD**



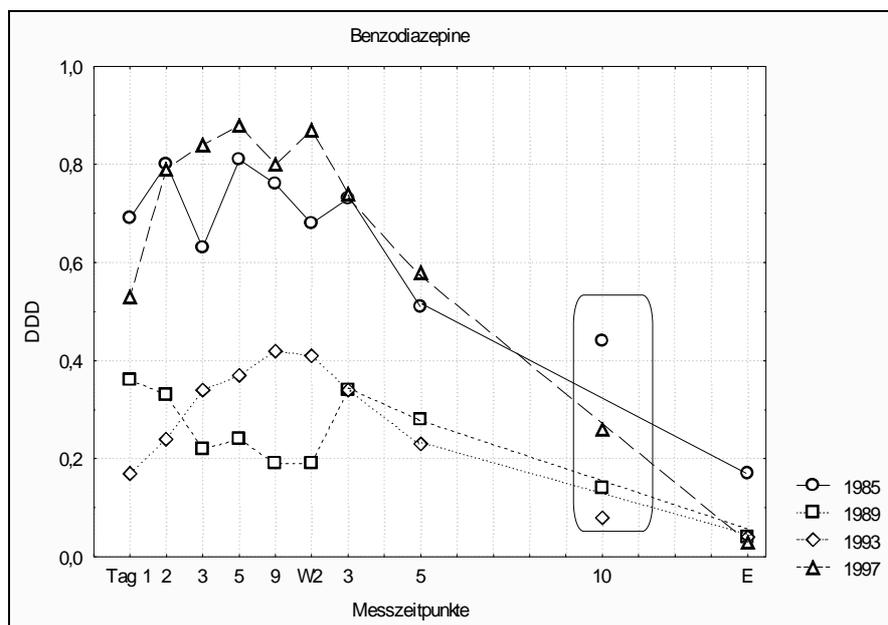
Bei der statistischen Berechnung zeigt sich ein signifikanter Unterschied für die durchschnittlichen Dosierung der Benzodiazepine ( $p=0,016$ ), wenn man die Gruppe I und die Gruppe II miteinander vergleicht. In Zahlen ausgedrückt lag die durchschnittliche Dosierung von Benzodiazepinen 1985 bei 1,51 DDD und im Vergleich dazu 1989 nur noch bei 1,02 DDD. Danach kam es wieder zu einem leichten Anstieg der DDD. Der Durchschnittswert über alle Gruppen liegt bei 1,2 DDD.

5.) Mittelwerte der Dosierungen zu den verschiedenen Untersuchungszeiträumen auf die ganze Gruppe bezogen

**Tabelle 84: Mittelwerte der durchschnittlichen Dosis Benzodiazepine bezogen auf alle Patienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten:**

Zeitpunkt	DDD 1985	N	SD	DDD 1989	N	SD	DDD 1993	N	SD	DDD 1997	N	SD
Tag 1	0,69	40	0,91	0,36	40	0,52	0,17	40	0,36	0,53	40	0,79
Tag 2	0,80	40	1,02	0,33	40	0,56	0,24	40	0,57	0,79	40	1,24
Tag 3	0,63	40	0,87	0,22	40	0,41	0,34	40	0,84	0,84	40	1,21
Tag 5	0,81	40	0,92	0,24	40	0,48	0,37	40	0,80	0,88	40	1,26
Tag 9	0,76	40	0,85	0,19	40	0,37	0,42	40	0,87	0,80	40	1,20
Woche 2	0,68	40	0,88	0,19	40	0,39	0,41	40	0,93	0,87	40	1,44
Woche 3	0,73	40	1,03	0,34	40	0,57	0,34	40	0,83	0,74	40	1,33
Woche 5	0,51	40	0,86	0,28	40	0,61	0,23	40	0,57	0,58	40	1,06
Woche 10	0,44	40	0,98	0,14	40	0,41	0,08	40	0,29	0,26	40	0,63
Entlassung	0,17	40	0,55	0,04	40	0,18	0,04	40	0,20	0,03	40	0,16

**Graphik 74: Durchschnittliche Dosierung von Benzodiazepinen pro Erfassungszeitpunkt (bezogen auf alle Patienten) differenziert nach Gruppen**



In der Gesamtübersicht der einzelnen Gruppen sieht man den flacheren Verlauf der Gruppen II und III, einmal hervorgerufen durch die geringere Anzahl an Patienten, die Benzodiazepine erhalten haben, zum anderen durch niedrigere Dosierungen. Das Verordnungs- und Dosierungsverhalten der Jahrgänge 1985 und 1997 unterscheidet sich nicht.

### 3.2.8 Vergleich zwischen schwachpotenten Neuroleptika und Benzodiazepinen

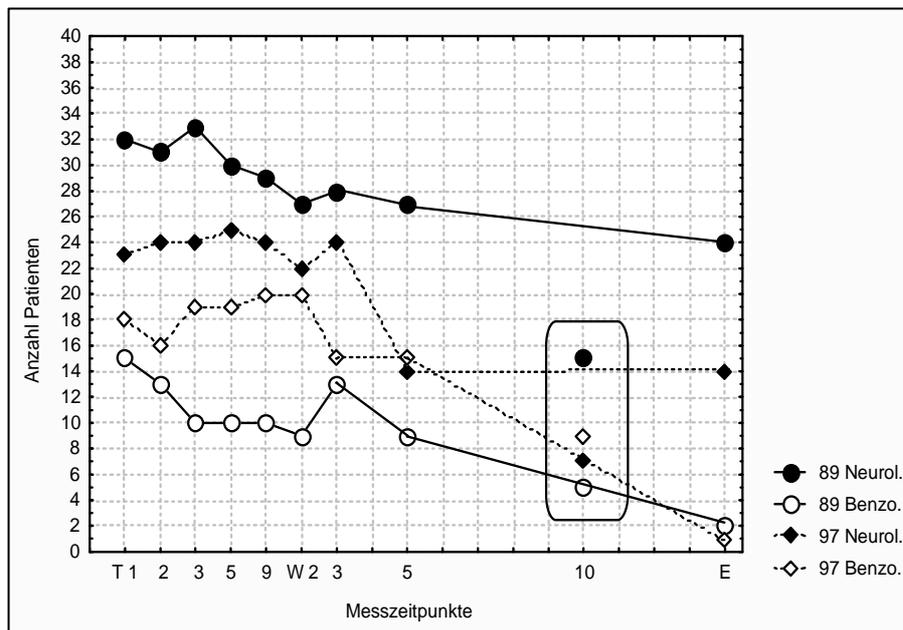
In diesem Kapitel werden mit Ausnahme des letzten Abschnitts nur die Jahrgänge 1989 und 1997 in Bezug auf das Verordnungs- und Dosierungsverhalten für schwachpotente Neuroleptika und Benzodiazepine untersucht, da sich hier in den vorherigen Kapiteln deutliche Veränderungen gezeigt haben, die hier genauer untersucht und miteinander verglichen werden sollen.

#### 1.) Anzahl der mit Benzodiazepinen und /oder schwachpotenten Neuroleptika behandelten Patienten

**Tabelle 85: Anzahl der mit Benzodiazepinen und/oder schwachpotenten Neuroleptika behandelten Patienten zu den verschiedenen Untersuchungszeiträumen**

Zeitpunkt	N	N	N	N
	Neuroleptika 1989	Benzodiazepine 1989	Neuroleptika 1997	Benzodiazepine 1997
Tag1	32	15	23	18
Tag 2	31	13	24	16
Tag 3	33	10	24	19
Tag 5	30	10	25	19
Tag 9	29	10	24	20
Woche 2	27	9	22	20
Woche 3	28	13	24	15
Woche 5	27	9	14	15
Woche 10	15	5	7	9
Entlassung	24	2	14	1

**Graphik 75: Vergleich der Patientenzahlen von Benzodiazepinen und schwachpotenten Neuroleptika für die Gruppen 1989 und 1997**



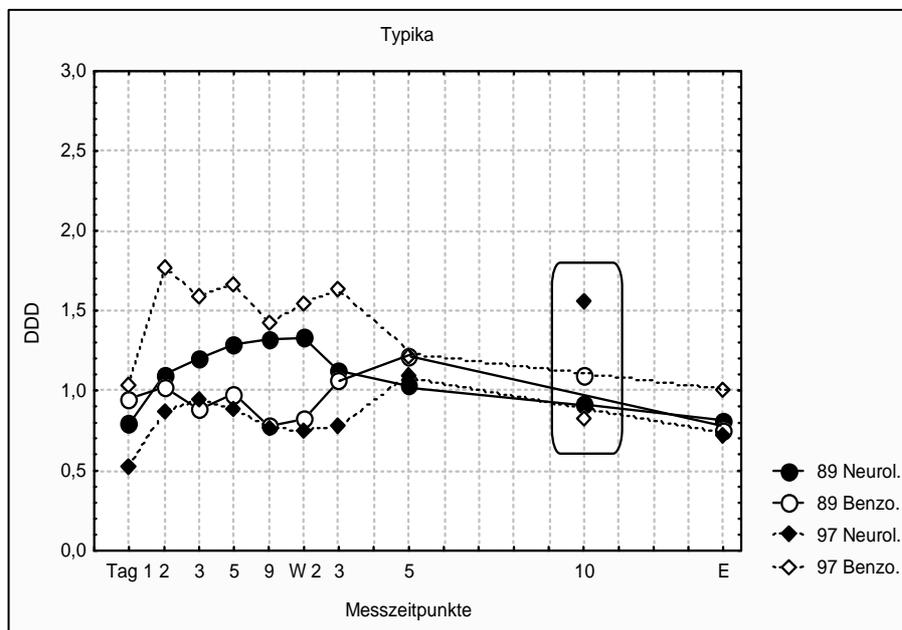
Die Graphik zeigt, dass es in den Jahrgängen 1989 und 1997 eine grundsätzlich andere Behandlungsstrategie bezüglich der Sedierung gegeben hat. Im Jahr 1989 ist die Anzahl der Patienten, die schwachpotente Neuroleptika erhalten haben (Graphik obere Kurve) sehr hoch (zwischen 60 und 83%, unter Vernachlässigung des Werts der Woche 10 wegen der Drop-out Rate von 35%), dagegen ist die Anzahl der Patienten, die Benzodiazepine erhalten haben, sehr gering (untere Kurve) und liegt zwischen 5 und 38% (Maximalwert am ersten Behandlungstag). Die Kurven der 97er Gruppe liegen zwischen den Kurven der 89er Gruppe und sind sich von den Patientenzahlen her ähnlich, außer bei der Entlassmedikation (keine Benzodiazepine zur Entlassung). Bei der 97er Gruppe liegt die Anzahl Patienten, die schwachpotente Neuroleptika erhalten haben zwischen 25 und 63 % und die Anzahl der Patienten, die Benzodiazepine erhalten haben zwischen 25 und 53% (ohne Entlasswert).

2.) Mittelwerte der Dosierungen in DDD zu den verschiedenen Messzeitpunkten für die Gruppen 1989 und 1997

**Tabelle 86: DDD Angaben für die Messzeitpunkte Tag 1 bis zur Entlassung:**

Zeitpunkt	N	DDD	N	DDD	N	DDD	N	DDD
	1989	Neuroleptika	1989	Benzodiazepine	1997	Neuroleptika	1997	Benzodiazepine
Tag1	32	0,79	15	0,95	23	0,53	18	1,04
Tag 2	31	1,10	13	1,02	24	0,87	16	1,77
Tag 3	33	1,20	10	0,88	24	0,95	19	1,59
Tag 5	30	1,29	10	0,98	25	0,88	19	1,67
Tag 9	29	1,32	10	0,78	24	0,77	20	1,42
Woche 2	27	1,33	9	0,82	22	0,75	20	1,54
Woche 3	28	1,12	13	1,06	24	0,78	15	1,63
Woche 5	27	1,03	9	1,22	14	1,10	15	1,21
Woche 10	15	0,91	5	1,10	7	1,56	9	0,83
Entlassung	24	0,81	2	0,75	14	0,72	1	1,00

**Graphik 76: Mittelwerte der Dosierung bezogen auf die Patienten, die schwachpotente Neuroleptika beziehungsweise Benzodiazepine erhalten haben**



Bis zur 5. Behandlungswoche schließen die beiden 97er Kurven die dazwischen liegenden 89er Kurven ein. Die Dosierung der Benzodiazepine liegt im Jahr 1997 (obere Kurve) bis zur 3. Behandlungswoche um mehr als 0,5 DDD über der im Jahre 1989. Danach nähern sich die Kurven an, wobei erwähnt werden muss, dass die Fallzahlen der 89er Gruppe deutlich unter denen der 97er Gruppe liegen. Der hohe durchschnittliche Entlasswert bei beiden Gruppen ist jeweils durch einen beziehungsweise zwei Patienten verursacht und entspricht nicht dem Mittelwert der

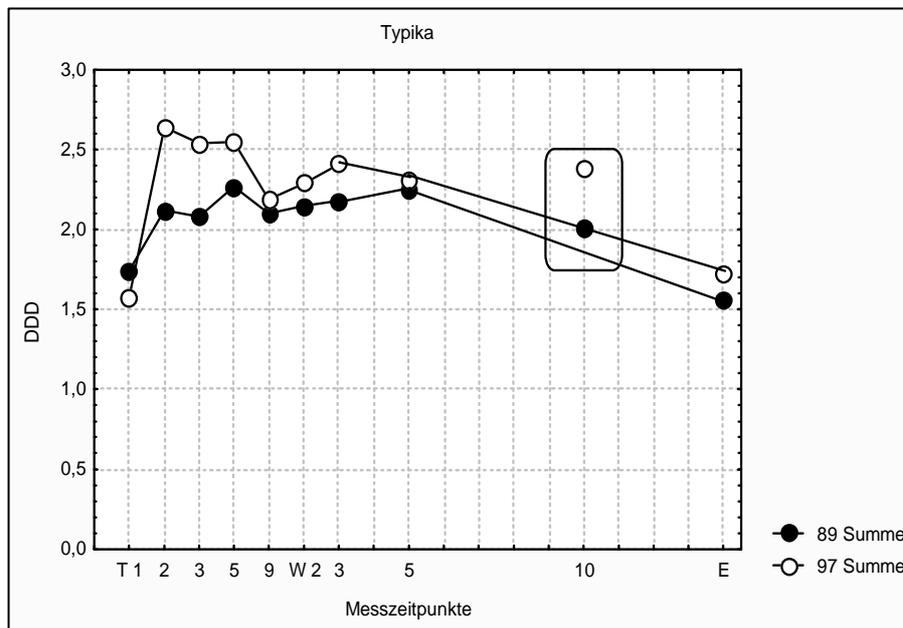
Entlassmedikation auf die Gruppe bezogen. Bei den schwachpotenten Neuroleptika liegen die DDD Zahlen der 89er Gruppe ca. 0,5 DDD über denen der 97er Gruppe. Die schwachpotenten Neuroleptika werden in der Gruppe II bei 60% der Patienten als Entlassmedikation gegeben, in der Gruppe IV liegt der Wert bei 35%.

3.) Summe aus schwachpotenten Neuroleptika und Benzodiazepinen  
(in DDD) für die Jahrgänge 1989 und 1993

**Tabelle 87: Gegenüberstellung der Summen aus schwachpotenten Neuroleptika und Benzodiazepinen:**

<b>Zeitpunkt</b>	<b>Summe DDD schwachpotente Neuroleptika und Benzodiazepine 1989</b>	<b>Summe DDD schwachpotente Neuroleptika und Benzodiazepine 1997</b>
Tag1	1,74	1,57
Tag 2	2,12	2,64
Tag 3	2,08	2,54
Tag 5	2,27	2,55
Tag 9	2,10	2,19
Woche 2	2,15	2,29
Woche 3	2,18	2,41
Woche 5	2,25	2,31
Woche 10	2,01	2,39
Entlassung	1,56	1,72

**Graphik 77: Darstellung der Summe aus schwachpotenten Neuroleptika und Benzodiazepinen für die Gruppe II und IV**



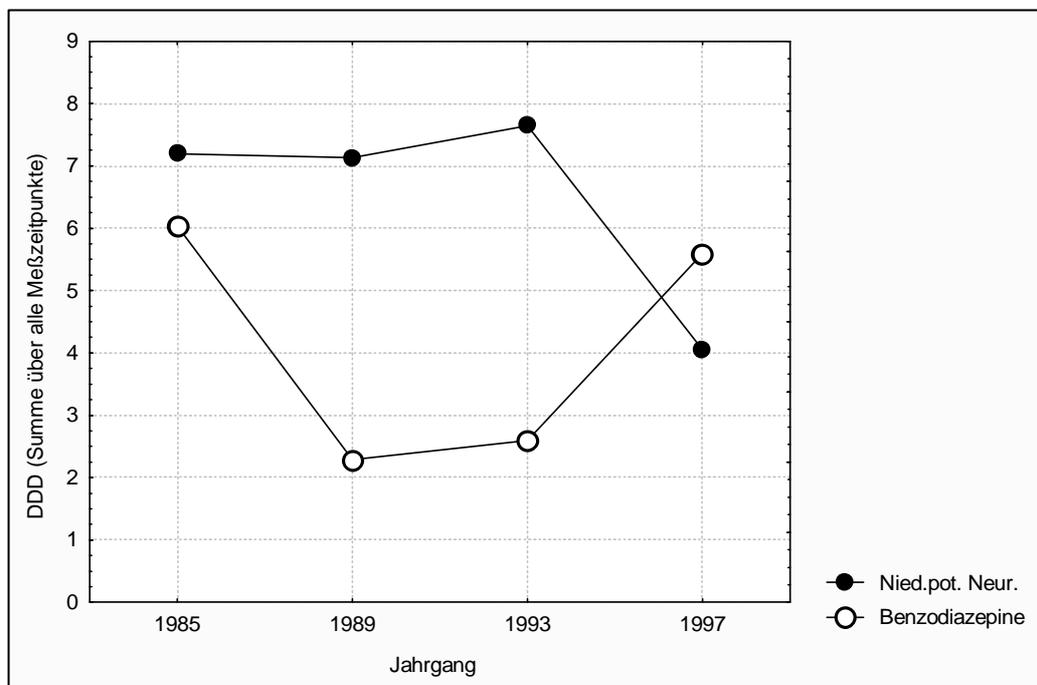
Die Summendarstellung der beiden Medikamentengruppen für die Jahrgänge 1989 und 1997 zeigt einen fast gleichförmigen Verlauf, der beiden Gruppen. Die Kurve der Gruppe II liegt dabei etwas unterhalb der 97er Kurve. In der Gruppe IV ist der Dosierungsanstieg mit ca. 1 DDD zu Beginn der Therapie (1.-2. Tag) deutlicher ausgeprägt. Der Kurvenverlauf der Gruppe II ist bis auf den kurzen Anstieg vom 1. zum 2. Tag mehr oder weniger linear. Die Kurven legen nahe, dass zur Sedierung eine gewisse Menge an DDD erforderlich ist, unabhängig davon, zu welcher Stoffgruppe das sedierende Medikament gehört.

