

Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie III
Prof. Dr. med. Dr. phil. Manfred Spitzer

Wirksamkeit und Verträglichkeit der Pregabalin-
Augmentation bei der Behandlung von Erkrankungen
aus dem schizophrenen Formenkreis: eine
retrospektive Studie

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

Julian Christopher Dörr

geb. Mechernich

2018

Amtierender Dekan:

Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. C. Schönfeldt-Lecuona

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. E. Pinkhardt

Tag der Promotion: 13.12.2019

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungen	III
1 Einleitung	1
1.1 Diagnose und Klassifikation der Schizophrenie	2
1.2 Schizoaffektive Störung, Schizotype und sonstige wahnhafte Störungen	2
1.3 Therapie	3
1.4 Angst im Rahmen der Schizophrenie	3
1.5 Pregabalin	5
1.6 Fragestellung	8
2 Material und Methoden	11
2.1 Studiendesign	11
2.2 Patientenkollektiv	11
2.3 Datenerhebung und untersuchte Parameter	12
2.4 Erfassung der Psychopathologie	15
2.5 Statistische Methoden	16
3 Ergebnisse	18
3.1 Patientencharakteristika	18
3.2 Gruppen-Matching	19
3.3 Klinische Charakterisierung	20
3.4 Antipsychotische Medikation	21
3.5 Bedarfsmedikation IG	24
3.6 Pregabalin	25
3.7 PANSS	25
3.8 Nebenwirkungen	27
4 Diskussion	28
4.1 Hypothese I	28

4.2	Hypothese II	29
4.3	Hypothese III	31
4.4	Verträglichkeit	31
4.5	Matching	32
4.6	Limitationen der Studie	32
4.7	Schlussfolgerung	33
5	Zusammenfassung	35
6	Literaturverzeichnis	37
7	Danksagung	47
8	Lebenslauf	48

Abkürzungen

BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
CDSS	Calgary Depression Scale for Schizophrenia
CPZÄ	Chlorpromazin-Äquivalente
DALY	Disability Adjusted Life Years
DSM	Diagnostischer und Statistischer Leitfaden Psychischer Störungen
EMA	European Medicine Agency
EPS	Extrapyramidale Störungen
FDA	Food and Drug Administration
G 02	Angst
G 04	Anspannung
G 16	Aktives soziales Vermeidungsverhalten
GABA	γ -Aminobuttersäure
HAM-A	Hamilton Anxiety Rating Scale
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IG	Interventionsgruppe
KG	Kontrollgruppe
M	Mittelwert
n	Anzahl der Fälle
P 04	Erregung
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PRG	Pregabalin
SAES	Specific Tool for Evaluating Anxiety in Schizophrenia
SD	Standardabweichung
SANS	Scale for Assessment of Negative Symptoms
T ₁	Zeitpunkt der stationären Aufnahme
T ₂	Zeitpunkt der stationären Entlassung
TAU	Treatment as usual
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

Psychische Erkrankungen umfassen ein breites Spektrum an klinischen Störungsbildern, die durch zwei internationale Klassifikationssysteme erfasst werden. Dazu zählt zum einen der Diagnostische und Statistische Leitfadens Psychischer Störungen, DSM-V, (American Psychiatric Association 2018) und zum anderen die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, ICD-10, (World Health Organization, WHO, 2016). Bei einer geschätzten Gesamtprävalenz von 27,7% stellen sie eine erhebliche gesellschaftliche und gesundheitsökonomische Herausforderung dar. Zu den häufigsten Diagnosen zählen Angststörungen gefolgt von affektiven Störungen und Störungen durch den Missbrauch von Substanzen (Jacobi et al. 2014). Psychotische Störungen einschließlich der Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis rangieren auf Platz 7 und machen 2,4% aller psychischen Störungen aus (Jachertz 2013). Obwohl die Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis nicht zu den häufigsten psychischen Störungen zählen, stellen sie eine relevante individuelle, familiäre und ökonomische Belastung dar. Dies wird bei Betrachtung der Globalen Krankheitslast-Studie der WHO deutlich, die 1% aller durch Krankheit verursachten DALY (Disability Adjusted Life Years = durch Krankheit verlorene Lebensjahre) der Schizophrenie zuschreibt (WHO 2015). Auch der WHO-Gesundheitsbericht des Jahres 2001 hebt die Bedeutung der Schizophrenie hervor und listet sie auf Rang 8 unter den am meisten mit Behinderung einhergehenden Krankheiten (WHO 2001). Die ökonomische Belastung der Schizophrenie für das Gesundheits- und Sozialsystem ist dabei vergleichbar mit der von somatischen Volkserkrankungen und betrug im Jahr 2008 1,1 % der Gesamtkrankheitskosten (Statistisches Bundesamt 2015). Volkswirtschaftlich stellen die indirekten Krankheitskosten, insbesondere der krankheitsbedingte Verlust an Erwerbstätigkeitsjahren, eine Herausforderung dar. Die indirekten Krankheitskosten übersteigen, Schätzungen zu folge, die direkten Krankheitskosten um das Dreifache (Gaebel u. Wölwer 2010). So wird die Tragweite, welche der Schizophrenie und ihrer adäquaten Therapie zukommt, deutlich. Ein Prädiktor für Prognose und Lebensqualität im Rahmen einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis scheint dabei das gleichzeitig Vorliegen einer relevanten Angstsymptomatik, welche mit einer

Prävalenz von bis zu 65% beschrieben ist, zu sein (Schjerner et al. 2017; Braga et al. 2013; Temmingh u. Stein 2015). Deren Therapie bzw. die retrospektive Evaluation einer Off-Label Therapie mit Medikamenten, bzw. mit Pregabalin (PRG), einem Medikament welches der Gruppe der Antikonvulsiva zugehörig ist, steht im Mittelpunkt dieser Arbeit.

1.1 Diagnose und Klassifikation der Schizophrenie

Obwohl die Schizophrenie, welche sich durch eine zeitweilige, schwerwiegende Störung des Denkens, der Wahrnehmung und des Erlebens auszeichnet (Gaebel u. Wölwer 2010), eine Vielzahl von Symptomen bietet gibt es weder psychopathologische Symptome noch Parameter die spezifisch für diese Erkrankung sind. Die Diagnose der Schizophrenie stützt sich daher auf den psychopathologischen Befund, die Verlaufsbeobachtung sowie den Ausschluss einer organischen oder anderweitigen Ursache. Zur Erfassung der Schizophrenie dienen heutzutage die operationalisierten Diagnosesysteme des ICD-10 und des DSM-V, welche neben einem Symptomkatalog ein Zeitkriterium berücksichtigen. Der ICD-10 unterteilt das Krankheitsbild der Schizophrenie in insgesamt 8 Subtypen (Tab. 1) in Abhängigkeit des dominierenden psychopathologischen Befundes und grenzt sich damit vom DSM-V ab (Lieb 2016; WHO 1992).

Tabelle 1: *Subtypisierung der Schizophrenie nach ICD-10 (WHO 1992)*

Code	Subtyp	Charakterisierung
F20.0	Paranoide Schizophrenie	Paranoid-halluzinatorisches Erleben im Vordergrund
F20.1	Hebephrene Schizophrenie	Affekt-, Antriebs und formale Denkstörungen im Vordergrund
F20.2	Katatone Schizophrenie	Psychomotorische Symptome im Vordergrund
F20.3	Undifferenzierte Schizophrenie	Zustandsbilder, welche die Schizophreniekriterien erfüllen ohne einer Unterform entsprechend
F20.4	Postschizophrene Depression	Depressive Episode, die innerhalb eines Jahres nach einer schizophrenen Episode auftritt
F20.5	Schizophrenes Residuum	Fortbestand einer Schizophrenie mit Negativsymptomen im Vordergrund
F20.6	Schizophrenia simplex	Langsam chronischer Verlauf mit schizophrene Residualsymptomatik
F20.8	Sonstige Schizophrenien	

1.2 Schizoaffektive Störung, Schizotype und sonstige wahnhaftes Störungen

Der ICD-10 erfasst in seinem Kapitel „Schizophrene, schizotype und wahnhaftes Störungen“ neben der Schizophrenie, die den häufigsten Vertreter diese Gruppe

darstellt, die schizophrenen Spektrum-Störungen. Diese grenzen sich von der Schizophrenie durch eine entweder abgeschwächte schizophrene Symptomatik, eine vorübergehende psychotische Störung oder durch Manifestation von einzelnen Symptomen aus dem Spektrum der Schizophrenie ab (Gaebel u. Wölwer 2010). Aufgrund ihrer niedrigen Prävalenzen existiert verhältnismäßig wenig Wissen über diese Erkrankungen und deren Therapie. Zu Ihnen wird die schizotype Störung, die anhaltende wahnhafte Störung, die akut vorübergehende psychotische Störung, die induzierte wahnhafte Störung und die schizoaffektive Störung gezählt (Lieb 2016).

1.3 Therapie

Die Behandlung der Schizophrenie erfolgt gemäß eines multimodalen Therapiekonzeptes, welches sowohl pharmakologische, psycho-, ergo- und soziotherapeutische Maßnahmen beinhaltet. Die Anwendung der unterschiedlichen Therapiekonzepte ist dabei abhängig von der Akuität des psychotischen Zustandes. So steht die pharmakologische Therapie im Rahmen der Akutbehandlung im Vordergrund, spielt aber auch bei der Rezidivprophylaxe eine entscheidende Rolle. Erst mit Abklingen der akut psychotischen Symptomatik, dem Zugewinn an Compliance und Krankheitseinsicht, gewinnen psycho- und soziotherapeutische Maßnahmen an Bedeutung (Möller 2015; DGPPN 2006).

1.4 Angst im Rahmen der Schizophrenie

Angstsymptome können subjektiv als auch somatisch in Erscheinung treten und umfassen Anspannung, Ruhelosigkeit, Vermeidung, Reizbarkeit, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Palpitationen, Schwindel, Panikanfälle und Phobien (Twelftree 2001). Im Rahmen der Schizophrenie gilt die Angst als ein häufiges Symptom, dessen klinische Relevanz lange Zeit vernachlässigt wurde. Sie manifestiert sich in allen Stadien der Erkrankung und kann nahezu jedes Symptom begleiten. Darüber hinaus wird eine bestehende Angstsymptomatik als krankheitsauslösender Aspekt in der prodromalen Krankheitsphase sowie als Risikofaktor für Rückfälle im Langzeitverlauf diskutiert (Pallanti et al. 2013; Stuppäck et al. 2010; Hall 2017). Die Prävalenz von Angstsymptomen ist mit bis zu 65% beschrieben (Temmingh u. Stein 2015). Das Auftreten von spezifischen

Angststörungen im Rahmen der Schizophrenie geht, gegenüber der gesunden Bevölkerung, mit einer erhöhten Prävalenz von 45,16% einher. An erster Stelle rangieren dabei Panikstörungen mit einer Prävalenz von 18,28%, gefolgt von Sozialphobien mit einer Prävalenz von 9,68%, Zwangsstörungen mit einer Prävalenz von 8,60%, Agoraphobie mit einer Prävalenz von 6,45 %, posttraumatische Belastungsstörungen mit einer Prävalenz von 1,08% und generalisierte Angststörungen mit einer Prävalenz von 1,08%, (Kiran u. Chaudhury 2016).

Angstsymptome mögen dabei sowohl durch psychopathologische Phänomene als auch durch krankheitsbedingte Nebenfaktoren wie beispielsweise die Angst vor einem Krankenhausaufenthalt, vor einer Behandlung, vor Nebenwirkungen oder vor Stigmatisierung, evoziert werden. Psychopathologisch mögen Phänomene wie Gedankenlautwerden, Gedankenübertragung, Halluzinationen, das Gefühl kontrolliert zu werden und eine Reizüberflutung für die Entstehung von Angstsymptomen verantwortlich sein (Stuppäck et al. 2010).

