Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
LVR- Klinikum Düsseldorf
Kliniken der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang Gaebel

Einflüsse anti-psychotischer Behandlung auf Affektstörungen bei schizophren Erkrankten

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Maia Weickert

2011

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez. Univ. Prof. Dr. med. Joachim Windolf
Dekan

Referent: Prof. Dr. phil. Wolfgang Wölwer
Korreferent: Prof. Dr. med. Rüdiger J. Seitz

1 Einleitung 7

1.1 Problembeschreibung 7
1.2 Symptomatik schizophrener Erkrankungen 7
1.3 Definition, Funktion und Erfassung von Affekt 11
1.4 Methodischer Zugang 12
1.4.1 Fremdbeurteilungsskalen 13
1.4.2 Systematische Beobachtungsmethoden 13
1.5 Empirische Befunde zu den Affektstörungen schizophren Erkrankter 15
1.5.1 Übersichtsarbeiten 15
1.5.2 Unterteilung in obere und untere Gesichtshälfte 16
1.5.3 Ursachen der Affektstörung 17
1.6 Pharmakotherapie der schizophrenen Erkrankungen 18
1.6.1 Atypische Neuroleptika vs. typische Neuroleptika 18
1.6.2 Haloperidol 19
1.6.3 Aripiprazol 20
1.7 Empirische Befunde zu Effekten von Antipsychotika auf die Affektexpression schizophren Erkrankter 22
1.8 Fragestellung 24

2 Material und Methoden 25

2.1 Versuchsplan 25
2.2 Operationalisierung der unabhängigen Variablen 25
2.3 Operationalisierung der abhängigen Variablen 29
2.3.1 Zielvariablen der Affektexpression 29
2.3.2 Situativer Kontext 31
2.3.2.1 Soziale Interaktionssituation: experimentelles Interview 31
2.3.2.2 Soziale Interaktionssituation: Rollenspiel 32
2.4 Psychopathologische Untersuchung 34
2.5 Affektdekodierung 37
2.6 Versuchsdurchführung 38
2.7 Stichprobenbeschreibung 41
2.8 Datenauswertungen 44
2.8.1 Hypothesen 44
2.8.2 Statistische Berechnungen 44

3 Ergebnisse 46

3.1 Vergleich von experimentellen Gruppen (gesunde Kontrollgruppe vs. Patientengruppe) 46

3.2 Objektive Maße im Interviewverfahren 47

3.2.1 Überprüfung der Hypothese A 47

3.2.2 Weitere Maße 48

3.2.3 Zentrumsunterschiede 50

3.3 Objektive Maße im Rollenspielverfahren 51

3.4 Klinische Maße 53

3.5 Zusammenhang zwischen klinischen Maßen und FACS 56

3.5.1 Überprüfung der Hypothese B 56

4 Diskussion 58

4.1 Übersicht 58

4.2 Diskussion der Hypothese A 59

4.2.1 Konzept der reduzierten Gesichtsaktivität der schizophren Kranken 59

4.2.2 Behandlungseffekte auf die mimische Expressivität, gemessen mit FACS 61

4.2.3 Untersuchung mit klinischen Maßen 64

4.3 Korrelationen zwischen der objektiven Messung mittels systematischer Beobachtungsmethode FACS und der Fremdbeurteilung mittels Ratingskalen. 67

4.4 Einschränkungen der Studie 68

4.5 Fazit 70

5 Zusammenfassung 72

6 Literaturverzeichnis 74

7 Anhang 86

7.1 Ethikvotum der Ethikkommission der HHU Düsseldorf 86

7.2 Patientenaufklärung und Einverständniserklärung 87

7.3 Untersuchungsmaterialien 90

7.3.1 Interview zur Affektexploration 90

7.3.2 Rollenspiel-Test Manual 91

7.4 Zusätzliche Tabellen 100

8 Danksagung 101

9 Lebenslauf 102

Verzeichnis verwendeter nicht gebräuchlicher Abkürzungen

AIMS	Abnormal Involuntary Movement Scale
AU	Action Unit
CDSS	Calgary Depression Scale for Schizophrenia
CGI	Clinical Global Impression Scale
DSM	Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyographie
EMFACS	Emotional Facial Action Coding System
EPS	Extrapyramidale Symptom Skala
EPS	Extrapyramidalmotorisches System
EPMS	Extrapyramidalmotorisches Syndrom
FACS	Facial Action Coding System
GAF	Global Assessment Scale of Functioning
ICD	International Classification of Diseases
ICQ	Interpersonal Competence Questionnaire
KG	Gesunde Kontrollgruppe
LQLP	Lancashire Quality of Life Profile
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest Form B
NL	Neuroleptika
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale

PFA	Pictures of Facial Affect
PsychKG	Psychisch-Kranken-Gesetz
S	Schizophren erkrankte Patienten
SANS	Scale for the Assessment of Negativ Symptoms
SCL-90R	Symptom-Check-List / Self Report Symptom Inventory
SOFAS	Skala zur Erfassung des sozialen und beruflichen Funktionsniveaus
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview
UKU	Nebenwirkungsskala
ZNS	Zentralnervensystem