#### 4.) Vergleich der vier Jahrgangsguppen von schwachpotenten Neuroleptika und Benzodiazepinen

**Tabelle 88: Summe der schwachpotenten Neuroleptika und der Benzodiazepine über alle Messzeitpunkte (bezogen auf alle Patienten):**

Jahrgang	Summe schwachpotente Neuroleptika (DDD)	Summe Benzodiazepine (DDD)
1985	7,19	6,04
1989	7,13	2,28
1993	7,56	2,60
1997	4,05	5,59

**Graphik 78: Gegenüberstellung von Benzodiazepinen und schwachpotenten Neuroleptika (Summe über alle Messzeitpunkte, bezogen auf alle Patienten)**



Die Graphik ist eine Zusammenfassung der bisherigen Punkte, erweitert um die beiden anderen Jahrgangsguppen. Im Jahr 1985 werden die Patienten mit sedierenden Medikamenten beider Gruppen behandelt. Im Jahr 1989 kommt es zu einem Umbruch durch den drastischen Abfall bei den Benzodiazepinen (Rückgang um fast 2/3). Die Behandlungsstrategie im Jahr 1993 entspricht der des Jahres 1989. In der Gruppe IV kommt es zu einem erneuten Umbruch mit einem deutlichen Anstieg beim Einsatz der Benzodiazepine (verdoppelt sich) und in gleichem Maße einem Abfall beim Einsatz der schwachpotenten Neuroleptika (Reduktion um fast die Hälfte).

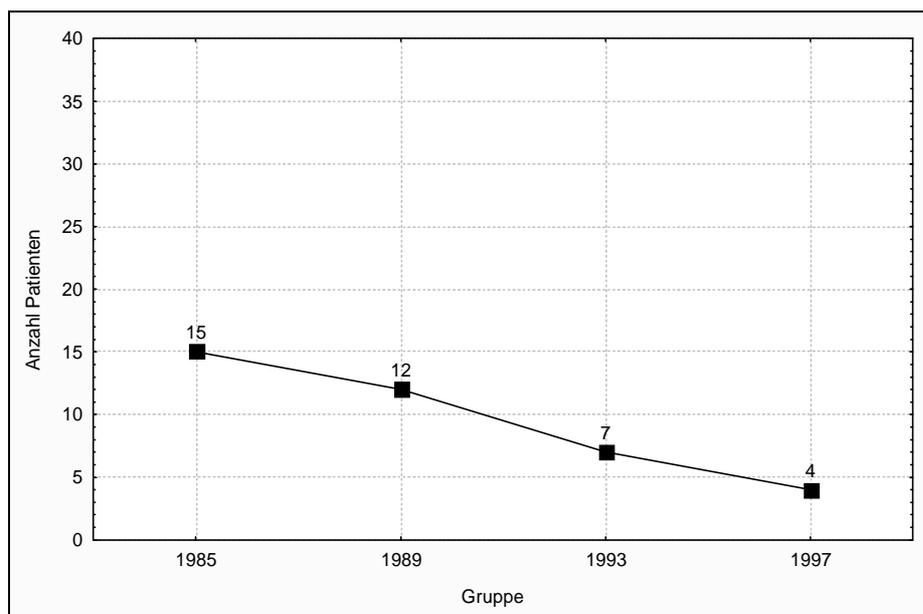
### 3.2.9 Biperiden (Akineton)

1.) Anzahl Patienten die mit Biperiden behandelt wurden

**Tabelle 89: Anzahl der mit Biperiden behandelten Patienten zu den verschiedenen Untersuchungszeiträumen**

Jahrgang	Anzahl, der mit Biperiden behandelten Patienten	%
1985	15	37,5
1989	12	30,0
1993	7	17,5
1997	4	10,0
Gesamt	38	23,75

**Graphik 79: Anzahl der mit Biperiden behandelten Patienten**



Die Anzahl der Patienten, die während ihres stationären Aufenthaltes aufgrund von Frühdyskinesien mit Biperiden behandelt werden mussten, ist von 15 Patienten (38%) auf 4 Patienten (10%) zurückgegangen. Im Umkehrschluss lässt sich daraus folgern, dass in den Jahren 1993 und 1997 auch weniger Frühdyskinesien aufgetreten sind.

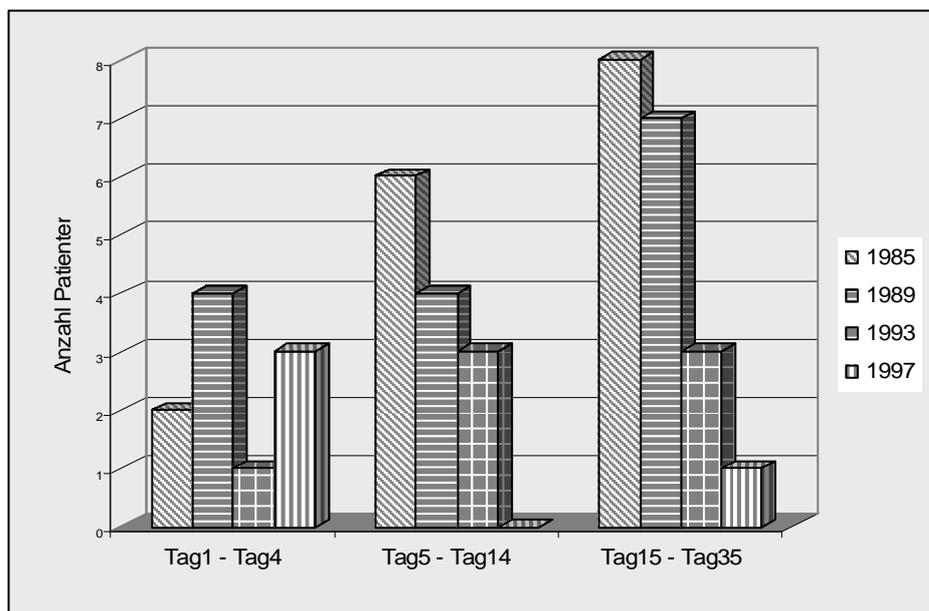
## 2.) Anzahl Patienten, die mit Biperiden behandelt wurden zu verschiedenen Messzeiträumen

Es wurden drei Messzeiträumen definiert, der erste vom 1. bis zum 4.Tag (Therapiebeginn), der zweite vom 5. Tag bis zur 2. Woche (Akutphase) und der dritte vom 15. Tag bis zur 5. Woche (Stabilisierungsphase). Eine weitere Messung zu einem späteren Zeitpunkt war wegen der geringen Patientenzahl nicht sinnvoll.

**Tabelle 90: Anzahl Patienten, die mit Biperiden behandelt wurden zu drei verschiedenen Messzeiträumen**

Gruppe	N Patienten Tag 1-Tag 4	N Patienten Tag 5-Tag 14	N Patienten Tag 15-Tag 35	N Patienten pro Gruppe
1985	2	6	8	16
1989	4	4	7	15
1993	1	3	3	7
1997	3	0	1	4
Gesamt	10	13	19	42

**Graphik 80: Anzahl, der mit Biperiden behandelten Patienten zu 3 Untersuchungszeiträumen**



Das Säulendiagramm zeigt die vier Jahrgänge, dargestellt in verschiedenen Schraffuren, mit der jeweiligen Anzahl Patienten, die zu den festgelegten Zeiträumen, Biperiden erhalten haben. Die Gruppen 1985 (diagonal gestreift) und 1989 (quer gestreift) sind in allen drei Zeitabschnitten am stärksten vertreten. Die Anzahl der Patienten, die in den Jahren 1993 (kariert) beziehungsweise 1997 (längs gestreift) Biperiden erhalten haben, ist deutlich zurückgegangen. Dies lässt den Rückschluss zu, dass auch die Rate der Frühdyskinesien deutlich zurückgegangen ist.

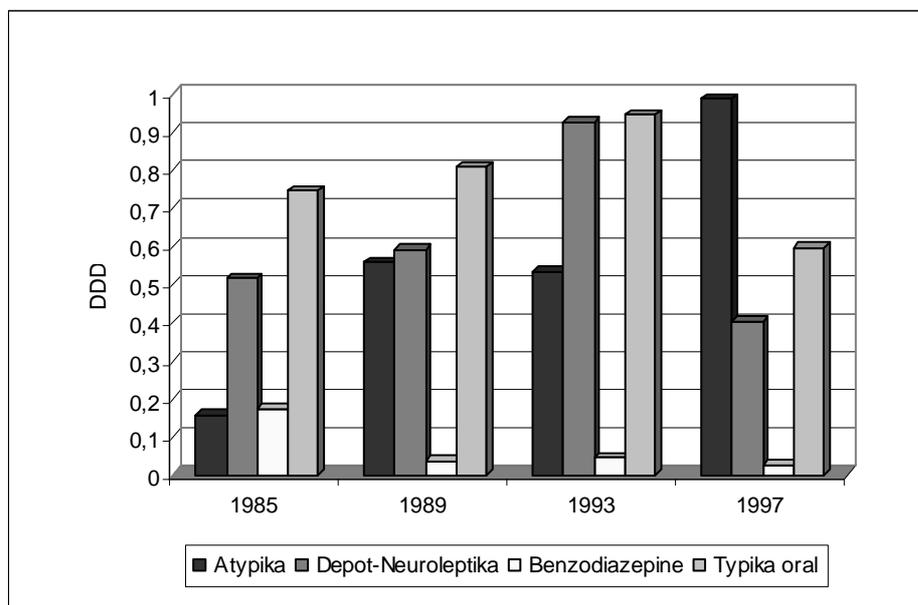
### 3.2.10 Entlassmedikation

In diesem Abschnitt wird die Entlassmedikation für die einzelnen Medikamentengruppen pro Patient und für jede Stichprobe behandelt. Es soll herausgearbeitet werden, ob sich die einzelnen Medikamentengruppen im Verhältnis zueinander verändert haben, wenn man die 4 Gruppen miteinander vergleicht. Als zweiter Punkt soll eine defined daily dose zum Zeitpunkt der Entlassung für jede Gruppe ermittelt werden.

**Tabelle 91: Entlassdosis der einzelnen Medikamentengruppen bezogen auf alle Patienten**

Jahr-Gang	Phenothiazine	Thioxanthene	Butyrophenone	Typika oral	Depot-Neuroleptika	Typika Incl. Depot	Atypika	Benzodiazepine
1985	0,59	0,13	0,03	0,75	0,52	1,26	0,16	0,17
1989	0,45	0,02	0,33	0,81	0,59	1,40	0,56	0,04
1993	0,73	0,01	0,20	0,94	0,92	1,87	0,53	0,04
1997	0,26	0,07	0,27	0,60	0,40	1,00	0,99	0,03

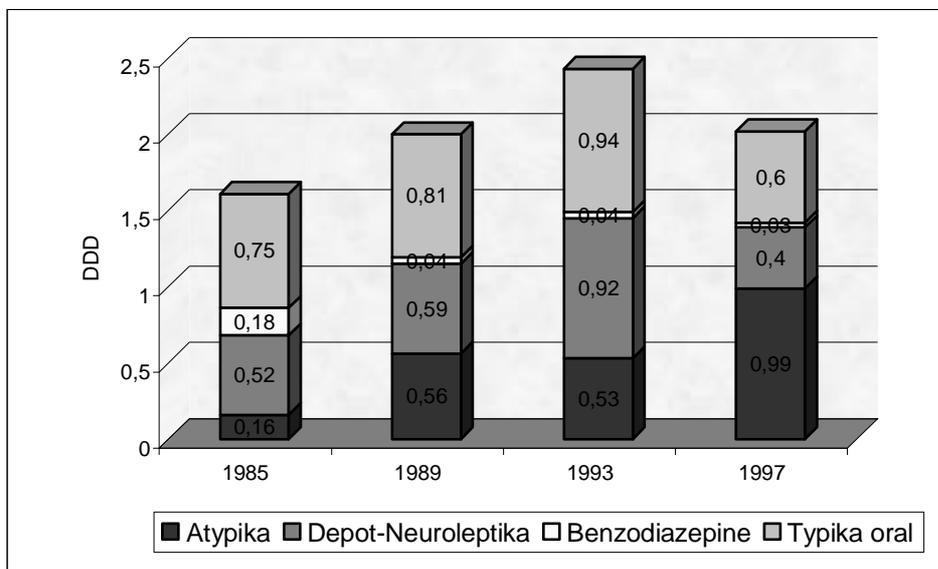
**Graphik 81: Entlassdosis der einzelnen Jahrgänge aufgeteilt in Typika, Depot-Neuroleptika, Atypika und Benzodiazepine**



In dem hier dargestellten Säulendiagramm werden die Hauptmedikamentengruppen miteinander verglichen. Die Gruppe der oralen Typika ist in den ersten drei Jahrgängen recht konstant (leicht ansteigend) und erst in der Gruppe 1997 ist ein Rückgang zum Zeitpunkt der Entlassung zu erkennen. Ebenso verhält es sich für die Depot- Neuroleptika, die ebenfalls in den ersten drei Jahrgängen leicht ansteigend sind (Gruppe III stärkerer Anstieg), und erst in der Gruppe IV sinken die DDD Werte für die Depotmedikation. Für beide Medikamentengruppen gilt, dass die Entlassdosen in der Gruppe III jeweils am höchsten sind (Depot-Neuroleptika 0,92 DDD, Typika 0,94 DDD). Die Entwicklung der Atypika ist von Gruppe zu Gruppe ansteigend und erreicht in der 97er Gruppe 1 DDD (Beginn bei 0,16 DDD). Die Benzodiazepine spielen in den letzten drei Jahrgängen bei der Entlassmedikation keine Rolle, in der Gruppe I lag der Wert bei 0,17 DDD, ebenso hoch wie der Wert der Atypika. Ein wirklicher Therapiewandel hin zu den Atypika und weg von den Depot-Präparaten scheint sich offensichtlich erst im Jahr 1997 durchgesetzt zu haben.

In der nachfolgenden Graphik sind die Daten aus der Tabelle 91 als Stapeldiagramm aufgearbeitet, um einen Vergleich der DDD pro Jahrgang machen zu können.

**Graphik 82: Die Entlassdosis der einzelnen Jahrgänge als Stapeldiagramm**



Bildet man für jeden Jahrgang Summen aus den vier Medikamentengruppen, ergeben sich folgende Werte für die Entlassmedikation:

Entlassdosis **Gruppe I** = 1,6 DDD  
 Entlassdosis **Gruppe II** = 2,0 DDD  
 Entlassdosis **Gruppe III** = 2,43 DDD  
 Entlassdosis **Gruppe IV** = 2,02 DDD

Entgegen der Erwartungen ist die defined daily dose zum Zeitpunkt der Entlassung bei der Betrachtung der ersten drei Jahrgänge stetig angestiegen und erst in der Gruppe IV ist der Trend wieder rückläufig. Der Mittelwert der Entlassdosen liegt bei 2 DDD. Das Jahr 1993 hatte mit 2,43 DDD die höchsten Werte und die Patienten im Jahr 1985 wurden mit der niedrigsten DDD entlassen (1,6 DDD). Die Jahre 1989 und 1997 unterscheiden sich bezüglich ihrer DDD nicht und liegen mit 2 DDD im Durchschnitt. Bezüglich der Zusammensetzung der Entlassmedikation zeigen sich jedoch große Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen (Verschiebung von den Typika hin zu den Atypika). Die Zahlen legen die Annahme nahe, dass eine quantitativ nicht sehr unterschiedliche Dosis an Neuroleptika in DDD bei der Entlassung notwendig ist, unabhängig von der Zusammensetzung der einzelnen Neuroleptikagruppen.

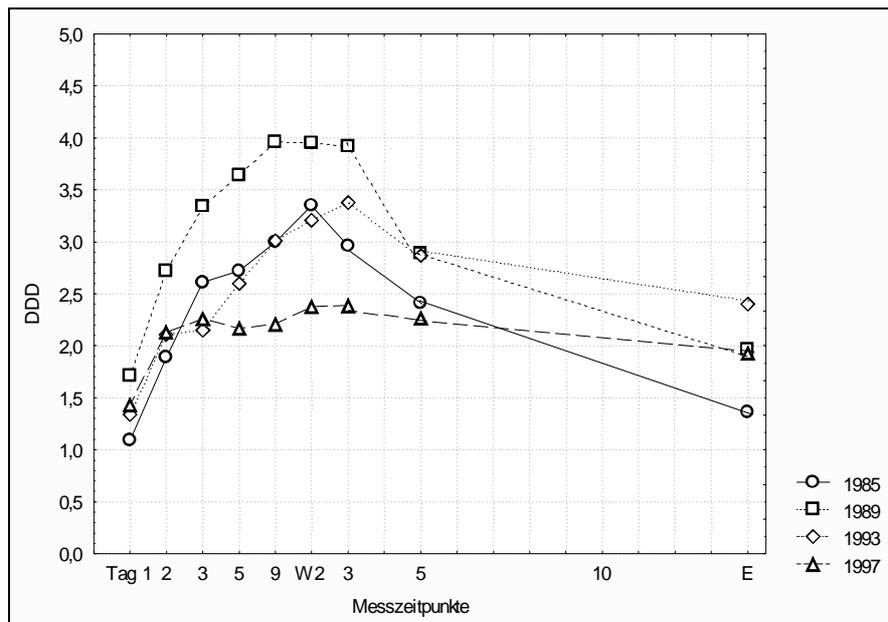
### 3.2.11 Gesamtbetrachtung

Im letzten Abschnitt werden die Gesamtverordnungen der Neuroleptika und der Benzodiazepine dargestellt, um über den gesamten Behandlungszeitraum die DDD der einzelnen Stichproben miteinander vergleichen zu können. Die Berechnungen beziehen sich jeweils auf alle Patienten der einzelnen Stichproben.