1.4.1 Verlauf, Erfassung und Prognose der Angst

Verlauf und Prognose der Schizophrenie können maßgeblich von einer bestehenden Angstsymptomatik beeinflusst werden. Das Vorhandensein von Angst geht mit einem gesteigerten Suizidrisiko, einer erhöhten Rückfallwahrscheinlichkeit, einer verminderten Bereitschaft gegenüber medizinischer Hilfe, kognitiven Einschränkungen und einer Erhöhung der Morbidität einher. So scheint die Angst im besonderen Maße ein Prädiktor für die Lebensqualität zu sein (Lecardeur 2015; Garay et al. 2015; Braga et al. 2013; Temmingh u. Stein 2015). Trotz dieser Erkenntnisse nimmt die Angst im Rahmen der Schizophrenie in Forschung, Diagnostik und Therapie eine untergeordnete Rolle ein. Selbst moderne, weltweit anerkannte Diagnoseklassifikationssysteme wie der ICD-10 oder der DSM-V schreiben der Angst bei der Erfassung der Schizophrenie nur wenig Bedeutung zu. Die Bedeutung von Angst im Rahmen der Schizophrenie ist allerdings keine neue Erkenntnis. Schon 1845 betont Griesinger den Stellenwert der Angst, die er einem Grundzustand gleichsetzte (Griesinger 1845). In wie weit sich die Angstsymptomatik im Rahmen der Schizophrenie von der Angstsymptomatik herkömmlicher Angststörungen unterscheidet ist letztlich nicht endgültig geklärt. Anzunehmen ist aber, dass sie sich intensiver,

tiefgründiger und stiller darstellt und von einer psychomotorischen Unruhe begleitet werden kann. Gleichzeitig mag sie dabei von positiv Symptomen überlagert werden. Dieser Umstand erschwert die präzise Erfassung von Angstsymptomen im Rahmen der Schizophrenie (Baylé et al. 2011; Temmingh u. Stein 2015). Darüber hinaus mag die Art und Ausprägung der Angstsymptomatik abhängig von den vorherrschenden psychotischen Grundsymptomen sein (Strian 1983). Unter Berücksichtigung dieser Aspekte erlaubt möglicherweise das Bewertungssystem SAES (Specific Tool for Evaluating Anxiety in Schizophrenia) eine ganzheitliche Erfassung der Angst im Rahmen der Schizophrenie (Llorca et. al. 2014)

1.4.2 Therapie der Angst bei der Schizophrenie

Die adäquate Therapie von Angst im Rahmen der Schizophrenie, die sowohl den akuten Verlauf als auch die Prognose maßgeblich beeinflusst, ist essentiell. Neben psychotherapeutischen Ansätzen bedarf es oft pharmakotherapeutischer Maßnahmen. Allerdings erweist sich, nach aktueller Studienlage, die Evidenz für den Einsatz von Benzodiazepinen, Antipsychotika als auch anderweitiger Substanzen als niedrig und stützt sich auf wenige Fallberichte und Studien (Temmingh u. Stein 2015). So ist eine mögliche anxiolytische Wirkkomponente für Quetiapin, Olanzapin, Risperidon und Aripiprazol beschrieben (Podea et al. 2015; Garay et al. 2015). Im klinischen Alltag stellt die Verordnung von Benzodiazepinen ein gängiges Verfahren dar, welches jedoch aufgrund von Nebenwirkungen und des bekannten Suchtpotentials kontrovers zu diskutieren ist. Darüber hinaus ist die Evidenzlage, insbesondere im Hinblick auf eine Langzeitverordnung, spärlich (Guina u. Merrill 2018).

1.5 Pregabalin

PRG zählt zu der Medikamentengruppe der Antikonvulsiva und wurde als solches 2004 erstmals von der European Medicine Agency (EMA) für alle europäischen Mitgliedsstaaten zur Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen und als Adjuvant in der Therapie von komplex partiellen Anfällen zugelassen (EMA 2006). Im Dezember gleichen Jahres erteilte die Food and Drug Administration (FDA) die Zulassung für PRG zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen im Rahmen der diabetischen Neuropathie und der posttherpetischen Neuralgie in den

Vereinigten Staaten. Erst 2005 folgte in den Vereinigten Staaten die Zulassung von PRG als Adjuvant bei der Behandlung von partiellen Epilepsien (FDA 2005) und 2007 für die Therapie der Fibromyalgie (FDA 2014). Die EMA veranlasste zudem im Jahre 2006 die Zulassung von PRG zur Behandlung von generalisierten Angststörungen (Wensel et al. 2012; EMA 2014; EMA 2006). Seit 2014 ist PRG als Generikum erhältlich (Arbeitsgruppe Arzneimittelvereinbarung 2014). Darüber hinaus haben diverse Studien, im Sinne einer Off-Label Anwendung von PRG, dessen Wirksamkeit in weiteren Krankheitsbildern untersucht. So ist ein Behandlungsbenefit von PRG in der Behandlung von Angst im Rahmen einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis (Englisch et al. 2010; Schönfeldt-Lecuona et al. 2009; Schjerning et al. 2017), sozialen Angststörungen (Feltner et al. 2011; Kawalec et al. 2015) und posttraumatischen Belastungsstörungen (Baniasadi et al. 2014) beschrieben. Neben einer anxiolytischen Wirkkomponente scheint PRG antidepressiv und stimmungsstabilisierend zu wirken (Schaffer et al. 2013).

1.5.1 Wirkmechanismus

Strukturell ist PRG, wie auch das dem PRG sehr verwandte Gabapentin, ein Analogon des inhibitorischen Neurotransmitters γ -Aminobuttersäure (GABA). Der Wirkmechanismus des PRG's beruht weder auf einer Bindung zum GABA_A, GABA_B Rezeptor noch interferiert es mit der GABA Aufnahme oder dem Abbau. Viel mehr ist der pharmakologische Angriffspunkt von PRG die $\alpha 2\delta 1$ und die $\alpha 2\delta 2$ Untereinheit der präsynaptischen spannungsabhängigen Kalziumkanäle im zentralen Nervensystem (Li et al. 2011; Papazisis u. Tzachanis 2014). Die anxiolytische und antikonvulsive Wirkung von PRG, wie in Tiermodellen gezeigt werden konnte, wird dabei insbesondere der Bindung an der $\alpha 2\delta$ -1 Untereinheit zugeschrieben (Lotarski et al. 2011; Lotarski et al. 2014). Diese selektive Bindung führt über einen verminderten intrazellulären Kalziumstrom zu einer verminderten Freisetzung von exzitatorischen Neurotransmittern im Bereich des Kortex, des Bulbus Olfactorius, des Hypothalamus, des Hippocampus, des Kleinhirns und des Rückenmarks (Frampton 2014; Mircó u. Prieto 2012). So ist die anxiolytische Wirkung von PRG vermutlich auf eine Regulation der neuronalen Hyperaktivität im zentralen Nervensystem, bzw. auf eine verminderte Konzentration exzitatorischer Neurotransmitter, zurückzuführen (Stahl et al. 2013).

1.5.2 Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

PRG ist als Lösung sowie in Kapselform in den Dosierungen 25-300mg per os erhältlich. Die tägliche Dosierungsempfehlung liegt zwischen 150mg und 600mg verteilt über 2 bis 3 Einzeldosen. Innerhalb der empfohlenen Dosierungen erweist sich das pharmakokinetische Profil von PRG als linear. PRG wird gastrointestinal absorbiert und erreicht seine maximale Blutkonzentration dosisunabhängig, bei einer durchschnittlichen Bioverfügbarkeit von über 90%, bereits nach einer Stunde. Die Elimination von PRG erfolgt zu 98% unmetabolisiert renal, die Halbwertszeit beträgt 6,3 Stunden. Daraus ergibt sich, dass eine 2-malige tägliche Gabe ausreicht um einen konstanten Blutspiegel zu erhalten. PRG wird darüber hinaus nicht an Plasmaproteine gebunden und beeinträchtigt in vitro den Metabolismus von anderen Medikamenten nicht. Pharmakokinetische Wechselwirkungen sind somit als unwahrscheinlich einzustufen (Pfizer 2017).

1.5.3 Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsprofil von PRG gilt als sicher und wurde im Rahmen von klinischen Studien an über 8900 Patienten untersucht. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen dabei Benommenheit und Schläfrigkeit. Weitere häufige Nebenwirkungen sind: Nasopharyngitis, Appetit und Gewichtszunahme, Euphorie, Verwirrung, Reizbarkeit, Desorientierung, Kopfschmerzen, Beeinträchtigung des Gesichtsfeldes, Übelkeit, Erbrechen, erektile Dysfunktion, Muskelkrämpfe und periphere Ödeme (Pfizer 2017). Die Langzeittherapie mit PRG, insbesondere im Hinblick auf eine Angststörung, gilt als gut verträglich (Montgomery et al. 2013). Die Gefahr des Missbrauchs bzw. einer PRG-Abhängigkeit wird als erhöht im Zusammenhang mit dem männlichen Geschlecht, Polytoxikomanie und einer vorbekannten Substanz-Missbrauchsanamnese, insbesondere einer Opiatabhängigkeit, diskutiert (Gahr et al. 2013; Schjerning et al. 2016).

1.6 Fragestellung

Eine neue Therapieoption bei einer signifikanten Angstsymptomatik im Rahmen einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis scheint möglicherweise das GABA-Analogon PRG zu sein. Hinweise für diese Annahme finden sich in verschiedenen Fallberichten sowie in einer placebokontrollierten Studie.

Die Kasuistik von Schönfeldt-Lecuona zeigt am Beispiel eines 33-jährigen Mannes, der seit 15 Jahren an einer paranoiden Schizophrenie und massiven Ängsten leidet, eine Therapieoption mit PRG auf. Der beschriebene Patient erhielt zunächst eine antipsychotische Kombinationstherapie, bestehend aus Clozapin (1000mg/d.) und Amisulprid (400mg/d). Nachdem Amisulprid aufgrund mangelnder Therapieerfolge abgesetzt wurde stellte sich unter einer Clozapin Monotherapie eine Besserung der psychotischen Symptome ein, nicht aber der Angst. Erst die Off-Label add-on Therapie mit PRG 600 mg/d führte zu einem Behandlungserfolg. Dieser wurde anhand von standardisierten Bewertungssystemen, der Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) und der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), dokumentiert und erfasst. Beide Skalen zeigten hinsichtlich der Items Halluzination und Angst eine deutliche Symptomreduktion (Schönfeldt-Lecuona et al. 2009).

Die Fallserie von Englisch liefert ebenso Hinweise für die anxiolytische Wirkung von PRG im Rahmen einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis. Die Teilnehmer, 11 Patienten (5 Männer, 6 Frauen) mit einer diagnostizierten Schizophrenie oder einer schizoaffektiven Störung und einer bestehenden Angstsymptomatik, erhielten neben einer festen antipsychotischen Medikation zusätzlich PRG. Zur Beurteilung der Psychopathologie wurden die folgenden Skalen verwendet: Die Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS), die Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), die PANSS und die Scale for Assessment of Negative Symptoms (SANS). Nach einem Beobachtungsintervall von durchschnittlich 6,7 Wochen wurde eine statistisch signifikante Verbesserung der Angstsymptomatik beobachtet. Darüber hinaus stellte sich ein positiver Effekt bezüglich der Stimmung sowie der positiven, negativen und der globalen Symptomatik ein. Zusätzlich konnte eine Reduktion der antipsychotischen Psychopharmakotherapie sowie ein Rückzug hinsichtlich der Begleitmedikation mit Benzodiazepinen erfolgen (Englisch et al. 2010).

Eine jüngst veröffentlichte randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studie, mit einer Studiengröße von insgesamt 54 Patienten, weist PRG als eine mögliche und effektive Therapieoption bei der Behandlung von Angstsymptomen im Rahmen der Schizophrenie aus. Dabei stellte sich, unter einer add-on Therapie mit PRG in einem Beobachtungsintervall von 8 Wochen, eine signifikante Verbesserung der Interventionsgruppe bezüglich der verkürzten HAM-A₆ (Items 1, 2, 3, 5, 7 und 14) ein. Kein signifikanter Unterschied zeigte sich bei der Betrachtung der gesamten HAM-A. Die Unterteilung der einzelnen HAM-A Items nach somatischen und psychischen Faktoren konnte einen signifikanten Unterschied zugunsten der Interventionsgruppe hinsichtlich der Reduktion von psychischen Ängsten aufzeigen. Darüber hinaus zeigte sich eine signifikante Verbesserung der PANSS bezüglich der Symptome Angst und Depression (Schjerner et al. 2017).

Die o.g. Studien legen nahe, dass PRG als add-on Therapie zu einer bestehenden antipsychotischen Psychopharmakotherapie das Potential hat Ängste und im besonders Maße therapieresistente Ängste positiv zu beeinflussen. Da die oben genannten Studien jeweils nur ein kleines Patientenkollektiv beobachteten, bedarf es zur Verifizierung der Ergebnisse größer angelegter Studien.

Ziel dieser Untersuchung mit einem naturalistischen Design war es mittels einer retrospektiven Datenerhebung an einem größeren Patientenkollektiv die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer anxiolytischen PRG-add-on Therapie im Vergleich zu einer leitliniengerechten antipsychotischen Psychopharmakotherapie (treatment as usual/TAU) bei Patienten mit einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis (ICD-10 F2x.xx) anhand der folgenden Hypothesen zu evaluieren.

1.6.1 Hypothese I

Die positive Wirkung einer add-on PRG-Therapie bei Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis lässt sich anhand selektierter PANSS Items (P4, G2, G4, P16) durch einen Vergleich zwischen einer Interventionsgruppe (IG) und einer Kontrollgruppe (KG) abbilden.