1 Einleitung

1.1 Problembeschreibung

Die menschliche Mimik ist die sichtbare Bewegung der Gesichtsoberfläche und zusammen mit anderen Ausdrucksmerkmalen wie Gestik ein wichtiger Bestandteil der nonverbalen Kommunikation. Mimik beruht auf Kontraktion der mimischen Muskulatur und wird besonders durch Augen und Mund als die beweglichsten Teile des Gesichts hervorgebracht. In der zwischenmenschlichen Kommunikation wird mit Hilfe von Mimik dem Gegenüber ein Einblick in den eigenen emotionalen Zustand ermöglicht (mimische Affektdekodierung). Der faziale Ausdruck von Gefühlen, im Folgenden als Affektexpression bezeichnet, stellt somit eine wesentliche Fähigkeit des Menschen dar, in einer sozial komplexen Umwelt zu interagieren.

Beeinträchtigungen der Affektexpression sind für schizophren Erkrankte häufig dargelegt worden und stehen als Bestandteil negativer Symptomatik in engem Zusammenhang mit dem verminderten sozialen Funktionsniveau *(Möller et al., 2001).* In wie weit die Beeinträchtigung der Affektexpression durch antipsychotische Medikation therapierbar ist, ist umstritten. Um diese Frage zu beantworten, werden im Rahmen des Projektes „Einflüsse anti-psychotischer Behandlung auf Affektstörungen bei schizophren Erkrankten“ die Effekte des atypischen Antipsychotikums Aripiprazol mit dem typischen Neuroleptikum Haloperidol verglichen. Die vorliegende Untersuchung hat sich zum Ziel gesetzt, die Wirksamkeit von Aripiprazol auf die Affektexpression von akut schizophren Erkrankten über einen Zeitraum von sechs Wochen zu prüfen.

1.2 Symptomatik schizophrener Erkrankungen

Menschen mit schizophrenen Erkrankungen weisen eine heterogene Symptomatik auf mit formalen Denkstörungen, Ich-Störungen, Wahn, Halluzinationen sowie Störungen des Affekts und der Psychomotorik.

Tabelle 1. stellt die Kriterien zur Diagnosestellung der Schizophrenie nach der zehnten Revision der Internationalen Klassifikation psychischer Störungen (ICD-10) der Weltgesundheitsorganisation (*Dilling, Mombour & Schmidt, 1997)* dar.

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien schizophrener Erkrankungen nach ICD-10

Einschlusskriterien	
Symptome	**Mindestens eins der folgenden (sog. positive Symptome):** a) Gedankenlautwerden, -eingebung, -entzug, -ausbreitung (sog. Ich-Störung) b) Kontroll-, Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten, Wahnwahrnehmungen c) Akustische Halluzinationen: z.B. kommentierende oder dialogische Stimmen d) anhaltend kulturell unangemessener, bizarrer Wahn **Oder mindestens zwei der folgenden:** a) Anhaltende Halluzinationen b) Neologismen, Gedankenabreißen oder Einschiebungen in den Gedankenfluss, Zerfahrenheit, Danebenreden c) Katatone Symptome d) "Negative" Symptome wie auffällige Apathie, Sprachverarmung (Alogie), verflachte oder inadäquate Affekte (hierbei muss sichergestellt sein, dass diese Symptome nicht durch eine Depression oder eine neuroleptische Medikation verursacht werden)
Dauer	Deutliche Symptome für mindestens einen Monat
Ausschlusskriterien	
Symptome	- Ausgeprägte depressive/manische Symptome - Hirnerkrankungen - Intoxikation/Entzug

Aus klinischer Sicht ist die Unterscheidung zwischen den positiven und negativen Symptomen sinnvoll. So zeigen sich in der Akutphase der schizophrenen Erkrankung primär positive Symptome, wie Wahn und Halluzinationen, Ich-Störungen und formale Denkstörungen, die zusätzlich zum normalen Erleben hinzukommen.

Negative Symptome sind gekennzeichnet durch das „Fehlen von Funktionen“ und Aspekten der Psyche, wie diese beim gesunden Menschen auftreten.

Zu diesen zählen

- Affektverflachung (Verringerung des fazialen emotionalen Ausdrucks)
- Alogie (Verarmung des Sprechens und des Sprechinhaltes)
- Apathie/Abulie (Fehlen von Energie und Ausdauer, mangelnde Hygiene)
- Anhedonie (Fehlen von Interesse an Freizeitaktivitäten und Sexualität)

- Aufmerksamkeitsstörung
- sozialer Rückzug

(Andreason 1987, Andreason 1995)

Eine wichtige Differenzierung betrifft die Abgrenzung zwischen primärer und sekundärer Negativsymptomatik *(Peralta & Cuesta, 2000)*. Sekundäre Negativsymptomatik wird als abhängig von den Nebenwirkungen (klassischer) Neuroleptika bzw. als Konsequenz komorbider depressiver Syndrome erachtet. Diejenigen Negativsymptome, die zeitlich überdauern und nicht durch Nebenwirkungen oder Depressivität erklärt werden können, werden als primäre betrachtet, die seinerseits als direkte Konsequenz der schizophrenen Hirnpathologie konzeptualisiert sind.