**Tabelle 92: Neuroleptikaverordnungen gesamt (Typika, Depot, Atypika) zu den verschiedenen Messzeitpunkten- bezogen auf alle Patienten**

Zeitpunkt	DDD	N	DDD	N	DDD	N	DDD	N
	1985		1989		1993		1997	
Tag 1	1,09	40	1,71	40	1,34	40	1,43	40
Tag 2	1,89	40	2,72	40	2,11	40	2,13	40
Tag 3	2,61	40	3,34	40	2,15	40	2,26	40
Tag 5	2,72	40	3,64	40	2,60	40	2,17	40
Tag 9	3,00	40	3,96	40	3,01	40	2,21	40
Woche 2	3,35	40	3,95	40	3,21	40	2,38	40
Woche 3	2,96	40	3,92	40	3,38	40	2,39	40
Woche 5	2,41	40	2,89	40	2,87	40	2,27	40
Woche 10	1,31	40	1,36	40	1,62	40	1,62	40
Entlassung	1,42	40	1,96	40	2,40	40	1,93	40

**Graphik 83: Gesamtverabreichung von Neuroleptika bezogen auf alle Patienten pro Gruppe**



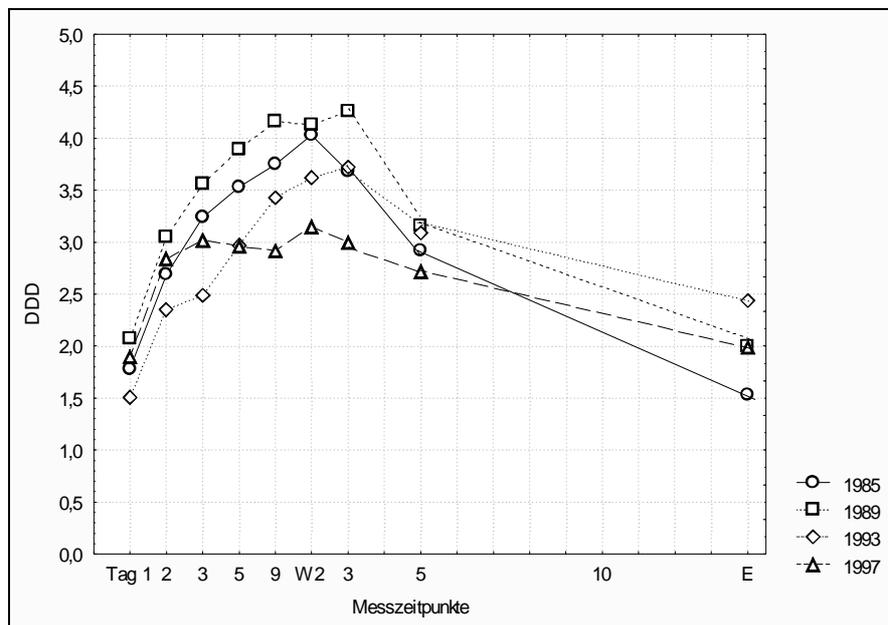
Betrachtet man die verordneten DDD für alle Neuroleptika, ergibt sich ein deutlicher Unterschied zwischen den Gruppen. In Gruppe I und Gruppe III ist ein langsames Aufdosieren bis zur 2. beziehungsweise 3. Behandlungswoche mit Werten von knapp 3,5 DDD zu sehen. Die Aufdosierungsphase in der Gruppe 1989 ist deutlich steiler und erreicht mit 4 DDD am 9. Behandlungstag ihren Höhepunkt. Im Gegensatz dazu zeichnet sich in der Gruppe IV nur eine sehr kurze Aufdosierungsphase bis zum 2. Tag ab. Der weitere Verlauf im Jahr 1997 ist nahezu linear und liegt etwas über 2 DDD.

Um das Bild zu vervollständigen ist die Erweiterung der oberen Graphik um die Gruppe der Benzodiazepine erforderlich. Somit sind die gesamten verabreichten DDD, die zur Behandlung einer schizophrenen Psychose pro Stichprobe verabreicht wurden, in einer Graphik dargestellt.

**Tabelle 93: Zusammenfassung der Neuroleptika- und Benzodiazepin-verordnungen**

<b>Zeitpunkt</b>	<b>DDD 1985</b>	<b>N</b>	<b>DDD 1989</b>	<b>N</b>	<b>DDD 1993</b>	<b>N</b>	<b>DDD 1997</b>	<b>N</b>
Tag 1	1,78	40	2,07	40	1,51	40	1,9	40
Tag 2	2,69	40	3,05	40	2,35	40	2,84	40
Tag 3	3,24	40	3,56	40	2,49	40	3,02	40
Tag 5	3,53	40	3,89	40	2,97	40	2,96	40
Tag 9	3,76	40	4,16	40	3,43	40	2,92	40
Woche 2	4,03	40	4,13	40	3,62	40	3,15	40
Woche 3	3,68	40	4,26	40	3,72	40	3,00	40
Woche 5	2,92	40	3,16	40	3,09	40	2,72	40
Woche 10	1,75	40	1,5	40	1,7	40	1,81	40
Entlassung	1,6	40	2,0	40	2,43	40	1,99	40

**Graphik 84: Gesamtverabreichung von Neuroleptika und Benzodiazepinen bezogen auf alle Patienten**



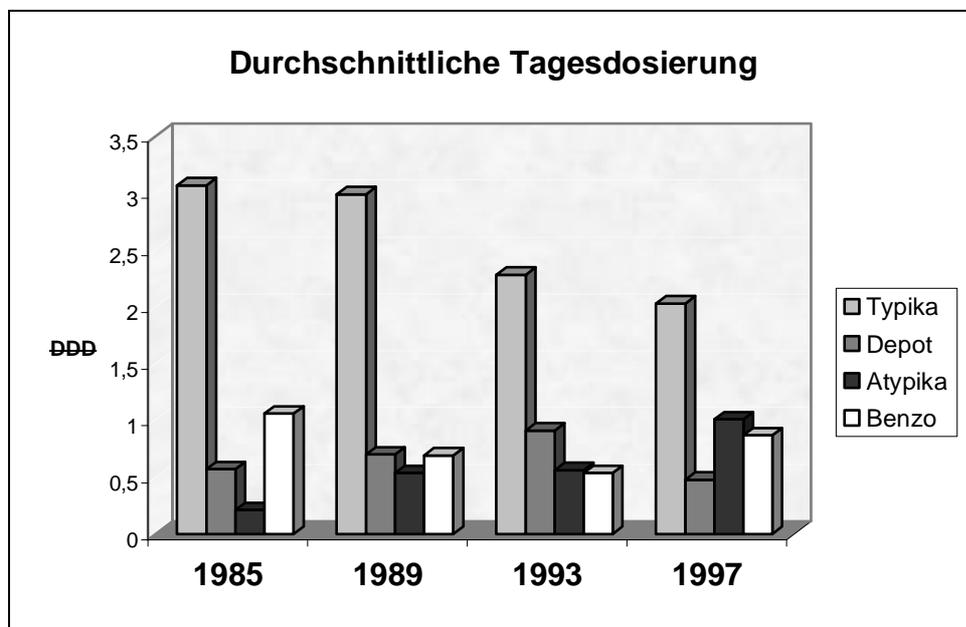
Die Kurven der Gruppe I und II haben einen ähnlich steilen Verlauf zu Beginn der Behandlung. Die Phase der Aufdosierung erstreckt sich in beiden Jahrgängen bis zur 2. beziehungsweise 3. Behandlungswoche und erreicht Tagesdosen von etwas mehr als 4 DDD. Im Vergleich dazu ist der Kurvenanstieg in der Gruppe III deutlich flacher. Der Höchstwert, der in dieser Gruppe erreicht wird liegt bei 3,7 DDD in der 3. Behandlungswoche. Auch unter Miteinbeziehung der Benzodiazepine ist das Dosierungsverhalten der Gruppe IV ähnlich wie bei den Neuroleptika, kurzer Anstieg zu Beginn der Therapie bis zum Tag 3 und danach Dosiserhaltung bei etwa 3 DDD. Nach der 5. Behandlungswoche kommt es in allen Gruppen zu einer Dosisreduktion und die Kurven verlaufen fast parallel bis zur jeweiligen Entlassdosis.

Zum Schluss erfolgt die Darstellung der durchschnittlichen Dosierung für die Neuroleptika und die Benzodiazepine über die gesamte Behandlungsdauer bezogen auf alle Patienten. Es soll zum einen untersucht werden, ob sich eine Verschiebung von den Typika zu den Atypika vollzogen hat, und ob sich eine Veränderung bezüglich der verordneten DDD über den gesamten Untersuchungszeitraum ergibt. Der Unterschied zu den oben dargestellten Werten ergibt sich aus der unterschiedlichen Berechnungsweise. In den folgenden Auswertungen sind alle Messzeitpunkte (maximal 56) über den gesamten Behandlungszeitraum mit gerechnet.

**Tabelle 94: Durchschnittliche Tagesdosierung in DDD über die gesamte Behandlungsdauer**

Jahr- Gang	Pheno- thiazine	Thiox- anthene	Butyro- phenone	Typika oral	Depot- Neuroleptika	Typika Incl. Depot	Atypika	Benzo- diazepine
1985	1,10	0,29	1,68	3,07	0,57	3,64	0,21	1,06
1989	1,23	0,24	1,52	2,99	0,70	3,69	0,54	0,69
1993	0,97	0,19	1,12	2,28	0,91	3,19	0,56	0,54
1997	0,66	0,24	1,13	2,03	0,48	2,51	1,01	0,87

**Graphik 85: Durchschnittliche Tagesdosierung über die Behandlungsdauer in den 4 Stichproben**

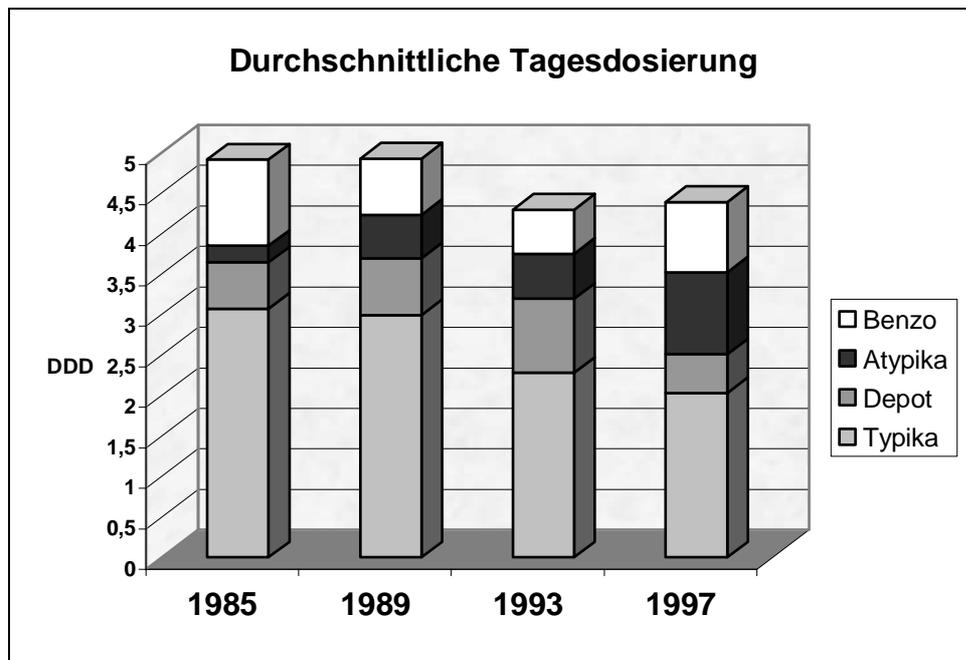


In dem Säulendiagramm ist eine kontinuierliche Abnahme der Dosis der oralen Typika (+akut i.m./i.v.) von 3 DDD in Gruppe I auf 2 DDD in Gruppe IV zu sehen. Der größte Schritt mit 0,77 DDD ist zwischen den Jahren 1989 und 1993 zu beobachten. Dazu gegenläufig verhalten sich die Atypika, die von Jahrgangsstufe zu

Jahrgangsguppe stetig zunehmen (von 0,21 auf 1,01 DDD). Überraschend sind die Depot-Neuroleptika, die in der Gruppe I einen geringeren Anteil haben als in Gruppe II und III und erst in Gruppe IV verringert sich ihr Stellenwert deutlich. Die Benzodiazepine sind in Gruppe I und IV am stärksten vertreten (Gruppe I - 1,06 DDD; Gruppe IV – 0,87 DDD). Bei den beiden übrigen Jahrgängen ist eine deutliche Zurückhaltung bezüglich dieser Medikamentengruppe zu erkennen. Insgesamt lässt sich ein deutlicher Wandel bezüglich der Neuroleptika Zusammensetzung in der Therapie schizophrener Psychosen feststellen.

In der Graphik 86 sind die DDD aus der Tabelle 94 als Stapeldiagramm dargestellt um die durchschnittliche Dosierung des jeweiligen Jahrgangs über die gesamte Behandlungsdauer darzustellen.

**Graphik 86: Durchschnittliche Tagesdosierung pro Jahrgang über die gesamte Behandlungsdauer**



Durchschnittliche Dosierung pro Tag über den gesamten Behandlungszeitraum:

Stichprobe **1985: 4,91 DDD**

Stichprobe **1989: 4,92 DDD**

Stichprobe **1993: 4,29 DDD**

Stichprobe **1997: 4,39 DDD**

Die Ergebnisse zeigen, dass sich die durchschnittliche Dosierung über den gesamten Beobachtungszeitraum nur unwesentlich geändert hat, unabhängig von der Zusammensetzung der eingesetzten Medikamente wird eine gewisse Menge an defined daily dose zur Behandlung einer schizophrenen Psychose benötigt. Die durchschnittliche Tagesdosierung aller Gruppen liegt bei ca. 4,5 DDD.

## 4 DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit soll der Frage nachgegangen werden, ob sich ein Wandel in der medikamentösen Behandlung der Schizophrenie vollzogen hat. Die Studie bezieht sich auf den Untersuchungszeitraum 01.01.1985 - 31.12.1998.

Die Arbeitshypothesen, die der Studie zugrunde liegen, werden nachfolgend noch einmal angeführt:

- 1.) Im Jahre 1997 ist die Behandlung der Schizophrenie mit den heute zur Verfügung stehenden Medikamenten erfolgreicher als 1985, gemessen an der Aufenthaltsdauer, der Rezidivrate und den Tagen bis zur Wiederaufnahme.
- 2.) In der Behandlung der Schizophrenie kommt man heute mit weniger Neuroleptika aus (gemessen in DDD).
- 3.) Das Vorgehen der Dosissteigerung zum Erreichen der Erhaltungsdosis hat sich verändert.
- 4.) Die Häufigkeit von Nebenwirkungen unter der Anwendung von Neuroleptika gemessen am Biperidenbedarf ist während des Studienzeitraumes zurückgegangen.

## 4.1 Methodisches Vorgehen

### 4.1.1 Ziehung der Stichprobe

Im Studiendesign wurde festgelegt vier Gruppen schizophrener Patienten aus verschiedenen Jahrgängen hinsichtlich der medikamentösen Therapie zu untersuchen. Um die Gruppen vom Geschlecht her homogen zu halten, erfolgte eine 50-50 Verteilung zwischen Männern und Frauen. In der Literatur (Häfner und an der Heiden 1997) wird beschrieben, dass zwar das Lebenszeitrisko, an einer Schizophrenie zu erkranken, für beide Geschlechter gleich ist, Männer jedoch in jungen Jahren häufiger erkranken. Da es bei dem Einschlusskriterium „Alter“ sowohl nach oben als auch nach unten ein Limit gibt, ist eine Festlegung der Geschlechtsverteilung sinnvoll, um eine Verschiebung in die eine oder andere Richtung zu vermeiden.

Die Auswahl der Patienten anhand des Anfangsbuchstabens ihres Nachnamens entspricht zwar einer systematischen Zuteilung, kann aber einer randomisierten Zuteilung als ebenbürtig angesehen werden, da es keinerlei Zusammenhang zwischen dem Anfangsbuchstaben des Nachnamens, einer Jahrganggruppe und der Erkrankung Schizophrenie gibt. Somit ist die Zuteilung der Patienten zufällig. Zusätzlich gewährleistet die Methode die Vermeidung von Doppelnennungen. Gerade beim Erkrankungsbild der Schizophrenie, bei dem die Patienten bereits im Durchschnitt 3,44 Klinikaufenthalte zum Zeitpunkt des Indexaufenthaltes hatten, käme es zu einer Schieflage der Daten. Unbeabsichtigte oder übersehene Doppeluntersuchungen würden eine erhebliche Verfälschung der Daten bewirken.

Die definierten Ausschlusskriterien entsprechen den üblichen Kriterien bei Medikamentenstudien. Sie haben das Ziel, beeinflussende Variablen weitgehend zu minimieren. Die am häufigsten zum Ausschluss führenden Umstände waren Abhängigkeitserkrankungen (Alkohol-, Drogenabhängigkeit, Polytoxikomanie) und die Therapieverweigerung (Entlassung gegen ärztlichen Rat, Verlassen des Krankenhauses, Verweigerung der medikamentösen Therapie). Zum Thema Komorbidität beschreiben Hambrecht und Häfner (1996) einen ungefähr doppelt so hohen Alkohol- und Drogenmissbrauch bei ersterkrankten schizophrenen Patienten als bei Kontrollpersonen, entsprechend häufig führte dieses Kriterium zum Ausschluss in der vorliegenden Studie. Eine Geschlechtunterscheidung wird nicht vorgenommen. Eine Untersuchung bezüglich Cannabismissbrauchs beziehungsweise -abhängigkeit bei schizophrenen Patienten ergab, dass diese im Vergleich zur Kontrollgruppe eher jünger und eher dem männlichen Geschlecht angehörten. Die Behandlungsdauer war bei Cannabis-Gebrauch signifikant länger als in der Vergleichsgruppe (Dervaux et al 2003).

Auch in der vorliegenden Studie gab es geschlechtsspezifische Unterschiede, Abhängigkeit war mit 51% das Hauptausschlusskriterium bei den Männern. Bei den Frauen lag der Prozentsatz bei 31%, diese waren stärker bei dem Ausschlusskriterium Therapieverweigerung vertreten (34% gegenüber 21% bei den Männern). An dritter Stelle steht die geistige Behinderung, die 18% der Ausschlüsse bedingt hat. Alle übrigen, nicht psychiatrischen Ausschlusskriterien spielen eine untergeordnete Rolle.

Anhand der allgemeinen Daten wurden das Studiendesign und die Ziehung der Stichproben statistisch auf ihre Vergleichbarkeit überprüft. Das Alter der Gruppen liegt im Durchschnitt bei 37,2 Jahre. Vergleicht man die Gruppen untereinander, ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen I bis IV. Bei der Häufigkeitsverteilung des Alters liegt der Gipfel bei drei Gruppen (Gruppe I, III und IV) zwischen der Altersspanne 30-39 Jahren. In der Gruppe II hingegen liegt der Häufigkeitsgipfel in der Altersspanne 20-29 Jahre. Da in dieser Gruppe allerdings mit 50% der größte Anteil von Ersterkrankungen aufgetreten ist, ist der höhere Anteil an jüngeren Patienten in der 1989er Gruppe stimmig. Eine Ursache dieser Verteilungsabweichung und der zu beobachtende Zustrom von neuen Patienten, könnte der Umbruch im Behandlungskonzept der Klinik mit Zunahme der Bettenkapazität für die Akutbehandlung und Abbau beziehungsweise Auslagerung der Pflegeplätze für chronisch Kranke gewesen sein.

Untersucht man die einzelnen Gruppen geschlechtsspezifisch, ergibt sich für die Frauen ein Durchschnittsalter von 39 Jahren, für die Männer ein Durchschnittsalter von 35,3 Jahren. Der Altersunterschied beträgt 3,7 Jahre bezogen auf alle Jahrganggruppen. Die statistisch bedeutende Differenz der Altersstruktur zwischen schizophrenen Männern und an einer schizophrenen Psychose erkrankten Frauen deckt sich mit der Literatur. Lewine weist bereits 1980 auf einen späteren Erkrankungsbeginn der Frauen hin. Häfner und Mitarbeiter beschreiben 1991 das unterschiedliche Alter bei Erstaufnahmen schizophrener Patienten und Patientinnen. Der um 3-4 Jahre spätere Krankheitsbeginn bei Frauen wird durch die protektive Wirkung von Östrogenen, die die Sensitivität der D-2 Rezeptoren beeinflussen, erklärt. Die Altersverteilung der vorliegenden Stichproben und der Unterschied zwischen den Geschlechtern zeigen in die gleiche Richtung.