1.6.2 Hypothese II

Bedingt durch die PRG-add-on Therapie stellt sich eine Reduktion der verordneten antipsychotischen Psychopharmakotherapie zum Zeitpunkt der Entlassung ein. Darüber hinaus wird hypostasiert, dass es zur Abnahme bzw. zu einem vollständigen Rückzug hinsichtlich der Begleitmedikation mit Benzodiazepinen kommt.

1.6.3 Hypothese III

Es stellt sich eine Reduktion der Inanspruchnahme von Bedarfsmedikation mit Beginn der PRG- add-on Therapie ein.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Es wurde eine retrospektive, Kontrollgruppen gematchte Studie an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie III des Universitätsklinikums Ulm durchgeführt. Grundlage der Datenerhebung waren Arztbriefe (für die diagnosebasierte Patientenrekrutierung) sowie die in den jeweiligen Patientenakten eingepflegten Protokolle der durchgeführten psychotherapeutischen Einzel- und Gruppentherapien, Protokolle der Ko-Therapien, ausführliche ärztliche Dokumentation (mindestens 2 Einträge täglich) sowie pflegerische Verlaufsdokumentation (mindestens 3 Einträge täglich). Arztbriefe sind in der oben genannten Klinik in digitaler Form gespeichert; Patientenakten sind systematisch archiviert. Vor Durchführung der Studie wurde bei der lokalen Ethikkommission ein Ethikantrag gestellt (Nr. 96/13, Ethikkommission Universitätsklinik Ulm), der positiv bewertet wurde.

2.2 Patientenkollektiv

Eingeschlossen wurden Patienten die mit einer Störung aus dem schizophrenen Formenkreis (ICD-10 F2x.x) in o.g. Klinik zwischen 2006 und 2013 stationär behandelt wurden. Diese Patienten wurden mithilfe einer Textelement-basierten Recherche auf Basis der digital gespeicherten Arztbriefe identifiziert. Als weiteres Einschlusskriterium galt eine klinisch relevante Angstsymptomatik, die sowohl im psychopathologischen Aufnahmebefund als auch in der Epikrise oder in der o.g. Dokumentation erwähnt wurde (ohne weitere Spezifizierung und unabhängig von einer möglichen komorbiden Angststörung). Das Kriterium „Angstsymptomatik“ wurde als vorhanden definiert, wenn in einer der Dokumentationsquellen die Beschreibung einer klinisch relevanten Angstsymptomatik mindestens einmal klar dokumentiert wurde und eine Intervention (pharmakologische Intervention und/oder ein therapeutisches Gespräch) erfolgte. Die Diagnose einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis (ICD-10 F2x.x) wurde dabei von erfahrenen Ärzten nach dem operationalisierten Diagnosesystem des ICD-10 gestellt.

Diejenigen Patienten die nach schriftlicher Einwilligung einer PRG-add-on-Therapie zugeführt wurden bildeten die IG. Dabei handelte es sich stets um eine Off-Label PRG-add-on Therapie (zusätzlich zu einer bestehenden

antipsychotischen Psychopharmakotherapie) im Sinne einer Dauerverordnung, deren Indikation sich aus einer klar dokumentierten, nachvollziehbaren Angstsymptomatik ergab. In die KG wurden Patienten eingeschlossen, die mit der Hauptdiagnose einer Störung aus dem schizophrenen Formenkreis (ICD-10 F2x.x) stationär behandelt wurden und die trotz klinisch relevanter und ärztlich dokumentierter Angstsymptomatik keine PRG-add-on Therapie erhalten haben. Als zusätzliches Einschlusskriterium wurde der Faktor Alter definiert; dieses lag zwischen 18 und 65 Jahren. Ausschlusskriterien waren I) eine andere Hauptdiagnose als F2x.xx, II) das Vorliegen einer Alkohol- oder Drogenabhängigkeit zur Behandlungszeit, III) eine psychotische Symptomatik aufgrund anderer Faktoren (z.B. Substanzintoxikation, Delir oder eine organische Ursache), IV) eine Intelligenzminderung oder Demenz und V) eine bereits vorbestehende oder vorangegangene Therapie mit PRG.

2.3 Datenerhebung und untersuchte Parameter

Der Rekrutierungszeitraum der einzuschließenden Patienten erstreckte sich von Januar 2006 bis Mai 2013. Nach computergestützter Identifikation der Patienten anhand digitalisierter Arztbriefe wurden die assoziierten Patientenakten beschafft und im Hinblick auf folgende Parameter untersucht: Alter, aktuelle stationäre Aufenthaltsdauer, Geschlecht, Familienstand, Anzahl der Kinder, Bildungsniveau, Medikamente (Psychopharmakotherapie, Bedarfsmedikation, dokumentierte Nebenwirkungen), allgemeiner Krankheitsverlauf (Dauer der Erkrankung, Anzahl stationärer Aufenthalte, Episodenanzahl) und aktuelle Psychopathologie. Ferner waren psychiatrische Diagnosen, Compliance und Krankheitseinsicht von Belang. Die Erhebung der antipsychotischen Medikation erfolgte zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme (hier als T₁ bezeichnet) und zum Zeitpunkt der stationären Entlassung (T₂). Dabei wurden für jeden der genannten Zeitpunkte die verordneten Präparate mitsamt ihrer Tagesdosis erfasst. Für die verordneten Präparate wurde, zur interindividuellen Vergleichbarkeit unter Bezug auf die Arbeiten von Gardner et al. (2010) und Woods (2011), die jeweilige Chlorpromazin-Äquivalente (CPZÄ) berechnet (siehe Tab. 2). Für Depot-Präparate wurde zunächst die Tagesäquivalenzdosis bestimmt (Dreher 2013; Lundbeck Limited 2017). Verordnete Moodstabilizer, Benzodiazepine und Antidepressiva

wurden zu den Zeitpunkten T₁ und T₂ mit der entsprechenden Wirkstoffbezeichnung sowie der korrespondierenden Tagesdosis dokumentiert.

Tabelle 2: Umrechnungsfaktoren der Antipsychotika zur Bestimmung der CPZÄ bei Patienten mit einer Erkrankung aus dem schizophrene Formenkreis

(¹Gardner et al. 2010; ²Woods 2011; UF-CPZÄ= Umrechnungsfaktoren-Chlorpromazin-Äquivalente)

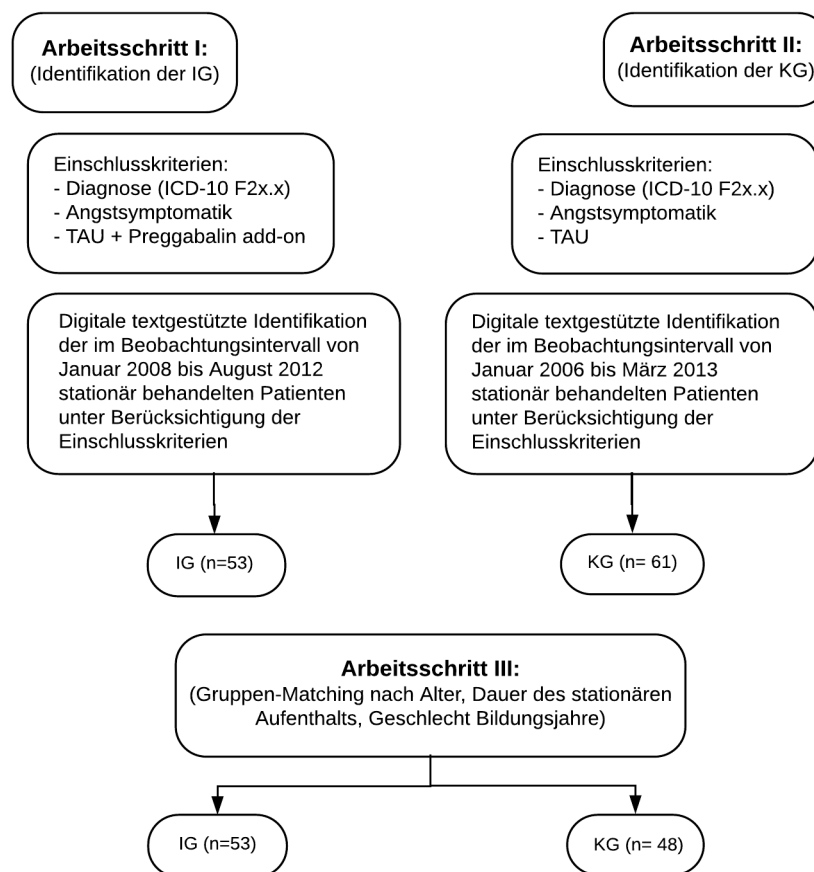
Antipsychotika	UF-CPZÄ ¹	UF-CPZÄ ²
Amisulprid	0,86	
Aripiprazol	20	
Asenapin		20
Benperidol	120	
Chlorprothixen	1,2	
Clozapin	1,5	
Flupentixol	60	
Fluphenazin	50	
Haloperidol	60	
Olanzapin	30	
Paliperidon	66,7	66,7
Pimozid	75	
Quetiapin	0,8	
Risperidon	100	
Sertindol	30	
Ziprasidon	3,75	
Zuclopenthixol	12	

In der IG wurde zudem die Frequenz der Inanspruchnahme (nicht Dosis) sedierender und hypnotischer Bedarfsmedikation dokumentiert (Hypnotika: Zaleplon, Zolpidem, Zopiclon; Sedativa: Benzodiazepine; andere Pharmaka mit sedierendem Effekt: Doxepin, Quetiapin, Chlorprothixen, Promethazin). Dabei wurde ein Beobachtungsintervall von 14 Tagen vor (prä-PRG) und 14 Tage nach (post-PRG) der Erstgabe von PRG festgelegt. Infolge der unterschiedlichen Etablierung von PRG in der IG wurden diese Intervalle noch weiter differenziert: 7 Tage vor (prä-PRG) bzw. 7 Tage nach PRG-Etablierung (post-PRG). Damit ließen sich PRG-abhängige Effekte auf die Inanspruchnahme der Bedarfsmedikation noch detaillierter erfassen. Daraus ergaben sich folgende Beobachtungsintervalle: Intervall I (13-6 Tage vor PRG-Erstgabe), Intervall II (6-0 Tage vor PRG-Erstgabe), Intervall III (1-7 Tage nach PRG-Erstgabe) und Intervall IV (8-14 Tage nach PRG-Erstgabe).

Nach abgeschlossener Datenerhebung wurde das Matching zwischen IG und KG anhand der Parameter Alter, Geschlecht, Dauer des stationären Aufenthalts und Bildungsjahre durchgeführt. Die Variable Bildungsjahre enthielt folgende Kategorien: Kein Abschluss (= 7 Bildungsjahre), Hauptschulabschluss (=9 Bildungsjahre), Realschulabschluss (=10 Bildungsjahre), Abitur (=13 Bildungsjahre), Lehre (=1,5 Bildungsjahre), und Studium (=5 Bildungsjahre) (Reilich 2013).

Methodisch erfolgte das Matching über einen Mittelwertvergleich der relevanten Variablen.

Abbildung 1: Darstellung der 3 Arbeitsschritte zur Identifikation von Patienten mit einer Erkrankung auf den schizophrenen Formenkreis und Generierung der IG und der KG (Universitätsklinikum Ulm, 2006-2013)



Arbeitsschritt I: Identifikation der IG nach o.g. Ein- und Ausschlusskriterien. Arbeitsschritt II: Identifikation der KG nach o.g. Ein- und Ausschlusskriterien. Arbeitsschritt III: Gruppen-Matching anhand der o.g. Matching-Kriterien unter Anpassung der KG an die IG.

(ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; IG: Interventionsgruppe, KG: Kontrollgruppe, TAU: Treatment as usual)

2.4 Erfassung der Psychopathologie

Auf Basis ausgewählter PANSS Items (siehe 5.4.1) erfolgte für die Patienten der IG und KG eine Erfassung der Psychopathologie zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten; Zeitpunkt der stationären Aufnahme (T₁) und zum Zeitpunkt der stationären Entlassung (T₂). Hierdurch sollte ein möglicher PRG-Effekt auf die Angstsymptomatik bzw. auf angstassoziierte Symptome messbar gemacht werden. Die Festsetzung der Messzeitpunkte erfolgte aus den folgenden Gründen: T₁ und T₂ entsprechen dem psychopathologischen Befund vor und nach abgeschlossener stationärer Behandlung und bilden somit einen möglichen Behandlungserfolg ab. Gleichzeitig stellen sie, der retrospektiven Datenerhebung geschuldet, die bestmögliche und objektivierbarste Bewertungsmöglichkeit der selektionierten PANSS Items dar. Die 6-stufige Bewertung der PANSS Skala für das jeweilige Item erfolgte auf der Basis von Informationen aus dem Aufnahmebefund (für T₁) der Epikrise und dem Entlassbefund sowie der ärztlichen, psychologischen/psychotherapeutischen und pflegerischen Verlaufsdokumentation (für T₂) durch zwei unabhängige erfahrene ärztliche Mitarbeiter (Dörr und Gahr). Dabei ermöglichte insbesondere die detaillierte Beschreibung des psychopathologischen Befundes bzw. dessen Ausprägung in den Arztbriefen die genaue Skalierung der einzelnen Items. Bei Abweichungen im Rahmen der Interratereinschätzungen wurde jeweils der Mittelwert zwischen beiden Ergebnissen verwendet und bei Bedarf gerundet.