Während die auffälligen und diagnostisch entscheidenden positiven Symptome der Schizophrenie mittlerweile in den meisten Fällen durch Antipsychotika gut zu beherrschen sind, ist der Komplex der Negativsymptomatik therapeutisch weniger zugänglich. So leiden ein Jahr nach der letzten Episode der Erkrankung über 50 Prozent aller schizophren Erkrankten unter negativen Symptomen *(Häfner et al., 1999)*, während nur 20 Prozent aller Patienten therapieresistente positive Symptome aufweisen *(Eaton et al, 1995).*

Beeinträchtigungen des sozialen Funktionsniveaus stellen ebenfalls einen zentralen Bestandteil schizophrener Erkrankungen dar. Mehr als 50 Prozent der von schizophrenen Psychosen Betroffenen haben einen ungünstigen Krankheitsverlauf mit Rezidiven und Residualsymptomatik sowie erheblichen Störungen der sozialen Integration *(Möller et al., 2001)*. Schizophren Erkrankte zeigen Defizite in der gesellschaftlichen und der interpersonellen Anpassung, wie z. B. der Quantität und Qualität sozialer Beziehungen, dem Beschäftigungsstatus und in allgemeinen sozialen Fähigkeiten *(Green et al., 2000)*.

Ein „Kernsymptom“ der negativen Symptome ist die Affektverflachung. Neben der konzeptuell uneinheitlich eingeordneten Affektinadäquatheit ist die Affektverflachung die charakteristischste Affektstörung der Schizophrenie *(Gaebel & Wölwer 1996).*

Die Affektstörung wird als ein Anteil der Psychopathologie von Schizophrenie betrachtet. Beeinträchtigungen im fazialen Ausdruck können sich bei schizophren Erkrankten zum einen durch eine Verminderung des Affekts (Affektverflachung, Affektarmut) oder aber durch das unangemessene Auftreten von emotionalen Gesichtsausdrücken

(Parathymie) zeigen. Bei Parathymie können die Patienten Gefühle ausdrücken, doch Gefühlsausdruck und berichtete Erlebnisinhalte stimmen nicht überein (z.B. Patient lacht, während er von schrecklichen Dingen berichtet). Parathymie tritt meist selten und während der akuten Krankheitsphase auf, und klingt mit der Besserung der psychotischen Symptomatik ab. Hingegen ist die Affektverflachung bei 66 Prozent aller schizophren Erkrankten vorhanden *(Tremeau et. al., 2005)* und prägt jahrelang den Krankheitsverlauf.

Die Affektverflachung kommt gehäuft bei männlichen Patienten vor und ist mit niedrigerer Lebensqualität, reduzierter Anpassungsfähigkeit und schlechteren Prognosen assoziiert *(Raquel et al., 2006)*. Zudem wurde bei den Patienten eine erhöhte Rückfallrisiko (innerhalb eines Jahres) festgestellt *(Gur et al., 2006).*

Untersuchungen haben gezeigt, dass die negativen sozialen Folgen der schizophrenen Erkrankung im Zusammenhang mit negativen Symptomen stehen *(Green & Nuechterlein, 1999; Green et al., 2000)*. Eine reduzierte Expressivität bei schizophren Kranken korreliert mit einer niedrigen sozialen Kompetenz *(Brüne et al., 2009).* Eine positive Beeinflussung der negativen Symptomatik ist mit deutlicher Verbesserung der Lebensqualität verbunden, unabhängig von der Besserung der positiven Symptomatik *(Maltzer et al., 1989; Miller et al., 1994)*.

Aufgrund dessen es ist wichtig, neue therapeutische Mittel mit Auswirkungen auf negative Symptome zu entwickeln. Eine Linderung der Negativsymptomatik könnte zu besserer sozialer Integration der Patienten und zu einer Reduktion der Behandlungskosten führen.

1.3 Definition, Funktion und Erfassung von Affekt

In DSM IV (Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen) ist „Affekt“ als ein Muster beobachtbaren Verhaltens beschrieben, das Ausdruck eines subjektiv erlebten Gefühlszustands (Emotion) ist und sich in Änderungen des Gesichtsausdrucks, der Stimmfrequenz und der Hand- und Körperbewegungen manifestiert. Anhand dieser Definition wird in dieser Arbeit der „Affekt“ als vorwiegend faziale Ausdruckskomponente einer subjektiv erlebten „Emotion“ definiert. Entsprechend kann die Affektstörung als eine Unfähigkeit verschiedene Emotionen adäquat auszudrücken verstanden werden.

Außer einem neutralen Zustand kann das menschliche Gesicht *(Ekman und Friesen 1971)* durch entsprechende Kontraktion oder Relaxation der mimischen Muskulatur sechs universelle Primär- bzw. Basisemotionen ausdrücken, zu denen Freude, Überraschung, Angst, Ärger, Trauer und Ekel gehören (Abb. 1).