Die Daten des Alters zum Zeitpunkt der ersten stationären Behandlung in einer Klinik beruhen zum Teil auf anamnestischen Daten, zum Teil wurde die Diagnose schizophrene Psychose im Pfalzkrankenhaus gestellt. Das Durchschnittsalter bei der ersten stationären Behandlung lag bei allen Patienten bei 29 Jahren. Laut Häfner tritt die erste psychotische Episode nur in einem Prozent der Fälle bis zum Alter von 10 Jahren, in 17% bis zum Alter von 20 Jahren, aber in 63% bis zum Alter von 30 Jahren auf (Häfner et al 1991). Somit decken sich die Daten mit einem Durchschnittsalter von 29 Jahren bei der ersten stationären Behandlung mit den Literaturangaben. Das Durchschnittsalter bei der ersten stationären Behandlung von Frauen lag bei 30,56 Jahren, das der Männer bei 27,74 Jahren. Der Altersunterschied zwischen Männern und Frauen beträgt 2,82 Jahre. Der bezüglich des Alters bei Indexbehandlung signifikante Altersunterschied von 3,8 Jahren ( $p=0,02$ ) ist hinsichtlich des Ersterkrankungsalters ( $p=0,069$ ) tendenziell erhalten. Dass der Altersunterschied nicht deutlicher ausgefallen ist, kann auch an der Ungenauigkeit der anamnestischen Daten liegen.

Die zu erwartende Korrelation zwischen dem Alter beim ersten stationären Aufenthalt und der Anzahl bisheriger stationärer Aufenthalte unterstreicht den chronischen Verlauf der Erkrankung, d.h. ein früherer Erkrankungsbeginn korreliert mit häufigeren Klinikaufhalten. In vielen Verlaufsuntersuchungen zur Schizophrenie (Shepard 1989, Jarbin 2003) zeigt sich, dass etwa 80% der Erkrankungen wiederholt auftreten und einem schubförmigen Verlauf folgen.

Auch hinsichtlich des Vergleichs der ICD-9 Diagnosen stimmen die Gruppen überein. Die am häufigsten vorkommende Unterform bei der Diagnose Schizophrenie ist die paranoide Form einer schizophrenen Psychose, die 70% der Gesamtstichprobe ausmacht (Beratis et al 1994, Kendler et al 1985). Danach folgen die ICD-9 Diagnosen 295.6 (schizophrene Rest- und Defektzustände) mit 14,4% und die Hebephrenie mit 10%. Die katatone Form und andere Formen sind eher selten. Betrachtet man die einzelnen Jahrgangsguppen, ergeben sich nur geringe Abweichungen im Vergleich zur Gesamtstichprobe. Auch bei der geschlechtsspezifischen Betrachtung der Gesamtgruppe ergeben sich für Männer und Frauen annähernd gleiche Diagnosehäufigkeiten (Salokangas et al 2003).

In Bezug auf die Anzahl der stationären Aufnahmen sind die Gruppen ebenfalls vergleichbar. Die geringere Anzahl der Aufenthalte in der Gruppe II ist durch den hohen Anteil an Ersterkrankten zu erklären, der in dieser Gruppe bei 50% liegt. Die durchschnittliche Anzahl liegt bei 3,44 Aufenthalten zum Zeitpunkt der Erfassung. Die Erfassung der Dauer der stationären Aufenthalte vor dem Indexaufenthalt zeigt, dass ein Patient, der an einer schizophrenen Psychose leidet, im Durchschnitt schon 360 Tage in einer psychiatrischen Klinik behandelt wurde, also rund 1 Jahr. Die Gruppen unterscheiden sich bezüglich der stationär verbrachten Tage nicht.

Die aufgeführten Punkte (Alter, Alter und Geschlecht, erster stationärer Aufenthalt, ICD-9 Diagnose, Anzahl der Aufenthalte) bestätigen, dass die Auswahlkriterien ausreichend zuverlässig sind. Es konnten keine einseitigen Ausrichtungen (Bias) gefunden werden, so dass davon auszugehen ist, dass die vier Gruppen sich in ihrer Zusammensetzung nicht unterscheiden und somit die gefundenen Ergebnisse sich nicht aus der Verschiedenartigkeit der Gruppenzusammensetzung ergeben, sondern aus Änderungen vor allem in der medikamentösen Therapie.

## 4.1.2 Erfassung der Medikamente

Alle im Methodenteil aufgelisteten Medikamente sind, wenn sie eingesetzt werden, zu jedem festgelegten Untersuchungszeitpunkt, das heißt zu Beginn täglich, danach wöchentlich bis einschließlich zur 52. Woche erfasst. Aus diesem Grund ist es notwendig, die Menge der Variablen zu verkleinern, da sich durch den langen Untersuchungszeitraum die Menge der Variablen zigfach vervielfältigt hat (60 Medikamente mal 56 Messzeitpunkte= 3360 mögliche Variablen pro Patient). Die Zusammenfassung der Neuroleptika wird nach den traditionellen, strukturchemisch abgeleiteten Gruppen (Butyrophenone, Phenothiazine, Thioxanthene, Atypika und Depot-Neuroleptika) durchgeführt, um eine Reduktion bei der Berechnung auf fünf Medikamentengruppen zu erzielen. Eine weitere Medikamentengruppe bildeten die Benzodiazepine, das Anticholinergikum Biperiden wurde gesondert erfasst.

Die Umrechnung in defined daily dose (DDD) ist eine sinnvolle Methode, um bei dieser heterogenen Ausgangslage einen ökonomischen Weg zu finden, die Variablen von x Medikamenten in y Dosierungen so zu reduzieren (vereinfachen), dass Vergleichsmöglichkeiten auf der Wirkebene, der Behandlung von Symptomen bestehen. Bei der Rückrechnung zu den einzelnen Medikamenten sind bei dieser Patientenzahl der Studie keine sinnvollen Aussagen mehr zu machen. Mittels der Variablenreduktion durch Zusammenfassung von Medikamenten und die Umrechnung in DDD ist die Stichprobengröße mit 40 Patienten pro Gruppe allerdings ausreichend.

Bei den „defined daily dose“ (DDD) handelt es sich um Erfahrungswerte, also um empirische Werte aus der klinischen Praxis und nicht um festgelegte Dosierungsvorgaben. Die hier verwendeten DDD sind aus dem Zusammenschluss der WHO Richtlinien mit eigenen Erfahrungen von Pharmakologen und Hinzuziehung von Daten anderer Kliniken entstanden. Sie wurden nicht verändert, so dass sich ein möglicher systematischer Fehler aufhebt. Das System der DDD wird für Medikamentenstudien empfohlen, da es ein global akzeptiertes Instrument ist, das durch ein unabhängiges wissenschaftliches Komitee der WHO definiert wird (Cosentino et al 2000, Merlo et al 1996).

Eine Problematik der DDD liegt darin, dass die Dosierung nur für die Hauptindikation des jeweiligen Medikaments angegeben wird. Weder in den WHO-Angaben noch in anderen zur Verfügung stehenden Nachschlagewerken sind einheitliche Dosierungen für alle Gebiete zu identifizieren. Daher wurden die klinisch gebräuchlichen Dosen auf der Basis der WHO-Daten, aber auch auf den in Studien zu findenden Dosierungen korrigiert. Als Beispiel sei Alimemazin angegeben. Die Erhaltungsdosis mit 300 mg täglich entsprach in den achtziger Jahren der Definition einer DDD. Da dieses Medikament auch nur damals gegeben wurde, wurde diese Dosis für alle Stichproben übernommen. In der Literatur wird allerdings die DDD mit 30 mg angegeben, dann aber als antihistaminerge Substanz. Alimemazin gehört zur Gruppe des „Respiratory System“ R06AD01, die Dosierung gilt für die Hauptindikation als Antihistaminikum. Auch Promethazin hat seine Hauptindikation als Antihistaminikum (A04AB08).

Ebenso gibt es Abweichungen der DDD bei Medikamenten, deren Hauptindikation sehr wohl in der Behandlung schizophrener Patienten liegt. Als Beispiel soll dies für Benperidol und Bromperidol veranschaulicht werden. Benkert und Hippus (2003)

geben die Erhaltungsdosis für Benperidol mit 1,5 bis 6 mg täglich an. Entsprechend dem Gebrauch im Pfalzkrinikum wurde mit 6 mg gerechnet. Die WHO gibt dagegen nur 1,5 mg an, dies entspricht sicher auch in anderen psychiatrischen Krankenhäusern nicht dem klinischen Gebrauch. Bei Bromperidol gibt die WHO 10 mg an, was nach der klinischen Erfahrung in Deutschland zu hoch ist. In der Referenzliteratur (Benkert und Hippus 2003) werden 2 bis 10 mg als Erhaltungsdosis angegeben, in der vorliegenden Arbeit wurde mit 5 mg konstant gerechnet.

Es gibt auch bei anderen Medikamenten derartige Differenzen, die sich aus diesen unterschiedlichen Angaben erklären. Da aber die bei der Berechnung angegebenen DDD in allen vier Stichproben unverändert geblieben sind, würde sich ein systematischer Fehler aufheben. In der dargestellten Untersuchung ist die zur Grundlage der DDD gemachte Dosierung an der Praxis orientiert und begegnet im täglichen stationären Gebrauch.

Bei der Erfassung des Untersuchungszeitraums werden die Daten bei den Verlaufsbeobachtungen der Medikamentengruppen auf die in den Tabellen und Graphiken angegebenen Messzeitpunkte reduziert. Dieses stichprobenartige Verfahren bildet aber offensichtlich die Verläufe der Medikationen in der Akutphase ab, erkenntlich an den geglätteten Verläufen. Zu Beginn der Behandlung bis zur 3. Behandlungswoche werden alle Daten dargestellt, danach erhöhen sich die Abstände auf die 5. und 10. Behandlungswoche sowie den Entlasszeitpunkt. Hintergrund dieser Verfahrensweise ist die Einteilung des stationären Behandlungszeitraumes in zwei Zeitabschnitte, zum einen die Phase der Akutbehandlung bis zur 2. und 3. Behandlungswoche, zum anderen die Stabilisierungsphase, in der die akute Symptomatik weitgehend abgeklungen ist und die Veränderungen der medikamentösen Therapie geringer ausfallen. Bei den Angaben der Mittelwerte der durchschnittlichen Dosen sind alle Messzeitpunkte über den gesamten Zeitraum mit gerechnet, das heißt, es wurden bis zu 56 Messzeitpunkte pro Medikament gewertet.

## 4.2 Diskussion der allgemeinen Ergebnisse

### 4.2.1 Behandlungsdauer

In der Bewertung einer stationären Therapie spielt die Behandlungsdauer eine überragende Rolle. Die Patienten und die Angehörigen, vor allem aber die Kostenträger sind an einer Reduzierung der Aufenthaltsdauer interessiert. Zum Teil nimmt der Druck auf die Krankenhäuser durch sehr enge zeitliche Begrenzungen der Behandlungsdauern und einen erheblichen bürokratischen Aufwand schon fast groteske Züge an. Objektiv ist selbstverständlich die Dauer einer Behandlung auch ein Qualitätsmaß, da sie sehr entscheidend die Kosten mitbestimmt.

Die Behandlungsdauer während der Indexbehandlung, die Dauer von Vorbehandlungen und die Wiederaufnahmeraten wurden in der vorliegenden Untersuchung sehr sorgfältig erfasst. Die Hypothese einer schnellen, effektiveren und damit kürzeren Behandlungsdauer unter den neuen psychopharmakologischen Möglichkeiten konnte aber nur zum Teil bestätigt werden.

Zwar konnte der Mittelwert der Aufenthaltsdauer von 112 Tagen in der Gruppe I (1985) auf 83 Tage in der Gruppe IV (1997) gesenkt werden (26%), jedoch erwies sich der Rückgang als statistisch nicht signifikant ( $p=0,26$ ). Bei der großen Varianz der erhobenen Werte ist die vermeintlich repräsentative Stichprobe zur Beantwortung dieser Frage doch zu klein.

In der Literatur wird ein prozentualer Rückgang der Behandlungsdauer von 18% zwischen den Jahren 1987 und 1997 beschrieben. Hier lag die durchschnittliche Behandlungsdauer 1987 bei 108,4 Tagen und 1997 bei 88,9 Tagen (Eikermann et al 2000)). Es ist denkbar, dass die Aus- und Einschlusskriterien in die Gruppen durch die Begrenzung der Verweildauer auf maximal 365 Tage vermutlich die Gruppen I und II begünstigen, da durch diese Methode nicht nur Patienten ausgeschlossen wurden, die im Heim- und Pflegebereich untergebracht waren, sondern auch Patienten, die in der Akutklinik nach damaliger Maßgabe länger behandelt wurden.

Trotz der Beschränkung der Aufenthaltsdauer nach oben konnte ein statistisch signifikanter Rückgang der überlangen Aufenthaltsdauern (>150 Tage) nachgewiesen werden. Levinson beschreibt in einer Studie über einen Zeitraum von 40 Jahren (1960-1990) einen 50%igen Rückgang der Aufenthaltsdauer zwischen den Jahren 1960 bis 1980 und gibt an, dass die größten Verkürzungen bei den Langzeitbehandlungen Schizophrener zu verzeichnen waren (2003). Dies entspricht den hier vorliegenden Ergebnissen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Verweildauer einheitlicher geworden ist. Dieses Phänomen ist nicht nur am Pfalzkrankenhaus zu beobachten, sondern wird auch von Richter et al 1999 berichtet: „Der Rückgang in den Mittelwerten ist ein Ergebnis der stark reduzierten Streubreite der Behandlungsdauern“.

Es stellt sich bei der Erkrankung der Schizophrenen in diesem Zusammenhang die Frage, ob weitere Verkürzungen der Aufenthaltsdauer sinnvoll sind. Es besteht durchaus die Möglichkeit, dass mit den heutigen Mitteln alle Ressourcen

ausgeschöpft sind und die Behandlung einer schizophrenen Psychose einen festgelegten Zeitraum beansprucht, um eine ausreichende Therapiestabilität zu erreichen. Eine Verkürzung der Aufenthaltsdauer würde unter der Annahme, dass eine reguläre Entlassung eines Patienten eigentlich immer in einem gegenüber dem Aufnahmebefund deutlich gebessertem Zustand erfolgt, ein früheres Erreichen dieses Zieles bedeuten. Es ist aber bei der einseitigen Übergewichtung der stationären Verweildauer sehr genau darauf zu achten, ob die Ziele einer Behandlung, eine gute Symptomreduktion, Verbesserungen in den sozialen Bereichen der Integration, der beruflichen Rehabilitation etc., trotz Verkürzung der Behandlung qualitativ und quantitativ vergleichbar erreicht werden.

Zu Beginn der Studie schien die Krankenhausaufenthaltsdauer ein geeigneter Parameter, den Erfolg einer medikamentösen Therapie messen zu können. Am Ende der Studie stellt sich die Frage, ob die Dauer einer Krankenhausbehandlung und die eventuelle Wiederaufnahmerate den Wert einer Therapie bestimmen können. Bei der Beurteilung der Ergebnisse ist im Auge zu behalten, dass die Kostengesichtspunkte nicht unbedingt die Sichtweise des Patienten widerspiegeln, und dass ein Therapiewandel sich durchaus auch dann vollzogen haben kann, wenn zwar im messbaren Bereich nur geringe Änderungen auszumachen sind, sich der Patient aber besser und nebenwirkungsärmer behandelt fühlt. Durch die Veränderungen in der medikamentösen Therapie hat sich für viele Patienten die Lebensqualität verbessert, einmal durch Reduktion der Nebenwirkungen, dann auch durch eine positive Beeinflussung der Negativ-Symptomatik sowie der kognitiven Funktionen (Karow et al 2002, Lambert et al 2004).

## 4.2.2 Wiederaufnahmen

Im Zusammenhang mit der Verweildauer ist die Wiederaufnahmerate von großer Bedeutung. Die Wiederaufnahmen sind von 3 Patienten in 1985 (7,5 %) auf 13 Patienten in 1997 (32,5 %) angestiegen. In der Literatur wird für den gleichen Zeitraum eine deutliche Zunahme der Wiederaufnahmeraten beschrieben (Eikelmann 2000). Die Untersuchung von Patel et al beschreibt für die Jahre 1997 und 1998 eine niedrigere Wiederaufnahmerate bei Patienten, die mit konventionellen Neuroleptika behandelt wurden verglichen mit den Patienten, die mit einem Atypikum behandelt werden. Die Datenlage kann diesen Widerspruch kaum erklären. Mit ein Grund für die Zunahme der Wiederaufnahmeraten könnte allerdings sein, dass sich die allgemeinen Zustände in psychiatrischen Kliniken, z.B. auch im Pfalzkrankenhaus in Klingenmünster, durch die Verkleinerung der Stationen, durch weitgehende Öffnungen, durch mehr Personal im Rahmen der Psychiatrie-Personalverordnung etc. so verbessert haben, dass Wiederaufnahmen eher zugestimmt wird. Auch hat die Professionalisierung der komplementären, außerstationären Möglichkeiten zur erheblichen Entstigmatisierung der Behandlung in den Psychiatrischen Krankenhäusern beigetragen, abgesehen von der nicht zu gering anzusetzenden qualitativen Verbesserung in den Behandlungen selbst, wenn man allein schon die sehr deutliche Abnahme der extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen durch verbesserte Medikationen in Rechnung zieht.

Betrachtet man die durchschnittliche Anzahl der Aufnahmen pro Jahr und pro Person, findet man eine stetige Zunahme der Aufenthalte von 1,08 auf 1,33 pro Patient. Überprüft man dagegen die Tage bis zur Wiederaufnahme, ergibt sich zwischen den Gruppen kein Unterschied. Im Durchschnitt vergehen 139 Tage bis zum Rückfall. Bei diesen Ergebnissen muss darüber nachgedacht werden, ob bei dieser Wiederaufnahmerate die Verkürzung der Verweildauer ein tatsächlicher Gewinn ist oder nur eine Verschiebung zum nächsten stationären Klinikaufenthalt. Die numerische Zunahme der Wiederaufnahmen lässt sich wahrscheinlich zum Teil mit den stetig sinkenden Behandlungsdauern erklären. Es ist aber zum Beispiel durchaus auch denkbar, dass früher schizophreniekranke Menschen häufiger in Heimen untergebracht und von daher länger von „zu Hause“, aus betreut werden konnten. Ebenso denkbar ist die Möglichkeit, dass Patienten mit einer schizophrenen Psychose heute schneller in der Klinik aufgenommen werden, da das Vertrauen der Patienten in die Kliniken angestiegen ist. Auch Gedanken in Richtung Sparmaßnahmen im Gesundheitswesen, die zu Medikationswechseln von Atypika zu preiswerteren Typika und damit verbundenen Complianceproblemen führen, sind durchaus vorstellbar (Clade 2003). Die Fülle von Möglichkeiten, die zu einer Zunahme der Wiederaufnahmeraten führt, zeigt, wie vielschichtig die Therapie einer chronischen Erkrankung wie die der Schizophrenie ist und zu welchen wechselseitigen Beeinflussungen es innerhalb dieses Systems kommen kann.