2.4.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Die PANSS ist ein standardisiertes Bewertungssystem zur Erfassung der schizophrenen Symptomatik. Sie erfasst neben der Negativ und Positivsymptomatik auch die globale Psychopathologie im Rahmen eines standardisierten 30 bis 40-minütigen Interviews unter Berücksichtigung von Hintergrundinformationen durch Angehörige und Pflegepersonal. Insgesamt besteht die PANSS aus 30 Items, die gemäß einer Skala von 1 (nicht vorhanden) bis 7 (extrem ausgeprägt) bewertet werden (Kay et al. 1987). Darüber hinaus wurde die PANSS einer ausführlichen Standardisierung unterzogen und zeichnet sich durch eine hohe Interrater- und Retest- Reliabilität aus (Kay et al. 1987).

Folgende Items der PANSS wurden im Rahmen dieser Arbeit extrahiert um ausschließlich die Ängstlichkeitssymptomatik der Patienten individuell zu

beurteilen: P04 (Erregung), G02 (Angst), G04 (Anspannung), und G16 (aktives soziales Vermeidungsverhalten). Die Auswahl der Items G02 und G04 erfolgte aufgrund ihres unmittelbaren spezifischen Zusammenhangs mit dem Symptom der Angst (Llorca et al. 2014; Hamilton 1959).

2.5 Statistische Methoden

Die Datenanalyse erfolgte computergestützt mit den Programmen Microsoft Excel for Mac 2011 und IBM SPSS 23. Für die Berechnung von Mittelwerten, der Standardabweichungen, der Range sowie der Häufigkeitsangaben und deren prozentuale Verteilung wurde Microsoft Excel verwendet. Für die Berechnung des t-Tests, des Wilcoxon-Rank-Sum-Tests sowie des Chi-Quadrat-Tests wurde auf das Computerprogramm IBM SPSS 23 zurückgegriffen.

Das Matching der Stichprobe erfolgte für die Variable Geschlecht anhand eines Chi-Quadrat-Tests; für die Variablen Alter, Dauer des stationären Aufenthaltes und der Bildungsjahre mittels eines t-Tests für unabhängige Stichproben.

Der Vergleich der verordneten antipsychotischen Medikation (Tagesdosis) bzw. der durch Faktormultiplikation ermittelten CPZÄ, erfolgte intergruppal zu den Zeitpunkten T₁ und T₂ mit Hilfe eines t-Tests für unabhängige Stichproben.

Für die statistische Überprüfung eines möglichen Effektes der PRG-add-on Therapie auf die Frequenz der Inanspruchnahme der Bedarfsmedikation innerhalb der IG wurde ein t-Test für abhängige Stichproben herangezogen. Dieser wurde dabei sowohl für die gesamte Bedarfsmedikation als auch für die getrennte Beobachtung von sedierender und hypnotischer Bedarfsmedikation im Intervall II (6-0 Tage vor PRG-Erstgabe) vs. Intervall III (1-7 Tage nach PRG-Erstgabe) angewandt.

Um etwaige Unterschiede hinsichtlich des psychopathologischen Befundes zwischen den beiden Gruppen (IG vs. KG) zu identifizieren, wurde zunächst innerhalb der Gruppen IG und KG die Differenz der Mittelwerte der einzelnen PANSS-Items (P04, G02, G04 und G16) zwischen dem Zeitpunkt der stationären Aufnahme (T₁) und der stationären Entlassung (T₂) berechnet. Diese Mittelwertdifferenzen wurden anschließend einem intergruppalen t-Test für unabhängige Stichproben sowie einem Wilcoxon-Rank-Sum-Test zugeführt. Obwohl sich die Normalverteilung der Mittelwertdifferenzen als nahezu symmetrisch erwies erfolgte die Anwendung dieser beiden Testverfahren um

mögliche Verzerrungen der Ergebnisse durch eine mangelhafte Normalverteilung aufzudecken. Darüber hinaus erfolgte die direkte Gegenüberstellung der PANSS-Items zwischen den Gruppen IG und KG zum Zeitpunkt T1 im Rahmen eines intergruppalen t-Tests für unabhängige Stichproben.

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine explorative Studie, alle p-Werte aus den statistischen Tests sind hypothesengenerierend und sind nicht als statistisch beweisend zu interpretieren. Es erfolgt keine Adjustierung für multiples Testen. Ein p-Wert <0.05 wurde als signifikant angesehen.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Die Arbeit umfasst ein Gesamtpatientenkollektiv von 101 Patienten welches sich in eine IG (n=53) und eine KG (n=48) gliedert. Zugrunde liegt ein Beobachtungsintervall vom 01.2008 bis 08.2012 für die IG sowie ein erweitertes Beobachtungsintervall vom 01.2006 bis zum 03.2013 für die KG (die Auswahlkriterien für die selektierten Patienten sind in der Methodik vollständig dargestellt). Allen Patienten gemein war eine bestehende, therapieresistente Angstsymptomatik im Rahmen einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis (Häufigkeitsverteilung der Hauptdiagnosen siehe Tab. 3).

Tabelle 3: *Häufigkeitsverteilung der Hauptdiagnosen (ICD-10 F2x.x) im Gesamtkollektiv (n=101) (Universitätsklinikum Ulm, 2006-2013)*

(Gesamtkollektiv: Patienten der Interventions- und der Kontrollgruppe mit einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis; n= Anzahl der Fälle; ICD: Internationale statistische Klassifikation der

Diagnosen	ICD-10	n
Paranoide Schizophrenie	ICD-10 F20.0	45
Hebephrene Schizophrenie	ICD-10 F20.1	1
Katatone Schizophrenie	ICD-10 F20.2	2
Undifferenzierte Schizophrenie	ICD-10 F20.3	11
Postschizophrene Depression	ICD-10 F20.4	1
Schizophrenes Residuum	ICD-10 F20.5	2
Schizotype Störung	ICD-10 F21	1
Wahnhafte Störung	ICD-10 F22.0	3
Akute polymorphe psychotische Störung ohne Symptome einer Schizophrenie	ICD-10 F23.0	1
Akute polymorphe psychotische Störung mit Symptomen einer Schizophrenie	ICD-10 F23.1	1
Akute schizophreniforme psychotische Störung	ICD-10 F23.3	1
Schizoaffektive Störung, gegenwärtig manisch	ICD-10 F25.0	3
Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv	ICD-10 F25.1	17
Schizoaffektive Störung, derzeit gemischte Episode	ICD-10 F25.2	11
Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	ICD-10 F29	1

Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)

Die demographische Charakterisierung des Gesamtkollektivs nach Alter, Geschlecht Verteilung, Bildungsjahre, Dauer des stationären Aufenthaltes, Familienstand und Arbeitsverhältnis sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: *Demographische Charakterisierung des Gesamtkollektivs (n=101)*
(Universitätsklinikum Ulm, 2006-2013)

(Gesamtkollektiv: Patienten der Interventions- und der Kontrollgruppe mit einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis; M: Mittelwert; n: Anzahl der Fälle; SD: Standardabweichung)

		n	%	Range	M	SD
Patientenalter [Jahre]		101	-	22-66	41,67	11,39
Geschlecht	männlich	44	44	-	-	-
	weiblich	57	56	-	-	-
Bildungsjahre [Jahre]		101	-	7-18	10,28	3,20
Stationäre. Aufenthaltsdauer [Tagen]		101	-	2-124	46,97	28,06
Familienstand	ledig	71	70,3	-	-	-
	verheiratet	26	25,74	-	-	-
	verwitwet	4	3,96	-	-	-
Kinder		35	34,65	-	-	-
Arbeit	Berufsausbildung	67	66,34	-	-	-
	berufstätig	35	34,65	-	-	-
	Werkstadtarbeit	12	11,88	-	-	-

3.2 Gruppen-Matching

Im Rahmen des Gruppen-Matchings verringerte sich die KG von n=61 auf n=48 Patienten, die IG blieb größenkonstant (n=53). Die Ausprägung der einzelnen Matching-Items nach abgeschlossenem Matching sind in Tabelle 5 dargestellt. Die statistische Gegenüberstellung beider Gruppen hinsichtlich aller Matching-Items erbrachte keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 5: Ausprägung und Gegenüberstellung der Matching-Items bei Patienten mit einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis; Gegenüberstellung IG/KG

(Universitätsklinikum Ulm, 2006-2013)

(Matching-Items: Patientenalter, Bildungsjahre stationäre Aufenthaltsdauer, Geschlecht; IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; M: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl der Fälle; SD: Standardabweichung; w: weiblich)

		n	%	Range	M	SD	t-Test
Patientenalter	KG	48	-	20-66	41,42	12,07	p=0,92
	IG	53	-	22-65	41,64	10,86	
Bildungsjahre [Jahre]	KG	48	-	7-18	9,10	2,22	p=0,98
	IG	53	-	7-18	9,09	2,29	
Stat. Aufenthaltsdauer [Tagen]	KG	48	-	5-115	47,04	27,45	p=0,94
	IG	53	-	2-124	46,62	28,85	
Geschlecht	KG	w	27	56	-	-	p=0,97
		m	21	44	-	-	
	IG	w	30	57	-	-	
		m	23	43	-	-	

3.3 Klinische Charakterisierung

Die IG umfasst 53 Patienten deren durchschnittliches Alter bei Erstmanifestation einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis bei 30,71 Jahre lag mit einer mittleren Erkrankungsdauer von 11,58 Jahren. Durchschnittlich wiesen die Patienten 3,64 vorhergegangene Krankheitsepisoden mit durchschnittlich 3,10 stationären Aufenthalten auf. Bei 49 Patienten der IG erfolgte die aktuelle stationäre Aufnahme freiwillig, 31 Patienten erwiesen sich als compliant, 37 als krankheitseinsichtig. Die KG umfasst 48 Patienten, deren durchschnittliches Alter bei Erstmanifestation einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis 30,67 Jahre betrug bei einer mittleren Erkrankungsdauer von 10,24 Jahren. Die durchschnittlich vorhergegangenen Krankheitsepisoden lagen bei 3,84 und die durchschnittliche Anzahl der vorhergehenden stationären Aufenthalte bei 3,14. Bei 45 der Patienten erfolgte die aktuelle stationäre Aufnahme freiwillig, 22 Patienten erwiesen sich als compliant, 22 als krankheitseinsichtig (siehe Tab. 6).

Tabelle 6: *Klinische Charakterisierung der Patienten mit einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis; Gegenüberstellung KG/IG (Universitätsklinikum Ulm, 2006-2013)*

(IG: Interventionsgruppe; k.A.: keine Angabe; KG: Kontrollgruppe; M: Mittelwert; n: Anzahl der Fälle; SD: Standardabweichung)

			k.A.	n	%	Range	M	SD
Alter [Jahre]	Erstdiagnose	KG	6	42	-	15-48	30,67	9,11
		IG	5	48	-	16-59	30,71	10,73
Erkrankungsdauer: [Jahre]		KG	6	42	-	0-43	10,24	9,93
		IG	5	48	-	0-30	11,58	9,12
Anzahl früherer Episoden		KG	15	33	-	0-13	3,84	3,20
		IG	20	33	-	0-12	3,64	2,77
Anzahl der stationären Behandlungen		KG	12	36	-	0-12	3,14	3,04
		IG	11	42	-	0-10	3,10	2,40
Dauer des aktuellen stat. Aufenthaltes [Tage]		KG	-	48	-	5-115	47,04	27,45
		IG	-	53	-	2-124	46,62	28,85
Aufnahme Freiwillig		KG	-	45	93,75	-	-	-
		IG	-	49	92,45	-	-	-
Compliance		KG	-	22	45,83	-	-	-
		IG	-	31	58,49	-	-	-
Krankheitseinsicht		KG	-	22	45,83	-	-	-
		IG	-	37	69,81	-	-	-

3.4 Antipsychotische Medikation

Insgesamt erhielten die Patienten der IG zum Zeitpunkt T₁ eine antipsychotische Medikation die einer Chlorpromazin-Äquivalenzdosis von 16351,1mg entsprach. Die 48 Patienten der KG erhielten zum Zeitpunkt T₁ antipsychotische Medikamente deren Summe einer Chlorpromazin-Äquivalenzdosis von 15365mg entsprach. Die antipsychotische Entlassmedikation der IG entsprach einer Chlorpromazin-Äquivalenzdosis von 29970,2mg. Zum Zeitpunkt T₂ erhielten die Teilnehmer der KG eine antipsychotische Medikation die einer Chlorpromazin-Äquivalenzdosis von 26860,5 mg entsprach. Nach statistischer Gegenüberstellung beider Gruppen (IG vs. KG) hinsichtlich der verabreichten Chlorpromazin-Äquivalenzdosis, jeweils zum Zeitpunkt T₁ (p=0,86) und T₂ (p=0,92), ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (siehe Tab. 7).