Ein „Affekt“ als emotionaler Gesichtsausdruck kommt zustande durch die gezielte Aktivierung der Gesichtsmuskulatur. Gesichtsmuskeln werden durch N. Facialis stimuliert. Aus den Frontallappenbereich im Kortex verläuft N. Facialis auf dem corticobulbaren Trakt durch den Hirnstamm und endet am Gesichtsmuskel.

Der Emotionsausdruck wird durch pyramidale und extrapyramidale Bahnen reguliert. Während widerspiegelnde Emotionen durch kortikale und pyramidale Bahnen laufen, entstehen spontane Emotionen subkortikal in limbischen und extrapyramidalen Regionen *(Rinn et al., 1991)*. Die Verbindungen zwischen kortikalen und subkortikalen Regionen sind bisher wenig untersucht. Es wird vermutet, dass die kortikalen und subkortikalen Wege sich auf die Ebene von Nukleus N. Facialis treffen.

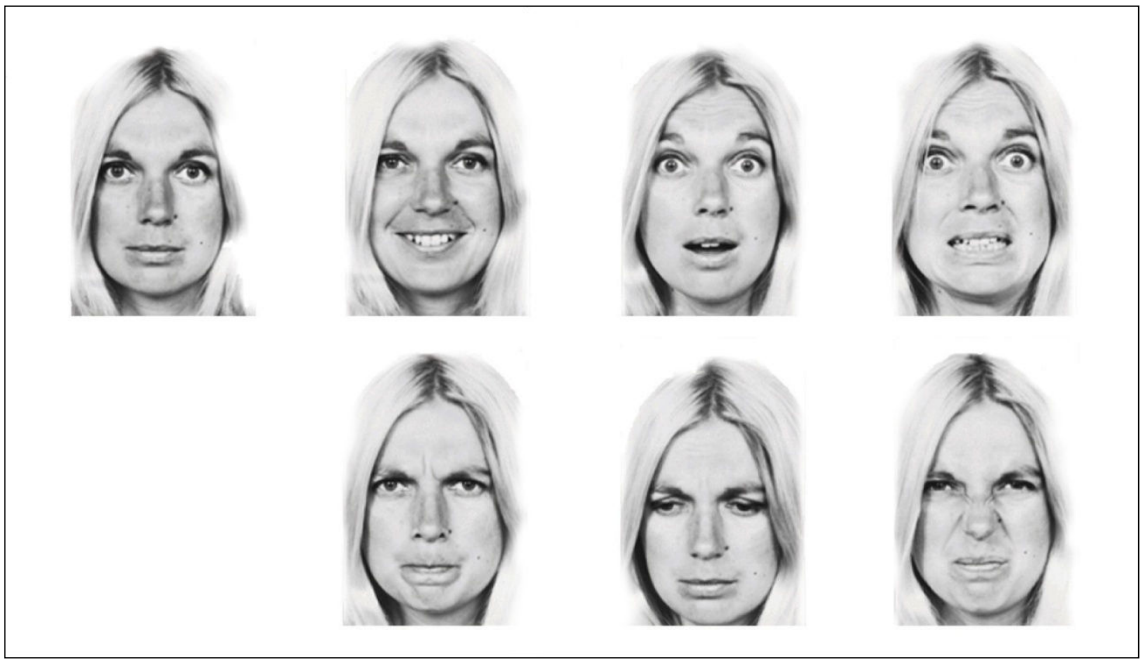


Abbildung 1: Basisemotionen nach Ekman und Friesen (1976) aus PFA

Eine wichtige Funktion des Emotionsausdrucks liegt darin, die Emotionen adäquat dem Kommunikationspartner zu vermitteln. Es wurde festgestellt, dass psychisch Kranke Menschen Schwierigkeiten haben, nicht nur Emotionen auszudrücken, sondern diese auch zu erkennen. Patienten haben Schwierigkeiten anhand von Bildern, auf denen verschiedene Emotionen dargestellt sind *(Ekman Bilder)*, besonders die negativen Emotionen wiederzugeben *(Falkenberg et al., 2008)*. Diese Fähigkeit, Emotionen von anderen zu „fangen“ hängt mit der Funktion von so genannten Spiegelneuronen zusammen, die im Temporalen Kortex im Brodman Feld aktiviert werden *(Dapertto et al., 2006)*.

1.4 Methodischer Zugang

Eine adäquate Erfassung der Affektexpression in klinischer Forschung stellt ein Problem dar. Es gibt bislang wenig standardisierte Verfahren, die willkürliche oder unwillkürliche motorische Aktivität präzise erfassen.

1.4.1 Fremdbeurteilungsskalen

Im klinischen Alltag kommen vor allem Fremdbeurteilungsskalen zum Einsatz, in denen die Affektstörungen während des klinischen Interviews (Psychopathologische Untersuchung) mit verschiedenen Rating Skalen erfasst werden. Die in der klinischen Forschung meist verwendeten Instrumente sind: SANS *(Scale for the Assessment of Negaitve Symtoms, Andreasen 1989)* und PANSS *(The Positive and Negative Syndrome Scale, Kay 1987)* Skalen.