## 4.3 Diskussion der Medikation

In der medikamentösen Behandlung der Schizophrenie hat sich ein Wandel vollzogen. Wahrscheinlich ist die Therapie heute auch besser. Es werden heute zwar genauso viele DDD zur Behandlung einer schizophrenen Psychose benötigt wie im Jahr 1985, aber die Zusammensetzung der Medikationen in DDD hat sich geändert. Es ist ein sehr deutlicher Trend weg von den Typika hin zu den Atypika zu verzeichnen.

Bei den konventionellen Neuroleptika ist die größte Veränderung in der Gruppe der Butyrophenone zu sehen. Sie werden zwar nach wie vor in der Akutbehandlung eingesetzt (Graphik 24), aber in stark verringerten Dosierungen (Graphik 27). Bei der Behandlung mit Phenothiazinen gibt es zwei Schwerpunkte. Sie werden in der Akutbehandlung häufig als Sedativa eingesetzt und in der Stabilisierungsphase als Depot Präparat. Sowohl bei der oralen als auch bei der Depot-Medikation ist ein deutlicher Rückgang in der letzten Untersuchungsgruppe 1997 zu beobachten (Graphik 36). Stattdessen werden zur Sedierung wieder vermehrt Medikamente aus der Gruppe der Benzodiazepine eingesetzt (Graphik 71). Diese waren wegen ihres Abhängigkeitspotentials für lange Zeit weniger verordnet worden. Die Thioxanthe spielen in der Therapie der Schizophrenie am Pfalzkrinikum eine untergeordnete Rolle.

Der Einsatz der Atypika nimmt von Jahrganggruppe zu Jahrganggruppe zu, auch in der Akutbehandlung zu Beginn der Therapie bekommen immer mehr Patienten diese Medikamente. Die Dosierung ist dagegen in allen Gruppen und über den gesamten Behandlungszeitraum recht gleichförmig (Graphik 64).

Während zu Beginn der Studie bis zum Jahr 1993 die Patienten regelmäßig in der Stabilisierungsphase auf ein Depotpräparat eingestellt wurden, wurden in der Gruppe IV deutlich weniger Patienten mit einem Depot-Neuroleptikum behandelt (Graphik 56). Die Dosierungen sind allerdings gegenläufig angestiegen (Graphik 58). Vermutlich werden die Depot-Neuroleptika in der 1997er Gruppe vorwiegend bei Schwerkranken beziehungsweise bei Patienten mit Complianceproblemen eingesetzt. Somit wäre auch der Anstieg bei den Dosierungen plausibel.

Die Behandlung mit den Neuroleptika der 2. Generation ist nachweislich nebenwirkungsärmer, wenn man den Rückgang bei den Patienten beobachtet, die aufgrund von Frühdiskinesien mit Biperiden behandelt werden mussten (Graphik 80).

Untersucht man die Dosierungen während der stationären Behandlung und zum Zeitpunkt der Entlassung, ergeben sich für alle vier Gruppen vergleichbare Werte, die während der Behandlung bei etwa 4,5 DDD und zum Zeitpunkt der Entlassung bei etwa 2 DDD liegen. Die Zahlen legen den Schluss nahe, dass zur Behandlung einer schizophrenen Psychose, sowohl in der stationären Behandlungszeit als auch in der Erhaltungszeit nach Entlassung eine gleich bleibende Menge an DDD benötigt wird, auch wenn sich diese im Jahr 1997 anders zusammensetzt als im Jahr 1985.

### 4.3.1 Butyrophenone

Die Medikamente aus der Gruppe der Butyrophenone gehören zum überwiegenden Teil zu den hochpotenten Neuroleptika, das heißt, ihre Hauptindikation sind psychotische Zustandsbilder. Bei der reinen Betrachtung der Anzahl der Patienten, die mit Butyrophenonen behandelt wurden, ergibt sich kein Unterschied zwischen den Gruppen, sowohl bei der Jahrgangsbetrachtung (Graphik 23) als auch bei der Betrachtung der vier Gruppen zu den verschiedenen Messzeitpunkten (Graphik 24). Bis zur 3. Behandlungswoche kommen die Butyrophenone unverändert hoch zum Einsatz, danach scheint sich in allen Gruppen eine Änderung in der Therapie zu ergeben, da die Medikationen rückläufig sind. Zur Entlassung bekommen 5% der Patienten in der Gruppe I Butyrophenone, in den anderen Gruppen liegt der Anteil bei durchschnittlich 20 %. Unter der zutreffenden Annahme, dass alle Patienten mit einem Neuroleptikum entlassen werden, legen die niedrigen Prozentzahlen zum Zeitpunkt der Entlassung einen Wechsel von den Butyrophenonen zu einer anderen Medikamentengruppe nahe. Vor allem in den ersten zwei Jahrganggruppen wäre ein Wechsel nach der Akutphase zu einem Depot Präparat aus der gleichen Stoffgruppe, den Depot- Butyrophenonen zu erwarten. Die Zahlen ergeben aber ein anderes Bild. Entgegen der Erwartungen sind die Depot-Butyrophenone (Haloperidol, mit Einschränkung Fluspirilen) nur bei einem kleinen Anteil der Patienten angeordnet worden, maximal 20% der Patienten enthielten ein solches Depot-Neuroleptikum zum Zeitpunkt der Entlassung (Gruppe II; Graphik 25), obwohl Haldol-Decanoat bereits zur Verfügung stand.

Untersucht man die Mittelwerte der Dosierungen (Graphik 27) für die oralen beziehungsweise akut i.m./i.v. verabreichten Butyrophenone, sind deutliche Unterschiede bezüglich der Dosierungsgewohnheiten zwischen den Gruppen auszumachen. Die Dosissteigerung in den Jahren 1993 und 1997 hat sich gegenüber den Jahren 1985 und 1989 völlig verändert. Während bei letzteren Dosissteigerungen über 3,5 DDD üblich waren, konnte in der Gruppe III und IV relativ schnell eine stabile Dosierung nachgewiesen werden. Somit wird die Erhaltungsdosierung, die bei etwa 2 DDD liegt, praktisch von Anfang an gegeben. Im Jahr 1985, als die Dosierung noch mittels des Handschriftentests nach Haase gefunden wurde, war eine langsame Aufdosierungsphase von über 3 Wochen üblich. Mit dem Handschriftentest wurde versucht, die kleinste wirksame Dosis der Neuroleptika zu bestimmen. Diese war erreicht, wenn sich das Schriftbild im Sinne einer parkinsonistischen Nebenwirkung um ca. 10% verkleinerte (Haase 1986). Im Jahr 1989 war der Handschriftentest im Pfalzkrinikum nicht mehr üblich. Man sieht ein deutlich variables Dosierungsverhalten mit sehr starker Aufdosierung bis zum 3.-5. Tag. Nach einer Dosiserhaltungsphase erfolgte die Dosisreduktion. Diese Hochdosistherapie wird in diesem Zeitraum auch in der Literatur beschrieben (Nedopil et al 1985, Winter et al 1984). Die Entlassdosis war im Jahr 1989 mit 1,66 DDD am höchsten und lag 1993 und 1997 bei etwas über 1 DDD.

Bei der Depotmedikation ist das Dosierungsverhalten deutlich einheitlicher. Lässt man die Mittelwerte bis zur 2. Behandlungswoche (wegen sehr kleiner Patientenzahlen) außer Acht, verlaufen die Kurven fast parallel und auf gleicher Höhe (Graphik 28).

Die Gesamtbetrachtung der oralen (+akut i.m./i.v.) und der Depotmedikation unterstreicht das veränderte Dosierungsverhalten mit schnellem Erreichen der

Erhaltungsdosis der Gruppen III und IV gegenüber der klassischen Aufdosierung in den Gruppen I und II (Graphik 29).

Vergleicht man die Mittelwerte der durchschnittlichen Dosis der einzelnen Gruppen, ist ein deutlicher Rückgang von 2,05 im Jahr 1985 auf 1,29 DDD im Jahr 1997 (Graphik 30) zu erkennen. Für das Auftreten von Spätdyskinesien wird die Gesamtmenge an verabreichten Neuroleptika diskutiert (Greil 1985, Cavallaro 1993). Mit dem Wegfall der Aufdosierungsphase, der Hochdosistherapie und dem stattdessen gleichmäßigen Einsatz der Butyrophenone konnte der Mittelwert der durchschnittlichen Dosis und die damit verbundene Gesamtmenge deutlich gesenkt werden. Die durchschnittliche Tagesdosis und die jeweilige Entlassdosis unterscheiden sich in den Gruppen III und IV so gut wie nicht, das heißt, die Patienten werden von Anfang an auf ihre Erhaltungsdosis eingestellt. Unter Hinzuziehung der Depot Butyrophenone ergeben sich keine neuen Erkenntnisse.

Insgesamt lässt sich für die Gruppe der Butyrophenone festhalten, dass sie weiterhin in der Behandlung schizophrener Patienten eingesetzt werden. Die durchschnittliche Dosierung wurde jedoch durch den Wegfall der zur Hochdosis führenden Aufdosierungsphase zu Beginn der Therapie und durch Senkung der Dosierungsmittelwerte insgesamt deutlich gesenkt.

### 4.3.2 Phenothiazine

Die meisten Medikamente aus der Gruppe der Phenothiazine gehören zu den schwachpotenten Neuroleptika. Ihre wichtigsten Indikationen sind die Dämpfung psychomotorischer Erregungszustände und Sedierung. Der Einsatz der oralen Phenothiazine ist bis zum Jahr 1997 deutlich zurückgegangen, von 90% in Gruppe I auf 60% in Gruppe IV. Beobachtet man den Kurvenverlauf zu den verschiedenen Messzeitpunkten, liegt auch hier die 97er Kurve unter denen der drei anderen Jahrgänge (Graphik 34). Auch zum Zeitpunkt der Entlassung zeichnet sich in der Gruppe IV ein anderes Bild ab. Während in den ersten drei Gruppen rund 55% der Patienten ein Medikament aus der Stoffgruppe der Phenothiazine erhalten, sind es in der Gruppe IV nur 20%. Somit ergibt sich eine Differenz von 35%. Wenn man davon ausgeht, dass die Patienten in allen 4 Gruppen ungefähr gleich schwer erkrankt sind und auch die Symptome der schizophrenen Erkrankung ungefähr die gleichen geblieben sind, muss eine andere Medikamentengruppe stattdessen angestiegen sein.

Eine Überraschung bietet die Gruppe der Depot- Neuroleptika. Nach der Akutphase kommt es in der 2./3. Behandlungswoche in jeder Gruppe zu einer kontinuierlich zunehmenden Anzahl von Patienten, die auf ein Depot- Neuroleptikum eingestellt werden (Graphik 35). Zum Zeitpunkt der Entlassung erhalten 50% der Patienten in Gruppe I ein Phenothiazin Depot Präparat. In den anderen Gruppen liegt der Anteil bei durchschnittlich 20% mit Ausnahme der letzten Gruppe, hier spielen die Phenothiazin Depots fast keine Rolle mehr (3 Patienten). Bei Betrachtung aller mit Phenothiazinen behandelten Patienten (oral, akut i.m./i.v. und Depot) liegt deren Anzahl noch über der Gesamtzahl der Butyrophenone mit dem entscheidenden Unterschied, dass die Medikamente der Gruppe der Phenothiazine in der

Stabilisierungsphase unverändert weiter gegeben werden. Die Gruppe 1997 ist auch hier zahlenmäßig zurückhaltender vertreten (Graphik 36).

Die Kurven der Mittelwerte der oralen beziehungsweise akut i.m./i.v. injizierten Dosierungen verlaufen flacher als bei den Butyrophenonen, nur in der 89er Gruppe werden Werte von 2,5 DDD erreicht. Zum Entlasszeitpunkt liegen die Durchschnittswerte der Gruppe III und IV bei ca. 1,3 DDD, die der Gruppe I und II bei 0,8 bis 1 DDD. Eine Aufdosierungsphase wie bei den Butyrophenonen ist nur bei der 89er Gruppe zu beobachten (Graphik 37).

Die Mittelwerte der Depotmedikationen zeigen nach der 2. Behandlungswoche, wie bei den Butyrophenonen, ebenfalls parallel verlaufende Kurven der vier Jahrgänge, jedoch auf unterschiedlichen Dosierungsniveaus. In Gruppe I werden Dosen von ca. 0,6 DDD verordnet, in Gruppe II von ca. 1 DDD, in Gruppe IV liegen die Werte bei ca. 1,3 DDD und in Gruppe III sind die Werte mit 1,6 DDD am höchsten (Graphik 38). Die ansteigenden Dosen sprechen dafür, dass in der Gruppe 1997 zwar weniger Patienten ein Depot-Präparat verordnet bekommen, diese aber vermutlich schwerer erkrankt sind. Dagegen wurden zu Beginn der Studie die Patienten regelmäßig zur Rezidivprophylaxe auf ein Depot-Neuroleptikum in einer niedrigen Dosierung eingestellt (Kane et al 1984).

Die oralen Tagesdosen liegen in allen 4 Gruppen über 1 DDD (höchster Wert Gruppe II mit 1,45 DDD), das heißt, wenn Phenothiazine gegeben werden, dann in einer Dosierung von etwas über 1 DDD (Graphik 40). Werden die Depots mit eingerechnet, liegen die Durchschnittsdosen für Phenothiazine bei 1,5 DDD. Erst in der Mittelwertsbetrachtung der durchschnittlichen Dosis bezogen auf alle Patienten macht sich der zahlenmäßige Rückgang der Phenothiazine bemerkbar, es kommt zu einem Rückgang der Dosierung von 1,1 beziehungsweise 1,23 DDD auf 0,66 DDD.

Zusammengefasst lässt sich festhalten, dass der Einsatz der Gruppe der Phenothiazine rückläufig ist. Kommen sie jedoch zum Einsatz, ist die Dosierung der oralen (und akut i.m./i.v.) Medikation bei den einzelnen untersuchten Jahrganggruppen unverändert (leichte Schwankungen zwischen 1,1 und 1,45 DDD). Bei den Depot-Verordnungen tragen die Phenothiazine den größten Anteil. Beim Gruppenvergleich unterliegt die gegebene Dosis einer großen Schwankungsbreite, die Dosis ist ansteigend bei sinkender Patientenzahl.

### 4.3.3 Thioxanthene

Die Medikamente aus der Gruppe der Thioxanthene spielen in der Behandlung der schizophrenen Psychosen am Pfalzkrinikum keine tragende Rolle. Sie haben bei der Zuordnung bezüglich hochpotent oder schwachpotent keinen Schwerpunkt. Im Durchschnitt erhalten 40% der Patienten während ihres Aufenthaltes ein Medikament aus der Stoffgruppe der Thioxanthene. Untersucht man die Anzahl der Patienten bezüglich der Messzeitpunkte, liegen die Prozentzahlen unter 25 %. Zum Zeitpunkt der Entlassung werden zwischen 2,5 und 10% der Patienten mit Thioxanthenen therapiert (Graphik 44). Auch bei den Depot-Präparaten liegt der Anteil der Patienten pro Gruppe unter 15% mit Ausnahme des Entlasswertes in der Gruppe 1993, der mit 11 Patienten über dem Durchschnitt liegt (Graphik 45).

Die Durchschnittswerte der akut injizierten und oral verabreichten Thioxanthene liegen im Verlauf der Behandlung in den Gruppen II, III und IV meist unter 1 DDD, in der Gruppe I ungefähr bei 1 DDD. Die Entlassdosen entsprechen außer in Gruppe I (1,73 DDD) den durchschnittlichen Tagesdosen, die bei ca. 0,5 DDD liegen (außer Gruppe I 0,83 DDD) (Graphik 47). Einen Unterschied in Bezug auf das Dosierungsverhalten kann man zwischen den Gruppen nicht erkennen.

Werden Thioxanthene als Depot- Präparate eingesetzt, ist ein Dosierungstrend zu erkennen (Gruppe II, III, und IV) mit Entlassdosen, die bei ungefähr 1 DDD liegen. Die Gesamtbetrachtung der tageswirksamen Dosen vermittelt einen gleichförmigen, linearen Verlauf über alle Gruppen auf niedrigem Dosierungsniveau (Graphik 49). Die Mittelwerte der durchschnittlichen oralen Dosis liegen deutlich unter 1 DDD (Graphik 50), auch nach Einrechnung der Depotdosierung (Graphik 51). Die Mittelwertbetrachtung der Dosierung bezogen auf alle Patienten bestätigt den Eindruck, dass die Thioxanthene eher verhalten eingesetzt werden, sowohl in Bezug auf die Anzahl der Patienten als auch in Bezug auf die Dosierungen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Thioxanthene in der Behandlung der schizophrenen Psychosen eher unterrepräsentiert sind und dies in Umfang und Dosierung über den gesamten Untersuchungszeitraum konstant ist.

### 4.3.4 Vergleich der oralen Typika mit den Depot-Neuroleptika

Die oralen Typika (+akut i.m./i.v. Injektionen) kommen nahezu in allen Gruppen zum Einsatz. Auch die Depot-Präparate werden in den ersten drei Gruppen bei fast  $\frac{3}{4}$  der Patienten verordnet. Erst im Jahr 1997 ist bezüglich der Depot- Medikation eine Veränderung zu sehen, der Anteil der Patienten sinkt in 4 Jahren um mehr als 25% auf 45% (Graphik 54).

In der Akutbehandlung erhalten in allen Gruppen durchschnittlich 82% der Patienten ein Neuroleptikum aus der Gruppe der Butyrophenone, der Phenothiazine oder der Thioxanthene. In der anschließenden Stabilisierungsphase kommt es in allen Gruppen zu einem leichten Rückgang der Patientenzahlen, am stärksten ausgeprägt in Gruppe IV (Graphik 55).

Während in den ersten drei Gruppen 65 % der Patienten ein orales Typikum zur Entlassung bekommen, sind es in der Gruppe 1997 nur noch 48% der Patienten, das heißt 35% respektive 52% der Patienten bekommen zur Entlassung ein anderes Medikament als ein orales Typikum. Anhand der Patientenzahlen bei Entlassung kann man sagen, dass die meisten Patienten nur eine Stoffgruppe der oralen Neuroleptika erhalten, da die Summe der Entlasspatienten aus den einzelnen Stoffgruppen nur unwesentlich (außer Gruppe II) über der der Gesamtgruppe liegt. In der 89er Gruppe erhielten 8 Patienten (20%) eine „doppelte“ Medikation, das heißt Medikamente aus zwei Stoffgruppen. Im Gegensatz dazu lagen die anderen Jahrgangsgruppen bei der doppelten Medikation nur zwischen 2,5% und 10%.