Tabelle 7: *Verabreichte Chlorpromazin-Äquivalenz-Gesamtdosis bei Patienten mit einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis; Gegenüberstellung IG/KG zum Zeitpunkt T1/T2 (Universitätsklinikum Ulm, 2006-2013)*

(CPZÄ: Chlorpromazin-Äquivalente; IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; M: Mittelwert; n: Anzahl der Fälle; SD: Standardabweichung; T₁: Zeitpunkt der stationären Aufnahme; T₂: Zeitpunkt der stationären Entlassung)

		n	Total [mg]	Range [mg]	M [mg]	SD	t-Test
CPZÄ / T ₁	KG	33	15365	0-1150	320,10	333,03	p=0,86
	IG	34	16351,1	0-1272	308,51	332,48	
CPZÄ / T ₂	KG	48	26860,5	106-1800	559,59	309,58	p=0,92
	IG	53	29970,2	150-1491	565,48	313,34	

Tabelle 8: *Verabreichte Chlorpromazin-Äquivalenzdosen bei Patienten mit einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis nach Präparat; Gegenüberstellung IG/KG zum Zeitpunkt T₁ und T₂ (Universitätsklinikum Ulm, 2006-2013)*

(CPZÄ: Chlorpromazin-Äquivalente; IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; T₁: Zeitpunkt der stationären Aufnahme; T₂: Zeitpunkt der stationären Entlassung)

Antipsychotika	T ₁ CPZÄ [mg]		T ₂ CPZÄ [mg]	
	KG	IG	KG	IG
Amisulprid	860	1204	4300	3182
Aripriprazol	1750	900	2100	3500
Asenapin				100
Benperidol		240		
Chlorprothixen	180	222		
Clozapin	1200	2475	3075	3487,5
Flupentixol	240	1530		
Fluphenazin		200		
Haloperidol	600	900	1800	600
Olanzapin	2475	2700	675	7275
Paliperidon		200,1	1000,5	1400,7
Pimozid		150		
Quetiapin	3760	2280	5380	4200
Sertindol			1080	600
Risperidon	2575	2450	5050	3750
Ziprasidon	1725	900	2250	1875
Zuclopenthixol			150	

Die darüber hinaus verabreichte Medikation (Moodstabilizer, Benzodiazepine und Antidepressiva) zum Zeitpunkt T₁ und T₂ ist in Tabelle 9 jeweils für die IG und KG dargestellt.

Tabelle 9: *Inanspruchnahme von Begleitmedikation bei Patienten mit einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis; Gegenüberstellung KG/IG zum Zeitpunkt T₁ und T₂ (Universitätsklinikum Ulm, 2006-2013)*

(IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; n: Anzahl der Fälle; T₁: Zeitpunkt der stationären Aufnahme; T₂: Zeitpunkt der stationären Entlassung)

		n	%
Moodstabilizer / T ₁	KG	3	6,25
	IG	3	5,66
Moodstabilizer / T ₂	KG	3	6,25
	IG	4	7,55
Benzodiazepine / T ₁	KG	5	10,42
	IG	6	11,32
Benzodiazepine / T ₂	KG	6	12,50
	IG	-	-
Antidepressiva / T ₁	KG	6	12,50
	IG	14	26,42
Antidepressiva / T ₂	KG	10	20,83
	IG	7	13,21

3.5 *Bedarfsmedikation IG*

Die Bedarfsmedikation der IG wurde 4 Beobachtungsintervallen (siehe Abschnitt 5.3) zugeteilt und dokumentiert. Durchschnittliche Gesamtinanspruchnahme im Intervall I M= 4,54 (Range 0-11; SD 3,68), im Intervall II M= 5,13 (Range 0-20; SD 0,94), im Intervall III M= 3,17 (Range 0-14; SD 0,73) und im Intervall IV M= 4,00 (Range 0-14; SD 3,71). Dabei wurden Patienten deren Beobachtungsintervall, trotz o.g. Differenzierung, sich weiterhin als eingeschränkt erwies, nicht erfasst. Daraus ergab sich für das Beobachtungsintervall I/IV ein Patientenkollektiv von n=13 und für das Beobachtungsintervall II/III von n=23 Patienten. Zugunsten der statistischen Power wurde für die weiteren Analysen und deren Interpretation lediglich das Intervall II/III betrachtet. Für dieses erfolgte eine separate Darstellung sedierender (n=21) und hypnotischer (n=8) Bedarfsmedikation (siehe Tab. 10). Dabei ergab sich ein signifikanter Rückgang hinsichtlich der Gesamtinanspruchnahme der Bedarfsmedikation zwischen Intervall II und III (p=0,001) zugunsten von Intervall III. Darüber hinaus konnte ein signifikanter Rückgang der sedierenden Bedarfsmedikation (n=21) im Beobachtungsintervall II/III zugunsten Intervall III (p=0,011) festgestellt werden, hinsichtlich der hypnotischen Bedarfsmedikation (n=7) stellte sich lediglich eine rückläufige Tendenz ein (p=0,08).

Tabelle 10: *Absolute Inanspruchnahme von Bedarfsmedikation bei Patienten mit einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis innerhalb der IG im Beobachtung Intervall II vs. III (Universitätsklinikum Ulm, 2008-2012)*

(Sedierende Bedarfsmedikation: Benzodiazepine, Doxepin, Quetiapin, Chlorprothixen, Promethazin; Hypnotische Bedarfsmedikation: Zaleplon, Zolpidem, Zopiclon; Intervall II: 1-7 Tage vor Pregabalin-Erstgabe; Intervall III: 1-7 Tage nach Pregabalin-Erstgabe, IG: Interventionsgruppe; n: Anzahl der Fälle; M: Mittelwert; SD: Standardabweichung)

		n	Range	M	SD	t-Test
Bedarfsmedikation gesamt	Intervall II	23	0-20	5,13	0,94	p=0,001
	Intervall III	23	0-14	3,17	0,73	
Sedierende Bedarfsmedikation	Intervall II	21	0-11	4,14	0,70	p=0,01
	Intervall III	21	0-7	2,38	0,49	
Hypnotische Bedarfsmedikation	Intervall II	8	1-13	3,88	1,36	p=0,08
	Intervall III	8	0-14	2,88	1,69	

3.6 Pregabalin

Alle 53 Teilnehmer der IG erhielten eine Off-Label add-on Therapie mit PRG zu ihrer bestehenden medikamentösen antipsychotischen Therapie. Dabei betrug die durchschnittliche PRG-Anfangsdosis 66,98mg (Range 25-150, SD 33,17), die durchschnittliche Entlassdosis hingegen 212,74mg (Range 25-600, SD 130,42). Bei 39 (73,58%) Patienten wurde die antipsychotische Medikation vor PRG-Erstgabe (gemessen an der antipsychotischen Medikation zum Zeitpunkt T₁) verändert, bei 16 (30,19%) der Patienten erfolgte zudem nach PRG-Erstgabe eine Anpassung bzw. ein Präparat Wechsel der antipsychotischen Medikation.

3.7 PANSS

Wie bereits im Abschnitt 6.4.1 beschrieben, wurde der psychopathologische Befund anhand selektierter PANSS-Items (P04, G02, G04, G16) zum Zeitpunkt T₁ und T₂ erhoben. Die einzelnen PANSS Items bzw. deren Ausprägung zum Messzeitpunkt T₁ und T₂ sind in Tabelle 11 jeweils für die IG und KG dargestellt. Es konnten keine signifikanten Unterschiede im intergruppalen Vergleich zwischen IG und KG zum Zeitpunkt T₁ hinsichtlich aller untersuchten PANSS-Items beobachtet werden (Tab. 11).

Tabelle 11: Ausprägung der PANSS-Items bei Patienten mit einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis zum Zeitpunkt T₁ und T₂; intergrupale Gegenüberstellung IG/KG der PANSS Items zum Zeitpunkt T₁ (Universitätsklinikum Ulm, 2006-2013)

(P04: Erregung; G02: Angst, G04: Anspannung; G16: Aktives soziales Vermeidungsverhalten; IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; M: Mittelwert; n: Anzahl der Fälle; SD: Standardabweichung; T₁: Zeitpunkt der stationären Aufnahme; T₂: Zeitpunkt der stationären Entlassung)

		n	Range	M	SD	t-Test
PANSS P4 / T ₁	KG	48	1-5	2,38	1,16	p=0,62
	IG	53	1-5	2,26	1,11	
PANSS P4 / T ₂	KG	48	1-4	1,85	0,94	-
	IG	53	1-3	1,66	0,70	
PANSS G2 / T ₁	KG	48	1-5	3,04	1,01	p=0,27
	IG	53	1-5	3,26	1,04	
PANSS G2 / T ₂	KG	48	1-4	2,73	0,86	-
	IG	53	1-3	1,72	0,66	
PANSS G4 / T ₁	KG	48	1-5	2,83	1,01	p=0,91
	IG	53	1-5	2,81	0,96	
PANSS G4 / T ₂	KG	48	1-4	2,02	0,95	-
	IG	53	1-3	1,72	0,71	
PANSS G16 / T ₁	KG	48	1-5	2,60	1,18	p=0,23
	IG	53	1-5	2,32	1,20	
PANSS G16 / T ₂	KG	48	1-4	1,98	0,93	-
	IG	53	1-4	1,57	0,74	

Der intergrupale Vergleich der PANSS-Items, bzw. deren statistischer Mittelwertdifferenz-Vergleich zwischen Zeitpunkt T₁ und T₂, wies einen signifikanten Unterschied zugunsten der IG für das PANSS-Item G2 ($p < 0,001$) auf. Keine signifikanten Unterschiede konnten im Rahmen des t-Tests für P4 ($p = 0,71$), G4 ($p = 0,14$) und G16 ($p = 0,48$) festgestellt werden. Der intergrupale Vergleich der Mittelwertdifferenz unter Anwendung des Wilcoxon-Ranks-Sum-Tests erbrachte nahezu identische Ergebnisse (siehe Tab. 12).

Tabelle 12: Gegenüberstellung der PANSS-Items Mittelwertdifferenzen (T1-T2) bei Patienten mit einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis; Gegenüberstellung IG/KG (Universitätsklinikum Ulm, 2006-2013)

(P04: Erregung; G02: Angst, G04: Anspannung; G16: Aktives soziales Vermeidungsverhalten; IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; M: Mittelwert; n: Anzahl der Fälle; SD: Standardabweichung; T₁: Zeitpunkt der stationären Aufnahme; T₂: Zeitpunkt der stationären Entlassung)

		n	M	SD	t-Test	Wilcoxon-Rank-Sum Test
Mittelwertdifferenz PANSS P4 / T ₁ -T ₂	KG	48	0,52	1,28	p=0.71	p=0,64
	IG	53	0,60	0,84		
Mittelwertdifferenz PANSS G2 / T ₁ -T ₂	KG	48	0,31	1,05	p<0.001	p<0,001
	IG	53	1,55	0,97		
Mittelwertdifferenz PANSS G4 / T ₁ -T ₂	KG	48	0,98	1,12	p=0,14	p=0,15
	IG	53	1,15	1,08		
Mittelwertdifferenz PANSS G16 / T ₁ -T ₂	KG	48	0,63	1,00	p=0,48	p=43
	IG	53	0,75	0,83		

3.8 Nebenwirkungen

Bei insgesamt 32 (60,38%) Patienten der IG wurden im Rahmen des stationären Aufenthaltes Nebenwirkungen (nach PRG-Erstgabe) registriert. Unter Ihnen klagten 25 (47,17%) Patienten über eine Gewichtszunahme, 7 (13,21%) über Vertigo, 5 (9,43%) über Somnolenz, 3 (5,66%) über Cephalgie, 1 (1,89%) über Ödeme, 1 (1,89%) über eine depressive Verstimmung und 1 (1,89%) über suizidale Gedanken.