1.4.2 Systematische Beobachtungsmethoden

Eine empirische Analyse mimischer Störungen wurde erstmals in den 1950er Jahren von Heimann & Spoerri durchgeführt. Sie konnten anhand der systematisierten Analyse von Videoaufzeichnungen bei schizophrenen Patienten mimische Ausdrucksmuster identifizieren, die offensichtlich keiner bekannten produktiven Ausdrucksgestaltung angehörten. Sie bezeichneten dieses Phänomen als „mimische Desintegration". Nach Heimann und Spoerri wurden in den folgenden Jahren verschiedene Ansätze entwickelt, um die mimischen Bewegungen der Gesichtsmuskulatur zu objektivieren.

Das Prinzip dieser Methode liegt an der quantitativen Darstellung der Bewegung der mimischen Muskulatur.

Eine hoch sensible Methode beinhaltet unter Verwendung der Elektromyographie (EMG) eine computergestützte automatische Analyse von Gesichtsbewegungen *(Bartlett et al. 1999; Cohn et al 1999; Schneider et al. 1990)*. Man versucht mit Elektrodenbeispielsweise während der Provozierung bestimmte Emotionen, die Aktivität einzelner Muskeln in Form der Zu- und Abnahme von Aktionspotenzialen aufzuzeichnen. Anschließend wird die Muskelaktivität unmittelbar mit dem Computer verarbeitet. Ein großer Vorteil dieser Methode besteht darin, dass jede Muskelbewegung registriert werden kann. Ein Nachteil ist, dass diese in der Regel von geringem Aussagewert ist. Es besteht die Schwierigkeit, die Muskeln, die einer bestimmten Mimik entsprechen, separat zu untersuchen.

Eine andere, computergestützte Methode basiert die auf einer quantitativen und qualitativen Analyse der Bewegungen der Gesichtsmuskulatur. Hierfür werden mit Hilfe von lichtsensitiven, reflektierenden Punkten, die an verschiedenen Stellen im Gesicht ange-

bracht werden, die Bewegungen der Mimik über die Zeit verfolgt und in Weg –Zeit-Kurven aufgezeichnet *(Himmer, Schneider et al. 1991)*. Aufgrund des hohen technischen Aufwands wird diese Methode zur Erfassung der Affektexpression selten eingesetzt.

Einen neuen Ansatz in der Bewegungsforschung stellt die Verwendung des Ultraschalls dar. Die Mimikanalyse erfolgt mit einem Bewegungsmessgerät. Es werden Ultraschallmarker an bestimmten Muskeln angebracht, die die bei der Bewegung erzeugten Signale mit einer Messrate von max. 200Hz/Anzahl in Echtzeit aufzeichnen und der volldigitalisierten Auswertung zuführen *(Jukel et al., 2005)*. Diese Methode ermöglicht es, die Geschwindigkeit einzelner Muskelbewegungen zu messen, und dabei bestimmte Muskeln separat zu betrachten.

Eine etablierte Methode zur Erfassung des mimischen Ausdrucks ist das von Friesen und Ekman (1978) entwickelte *Facial Aktion Coding System* (FACS). Das Grundprinzip dieses Ansatzes besteht darin, dass Gesichtsausdrücke, wie sie in Filmen oder auf Fotos eingefangen wurden, anhand bestimmter charakteristischer Muskelstellungen (Abb. 2) in unterschiedliche, schematische Gesichter kodiert werden. Das FACS ordnet nahezu jeder sichtbaren Bewegung der mimischen Muskulatur eine Bewegungseinheit (engl.“ Action Unit“ AU) zu. Hierbei handelt es sich um Einheiten, die eine oder mehrere Muskelbewegungen zusammenfassen. Die Basis des mimischen Ausdrucks (nach Handbuch) stellen 44 Bewegungseinheiten, die anatomisch der mimischen Muskulatur entsprechen. Kombinationen von Aktionseinheiten können spezifischen Emotionen entsprechen, dazu wurde das *Emotional Facial Coding System* (EMFACS) als eine Variante des FACS von Friesen und Ekman (1984) entwickelt. Bei der Durchführung der FACS werden Versuchspersonen mit einer Kamera aufgenommen. Später werden diese Aufnahmen von zuvor speziell trainierten Personen untersucht. Mit dieser Klassifikation ist es möglich, Gesichtsausdrücke schriftlich zu notieren. Der große Vorteil des FACS ist, dass kein Eingriff in den menschlichen Körper nötig ist, und mit Hilfe dieser Methode die Komplexität der Mimik qualitativ und quantitativ erfasst werden kann.

Nachteile dieser Methode sind unzureichende Darstellung der Dynamik von Mimik, sowie trotz einfacher nichtinvasiver Anwendungen der sehr hohe Zeitaufwand von speziell geschultem Personal.