Die Anzahl der Depotverordnungen steigen kontinuierlich ab dem Tag 9, in der Endphase der Akutbehandlung, bis zur Entlassung an (Graphik 56). Auch die 97er Gruppe zeigt einen leichten Kurvenanstieg ab der 2.Woche. Betrachtet man die Prozentzahlen bei der Entlassung, ergeben sich für die Jahrgänge I, II und III ein durchschnittlicher Prozentsatz von 67% (70%, 58% und 73%), im Gegensatz dazu in Gruppe IV nur 30 %. Damit hat sich bei Entlassung in der Gruppe 1997 ein deutlicher Wandel vollzogen.

Die Graphik der Mittelwerte der Dosierungen (Graphik 57) bei den oralen Typika veranschaulicht die Änderung des Dosierungsverhaltens. In der Gruppe 1985 wird noch nach dem Handschriftentestverfahren bis zur 2. Behandlungswoche aufdosiert, danach erfolgt die Dosisreduktion auf eine Erhaltungsdosis, die zwischen 2 und 2,5 DDD liegt. Im Jahr 1989 wird die Dosis schnell auf Werte von über 4 DDD gesteigert und danach langsam bis zur Entlassung auf die Erhaltungsdosis reduziert. Eine Erklärung könnte zum einen im Wegfall des Handschriftentests, zum anderen in der zu dieser Zeit teilweise angewandten Behandlungsform der Hochdosistherapie liegen. Auch im Jahr 1993 wird zu Beginn der Therapie bis zum 9. Tag die Dosis erhöht, aber in deutlich niedrigeren Dosierungsbereichen. In der 97er Gruppe ist ab dem 2. Tag die Erhaltungsdosis erreicht, erst zum Zeitpunkt der Entlassung wird die Dosis reduziert.

Die Entlassdosen der einzelnen Gruppen unterscheiden sich nur unwesentlich, sie liegen zwischen 1,1 und 1,45 DDD. Das heißt, wenn die Patienten mit einem oralen Typikum entlassen werden, liegt die Dosierung in jeder Jahrgangsgruppe über 1 DDD. Somit hat sich die Entlassdosierung über den gesamten untersuchten Zeitraum nicht verändert, wohingegen sich die durchschnittliche Tagesdosis pro Verordnung bei den oralen Typika von 2,41 DDD auf 1,87 DDD gesenkt hat. Die durchschnittliche Tagesdosis in der Gruppe II lag sogar bei 3,2 DDD, damit sind in der 89er Gruppe über den gesamten Behandlungszeitraum betrachtet die höchsten Dosen an oralen Typika verordnet worden (Graphik 59).

Die Mittelwerte der Depotdosierungen sind, wenn man die Anfangswerte außer Acht lässt (kleine Patientenzahlen in allen Gruppen), über den gesamten Behandlungszeitraum in den einzelnen Gruppen relativ gleichförmig, unterscheiden sich jedoch in der Höhe der Dosierung von Gruppe zu Gruppe (Graphik 58). In der Stichprobe 1985 sind die Dosierungen mit ca. 0,8 DDD am niedrigsten. Die Mittelwerte pro Messzeitpunkt im Jahr 1989 liegen bei 1 DDD, die der Jahrgänge 1993 und 1997 nochmals darüber. Die Entlassdosierungen sind von 0,74 DDD (1985) auf 1,31 DDD (1997) angestiegen. Da in der Gruppe IV die geringsten Patientenzahlen vorliegen, kann man vermuten, dass nur „schwierige“ Patienten auf

ein Depot-Neuroleptikum eingestellt werden, also Patienten, die aufgrund von Non-Compliance mit einem anderen Neuroleptikum nicht zufrieden stellend behandelbar sind (Davis 1994, Kane et al 1998, Schooler 2003). Die durchschnittliche Dosis pro Verabreichung bei der Depot-Medikation (Graphik 60) bekräftigt die von Jahrgang zu Jahrgang zunehmende Höhe der Dosierung (von 0,79 DDD auf 1,40 DDD).

Insgesamt zeigt der Vergleich zum einen, dass bei den oralen Typika die Butyrophenone in der Akutbehandlung die führende Rolle innehaben (sie machen den größten Teil der DDD aus) und zum anderen, dass sich das Dosierungsverhalten bei den oralen Typika grundsätzlich geändert hat. Es gibt keine „typische“ Aufdosierungsphase der Neuroleptika mehr, wie sie in den Jahrgängen 1985 und 1989 üblich war. Bei den neuen Behandlungsstrategien kommt es nur zu einer sehr kurzen Dosissteigerung bis zum 3. Tag, danach wird diese Dosierung weitgehend bis zur Entlassung beibehalten. Bei den Depotpräparaten sind dagegen die Phenothiazine in den ersten beiden Jahrgängen (verstärkt 1985) die führende Stoffgruppe. In der Gruppe 1993 sind die Thioxanthene mit den Phenothiazinen etwa gleich stark vertreten. Im Jahr 1997 werden vorrangig Butyrophenon-Depots, bei deutlich kleinerer Patientenzahl, verordnet.

#### 4.3.5 Atypika

Die Anzahl der mit Atypika behandelten Patienten steigt stetig von Jahrgangsstufe zu Jahrgangsstufe an (Graphik 61). Auch die Anzahl der Patienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten veranschaulicht den zunehmenden Einsatz der Atypika bis hin zur Entlassung (Graphik 63). Dabei zeigt die Gruppe der Atypika einen eindeutig gegenläufigen Verlauf zu den Typika.

In den ersten drei Stichproben verlaufen die Kurven der Patientenzahlen auf jeweils höherem Niveau parallel. In der Gruppe IV dagegen steigen die Patientenzahlen bis zur 2. Behandlungswoche steil an, die Atypika kommen in dieser Gruppe auch in der Akutbehandlung deutlich früher zum Einsatz. Da die Zahlen der mit Typika behandelten Patienten in der Akutbehandlung trotz zunehmendem Einsatz von Atypika nicht sinken, liegt der Schluss nahe, dass die Atypika erst als zweites Mittel eingesetzt werden. Das heißt, alle Patienten bekommen in der Akutbehandlung orale Typika verordnet, parallel dazu werden die Patienten von Gruppe zu Gruppe zunehmend und auch schneller (siehe Gruppe IV) auf Atypika eingestellt. Im Gegensatz zu den oralen Typika, bei denen es nach der 3. Behandlungswoche zu einem Absinken der Patientenzahlen kommt, bleiben die Patientenzahlen bei den Atypika auf dem einmal erreichten Niveau. Untersucht man die Anzahl der Patienten, die zur Entlassung Atypika erhalten, steigt der Prozentsatz von 18% in der Gruppe I über 40% und 35% auf schließlich 68% der Patienten in der Gruppe IV (Graphik 63). Vergleicht man die Zahlen mit den oralen Typika (Graphik 55), ergeben sich folgende Prozentzahlen: In Gruppe I erhalten 68% der Patienten zur Entlassung orale Typika und 18 % Atypika, in Gruppe II liegen die Zahlen bei 63% Typika und 40% Atypika, in Gruppe III ergeben sich die Werte 65% und 35% und in Gruppe IV schließlich kippt die Prozentzahl deutlich zugunsten der Atypika. Hier liegt das Verhältnis von oralen Typika zu Atypika bei 48% zu 68%.

Die Mittelwerte bei den Atypika zeigen in allen Jahrgangsstufen und über den gesamten Behandlungszeitraum einen in etwa gleichförmigen Verlauf (Graphik 64). Im Schnitt liegen die Mittelwerte der Tagesdosen zwischen 1 und 1,5 DDD (1985 lagen die Werte bei 0,93), auch die Entlassdosen entsprechen in allen Gruppen den vorher verabreichten Dosierungen. Die Mittelwerte der durchschnittlichen Tagesdosis bezogen auf die behandelten Patienten liegen bei 1,3 DDD pro Verordnung (Graphik 65). Bezieht man die Mittelwerte der durchschnittlichen Dosis auf alle Patienten pro Gruppe, ist ein kontinuierlicher Anstieg von Gruppe zu Gruppe zu beobachten, der hauptsächlich in den zunehmenden Patientenzahlen begründet liegt (Anstieg von 0,2 DDD auf 1,01 DDD) (Graphik 66).

Zusammenfassend kann man sagen, dass trotz der stetigen Zunahme der behandelten Patienten mit Atypika die oralen Typika unverändert ihren Platz in der Akutbehandlung schizophrener Psychosen haben. Auch zum Entlasszeitpunkt dominieren die oralen Typika die ersten drei Jahrgangsstufen, in den Jahren 1989 und 1993 kommen die Atypika hinzu, aber erst in der Gruppe IV sind die Atypika bei Entlassung stärker vertreten als die Typika. Fasst man das Dosierungsverhalten zusammen, gibt es in keiner Gruppe eine „typische“ Aufdosierungsphase, wie sie in den ersten beiden Jahrgängen für die oralen Typika üblich war, sondern die Patienten erhalten vom ersten Tag an in etwa die Erhaltungsdosis, die sich bis zum Zeitpunkt der Entlassung nicht mehr ändert.

#### 4.3.6 Schwachpotente Neuroleptika

Entsprechend der Einteilung der oralen Typika in hochpotente und schwachpotente Neuroleptika überwiegt bei den schwachpotenten Neuroleptika die Gruppe der Phenothiazine. An zweiter Stelle folgen die Thioxanthene, bei den Butyrophenonen dagegen überwiegt ganz klar der Anteil der hochpotenten Neuroleptika. Diese Umstände und vor allem die klinische Praxis legen den Rückschluss nahe, dass die oral verordneten oder akut i.m./i.v. injizierten Phenothiazine häufig mit der Indikation „Sedierung“ eingesetzt werden (Rüther 1980). Ein klarer Rückschluss auf eine Stoffgruppe der oralen Neuroleptika ist nicht möglich, anhand der Kurvenverläufe ist aber eine engere Verbindung zu den Phenothiazinen zu erkennen.

Die Kurven der Anzahl Patienten pro Messzeitpunkt zeigen in den drei ersten Jahrgängen hohe Patientenzahlen (im Durchschnitt 30 Patienten), dagegen verläuft die Kurve der 97er Gruppe deutlich unterhalb der anderen drei Kurven (Graphik 68). Auch bei den Mittelwerten der Dosierung (Graphik 69) liegen die Werte der Gruppe IV mit Ausnahme der Woche 10 unter den der drei übrigen Gruppen. Die Entlasswerte der schwachpotenten Neuroleptika liegen bis auf Gruppe III (1,17 DDD) unter 1 DDD. Die Gruppe IV unterscheidet sich auch hinsichtlich der Entlassmedikation von den anderen Gruppen, zwar nicht in Beziehung auf die Höhe der Dosierung, aber bezogen auf den Anteil Patienten, der mit einem schwachpotenten Neuroleptikum entlassen wird. In der Gruppe I, II und III liegt der prozentuale Anteil bei 60 %, in der Gruppe IV nur bei 35%.

In der Zusammenschau ergibt sich, dass die schwachpotenten Neuroleptika in der Gruppe IV bezüglich der Anzahl der Patienten, die sie zu den verschiedenen

Messzeitpunkten erhalten, als auch bezüglich der Mittelwerte der Dosierungen zurückhaltender eingesetzt werden. Die Zurückhaltung im Einsatz der niederpotenten Neuroleptika liegt vermutlich in der Absicht, Spätdyskinesien zu vermeiden, da sie weitgehend durch Benzodiazepine ersetzt werden.

#### 4.3.7 Benzodiazepine

Auffallend wenig Patienten des Jahrganges 1993 erhalten im Vergleich mit den anderen Stichproben Präparate aus der Benzodiazepingruppe, nämlich nur 50% im Gegensatz zu 70% in den Gruppen I, II und IV. Die detaillierte Darstellung der Patientenzahl pro Messzeitpunkt (Graphik 71) zeigt zwei Kurvenniveaus, ein höheres der Jahre 1985 und 1997 und ein niedrigeres der beiden anderen Jahrgänge. Da die Gruppe 1989 auf demselben niedrigen Niveau verläuft wie die Gruppe 1993, die durchschnittliche Patientenzahl jedoch der der Gruppe 1985 und 1997 entspricht, ist anzunehmen, dass in der Gruppe II die Patienten Medikamente aus der Gruppe der Benzodiazepine nur kurz bekommen haben (viele Patienten pro Jahrgang bei niedriger Patientenzahl pro Messzeitpunkt).

Zur Entlassung erhielten in allen Gruppen noch maximal 10% der Patienten Benzodiazepine. Dies zeigt, dass die Benzodiazepine im Pfalzkrankenhaus Medikamente für die Akutbehandlung sind und in allen Stichproben nach diesem Zeitraum eine Abnahme der Patientenzahlen zu verzeichnen ist bis hin zur Entlassung, bei der die Benzodiazepine kaum eine Rolle mehr spielen.

Bei den Mittelwerten pro Messzeitpunkt zeigt die Gruppe I einen fast linear gleichförmigen Verlauf zwischen 1,5 und 2 DDD. Einen gleichen Verlauf zeigt die Gruppe 1989, mit rund 1 DDD liegt sie jedoch deutlich darunter. Die Werte der beiden anderen Kurven (1993 und 1997) steigen zu Beginn auf das 85er Niveau und fallen im Verlauf auf das 89er Niveau zurück (Graphik 72).

Die Mittelwerte bestätigen den drastischen Rückgang in der Dosierung von 1985 auf 1989 (von 1,51 auf 1,02 DDD) (Graphik 73). Die Benzodiazepine wurden in dieser Zeit deutlich zurückhaltender verordnet, da das Thema Abhängigkeit in der Fach- und Laienpresse umfangreich diskutiert wurde (Binder 1984, Böning 1984, Kemper 1980, Lader 1978, Smith D.E. et al 1983, Steinberg et al 1989, 1991, 1992, 1994, 1995, 1997, Weeß et al 1994, Wolf et al 1989).

Im Jahr 1989 erhalten zwar noch 70% der Patienten Benzodiazepine, aber sowohl die Höhe der Dosierung als auch die Behandlungsdauer wurden vergleichsweise drastisch reduziert. Im Jahr 1993 schließlich werden insgesamt weniger Patienten mit dieser Stoffgruppe behandelt. Die Darstellung der durchschnittlichen Dosierung (Graphik 74) pro Messzeitpunkt bezogen auf alle Patienten veranschaulicht die deutliche Zurückhaltung gegenüber den Benzodiazepinen in den Jahren 1989 und 1993 und den weniger zurückhaltenden Umgang mit den Benzodiazepinen in den Jahren 1985 und erneut 1997.

Im Umgang mit Benzodiazepinen hat sich in dem Untersuchungszeitraum von 14 Jahren offensichtlich ein zweifacher Wandel vollzogen. Es kam 1989 nicht nur zu

einer eindeutigen Reduktion der Dosis (Graphik 72), sondern auch zu einer Halbierung der Anzahl der Patienten, die mit BZD behandelt wurden (Graphik 71). 1997 wurden BZD fast wie in einer Renaissance genauso häufig und in fast in derselben Dosis wie 1985 verordnet (Graphik 74), was auch allgemein in der Behandlung Schizophrener wieder erfolgte (Stimmel 1996). Im Gegensatz zu 1985 wurden aber schwachpotente Neuroleptika zur Sedierung nicht mehr so häufig und nicht mehr in den 1985-Dosen verwendet (Graphiken 75, 76). Unter der Annahme, dass die Patienten in 1997 im gesamten Behandlungsverlauf durchschnittlich nicht anders oder weniger krank waren als die Patienten in 1985, ist hier in der pharmakologischen Behandlung ein wirklicher Wandel eingetreten mit dem erkennbaren Ziel, typische Neuroleptika in der Akutbehandlung wegen der Nebenwirkungen zu reduzieren.

#### 4.3.8 Vergleich zwischen schwachpotenten Neuroleptika und Benzodiazepinen

Für diesen Vergleich werden die Jahrgänge herangezogen, bei denen die Veränderungen in Bezug auf die zu untersuchende Medikation am deutlichsten ausgeprägt sind. Das ergibt sich für die Benzodiazepine in der Gruppe 1989 (Rückgang der durchschnittlichen Dosis pro Verordnung von 1,5 auf 1,02 DDD) und für die schwachpotenten Neuroleptika in der Gruppe 1997 (Rückgang der Patientenzahlen und der durchschnittlichen Dosierung).

Untersucht man die Patientenzahlen der Benzodiazepine und der schwachpotenten Neuroleptika der jeweiligen Gruppe (Graphik 75), sind deutliche Unterschiede in den beiden Jahrganggruppen zu erkennen. 1989 wurden die Patienten hauptsächlich mit schwachpotenten Neuroleptika behandelt, die Benzodiazepine wurden deutlich weniger eingesetzt. Bei der Gruppe 1997 liegen die beiden Medikamentengruppen auf einem mittleren Niveau nahe beieinander. Aus den Patientenzahlen geht hervor, dass die Sedierung in der Gruppe 89 überwiegend durch schwachpotente Neuroleptika erfolgte.

Bei den Dosierungen (Graphik 76) besteht zwischen den Stichproben II und IV für die beiden Medikamentengruppen jeweils eine Differenz von 0,5 DDD (Benzodiazepine: 1997 ca. 1,5 DDD, 1989 > 1 DDD; schwachpotente Neuroleptika: 1997 ca. 0,8 DDD, 1989 ca. 1,3 DDD). Zur Überprüfung, ob sich die jeweiligen Reduktionen beziehungsweise Erhöhungen der jeweiligen Medikamentengruppe gegenseitig ersetzen, wurden die DDD der Medikamentengruppen summiert (Graphik 77). Dabei zeigt sich das überraschende Ergebnis, dass in der Akutbehandlung schizophrener Psychosen etwa 2 DDD von Benzodiazepinen oder schwachpotenten Neuroleptika zur Sedierung und Entängstigung über den gesamten Behandlungszeitraum eingesetzt wurden.

Die Gegenüberstellung der Summen der Benzodiazepine und der schwachpotenten Neuroleptika der 4 Gruppen zeigt (Graphik 78), dass 1985 die Patienten sowohl mit Benzodiazepinen als auch mit schwachpotenten Neuroleptika in nicht geringer Dosis therapiert werden. In der Gruppe II kommt es zu einem sehr deutlichen Rückgang

der Benzodiazepine um fast 2/3. Das Jahr 1993 entspricht weitgehend dem Jahr 1989. Im Jahr 1997 vollzieht sich erneut ein Wandel in der Behandlung von Erregungszuständen und psychomotorischer Unruhe schizophrener Patienten. Die Benzodiazepine steigen auf das Doppelte, die schwachpotenten Neuroleptika gehen fast um die Hälfte zurück. Rechnet man noch ein, dass in 1997 die Benzodiazepine bei Entlassung praktisch abgesetzt waren, ist ein wirklicher Wandel in der Pharmakotherapie eingetreten.

### 4.3.9 Biperiden

Anhand der halbquantitativen Auswertung der Medikation von Biperiden ist es möglich, auf Nebenwirkungsraten zurückzuschließen, da Biperiden ausschließlich in diesem Zusammenhang verordnet wird. Die ursprüngliche Arbeitshypothese geht davon aus, dass mit Abnahme der Typika und der damit verbundenen Zunahme der Atypika die Frühdyskinesien abnehmen und somit auch der Einsatz von Biperiden seltener wird.