4 *Diskussion*

Im Rahmen dieser retrospektiv angelegten Studie wurde die Wirksamkeit und die Verträglichkeit einer anxiolytischen PRG-add-on Therapie im Vergleich zu einer leitliniengerechten antipsychotischen Psychopharmakotherapie an einem Patientenkollektiv von insgesamt 101 Probanden, mit jeweils einer signifikanten Angstsymptomatik im Rahmen einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis (ICD-10 F2x.xx), evaluiert. Alle der IG angehörigen Patienten zeigten in dieser Studie einen statistisch signifikanten Rückgang ihrer Angstsymptomatik während ihres jeweiligen stationären Aufenthaltes gegenüber der KG (Hypothese I). Darüber hinaus konnte innerhalb der IG ein Rückgang der Inanspruchnahme von sedierender Bedarfsmedikation in einem Beobachtungsintervall von 7 Tagen vor und 7 Tage nach PRG-Erstgabe zugunsten des letzteren beobachtet werden (Hypothese II). Eine Reduktion der medikamentösen antipsychotischen Therapie konnte im intergruppalen Vergleich nicht konstatiert werden (Hypothese III). Die Ergebnisse unterstreichen somit die spezifische anxiolytische Wirkung einer PRG-add-on Therapie bei der Behandlung einer Angstsymptomatik im Zusammenhang mit einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis und weisen eine solche gegenüber einer leitliniengerechten Behandlung mittels Antipsychotika als effizienter aus.

4.1 *Hypothese I*

Im Rahmen dieser Arbeit konnte durch die PRG-add-on Therapie eine signifikante Symptomreduktion für das PANSS Item G2 (Angst) zugunsten der IG beobachtet werden. Für die Items P04, G04, und G16 konnte keine signifikante Verbesserung gegenüber der KG gezeigt werden.

Methodisch wurde, wie oben beschrieben, zur Evaluierung eines möglichen Effektes der PRG-add-on Therapie einzelne PANSS-Items selektiert und entsprechend evaluiert. Allerdings unterliegt die PANSS der Limitation, dass sie trotz der Erfassung eines breiten Symptomspektrums nur teilweise die spezifischen Merkmale der Angst im Rahmen einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis berücksichtigt (Llorca et al. 2014). Der retrospektiven Datenerhebung geschuldet müsste bei dieser Studie auf ein ausführliches, alle 30 Items umfassendes PANSS-Interview, verzichtet werden. Der globale

psychopathologische Befund der beiden Kollektive (IG und KG) ist daher nicht zu beurteilen. Dass aber mittels selektierter, für die zu erwartende Wirkung sensitive, PANSS-Items ein möglicher Effekt einer antipsychotischen Medikation gegenüber einer Placebo Medikation dargestellt werden kann, geht aus einer Arbeit von Kozielska hervor. Dabei gelang mittels eines verkürzten PANSS-Interviews gegenüber eines vollständigen PANSS-Interviews eine, wenn auch nur marginal, signifikantere Darstellung des eingetretenen Effektes (Kozielska et al. 2013). Auf Grund dieser Erkenntnis wurden für diese Arbeit die PANSS-Items P4, G2, G4 und G16 als Prädiktoren für einen möglichen Effekt der PRG-add-on Therapie herangezogen. Wobei lediglich das Item G2 direkt das Symptom der Angst abbildet und das Item G04 als unmittelbar angstassoziiert beschrieben ist (Hamilton 1959). Klar ist aber auch das die Wirkung von PRG unter der Verwendung selektierter PANSS-Items möglicherweise nur eingeschränkt zu bewerten ist, da eventuelle Effekte auf andere Teilaspekte der Psychopathologie nicht erfasst werden. Die Fallserie von Englisch konnte einen solchen Effekt einer PRG-add-on Therapie feststellen. Neben einer signifikanten Verbesserung der Angstsymptomatik stellte sich eine Verbesserung von positiven, negativen und globalen Symptomen ein (Englisch et al. 2010). Auch die bereits erwähnte Fallstudie von Schönfeldt-Lecuona zeigte neben einer signifikanten Angstreduktion einen deutlichen Effekt auf das Symptom der Halluzination im Rahmen der PRG-add-on Therapie (Schönfeldt-Lecuona et al. 2009). Eine weitere methodische Einschränkung besteht in der retrospektiven Beurteilung der PANSS. Stellt sie doch eine Skala zur Symptomerfassung im Rahmen eines Interviews dar.

4.2 Hypothese II

Eine Reduktion der durchschnittlich verordneten antipsychotischen Medikation zum Zeitpunkt der stationären Entlassung konnte nicht beobachtet werden. Somit gilt Hypothese II als nicht bestätigt. An diesem Punkt grenzt sich diese Arbeit von der Fallserie „Augmentation With Pregabalin in Schizophrenia“ (Englisch et al. 2010) ab, in welcher über alle 11 eingeschlossenen Patienten eine Reduktion der antipsychotischen Medikation im Rahmen der PRG-add-on Therapie beobachtet werden konnte. Allerdings wurde in der oben genannten Arbeit die Reduzierung der antipsychotischen Psychopharmakotherapie intraindividuell gemessen, und

nicht, wie im Rahmen dieser Arbeit mittels eines intergruppalen Vergleichs. Für einen solchen intergruppalen Vergleich der antipsychotischen Medikation bedurfte es eines einheitlichen Bewertungssystems, da sich die unterschiedlichen Antipsychotika hinsichtlich ihrer antipsychotischen Potenz erheblich unterscheiden und zudem verschiedene Applikationsformen und Dosierungen zu Verfügung stehen. Dies wurde durch die Verwendung der CPZÄ gewährleistet. Sie wurde in beiden Gruppen jeweils für die Aufnahme- und Entlassmedikation berechnet. Die Definition von Dosisäquivalenten ist allerdings ein mitunter schwierig zu definierendes Konzept, welches zudem methodischen Schwachpunkten unterliegt (Leucht et al. 2016). So stellt insbesondere die Annahme der Linearität zwischen Dosis und Effekt eine Limitation dieses Verfahrens dar, da sich diese vielmehr als sigmoidal erweist (Davis u. Chen 2004). Darüber hinaus ist die CPZÄ ein Verfahren welches seit dem Aufkommen der atypischen Antipsychotika zunehmend an Bedeutung verliert (Atkins et al. 1997). Ursächlich ist der Umstand, dass sich die Antipsychotika der ersten und zweiten Generation in ihrer Rezeptoraffinität unterscheiden und so ein Vergleich äußerst schwierig ist (Stahl 2008). Im Hinblick auf diese Arbeit stellte sich die Recherche zur CPZÄ schwierig dar. Die Suche nach einer Arbeit, welche für alle benötigten Antipsychotika eine CPZÄ umfasst, war erfolglos und so mussten verschiedene Arbeiten kombiniert werden. Dabei wurden Arbeiten ausgewählt deren Divergenz möglichst gering ausfiel um eine Abdeckung aller verordneten Antipsychotika zu gewährleisten. Diese Vorgehensweise stellt allerdings ein weiteres Problem dar: Die jeweils ermittelten CPZÄ wurden mit unterschiedlichen Methoden bestimmt. So basiert die Arbeit „International Consensus Study of Antipsychotic Dosing (Gardner et al. 2010) auf einem Expertenkonsens welcher zur Bestimmung der CPZÄ sich an der Median-Dosierung der jeweiligen Präparate orientiert. Neben der Tatsache, dass es sich hierbei um einen Expertenkonsens handelt, ergibt sich auch aus der fehlenden Standardisierung zur Bestimmung der Vergleichsdosen sowie der Verifizierung des klinischen Effektes eine Einschränkung. Die Bestimmung der CPZÄ nach Woods orientiert sich im Gegensatz dazu an der minimalen Wirkdosis und ist durch die teilweise eingeschränkte Datenlage limitiert (Leucht et al. 2015; Woods 2003). Darüber hinaus konnte eine Abnahme bzw. ein vollständiger Rückzug der Begleitmedikation mit Benzodiazepinen zugunsten der IG festgestellt werden. Dieser Effekt stellte sich ebenso in der o.g. Fallserie von Englisch ein.

4.3 Hypothese III

In dem zugrundeliegenden Beobachtungsintervall 7 Tage vor und 7 Tage nach PRG-Erstgabe konnte ein signifikanter Rückgang der in Anspruch genommenen Bedarfsmedikation innerhalb der IG beobachtet werden. Dabei sank die Einnahmefrequenz der gesamten Bedarfsmedikation, insbesondere aber der sedierenden Bedarfsmedikation. Hinsichtlich der hypnotischen Bedarfsmedikation zeichnete sich lediglich eine rückläufige Tendenz im o.g. Beobachtungsintervall ab, eine signifikante Abnahme blieb aus. Dieses Ergebnis untermauert wiederum die mögliche spezifische anxiolytische Wirksamkeit der PRG-add-on Therapie im Rahmen einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis, besteht doch die Indikation der sedierenden Bedarfsmedikation in paroxysmaler Erregung, Unruhe sowie einer bestehenden Angstsymptomatik.

Ein direkter Vergleich zwischen IG und KG hinsichtlich der Bedarfsmedikation konnte in dieser Studie nicht gewährleistet werden, da ein vergleichbares Beobachtungsintervall (7 Tage vor vs. 7 Tage nach PRG-Erstgabe) innerhalb der KG, der retrospektiven Datenerhebung geschuldet, nicht zu definieren war. Eine weitere Limitation bzw. Einschränkung der statistischen Power ergibt sich aus dem reduzierten Patientenkollektiv im Beobachtungsintervall. Im Besonderen gilt dies für die hypnotisierende Bedarfsmedikation, wurde eine solche im definierten Intervall nur 8 Patienten verabreicht. Darüber hinaus ist ein Intervall von 7 Tagen vor und nach PRG-Erstgabe zu kurz um einen dauerhaften, anhaltenden Effekt zu bewerten. Neben diesen genannten Einschränkungen mag auch die alleinige Erfassung der Frequenz der Inanspruchnahme und nicht die zusätzliche Erfassung der jeweiligen Dosis zu einer Verzerrung führen.

4.4 Verträglichkeit

Insgesamt erwies sich die PRG-add-on Therapie als gut verträglich und musste bei keinem der Patienten, auch unter einer Dosissteigerung abgebrochen, pausiert oder reduziert werden. Interaktionen mit anderen Antipsychotika, die ohnehin aufgrund der nahezu unmetabolisierten renalen Ausscheidung von PRG als unwahrscheinlich gelten, blieben aus. Ebenso erwies sich PRG in Kombination mit Clozapin als unproblematisch. Die Kombinationstherapie von Clozapin und PRG wurde in einem 2014 veröffentlichten Fallbericht mit einem erhöhten Risiko für

Sturzereignisse und Krampanfälle mit daraus resultierenden Knochenbrüchen bei erhöhten Clozapin-Serumwerten beschrieben (Schjerning et al. 2015). Die im Rahmen dieser Arbeit erfassten Nebenwirkungen lassen sich nicht eindeutig der PRG-Verordnung zuschreiben, da zumindest das Auftreten einer Gewichtszunahme (Laux u. Dietmaier 2018), Vertigo (Chimirri et al. 2013) und Somnolenz (Fang et al. 2016) auch auf die medikamentöse antipsychotische Therapie zurückgeführt werden kann. Zusätzlich fehlt zur Differenzierung der Nebenwirkungen eine Gegenüberstellung der beiden Gruppen. Auf die Erfassung von Nebenwirkungen innerhalb der KG wurde verzichtet.

4.5 Matching

Die Vergleichbarkeit zwischen der KG und der IG wurde durch ein Häufigkeits-Matching gewährleistet. Methodisch erfolgte eine Homogenisierung nach den Störgrößen Alter, Geschlecht, Bildungsjahren und Dauer des aktuellen klinischen Aufenthaltes. Auf weitere Störgrößen wurde zugunsten der Größe des Gesamtkollektivs verzichtet. Die Berücksichtigung der PANSS-Items bzw. deren Ausprägung zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme wäre dabei sicherlich ein weiterer sinnvoller Matchingaspekt gewesen um einen gleichwertigen psychopathologischen Ausgangsbefund sicherzustellen. Erfreulicherweise konnte, auch wenn nicht zu den Störgrößen gehörend, kein intergruppaler Unterschied hinsichtlich der PANSS Items zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme festgestellt werden. Auf ein individuelles Matching wurde aufgrund der damit einhergehenden Kollektiv-Reduktion und Reduktion der statistischen Power verzichtet.