Einen Vorteil von „objektiven“ gegenüber „subjektiven“ Messmethoden in der klinischen Forschung stellt die präzise Diagnostik gezielter Muskelbewegung dar. Bei der rein objektiven Diagnostik ist der Allgemeinzustand des Untersuchungsobjekts nicht bestimmbar. Aus diesem Grund werden in der klinischen Affektforschung beide Methoden zusammen verwendet.

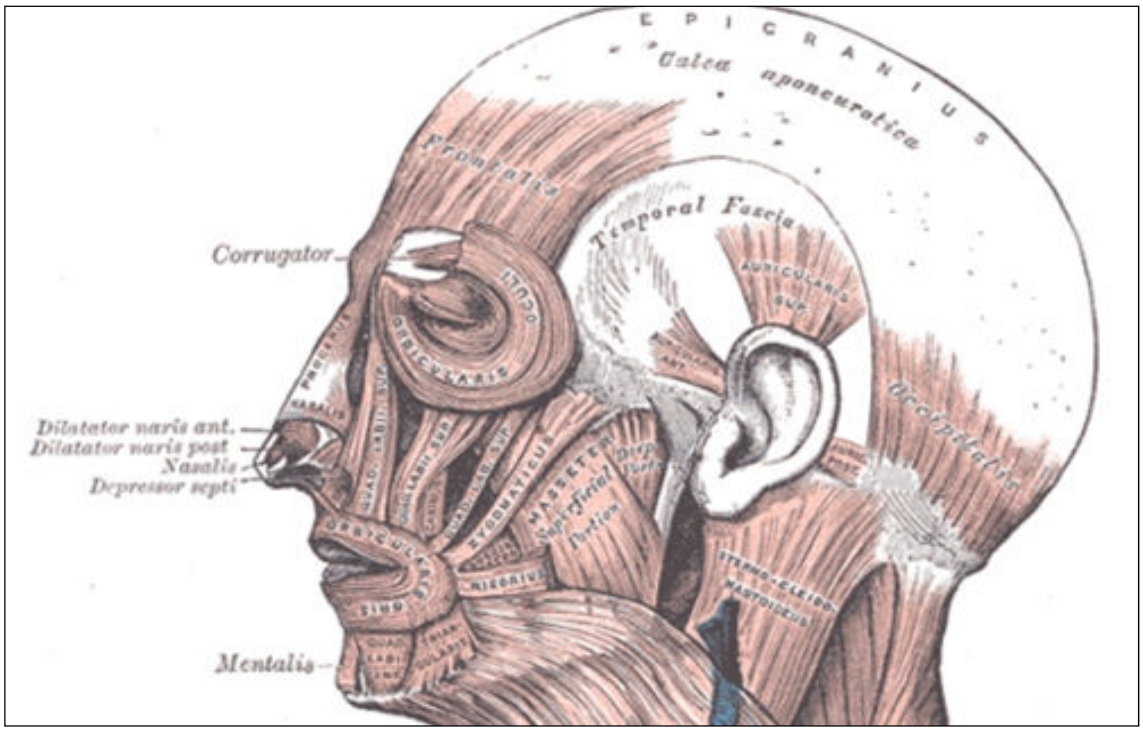


Abbildung 2: Anatomische Darstellung der Gesichtsmuskulatur (*Gray's Anatomy of the Human Body* 1918)

1.5 Empirische Befunde zu den Affektstörungen schizophren Erkrankter

1.5.1 Übersichtsarbeiten

Dass die Patienten mit Schizophrenie eine reduzierte mimische Aktivität aufweisen, ist in vielen Voruntersuchungen gezeigt worden *(Putnam et al., 2007, Gaebel, & Wölwer 2004, Gaebel, & Wölwer 1996, Gaebel, & Wölwer 1992, Schneider et al., 1990, Tremeau et al.,2006, Tremeau et al., 2005, Ellgring und Gaebel 1994, Wolf et al.,2006 Falkenberg 2008 et al, Schneider et al. 1990).* Außerdem ist nicht nur der Ausdruck von Emotionen beeinträchtigt, sondern auch die Fähigkeit diese zu erkennen, im Besonderen solche negative Emotionen wie Angst, Trauer und Ärger. Defizite sind sogar bei

der Imitation, „Nachmachung“ der Gestik und Mimik von anderen Personen erkennbar *(Park, Matthews & Gibson 2008).*

Putnam und Kring (2007) verglichen 26 schizophren Kranke ohne psychopharmakologische Medikation mit 20 gesunden Probanden. Erforscht wurde dabei die Fähigkeit verschiedene Emotionen auszudrücken. Auch diese Arbeitsgruppe konnte Defizite in der Affektexpression bei schizophren Erkrankten nachweisen, die mit dem Schweregrad der Ausprägung von negativen Symptomen korrelierte. Weitere Arbeitsgruppen *(Tremeau, 2006; Tremeau, 2005, Wölwer & Gaebel; 2004)* fanden nach der Untersuchung von Schizophrenen und Depressiven mit Hilfe des Facial Action Coding Systems (FACS) Defizite im emotionalen Ausdruck im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. 2006 veröffentlichte Tremeau eine Übersichtsarbeit über 25 Studien. Mit verschiedenen Methoden wurde die Affektexpression bei schizophren Erkrankten untersucht und mit gesunden Kontrollgruppen verglichen. In allen Studien war bei der Gruppe der schizophren Erkrankten nicht nur ein reduzierter emotionale Ausdruck, sondern auch die Beeinträchtigung des Erkennens und Erlebens von Emotionen festzustellen. Diese Defizite korrelierten mit neurokognitiven Defiziten und sozialem Verhalten.