Biperiden wird wegen vegetativer Nebenwirkungen nicht prophylaktisch gegeben und somit nur Patienten verordnet, bei denen auch tatsächlich Frühdyskinesien auftreten. Auch beim Auftreten von Frühdyskinesien ist die Gabe von Biperiden keine Dauertherapie, sondern meist nur eine Einmalgabe. Aus diesem Grund sind die Fallzahlen in der vorliegenden Studie recht klein, die Ergebnisse beziehen sich bedingt durch die geringe Datenmenge auf Patientenzahlen und nicht auf Dosierungen. Dies ist bei den verwendeten Einzeldosen (2-5mg) von Biperiden auch zulässig, ein Faktor höher 2 wurde bei der Therapie nicht gefunden.

Die Gesamtzahl der Patienten, die in den einzelnen Jahrgängen mit Biperiden behandelt wurden, nimmt von Jahrgangsgruppe zu Jahrgangsgruppe ab, wobei sich die Jahrgänge 1985 und 1989 und die Gruppen 1993 und 1997 vor allem im Verlauf der Behandlung ab dem 15.Tag nur wenig unterscheiden (Graphik 80). Ein deutlicher Unterschied besteht also zwischen den ersten und den letzten beiden Gruppen. Zum einen ist der Rückgang von Frühdyskinesien möglicherweise auf das veränderte Dosierungsverhalten zurückzuführen, vor allem den Wegfall der bis zu 3 Wochen andauernden Aufdosierungsphase. Zum anderen findet über die Jahrgänge eine langsame Ablösung der oralen Typika durch die Atypika auch schon in der Akutbehandlung statt. In den einzelnen Stoffgruppen der oralen Typika sind vor allem die Verordnungen der Butyrophenone nach den ersten beiden Jahrgängen deutlich zurückgegangen. Wahrscheinlich werden der Rückgang der Frühdyskinesien und damit der seltenere Einsatz von Biperiden von mehreren Faktoren beeinflusst, wobei neben dem Zusammenspiel aus dem Rückgang der Typika, dem veränderten Dosierungsverhaltens und der Zunahme der Atypika in der Akutbehandlung weitere möglicherweise beeinflussende Variablen aus der insgesamt geringen Anwendung nicht zu erkennen sind. Auf jeden Fall ist der Einsatz von Biperiden und somit die Rate von Frühdyskinesien deutlich zurückgegangen.

### 4.3.10 Entlassmedikation

Die Entlassmedikation wurde untersucht, um die Hypothese zu überprüfen, ob man 1997 zum Zeitpunkt der Entlassung mit weniger Neuroleptika auskam als im Jahr 1985. Die Verordnung der Medikamentengruppen hat sich über den 14-jährigen Stichprobenzeitraum unterschiedlich entwickelt (Graphik 81). Die Typika sind entgegen der Erwartungen erst in der Gruppe IV zurückgegangen, das gleiche gilt für die Depot-Neuroleptika. Im Gegenzug sind die Atypika in der Gruppe IV noch einmal angestiegen. Die Gruppe der Benzodiazepine spielt nur in der Gruppe I zum Zeitpunkt der Entlassung eine Rolle, danach nicht mehr. In der Gruppe 1985 lag das Verhältnis von Typika (incl. Depot) zu Atypika bei 1,26 DDD zu 0,16 DDD. In der Gruppe II steigen die beiden Neuroleptikagruppen auf 1,4 DDD und 0,56 DDD an. Die Gruppe 1993 hatte mit 1,87 DDD die höchsten Werte bei den typischen Neuroleptika, der Wert der Atypika ist mit 0,53 DDD unverändert. In der 1997er-Gruppe sieht man einen Umbruch in der Therapie bei der Behandlung schizophrener Psychosen. Die Typika (incl. Depot) und die Atypika haben mit jeweils 1 DDD die gleiche Größenordnung.

Hoch überraschend war das Ergebnis, dass die Summe aller Medikamente in DDD ausgedrückt in der Behandlung schizophrener Patienten praktisch gleich geblieben ist (Graphik 82). Der Durchschnitt liegt bei 2 DDD. Die Gruppe 1985 hatte den niedrigsten Wert mit 1,6 DDD, die Gruppe 1993 den höchsten Wert mit 2,43 DDD. Eine schlüssige Erklärung, warum die Entlassdosis der 93er Gruppe bei 2,43 DDD liegt, gibt es nicht. Grundsätzlich liegen die Werte jedoch nicht sehr weit auseinander und es ist über die Jahre auch kein Trend in die eine oder andere Richtung zu erkennen, so dass der Durchschnittswert von 2 DDD einen konstanten Wert über einen Zeitraum von 14 Jahren darstellt.

Als Fazit kann gelten: Die Atypika sind in der Behandlung schizophrener Patienten erst im Jahr 1997 bei der Entlassmedikation stärkste Medikamentengruppe. In den anderen Jahrganggruppen dominieren die oralen Typika und die Depot-Neuroleptika die Entlassmedikation. Die Erhaltungsdosis nach der Entlassung bei der Behandlung schizophrener Patienten scheint unabhängig von der Medikamentenzusammensetzung bei etwa 2 DDD zu liegen.

### 4.3.11 Gesamtbetrachtung

Die Zusammenschau verdeutlicht die Veränderungen in der Behandlung schizophrener Psychosen über den 14-jährigen Beobachtungszeitraum. Die über die Behandlungsverläufe der 4 Stichproben gemittelte Verabreichung der Neuroleptika (Graphik 83) verdeutlicht das unterschiedliche Dosierungsverhalten. Erst in der 97er Gruppe ist eine konstante Dosierung von Anfang bis zum Ende der Therapie zu sehen. Der Kurvenverlauf der Gruppen 1985 und 1993 ist ähnlich, nur liegen die Dosierungen der Gruppe I in der Stabilisierungsphase unter der Gruppe III. Das Dosierungsverhalten in der Gruppe 1989 weicht von dem der anderen Gruppen ab. In keiner anderen Gruppe werden höhere Tagesdosen (knapp 4 DDD) verordnet.

Die Einbeziehung der Benzodiazepine (Graphik 84) veranschaulicht noch einmal die Aufdosierung der ersten beiden Jahrgänge mit Werten über 4 DDD, in Gruppe III ist der Verlauf etwas flacher mit einem Höchstwert von 3,7 DDD, die Kurve der Gruppe 1997 verläuft in flachem Bogen darunter. Trotz der Unterschiede zu Beginn der Therapie, zeigt sich in der Stabilisierungsphase ein gleicher Verlauf über alle vier Gruppen. Auch die geänderte Zusammensetzung der Medikamente hat die einzelnen Tagesdosierungen nicht um einen nennenswerten Faktor verringert oder vergrößert.

Ein weiterer Entwicklungsaspekt ist die Zusammensetzung der Tagesdosierungen über die gesamte Behandlungsdauer (Graphik 85). Der kontinuierliche Rückgang der oralen Typika von 3 auf 2 DDD ist deutlich zu sehen. Die Atypika steigen im Gegenzug von 0,2 auf 1 DDD an. Erstaunlicherweise kommt es erst in der Jahrgangsguppe IV zu einem Rückgang der Depotmedikation. Auch andere Autoren beschreiben einen Wechsel in der Medikation weg von den Typika hin zu den Atypika, jedoch beziehen sich die Zahlen auf ambulante Verschreibungen und nicht auf stationäre Patienten (Mond et al 2003, Santamaria 2002). Die Benzodiazepine liegen erwartungsgemäß in der Gruppe I und IV bei ca. 1 DDD, in Gruppe II und III bei ca. 0,5 DDD pro Verordnung.

Bildet man Summen aus den einzelnen Medikamentengruppen (Graphik 86), um die DDD pro Messzeitpunkt zu ermitteln, ergeben sich Werte, die etwa bei 4,5 DDD liegen. Damit sind die durchschnittlich verordneten Dosen während der gesamten Behandlungszeit, wie auch schon die Entlassdosen, in etwa gleich. Das heißt, die für eine Behandlung einer floriden schizophrenen Psychose notwendige Tagesdosis hat sich in dem Zeitraum von 1985 bis 1997 praktisch nicht geändert.

Als Gesamtergebnis kann gelten, dass sich die Zusammensetzung der Medikamente in der Behandlung einer schizophrenen Psychose geändert hat, nicht jedoch deren in DDD ausgedrückte Wirkdosierung. Zur Behandlung einer Schizophrenie werden während des stationären Aufenthaltes Neuroleptika und Begleitmedikamente (Benzodiazepine) in einer Dosierung von etwa 4,5 DDD pro Tag verordnet.

#### 4.3.12 Neuroleptikaumsatz bis zum Jahr 2003

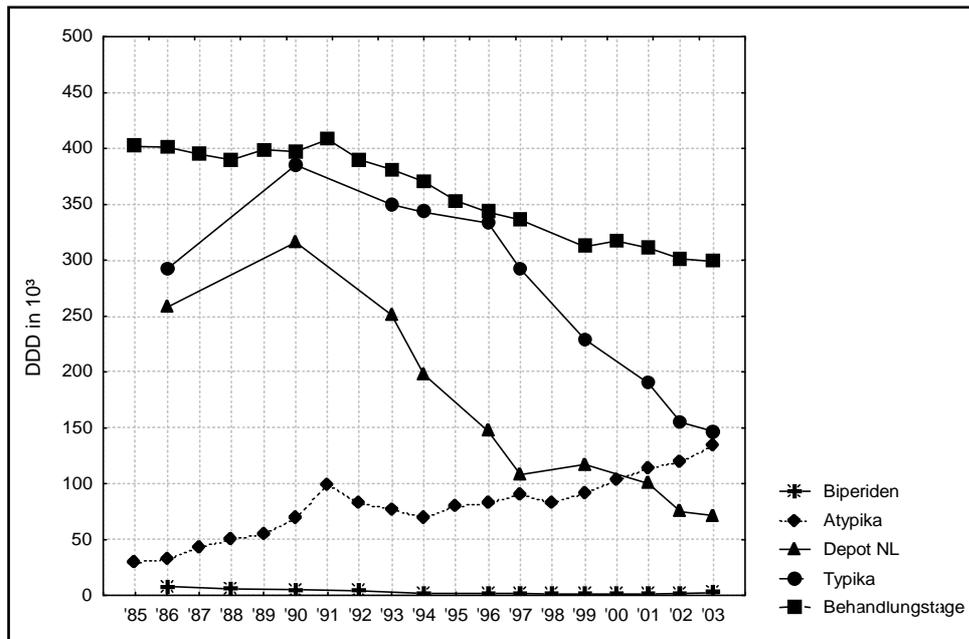
Auf eine weitere Stichprobe nach 1997 musste in der vorliegenden Arbeit verzichtet werden, wobei der Wechsel von ICD 9 nach ICD 10 im Jahre 1998 ein gewichtiger Grund war. Dass sich der Wandel in der pharmakologischen Therapie schizophrener Psychosen auch nach 1997 in qualitativem wie quantitativem Ausmaß weiter fortgesetzt hat, ist aus einfacheren und wesentlich weniger aufwendigen Untersuchungen erschließbar.

Das Pfalzkrinikum wird seit den 60er Jahren ausschließlich durch eine eigene Klinikapotheke versorgt. Somit können die Umsätze der Medikamente als tatsächlicher Verbrauch im Klinikum angesehen werden, da aus wirtschaftlichen Gründen nur knappe Vorräte vorgehalten werden, auch andere Häuser nicht von der Apotheke mitversorgt werden. Die Abgabebzahlen der Apotheke des Pfalzkrinikums in

DDD ergeben somit den tatsächlichen Medikamenten-Verbrauch für stationäre Therapien im Klinikum.

In Graphik 87 sind die Abgabezahlen der in vorliegender Arbeit angeführten Neuroleptika-Gruppen gegen die Zeit in Jahren aufgetragen.

**Graphik 87: Behandlungstage und Neuroleptikaabgabe in DDD für die Rechnungsjahre 1985 bis 2003 des Pfalzlinikums:**



Die Ordinate zeigt die Medikamentenabgabe in DDD sowie die Berechnungstage jeweils in Tausend. Auf der Abszisse sind die Berechnungsjahre 1985-2003 dargestellt. Die Behandlungstage in der Klinik betragen bis 1991 ca. 400000/Jahr, danach beginnt mit der Regionalisierung eine kontinuierliche Betten-Berechnungstage-Abnahme. 1985-1991 waren etwa 1100 Betten aufgestellt, danach sinkt die Zahl der Betten kontinuierlich bis zum Jahr 2003 auf etwa 800. Im gleichen Beobachtungszeitraum steigt die Fallzahl von ca. 4000 in 1985 auf 9500 in 2003 (nicht dargestellt).

Die Kurve der oralen Typika steigt von 1986 bis 1990 an und fällt danach langsam bis 1996 ab. Ab 1996 gehen die Verbrauchszahlen der Typika deutlich nach unten. Parallel dazu, nur auf einem niedrigeren Niveau, verlaufen die Depot-Neuroleptika, deren deutlicher Rückgang schon ab dem Jahr 1990 zu beobachten ist. In der Größenordnung der Darstellung schwer zu erkennen ist der Abfall des Biperidenverbrauchs, der ab dem Jahr 1994 fast auf der Nulllinie verläuft. Der Atypikaverbrauch steigt kontinuierlich an, jedoch entspricht der Anstieg der Atypika nicht dem Abfall der Typika und der Depot-Neuroleptika. Daraus lässt sich schließen, dass die oralen Typika und die Depot-Neuroleptika auch bei anderen Erkrankungen (z.B. Depressionen, Panikstörungen, schizoaffektive Psychosen) eingesetzt wurden und es auch bei diesen Indikationen zu einem deutlichen Rückgang gekommen ist.

Der Umsatz an Benzodiazepinen hat sich wie in der gesamten Bundesrepublik im Beobachtungszeitraum fast halbiert (nicht dargestellt).

Die Graphik zeigt die Fortführung des Wandels mit Zunahme der Atypika und Abnahme der Abgabezahlen bei den Typika und den Depot-Neuroleptika über den Untersuchungszeitraum hinaus bis zum Jahr 2003. Der flachere Verlauf bei der Depotmedikation ab 1997 könnte an der stabilen Abgabe an die in ein Pflegeheim ausgelagerten chronischen Patienten liegen, bei denen das Medikamentenregime wenig verändert wurde. Dennoch verringern sich auch hier die Abgabezahlen im Sinne des Gesamttrends.

# 5 Zusammenfassung

Mit der vorliegenden Arbeit wurde die medikamentöse Behandlung schizophrener Psychosen an insgesamt 160 Patienten, verteilt auf vier Jahresstichproben 1985, 1989, 1993 und 1997 zu je 40 Patienten, über einen Zeitraum von insgesamt 14 Jahren, untersucht.

Die Vergleichbarkeit der Gruppen war anhand des Alters zum Zeitpunkt der Indexaufnahme, der Altersdifferenz zwischen Männern und Frauen, der Verteilungshäufigkeit der ICD-9 Diagnose und der Anzahl der Aufenthalte statistisch abgesichert. Die zu untersuchenden Medikamente wurden zwar einzeln erfasst, aufgrund der Variablenvielfalt jedoch nach Umrechnung von Milligramm in Defined Daily Dose (DDD) in Gruppen zusammengeschlossen.

Zur Überprüfung des Therapieerfolges wurde die Aufenthaltsdauer, die Rezidivrate sowie die Dauer in Tagen bis zur Wiederaufnahme nach Rezidiv untersucht. Das Ergebnis zeigt einen Rückgang der durchschnittlichen Aufenthaltsdauer von 118 auf 83 Tage, jedoch mit der Einschränkung, dass fast nur die langen Liegezeiten (<150 Tage) bei schizophrenen Patienten verkürzt werden konnten. Im Beobachtungszeitraum kam es dagegen zu einem Anstieg der Wiederaufnahmeraten von 7,5% auf 32,5%. Die Berechnung der Tage bis zur Wiederaufnahme ergab keine aussagefähigen Differenzen zwischen den Gruppen.

Die Untersuchung der vier Gruppen im Hinblick auf die Zusammensetzung der Medikamente ergab einen Wandel in der psychopharmakologischen Therapie. Es hat eine Bewegung weg von den Typika hin zu den Atypika stattgefunden. In der Gruppe 1997 wurden die Atypika auch zunehmend als Mittel der 1.Wahl eingesetzt.

Mit dem Wechsel der Neuroleptika von den Typika zu den Atypika kam es auch zu einem deutlichen Rückgang der Patienten, die mit Biperiden behandelt werden mussten und somit ex juvantibus auch zu weniger Frühdyskinesien.

Bei den Typika ist die stärkste Stoffklasse die Gruppe der Butyrophenone. Der Einsatz dieser Neuroleptika bleibt nahezu unverändert. Einen Wandel dagegen hat sich bezüglich der Dosen ergeben, die hauptsächlich bedingt durch den Wegfall der in den Jahren 1985 und 1989 bis zu 3 Wochen dauernden Aufdosierungsphase, möglicherweise auch durch bewusstes Verlassen der Hochdosistherapie, im Laufe des Untersuchungszeitraums stark abgenommen haben. In der Gruppe 1993 und 1997 wurden die Patienten von Anfang an mit der Erhaltungsdosis einer Akutbehandlung therapiert.

In der Gruppe der Phenothiazine ist im Gegensatz zu den Butyrophenonen die Dosierung konstant geblieben, wird aber in der 1997er Gruppe bei weniger Patienten verordnet.

Der Einsatz der Thioxanthene ist über den gesamten Untersuchungszeitraum unverändert und insgesamt von geringerer Bedeutung.

Die Depotmedikation wird nicht mehr wie in den ersten drei Gruppen als Standardmedikation verordnet. Es zeichnet sich ab, dass in der Gruppe 1997 hauptsächlich schwer therapierbare Patienten behandelt wurden und dies auch in höheren Dosierungen.

Die Benzodiazepine wurden in den Jahrgängen 1989 und 1993 aufgrund der allgemeinen Abhängigkeitsdiskussion vergleichsweise zurückhaltend verordnet, dafür stieg in diesen Jahren der Anteil an schwachpotenten Neuroleptika an. Der Vergleich des Einsatzes von schwachpotenten Neuroleptika und Benzodiazepinen ergibt, dass eine durchschnittliche Dosis von etwa 2 DDD zur Sedierung und Entängstigung bei schizophrenen Patienten notwendig ist. Vor allem in 1997 werden Benzodiazepine wieder vermehrt eingesetzt bei deutlicher Vermeidung von schwachpotenten Neuroleptika.

Betrachtet man den gesamten Behandlungszeitraum bezogen auf alle untersuchten Medikamente, zeigt sich, dass zur stationären Behandlung einer akuten schizophrenen Psychose im Mittel etwa 4,5 DDD an Neuroleptika und Benzodiazepinen als Tagesdosis benötigt werden, unabhängig von deren Mischungsverhältnis. Auch bei der Entlassdosis ist diese Dosiskonstanz zu sehen. Die Patienten benötigten in allen Gruppen als Erhaltungsdosis nach Entlassung durchschnittlich 2 DDD, unabhängig von der Zusammensetzung der Medikamente.