4.6 Limitationen der Studie

Die sicherlich größte Einschränkung dieser Arbeit ergibt sich aus dem angewandten Studiendesign. Die valide Evaluation einer medikamentösen Therapie im Rahmen einer retrospektiven Arbeit ist aufgrund der nicht zu gewährleistenden Randomisierung und Verblindung als kritisch zu bewerten. Die Zuteilung in IG und KG, bzw. die Auswahl der mit PRG therapierten Patienten mag somit nach subjektiven Kriterien erfolgt sein und zu einer Priorisierung besonders symptomatischer Patienten geführt haben. Dieser Umstand könnte die intergrupale Vergleichbarkeit zwischen IG und KG einschränken. Eine weitere Limitation dieser Arbeit ergibt sich aus Tatsache, dass die etablierte

medikamentöse antipsychotische Therapie teilweise nach der PRG-Erstgabe modifiziert wurde. So erfolgte bei insgesamt 16 Patienten ein Präparat Wechsel. Nach aktueller Studienlage könnte sich daraus eine positive therapeutische Beeinflussung der Angstsymptomatik im Rahmen einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis ergeben. Ein solcher Effekt ist für Quetiapin, Olanzapin, Risperidon und Aripiprazol beschrieben (Podea et al. 2015; Garay et al. 2015).

4.7 Schlussfolgerung

Diese retrospektive Studie an insgesamt 101 Patienten konnte, wie bereits zuvor in einem Fallbericht, einer Fallserie sowie in einer jüngst veröffentlichten placebokontrollierten Studie beschrieben, eine mögliche Wirksamkeit einer anxiolytischen PRG- add-on Therapie im Vergleich zu einer leitliniengerechten antipsychotischen Psychopharmakotherapie bei einer signifikanten Angstsymptomatik im Rahmen einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis (ICD-10 F2x.xx) aufzeigen. Unter einer PRG- add-on Therapie konnte innerhalb der IG ein Rückgang der initial therapierefraktären Angstsymptomatik aufgezeigt werden sowie gleichzeitig ein Rückgang der Inanspruchnahme von sedierender Bedarfsmedikation. Zusätzlich stellte sich innerhalb der IG ein vollständiger Rückzug hinsichtlich der Begleitmedikation mit Benzodiazepinen ein. Keine Verbesserung konnte hinsichtlich der zusätzlich erfassten Symptome Erregung, Anspannung und aktives soziales Vermeidungsverhalten sowie der insgesamt eingenommenen antipsychotischen Psychopharmakotherapie zum Zeitpunkt der Entlassung im intergruppalen Vergleich beobachtet werden. Darüber hinaus erwies sich PRG als gut verträglich, nebenwirkungsarm und leicht in der klinischen Anwendung (2-3 tägliche Dosen, Startdosis 150mg). PRG stellt somit eine wirksame Option bei der Behandlung von Angst im Rahmen einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis dar und bietet eine Alternative zu einer Therapie mit Benzodiazepinen. Für deren weit verbreitete Verwendung, abgesehen im Rahmen einer kurzzeitigen Sedierung und Anxiolyse, empirischen Belege fehlen (Guina u. Merrill 2018). Darüber hinaus wird insbesondere eine Langzeittherapie mit Benzodiazepinen im Zusammenhang mit einer möglichen Beeinträchtigung kognitiver Funktionen (Fond et al. 2017), einem erhöhten Alzheimer-Demenz Risiko (De Gage et al. 2014) und einer erhöhten

Mortalität im Rahmen der Schizophrenie diskutiert (Fontanella et al. 2016). Das hohe Missbrauchs- und Abhängigkeitspotential, welches einer Therapie mit Benzodiazepinen zugeschrieben wird (Guina et Merrill 2018), ist bei der Therapie von Angst im Rahmen der Schizophrenie von besonderer Bedeutung. Stellen doch Suchterkrankungen, insbesondere Substanzmissbrauchsstörungen die häufige Komorbidität der Schizophrenie mit einer Lebensrate von bis zu 50% dar (Kerner 2015; Lieb 2016) und stehen in unmittelbarer Beziehung zur Prognose und dem Behandlungserfolg (Thomas et al. 2016). Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass auch für PRG, insbesondere für Patienten mit einer Drogenmissbrauchsvorgeschichte, ein erhöhtes Missbrauchs- und Suchtpotential beschrieben ist (Schjerning et al. 2016).

Dem retrospektiven Studiendesign dieser Arbeit geschuldet sind die o.g. Ergebnisse lediglich als explorativ zu werten. Sie untermauern die Hinweise, wie in verschiedenen Fallberichten sowie in einer placebokontrollierten Studie beschrieben, für die Wirksamkeit einer anxiolytischen PRG-add-on Therapie bei der Behandlung einer signifikanten Angstsymptomatik im Rahmen einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis. Zur weiteren Verifizierung, bzw. Ableitung einer Therapieempfehlung bedarf es größer angelegter, randomisierter und verblindeter prospektiver Studien unter Anwendung valider Symptomskalen zur Erfassung der Angst im Rahmen der Schizophrenie wie z.B. der SAES.

5 Zusammenfassung

Obwohl das Symptom der Angst bei Patienten mit einer schizophrenen Störung überproportional häufig vorhanden ist und sowohl die Lebensqualität als auch das Outcome einer Behandlung negativ beeinflusst, gibt es nur wenige Studien zu diesem Thema. Die nach Leitlinien empfohlene antipsychotische Psychopharmakotherapie weist keine spezifische Wirksamkeit bei Angstsymptomen im Kontext schizophrener Störungen auf; aus diesem Grund bedarf es für eine umfassende Therapie schizophrener Störungen weiterer therapeutischer Ansätze mit positivem Effekt auf die Angstsymptomatik. Eine pharmakologische Therapieoption, wie bereits im Rahmen von kleinen Studien und Kaustiken ausgezeichnet wurde, könnte das Analogon der γ -Aminobuttersäure (GABA) Pregabalin (PRG) sein. Ziel dieser retrospektiven Studie war es an einem größeren Patientenkollektiv die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer anxiolytischen PRG- add-on Therapie im Vergleich zu einer leitliniengerechten antipsychotischen Psychopharmakotherapie bei Patienten mit einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis (ICD-10 F2x.xx) zu evaluieren. Das hierfür untersuchte Studienkollektiv von insgesamt 101 Patienten unterteilt sich in eine Interventionsgruppe (n=53) und eine Kontrollgruppe (n=48). Allen Patienten gemein war eine Diagnose aus dem schizophrenen Formenkreis (F2x.x Hauptdiagnose) sowie das Vorhandensein einer klinisch relevanten Angstsymptomatik. Diejenigen Patienten, die einer PRG-add-on Therapie im Rahmen ihrer Angstsymptomatik zugeführt wurden, bildeten die Interventionsgruppe. Die Patientenrekrutierung erfolgte mittels einer digitalen Textelement-basierten Recherche und schloss Patienten welche zwischen 01.2006 und 03.2013 an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie III der Universität Ulm stationär behandelt wurden ein. Zur Evaluation des anxiolytischen Effekts der PRG-add-on Therapie wurden einzelne Items der Positive and Negative Syndroms Scale (PANSS; P04= Erregung, G02= Angst, G04= Anspannung und G16= Aktives soziales Vermeidungsverhalten) jeweils zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme und der Entlassung sowohl für die Interventionsgruppe als auch für die Kontrollgruppe bewertet. Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung des PANSS Items G2 zugunsten der Interventionsgruppe ($p < 0,001$). Keine Verbesserung stellte sich hinsichtlich der

PANSS Items P4, G4 und G16 ein. Wenn auch, in Abgrenzung zu einer Fallserie von Englisch, keine Reduktion der antipsychotischen Psychopharmakotherapie unter Verwendung der Chlorpromazin-Äquivalenz konstatiert werden konnte, zeigte sich die Einnahmefrequenz der Bedarfsmedikation, insbesondere der sedierenden Bedarfsmedikation, im Beobachtungsintervall 7 Tage vor und 7 Tage nach PRG Erstgabe als rückläufig. Insgesamt erwies sich die PRG add-on Therapie als gut verträglich und musste bei keinem der Patienten, auch unter Dosissteigerung, abgebrochen oder reduziert werden.

Die Evaluierung der Angstsymptomatik mittels selektionierter PANSS Items birgt eine Limitation dieser Arbeit, da einerseits die PANSS trotz Erfassung eines breiten Symptomspektrums nur teilweise die spezifischen Merkmale der Angst im Rahmen einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis berücksichtigt und andererseits eine Verkürzung der PANSS eine mögliche Verzerrung darstellt. Darüber hinaus ist die PANSS nicht für die retrospektive Symptomerfassung entwickelt. Eine weitere Einschränkung dieser Arbeit ergibt sich aus dem Vergleich der antipsychotischen Psychopharmakotherapie unter Verwendung der Chlorpromazin-Äquivalenten, da die Definition einer solchen ein schwierig zu definierendes Konzept darstellt, welches methodischen Schwachpunkten unterliegt. Dabei ist neben der Annahme der Linearität zwischen Dosis und Effekt die hier erfolgte und unabdingbare Kombination unterschiedlicher Chlorpromazin-Äquivalenz-Bestimmungsmethoden ein Schwachpunkt. Die bei insgesamt 16 Patienten erfolgte Modifikation der etablierten medikamentösen antipsychotischen Psychopharmakotherapie nach der PRG-Erstgabe stellt eine weitere Limitation dieser Arbeit dar. Methodisch ergibt sich darüber hinaus aus dem retrospektiv angelegten Studiendesign dieser Arbeit und der damit einhergehenden fehlenden Randomisierung eine weitere Limitation.

Doch trotz der o.g. Einschränkungen untermauert diese retrospektive Studie die anxiolytische Wirksamkeit der PRG-add-on Therapie im Rahmen einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis welche somit eine gut verträgliche, nebenwirkungsarme Therapieoption bzw. eine Alternative zu einer Therapie mit Benzodiazepinen darstellt.

6 Literaturverzeichnis

1. American Psychiatric Association: DSM History. <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm/history-of-the-dsm> (15.01.2018)
2. Arbeitsgruppe Arzneimittelvereinbarung Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe: Pregabalin-Generika seit dem 1. Dezember 2014 verfügbar – Hohes Einsparpotential. http://www.kvwl.de/arzt/verordnung/arzneimittel/info/agavm/pregabalin_agavm.pdf (05.06.2017)
3. Atkins M, Burgess A, Bottomley C, Riccio M: Chlorpromazine equivalents: A consensus of opinion for both clinical and research applications. *Psychiatr Bull* 21: 224-226 (1997)
4. Baniasadi M, Hosseini G, Fayyazi Bordbar MR, Rezaei Ardani A, Mostafavi Toroghi H: Effect of pregabalin augmentation in treatment of patients with combat-related chronic posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial. *J Psychiatr Pract* 20: 419-427 (2014)
5. Baylé FJ, Blanc O, De Chazeron I, Lesturgeon J, Lançon C, Caci H, Garay RP, Llorca PM: Prise en charge médicamenteuse de l'anxiété chez le patient souffrant de schizophrénie. *Encephale* 37: 83-89 (2011)
6. Braga RJ, Reynolds GP, Siris SG: Anxiety comorbidity in schizophrenia. *J Psychiatry Res* 210: 1-7 (2013)
7. Chimirri S, Aiello R, Mazzitello C, Mumoli L, Palleria C, Altomonte M, Citraro R, De Sarro G: Vertigo/dizziness as a Drugs' adverse reaction. *J Pharmacol Pharmacother* 4: 104-109 (2013)

8. Davis JM, Chen N: Dose response and dose equivalence of antipsychotics. J Clin Psychopharmacol 24: 192-208 (2004)
9. De Gage SB, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, Pariente A, Bégaud B: Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. <http://www.bmj.com/content/349/bmj.g5205.long> (14.10.2016)
10. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde: S3-Behandlungsleitlinie Schizophrenie (2006). https://www.dgppn.de/_Resources/Persistent/a6e04aa47e146de9e159fd2ca1e6987853a055d7/S3_Schizo_Kurzversion.pdf (20.09.2017)
11. Dreher J: Depot Neuroleptika: Umrechnung der oralen Dosis in eine Depot Dosis. <http://psychiatrietogo.de/2013/03/28depot-neuroleptika-umrechnung-der-oralen-dosis-in-eine-depot-dosis> (13.05.2015)
12. European Medicines Agency: Scientific Discussion (2006). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000546/WC500046606.pdf (02.06.2017)
13. European Medicines Agency (EMA): Summary of opinion (2014). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003880/WC500161976.pdf (02.06.2017)
14. Englisch S, Eßer A, Enning F, Hohmann S Schanz H, Zink M: Augmentation With Pregabalin in Schizophrenia. J Clin Psychopharmacol 30: 437-440 (2010)
15. Fang F, Sun H, Wang Z, Ren M, Calabrese JR, Gao K: Antipsychotic Drug-Induced Somnolence: Incidence, Mechanisms, and Management. CNS Drugs 30: 845-867 (2016)