1.5.2 Unterteilung in obere und untere Gesichtshälfte

Beobachtungen erwiesen, dass die Gesichtsexpressivität bei schizophren Kranken nicht gleichmäßig beeinträchtig ist. So ist ein Mangel an mimischer Aktivität besonders im Bereich des Obergesichts ausgeprägt *(Schneider et. al, 1990; Steimer et al, 1988; Krause et al. 1989; Ellgring & Gaebel 1994).* Dieses Phänomen kann man durch neurophysiologische Besonderheiten der Gesichtsinnervation interpretieren *(Rinn et al., 1984).* Aufgrund der Kaumuskulatur und der Beteiligung an der Sprachfunktion ist das Untergesicht überwiegend willentlich kontrollierbar, während das Obergesicht aufgrund eines engeren Zusammenhangs mit der Formatio Retikularis und den „Emotionszentren“ stärker unwillkürlich innerviert ist *(Gaebel & Wölwer 1996).*

Pitman et al., (1987) fanden mit Hilfe eines ethologischen Beurteilungssystems heraus, dass das Obergesicht und speziell Augenbrauenbewegungen bei paranoiden Patienten im Vergleich zu nicht Paranoiden weniger produktiv war.

Bei der Studien von Wolf et, al (2004, 2005, 2006) wurden drei Untergesichtsmuskeln untersucht: M. zygomatikus, M. orbicularis oculi, und M. levator labii. Eine schizophren erkrankte und eine gesunde Kontrollgruppe sollten während des Versuchs emotionsdarstellende Bilder anschauen. Es wurde die Korrelation zwischen klinischem Bild (Psychopathologie) und Affektexpression überprüft und festgestellt, dass die reduzierte Aktivität der lächelrelevanten Muskeln (M. zygomatikus, M. orbikularis) genannten Muskelgruppen bei Schizophrenen mit den Negativsymptomen und Depressivität korrelierte *(Wolf et al., 2006).* Eine gesteigerte Aktivität von M. levator labii superior (Eckel/Verachtung) korrelierte wie in vorläufigen Studien mit Positivsymptomatik.

1.5.3 Ursachen der Affektstörung

Die genauen Ursachen der reduzierten Fähigkeit, von schizophren Erkrankten Emotionen auszudrücken, sind bisher weitgehend ungeklärt. Man geht davon aus, dass nicht die Regelkreise im Gehirn, die für die rein motorischen Funktionen zuständig sind, im Wesentlichen gestört sind, sondern Hirnregionen, wie beispielsweise der Nucleus Accumbens, der für den Transfer emotional-limbischer Informationen in die motorischen Schaltkreise im Gehirn verantwortlich ist *(Juckel et al. 2005).* Erschwert wird die Erforschung der Ursachen dadurch, dass die Affektbeeinträchtigung nicht nur bei Schizophrenie vorkommt, sondern auch eine Folge von einem allgemeinen emotionalen Defizit, einem motorischem Defizit oder einer Kombination von beiden sein kann *(Dworkin et al. 1996; Kring et al. 1993).* Hinzu kommt, dass das reduzierte nonverbale Ausdrucksverhalten (z.B. verminderte mimische und gestische Aktivität, reduzierte Stimmmodulation, verminderter Blickkontakt) eine Überlappung mit phänomenologisch ähnlichen Syndromen wie Depressivität und von Neuroleptika verursachten Nebenwirkungen wie Akinesie und Parkinsonoid, sein kann. Vermutlich ist der Grund der phänomenologischen Ähnlichkeit ein gemeinsamer pathogenetischer Mechanismus, welcher seinerseits die Abgrenzungsschwierigkeiten in der klinischen Forschung verursacht *(Gaebel & Wölwer 1994).*

1.6 Pharmakotherapie der schizophrenen Erkrankungen

Heutzutage gibt es Möglichkeiten mit soziotherapeutischen, psychotherapeutischen und vielfältigen psychopharmakologischen Therapiemethoden schizophrene Erkrankungen zu behandeln. Psychotische Symptome wie Wahn und Halluzinationen, die zu den wichtigen hauptdiagnostischen Kriterien gehören, können mit antipsychotischen Medikamenten gut therapiert werden.