Die Ergebnisse des letzten Punktes bestätigen andererseits, dass das in der Pharmakologie hypothetisierte Konzept der Wirkgleichheit der Medikamente, ausgedrückt in DDD, in der Praxis wieder zu finden ist.

# 6 LITERATURVERZEICHNIS

Bandelow B (2001) Spezielles zu den verschiedenen Neuroleptika. In: Möller H, Müller W, Bandelow B (Hrg) Neuroleptika. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH

Begovic B, Skcobo A, Skrobo S (2004) Classification of drugs using the ATC system (anatomic, therapeutic, chemical classification) and the latest changes. Med Arh 58(1): 138-141

Benkert O, Hippus H (1996) Psychiatrische Pharmakotherapie. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag

Benkert o, Hippus H (2003) Psychiatrische Pharmakotherapie. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag

Bennett MR (1998) Monoaminergic synapses and schizophrenia: 45 years of neuroleptics. J Psychopharmacol 12 (3): 289-304

Beratis S, Gabriel J, Hoidas S (1994) Age and onset in subtypes of schizophrenic disorders. Schizophr Bull 20(2): 287-296

Binder W, Kornhuber HH, Waiblinger G (1984) Benzodiazepinsucht-157 Fälle von Benzodiazepinabhängigkeit. Öff. Gesundheitswes.46: 293-297; 1984

Bleuler M (1943) Lehrbuch der Psychiatrie. Berlin: Springer-Verlag

Böcker FM (1985) Psychiatrische Familienpflege und offene Irrenfürsorge: Sozialpsychiatrische Konzepte bei Gustav Kolb und heute. In: Lungershausen E, Baer R (Hrsg): Psychiatrie in Erlangen. Perimed, Erlangen

Böning J, Schrappe O (1984) Benzodiazepinabhängigkeit: Klinik der Entzugssyndrome. Dtsch Ärztebl. 81: 279-285; 1984

Böning J, Schrappe O (1984) Benzodiazepinabhängigkeit: Ätiologie und Pathogenese der Entzugssyndrome. Dtsch. Ärztebl. 81: 211-218; 1984

Brannen J, Mc Evoy J, Wilson W, Ban T, Berney S, Schaffee J (1981) A double-blind comparison of bromperidol and haloperidol in newly admitted schizophrenic patients. Pharmacopsychiatria 14(4): 139-140

Brownlee K (1960) Statistical theory and methodology in science and engineering. New York: John Wiley

Buchkremer G, Böser H (1995) Der Einfluß sozialer Faktoren auf den Krankheitsverlauf und Möglichkeiten therapeutischer Intervention. In: Häfner H (Hrsg) Was ist Schizophrenie? Gustav Fischer, Stuttgart: 213-228

Buhler B, Hambrecht M, Löffler W, an der Heiden W, Häfner H (2002) Precipitation and determination of the onset and course of schizophrenia by substance abuse – a retrospective and prospective study of 232 population – based first illness episodes. *Schizophr Res* 54(3): 243-251

Carlsson A, Lindqvist M (1963) Effect of chlorpromazin and haloperidol on formation of methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol* 20: 140-144

Carlsson A, Waters N, Holm-Waters S, Tedroff J, Nilsson M, Carlsson ML (2001) Interactions between monoamines, glutamate and GABA in schizophrenia: new evidence. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 41: 237-260

Cavallaro R, Reggazzetti MG, Mundo E, Brancato V, Smeraldi E (1993) Tardive dyskinesia outcomes: clinical and pharmacologic correlates of remission and persistence. *Neuropsychopharmacology* 8: 233-239

Cerletti U, Bini L ((1938) L'Electoshock. *Arch Gen Neuro Psychiatr Psychoanal* 19: 266-268

Clade H (2003) Versorgungsforschung: Fallbeispiel Schizophrenie: Hohe soziale Kosten. *Deutsches Ärzteblatt* 8: 353-354

Cosentino M, Leoni O, Banfi F (2000) An approach for the estimation of drug prescribing using the defined daily dose methodology and drug dispensation data. Theoretical considerations and practical applications. *Eur J Clin Pharmacol* 56(6-7): 513-517

Csernansky J, Mahmoud R, Brenner R (2002) A comparison of risperidone and haloperidol for prevention of relapse in patients with schizophrenia. *N Engl J Med* 346: 16-22

Davis JM, Metalon L, Watanabe MD, Blake L (1994) Depot antipsychotic drugs. Place in therapy. *Drugs* 47(5): 741-773

Delay J, Deniker P (1952) N- dimethylamino-propylchlorophenothiazine (4560RP) therapy of confusional states. *Ann Med Psychol* 110: 398-403

Dervaux A, Laqueille X, Bourdel MC, Leborgne MH, Olie JP, Loo H, Krebs MO (2003) Cannabis and schizophrenia : demographic and clinical correlates. *Encephale* 29(1): 11-17

Divry P, Bonbon J, Collard J (1956) Le R 1625, nouvelle therapeutique symptomatique de l'agitation psychomotrice. *Acta Neurol Psychiatr Belg* 58: 878-888

Eickelmann B, Richter D (2000) Verweildauerrückgang bei stationären Behandlungen in der Psychiatrie: positive oder negative Konsequenzen? *Spektrum* 29:67-72

Fischer-Cornelissen K, Stille G (1988) Die Entwicklung von Clozapin (Leponex)-ein Mysterium ? 335-348

Goan ID, Hadzic S, Skrobo A, Zulic I (1999) Anatomic-therapeutic-chemical classification of drugs. *Med Arh* 53(3): 57-60

Greil W, Haag H, Rüter E (1985) Untersuchungen zur Entstehung und Behandlung von Spätdyskinesien. In: Hippus H, Rüter ., Schmauß M (Hrg.) *Katatone und dyskinetische Syndrome*. Berlin, Heidelberg, New York, Tokio: Springer- Verlag: 213-223

Gross H, Langner E (1966) Das Wirkprofil eines chemisch neuartigen Breitbandneuroleptikums der Dibenzodiazepingruppe. *Wien Med Wochenschr* 116: 814-816

Haase H J (1966) Zur Dosierung der Neuroleptika. *Hippokrates* 37: 104-110

Haase H J (1986) Der standardisierte Handschriftentest. Diagnostische Verwertung bei akuten schizophrenen Psychosen. *Psycho* 12: 620-630

Häfner H, an der Heiden W (1997) Epidemiology of schizophrenia. *Can J Psychiatry* 42: 139-151

Häfner H, Maurer K, Löffler W, Riecher-Rössler A (1991) Schizophrenie und Lebensalter. *Nervenarzt* 62: 536-548

Häfner H, Riecher A, Maurer K, Fatkenheuer B, Löffler W, an der Heiden W, Munk-Jorgensen P, Stromgren E (1991) Sex differences in schizophrenic disease. *Fortschr Neurol Psychiatr* 59 (9): 343-360

Hambrecht M, Häfner H (1996) Substance abuse and the onset of schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 40: 1155-1163

Hillard JR (1998) Emergency treatment of acute Psychosis. *J Clin Psychiatry* 59(1): 57-60

Hippus H, Stille G (1971) Kritische Stellungnahme zum Begriff der Neuroleptika. *Pharmakopsychiatrie/ Neuropharmakologie* 4: 182-191

Jarbin H, Ott Y, Von Knorring AL (2203) Adult outcome and social function in adolescent onset schizophrenia and affective psychosis. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 42(2): 176-183

Kane JM (1984) The use of depot neuroleptics: clinical experience in the United States. *J Clin Psychiatry* 45(5): 5-12

Kane JM, Aguglia E, Altamura AC, Ayuso Gutierrez JL et al (1998) Guidelines for depot antipsychotic treatment in schizophrenia. European Neuropsychopharmacology consensus conference in Sienna, Italy. *Eur Neuropsychopharmacol* 8(1): 55-66

Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H (1988) Clozapine for the treatment – resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 45: 789-796

- Kane J, Liberman J (1987) Maintenance pharmacotherapy in schizophrenia. In: Metzler H (Hrsg) Psychopharmacology: the third generation of progress: the emergence of molecular biology and biological psychiatry. New York: Raven Press: 1103-1109
- Kane J, Smith J (1982) Tardive dyskinesia: prevalence and risk factors. Arch Gen Psychiatry 39: 473-481
- Karow A, Naber D (2002) Subjective well-being and quality of life under atypical treatment. Psychopharmacology 162(2): 3-10
- Kemper N, Poser W, Poser S (1980) Benzodiazepinabhängigkeit. Dtsch. Med. Wschr. 105: 1702-1712
- Kendler KS, Gruenberg AM, Tsuang MT (1985) Subtypes stability in schizophrenia. Am J Psychiatry 142(7): 827-832
- Kornhuber HH, Kornhuber J, Kim JS, Kornhuber ME (1984) A biochemical theory of schizophrenia. Nervenarzt 55(1): 602-606
- Kraepelin E (1918) Hundert Jahre Psychiatrie. Ein Beitrag zur Geschichte der menschlichen Gesinnung. Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie 38: 161-275
- Laborit H, Hugenaud P (1951) Artificial hibernation by pharmacodynamical and physical means. Presse med 59: 1329
- Lader M (1978) Benzodiazepines-the opium of the masses? Neuroscience 3: 159-165
- Lader M (1983) Dependence on benzodiazepines. J. Clin. Psychiat. 44:121-127
- Lambert M, Naber D (2004) Current issues in schizophrenia : overview of patient acceptability, functioning capacity and quality of life. CNS Drugs 18(2): 5-17
- Laruelle M, Abi-Dargham A, Casanova MF, Toti R, Weinberger DR, Kleinman JE (1993) Selective abnormalities of prefrontal serotonergic receptors in schizophrenia Arch Gen Psychiatry 50: 810-818
- Levinson D, Lerner Y, Lichtenberg P (2003) Reduction in inpatient length of stay and changes in mental health care in Israel over four decades: a national case register study. Isr J Psychiatry Relat Sci 40(4): 240-247
- Lewander T (1992) Differential development of therapeutic drugs for psychosis. Clinical Neuropharmacology 15(1): 654-655
- Lewine RR (1980) Sex differences in age of symptom onset and first hospitalization in schizophrenia. Am J Orthopsychiatry 50(2): 316-322
- Linde OK (1988) Pharmakotherapie im Wandel der Zeit: Erlebnisse und Ergebnisse. Klingenmünster: Tilia Verlag

- Marder S, Meibach R (1994) Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 151: 825-835
- Meduna L (1938) General discussion of cardiazol therapy. *Am J Psychiatry* 94: 40-50
- Merlo J, Wessling A, Melander A (1996) Comparison of dose standard units for drug utilisation studies. *Eur J Clin Pharmacol* 50(1-2): 27-30
- Möller HJ, Laux G, Deister A (1996) Psychopharmakotherapie In: Bob A, Bob K (Hrg) *Psychiatrie*. Stuttgart: Hippokrates: 468
- Moleman P, Janzen G, von Barga B, Kappers E, Pepplinkhuizen L, Schmitz P (1986) Relationship between age and incidence of parkinsonism in psychiatric patients treated with haloperidol. *Am J Psychiatry* 143: 232-234
- Mond J, Morice R, Owen C, Korten A (2003) Use of antipsychotic medications in Austria between July 1995 and December 2001. *Aust N Z J Psychiatry* 37(1): 55-61
- Müller W (1998) Rezeptorprofile erklären therapeutische und unerwünschte Wirkungen typischer und atypischer Neuroleptika. In: Bandelow B, Rüter E (Hrg) *Therapie mit klassischen und neuen Neuroleptika*. Springer-Verlag: 4-5
- Naber D, Lambert M, Krausz M, Haasen C (2000) *Atypische Neuroleptika in der Behandlung schizophrener Patienten*. Bremen: Uni-Med Verlag
- Oehler KU, Klein M, Kreienkamp P (2004) *Medikamente und ihre Wirkung – Neuroleptika*. [www.dr-oehler.de](http://www.dr-oehler.de)
- Patel NC, Dorson DG, Edwards N, Mendelson S, Crismon ML (2002) One-year rehospitalization rates of patients discharged on atypical versus conventional antipsychotics. *Psychiatr Serv* 53(7): 891-893
- Peroutka SJ, Snyder SH (1980) Relationship of neuroleptic drug effects at brain dopamine, serotonin, alpha-adrenergic and histamine receptors to clinical potency. *Am J Psychiatry* 137: 1518-1522
- Richter D (1999) Krankenhausbetriebsvergleich für psychiatrische Kliniken- Wie sinnvoll ist ein Vergleich der Behandlungsdauern nach Diagnose und Alter? *Gesundheitswesen* 61: 227-233
- Rüter E (1986) *Wirkungsverlauf der neuroleptischen Therapie*. Fischer-Verlag, Stuttgart/ New York
- Rüter E, Hippus H (1980) Neuroleptika in niedriger Dosierung als Tranquilizer? *Münch Med Wschr*: 683-684
- Salokangas RK, Honkonen T, Saarinen S (2003) Women later onset than men in schizophrenia-but only in its paranoid form. Results of DSP project. *Eur J Psychiatry* 18(6): 274-281

Santamaria B, Perez M, Montero D, Madurga M, de Abajo FJ (2002) Use of antipsychotic agents in Spain through 1985-2000. *Eur Psychiatry* 17(8): 471-476

Schmidt JU (2004) Gesundheitsinformation zur Schizophrenie. [www.Psychiatrie-aktuell.de](http://www.Psychiatrie-aktuell.de)

Schooler NR (2003) Relapse and rehospitalisation: comparing oral and depot antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 64(16): 14-17

Sheperd M, Watt D, Falloon I (1989) The natural history of schizophrenia. A five year follow-up study of outcome and prediction in a representative sample of schizophrenics. *Psychol Med Monograph Supplement* 15: Cambridge: Cambridge University press: 1-46

Smith DE, Wesson DR (1983) Benzodiazepine dependency syndromes. *J. Psychactive Drugs* 15: 85-95

Steinberg R, Soyka M (1989) Problems in long-term benzodiazepine treatment. *Schweiz Rundsch Med Prax* 78(27-28): 784-787

Steinberg R, Meyer J, Weeß HG, Feierstein S (1991) Withdrawal from long-term benzodiazepine intake: Clinical and polysomnographic results of a stepwise taper. *Biol Psychiat* 29: 466S

Steinberg R, Weeß HG, Birzele HJ, Meyer J, Vogg J, Pritzel M (1992) Withdrawal from long-term benzodiazepine intake. Clinical, psychological and polysomnographic results of a stepwise taper. *Pharmacopsychiatry* 25: 115

Steinberg R, Weeß HG, Vogg J, Meyer J, Schneider C, Birzele HJ, Pritzel M (1994) Clinical and polysomnographic results after withdrawal from long-term high dose BZD addiction. In: Beigel A, Lopez-Ibor JJ Jr, Costa e Silva JA (Hgb) *Past, Present and Future of Psychiatry*. Singapore, New Jersey, London, Hong-Kong: World Scientific: 604-607

Steinberg R (1995) Medikamentenabhängigkeit und Richtlinien der Psychiatrie-Personalverordnung. In: von der Haar M, Steinberg R (Hgb) *Suchtkrankenversorgung in psychiatrischen Krankenhäusern*. Heilbronn: Weissenhof Verlag: 27-35

Steinberg R (1997) Benzodiazepine-Rezeptor-Agonists Zolpidem and Zopiclone, Tolerance and Addiction Potential. In: Meyer-Ewert K, Ohawa M (eds) *Sleep-Wake Disorders*. New York: Plenum Press: 191-199

Sternbach LH (1979) The benzodiazepine story. *J Med Chem* 22(1): 1-7

Stimmel GL (1996) Benzodiazepines in schizophrenia. *Pharmacotherapy* 16: 148(S)-151(S)

Wagner -Jauregg J (1921) Die Behandlung der progressiven Paralyse und Tabes. *Med Wochenschr* 80: 1105-1209

Wassef A, Baker J, Kochan LD (2003) GABA and schizophrenia: a review of basic science and clinical studies. *J Clin Psychopharmacol* 23(6): 601-640

Weeß HG; Steinberg R, Pritzel M (1994) Mnestic disorders in long-term high-dose diazepam abuse: a pilot study. *Europ Psychiatry* 9: 254-259

Wertheimer AJ (1986) The defined daily dose system (DDD) for drug utilisation review. *Hosp Pharm* 21(3): 233-234, 239-241, 258

Wolf B, Grohmann R, Biber D, Brenner PM, Rütger E (1989) Benzodiazepine abuse and dependence in psychiatric patients. *Pharmacopsychiat.* 22: 54-60

Herrn Professor Dr. med. H.J. Möller danke ich für die Möglichkeit, dass ich an seinem Institut meine Dissertation durchführen konnte.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. R. Steinberg für die Überlassung des Themas und seine ausgezeichnete wissenschaftliche Leitung, seine hervorragende Unterstützung, sowie seine wertvollen Anregungen und seine motivierende Begleitung.

Herrn Dr. W.U. Dormann danke ich für die methodische Einführung in das Thema und die wissenschaftliche Begleitung der vorliegenden Arbeit.

Weiter danke ich Herrn Dr. W. Kropf für die Unterstützung bei Fragen zu Medikamenten und Herrn T. Schürmann, der mir bei statistischen Fragen und Problemen hilfreich zur Seite stand.

Abschließend danke ich meiner Familie, die mir mit viel Verständnis und großer Geduld entgegengekommen ist.

## Lebenslauf

Claudia Zschernitz-Glöckner, verheiratet, zwei Töchter, Juliane (1996) und Johanna (2000)

- 1964 Geboren am 30. Mai in Karlsruhe als Tochter des kaufmännischen Angestellten Günter Zschernitz und seiner Frau Brigitte, geborene Meinecke.
- 1970 Einschulung in der Hans-Thomas Schule in Spessart
- 1974 Übertritt in das Albertus-Magnus-Gymnasium in Ettlingen
- 1980 Wechsel in die hauswirtschaftliche Berufsschule in Ettlingen
- 1982 Mittlere Reife
- 1982 Agrarwissenschaftliches Gymnasium in Ettlingen
- 1985 Allgemeine Hochschulreife
- 1985 Beginn einer Krankenpflegeausbildung in den St. Vincentius Krankenhäusern in Karlsruhe
- 1987 Wintersemester 87/88 Beginn des Medizinstudiums an Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg.  
Praktisches Jahr im Städtischen Klinikum in Karlsruhe (Albert-Ludwigs-Universität Freiburg)
- 1994 Im Mai Abschluss des Medizinstudiums. Im Juni Beginn der Tätigkeit als Ärztin im Praktikum, Klinik Kurfürstenbad, Fachgebiet Neurologie, Ende November 1995
- 1995 Seit Dezember angestellt als Assistenzärztin im Pfalzkllinikum für Psychiatrie und Neurologie in Klingenmünster