16. Federal Drug Administration (FDA): Approval letter (2005). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2005/021724s000_Approv.pdf (02.06.2017)
17. Federal Drug Administration (FDA): Living with fibromyalgia, drugs approved to manage pain (Update 2014). <https://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm107802.htm#approved> (02.06.2017)
18. Feltner DE, Liu-Dumaw M, Schweizer E, Bielski R: Efficacy of pregabalin in generalized social anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. *Int Clin Psychopharmacol* 26: 213-220 (2011)
19. Fond G, Berna F, Boyer L, Godin O, Brunel L, Andrianarisoa M, Aouizerate B, Capdevielle D, Chereau I, Danion JM, Dubertret C, Dubreucq J, Faget C, Gabayet F, Le Gloahec T, Llorca PM, Mallet J, Misdrahi D, Rey R, Richieri R, Passerieux C, Portalier C, Roux P, Vehier A, Yazbek H, Schürhoff F, Bulzacka E: Benzodiazepine long-term administration is associated with impaired attention/working memory in schizophrenia: results from the national multicentre FACE-SZ data set. https://www.researchgate.net/publication/315703484_Benzodiazepine_long-term_administration_is_associated_with_impaired_attentionworking_memory_in_schizophrenia_results_from_the_national_multicentre_FACE-SZ_data_set (07.07.2017)
20. Fontanella CA, Campo JV, Phillips GS, Hiance-Steelesmith DL, Sweeney HA, Tam K, Lehrer D, Klein R, Hurst M: Benzodiazepine use and risk of mortality among patients with schizophrenia: a retrospective longitudinal study. *J Clin Psychiatry* 77: 661-667 (2016)
21. Frampton JE: Pregabalin: a review of its use in adults with generalized anxiety disorder. *CNS Drugs* 28: 835-854 (2014)
22. Gaebel W, Wölwer W: Gesundheitsberichterstattung des Bundes Schizophrenie.

http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/Schizophrenie.pdf?__blob=publicationFile
(11.10.2017)

23. Gahr M, Freudenmann RW, Hiemke C, Kölle MA, Schönfeldt-Lecuona C: Pregabalin abuse and dependence in Germany: results from a database query. *Eur J Clin Pharmacol* 69: 1335-1342 (2013)
24. Garay RP, Samalin L, Hameg A, Llorca PM: Investigational drugs for anxiety in patients with schizophrenia. *Expert Opin Investig Drugs* 24: 507-517 (2015)
25. Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ: International Consensus Study of Antipsychotic Dosing. *Am J Psychiatry* 167: 686-693 (2010)
26. Griesinger W: Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten (1845). In: Stuppäck C, Hummer M, Whitworth A: Schizophrenie und Angst – der Affekt, der alles durchdringt. *Psych Psychoth* 6:113-116 (2010)
27. Guina J, Merrill B: Benzodiazepines I: Upping the Care on Downers: The Evidence of Risks, Benefits and Alternatives. <http://www.mdpi.com/2077-0383/7/2/17/htm> (20.03.2018)
28. Hall J: Schizophrenia - an anxiety disorder. *Br J Psychiatry* 211: 262-263 (2017)
29. Hamilton M: The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 32: 50-55 (1959)
30. Jachertz N: Psychische Erkrankungen Hohes Aufkommen, niedrige Behandlungsrate. *Dtsch Arztebl* 110: 61-62 (2013)
31. Jacobi F, Höfler M, Strehle J, Mack S, Gerschler A, Scholl L, Busch MA, Maske U, Hapke U, Gaebel W, Maier W, Wagner M, Zielasek J, Wittchen HU:

Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung. *Nervenarzt* 85: 77-87 (2014)

32. Kawalec P, Cierniak A, Pilc A, Nowak G: Pregabalin for the treatment of social anxiety disorder. *Expert Opin Investig Drugs* 24: 585-589 (2015)
33. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA: The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13: 261-276 (1987)
34. Kerner B: Comorbid substance use disorders in schizophrenia: a latent class approach. *Psychiatry Res* 225: 395-401 (2015)
35. Kiran C, Chaudhury S: Prevalence of comorbid anxiety disorders in schizophrenia. *Ind Psychiatry J* 25: 35-40 (2016)
36. Kozielska M, Pilla Reddy V, Johnson M, de Ridder F, Vermeulen A, Liu J, Groothuis GM, Danhof M, Proost JH: Sensitivity of individual items of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and items subgroups to differentiate between placebo and drug treatment in schizophrenia. *Schizophr Res* 146: 53-58 (2013)
37. Laux G, Dietmaier O: Antipsychotika (Neuroleptika). In: Laux G, Dietmaier O (Hrsg) *Psychopharmaka Ratgeber für Patienten und Angehörige*, 10 Aufl, Springer, Berlin Heidelberg, S.115-136 (2018)
38. Lecardeur L: La qualité de vie en schizophrénie. *Encephale* 41: 373-378 (2015)
39. Leucht S, Samara M, Heres S, Davis JM: Dose Equivalents for Antipsychotic Drugs: The DDD Method. *Schizophr Bull* 42: 90-94 (2016)
40. Leucht S, Samara M, Heres S, Patel MX, Furukawa T, Cipriani A, Geddes J, Davis JM: Dose Equivalents for Second-Generation Antipsychotic Drugs: The Classical Mean Dose Method. *Schizophr Bull* 41: 1397-1402 (2015)

41. Li Z, Taylor CP, Weber M, Piechan J, Prior F, Bian F, Cui M, Hoffman D, Donevan S: Pregabalin is a potent and selective ligand for $\alpha(2)\delta$ -1 and $\alpha(2)\delta$ -2 calcium channel subunits. *Eur J Pharmacol* 667: 80-90 (2011)
42. Lieb K: Schizophrenie und andere psychotische Störungen. In: Lieb K, Frauenknecht S, Brunnhuber S (Hrsg) *Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie*, 8. Aufl, Urban & Fischer München, S. 177-193 (2016)
43. Llorca PM, Lancon C, Blanc O, de Chazeron I, Samalin L, Caci H, Lesturgeon JA, Bayle FJ: A composite scale applied to evaluate anxiety in schizophrenic patients (SAES). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 264: 171-178 (2014)
44. Lotarski SM, Donevan S, El-Kattan A, Osgood S, Poe J, Taylor CP, Offord J: Anxiolytic-like activity of pregabalin in the Vogel conflict test in $\alpha 2\delta$ -1 (R217A) and $\alpha 2\delta$ -2 (R279A) mouse mutants. *J Pharmacol Exp Ther* 338: 615-621 (2011)
45. Lotarski SM, Hain H, Peterson J, Galvin S, Strenkowski B, Donevan S, Offord J: Anticonvulsant activity of pregabalin in the maximal electroshock-induced seizure assay in $\alpha 2\delta$ 1 (R217A) and $\alpha 2\delta$ 2 (R279A) mouse mutants. *Epilepsy Res* 108: 833-842 (2014)
46. Lundbeck Limited: Summary of Product Characteristics Clopixol 200mg/ml injection (Update 2017). <http://www.medicines.ie/medicine/17076/SPC/Clopixol+200mg+ml+injection/> (18.05.2017)
47. Micó JA, Prieto R: Elucidating the mechanism of action of pregabalin: $\alpha(2)\delta$ as a therapeutic target in anxiety. *CNS Drugs* 26: 637-648 (2012)
48. Montgomery S, Emir B, Haswell H, Prieto R: Long-term treatment of anxiety disorders with pregabalin: a 1 year open-label study of safety and tolerability. *Curr Med Res Opin* 29: 1223-1230 (2013)

49. Möller HJ: Schizophrene Psychosen. In Möller HJ, Laux G, Deister A (Hrsg) Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, 6. Aufl, Georg Thieme Verlag Stuttgart, S. 156-181 (2015)
50. Pallanti S, Cantisani A, Grassi G: Anxiety as a core aspect of schizophrenia. (Abstract) Curr Psychiatry Rep 15: 354 (2013)
51. Papazisis G, Tzachanis D: Pregabalin's abuse potential: a mini review focusing on the pharmacological profile. Int J Clin Pharmacol Ther 52: 709-716 (2014)
52. Pfizer Limited: Annex I: Summary of Product Characteristics (Update 2017). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000546/WC500046602.pdf (02.06.2017)
53. Podea DM, Sabau AI, Wild KJ: Comorbid Anxiety in Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. In: Durbano F (Hrsg) A Fresh Look at Anxiety Disorders, 1. Aufl, IntechOpen London, S. 131-144 (2015)
54. Reilich J: Daten und Dateneschreibung. In: Schöler K (Hrsg) Bildungsrenditen in Deutschland. Eine nationale und regionale Analyse, Potsdamer Schriften zur Raumwirtschaft, Bd 5, 1. Aufl. Universitätsverlag Potsdam, S. 29-56 (2013)
55. Schaffer LC, Schaffer CB, Miller AR, Manley JL, Piekut JA, Nordahl TE: An open trial of pregabalin as an acute and maintenance adjunctive treatment for outpatients with treatment resistant bipolar disorder. J Affect Disord 147: 407-410 (2013)
56. Schjerning O, Damkier P, Lykkegaard SE, Jakobsen KD, Nielsen J: Pregabalin for anxiety in patients with schizophrenia - A randomized, double-blind placebo-controlled study. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920996417305753> (Zugriff 24.11.2017)

57. Schjerning O, Lykkegaard S, Damkier P, Nielsen J: Possible drug-drug interaction between pregabalin and clozapine in patients with schizophrenia: clinical perspectives. *Pharmacopsychiatry* 48: 15-18 (2015)
58. Schjerning O, Rosenzweig M, Pottegård A, Damkier P, Nielsen J: Abuse Potential of Pregabalin: A Systematic Review. *CNS Drugs* 30: 9-25 (2016)
59. Schönfeldt-Lecuona C, Wolf RC, Osterfeld ND, Vasic N, Connemann BJ, Schmid M, Freudenmann RW: Pregabalin in the Treatment of Schizophrenic Anxiety. *Pharmacopsychiatry* 42: 124-125 (2009)
60. Stahl SM: Antipsychotic Agents. In: Stahl SM (Hrsg) *Stahl's Essential Psychopharmacology Neuroscientific Basis and Practical Applications*, 3. Aufl, Cambridge University Press, Cambridge New York Melbourne, S. 327-453 (2008)
61. Statistisches Bundesamt: Gesundheit, Krankheitskosten 2002, 2004, 2006 und 2008, 2015. https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankheitskosten/Krankheitskosten2120720159004.pdf?__blob=publicationFile (03.01.2018)
62. Stahl SM, Porreca F, Taylor CP, Cheung R, Thorpe AJ, Clair A: The diverse therapeutic actions of pregabalin: is a single mechanism responsible for several pharmacological activities? *Trends Pharmacol Sci* 34: 332-339 (2013)
63. Strian F: Angst und Schizophrenie. In: Strian F (Hrsg) *Angst Grundlagen und Klinik; Ein Handbuch zur Psychiatrie und medizinischen Psychologie*, 1. Aufl, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, S. 241-250 (1983)
64. Stuppäck C, Hummer M, Whitworth A: Schizophrenie und Angst- der Affekt, der alles durchdringt. *Psych Psychoth* 6: 113-116 (2010)

65. Temmingh H, Stein DJ: Anxiety in Patients with Schizophrenia: Epidemiology and Management. *CNS Drugs* 29: 819-832 (2015)
66. Thomas P, Amad A, Fovet T: Schizophrénie et addictions: les liaisons dangereuses. *Encephale* 42: 18-22 (2016)
67. Twelftree H: An Investigation of the Relationship between anxiety and agitation in dementia. *Phil Dissertation, Universität Leicester* (2001)
68. Wensel T, Powe K, Cates M: Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder. *Ann Pharmacother* 46: 424-429 (2012)
69. Woods SW: Chlorpromazine Equivalent Doses for the Newer Atypical Antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 64: 663-667 (2003)
70. Woods SW: Chlorpromazine Equivalent Doses for Atypical Antipsychotics: An Update 2003-2010. <http://scottwilliamwoods.com/equivalencesupdate.php> (09.01.2014)
71. World Health Organization: Global Health Estimates 2015. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index2.html (17.09.2017)
72. World Health Organization: International statistical classification of diseases and related health problems. - 10th revision, Fifth edition, 2016. http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/Content/statichtml/ICD10Volume2_en_2016.pdf (14.12.2017)
73. World Health Organization: The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines 1992. <http://www.who.int/classifications/icd/en/bluebook.pdf> (28.11.2107)

74. World Health Organization: World Health Report: New Understanding, New Hope. Geneva, 2001. http://www.who.int/whr/2001/en/whr01_en.pdf?ua=1 (19.10.2017)

7 Danksagung

Mein Dank gilt Prof. Dr. med. Carlos Schönfeldt-Lecuona und Prof. Dr. med. Maximilian Gahr die mich während der Bearbeitung meiner Dissertation unterstützt haben.

8 *Lebenslauf*

aus Gründen des Datenschutzes entfernt

aus Gründen des Datenschutzes entfernt