Die moderne Psychopharmakotherapie beginnt in den 1950-Jahren mit der Einführung des ersten „typischen" Neuroleptikums Chlorpromazin. Antipsychotika stellten einen Durchbruch in der Therapie der Schizophrenie, die Notwendigkeit von dauerhaft stationären Aufenthalten in psychiatrischen Kliniken nahm deutlich ab. Allerdings führten erste Medikamente zu schweren Nebenwirkungen wie extrapyramidalmotorischen Störungen (EPMS), Hyperprolaktinämie und anderen unerwünschten Wirkungen. Die Nebenwirkungen traten bereits in Dosisbereichen auf, die für die Behandlung psychotischer Symptomen minimal erforderlich waren.

Der nächste wichtige Schritt für die Therapie von Schizophrenie war die Entdeckung des Clozapins in den 70er Jahren. Diese Substanz wies antipsychotische Eigenschaften mit geringerer Auswirkung auf das extrapyramidale System auf. Aufgrund dieser Eigenschaften wurde Clozapin als „atypisch" bezeichnet. Seit den 1980er-Jahren wurden weitere so genannte atypische Antipsychotika entwickelt, die im Vergleich zu den herkömmlichen Neuroleptika nicht deren „typische" Nebenwirkungen aufwiesen.

1.6.1 Atypische Neuroleptika vs. typische Neuroleptika

Pharmakotherapie der schizophrenen Erkrankung ist im klinischen Alltag mit vielen Aspekten wie Effektivität, Compliance, gute Verträglichkeit und Kosten verbunden. Um die Vor- und Nachteile einzelner Substanzen zu erfassen, werden oft unterschiedliche antipsychotische Medikamente verschiedener Generationen miteinander verglichen.

Die großen Vorteile der Antipsychotika neuerer Generationen bestehen darin, dass sie weniger EPMS Symptome aufweisen und verträglicher sind *(Davis et al., 2003)*. Daher ist die Behandlung der Erkrankung mit Antipsychotika neuerer Generation mit dem höheren sozialen Funktionsniveau assoziiert *(Rocca et al., 2009).*

Andererseits können Aufgrund der Heterogenität der Antipsychotika neuerer Generationen die Vorteile gegenüber „alten“ typischen Antipsychotika nicht verallgemeinert werden *(Tandon et al., 2008).*

Geddes und Kollegen (2000) haben 52 randomisierte Studien mit 12649 Patienten analysiert und gezeigt, dass es keine wesentlichen Unterschiede zwischen verschiedenen atypischen Antipsychotika im Bezug auf die klinische Effektivität gab. Die Vorteile von Atypika in Wirksamkeit und Verträglichkeit sind teilweise auch von der Dosis des Medikaments abhängig. Martin et al. (2006) haben eine Metaanalyse von 28 Studien veröffentlicht. Die Studien zeigten unterschiedliche Ergebnisse, die mit der Dosierung des Medikaments begründet waren. In Studien mit flexibler Dosierung war der Therapieabbruch bei typischen Neuroleptika deutlich geringer als bei atypischen Neuroleptika (einschließlich des Abbruchs wegen Nebenwirkungen). Es gab keine statistischen Unterschiede zwischen den typischen und atypischen Neuroleptika in den Dosisfixierten Studien.

Lewis und Kollegen verglichen bei Patienten mit therapieresistenter Schizophrenie die Wirksamkeit von Antipsychotika neuer Generationen mit Clozapin. Trotz mehr EPS-Nebenwirkungen zeigte Clozapin in der PANSS-Skala Vorteile gegenüber anderen Atypika. Jedoch hat sich die Lebensqualität der Patienten in der Folge-Untersuchung nach einem Jahr nicht gebessert *(Lewis et al., 2006).*

Eine andere Studie (CUtLASS I) belegte, dass die atypischen Antipsychotika hinsichtlich der Lebensqualität den typischen nicht generell überlegen sind. Atypika zeigten zwar eine Verbesserung der klinischen Symptomatik (an verschiedenen Skalen) aber diese Besserung entsprach nicht den vorausgesagten Erwartungen *(Jones et al., 2006).*

Atypische Antipsychotika bilden eine heterogene Gruppe von Medikamenten mit unterschiedlicher Effektivität und Verträglichkeit und es gibt eine große individuelle Variabilität bezüglich der Therapieansprechbarkeit *(Fleischhacker et al., 2006).*

1.6.2 Haloperidol

Als eine Standardvergleichsmedikation in klinischen Studien mit atypischen Antipsychotika wird oft das klassische Antipsychotikum Haloperidol verwendet. Haloperidol (Haldol®), das 1959 entdeckt wurde, ist ein so genanntes hochpotentes

Neuroleptikum, welches hohe Affinität zu Dopamin(D2)–Rezeptoren aufweist. Durch eine Blockade von Dopaminrezeptoren wirkt eine niedrige bis mittlere Dosis von diesem Medikament schnell und effektiv auf die psychotischen Symptome. Als Langzeitfolgen kann Haloperidol neben der Besserung der positiven Symptome und agitierten Zuständen, störende Bewegungsanomalien hervorrufen, die als extrapyramidale Nebenwirkungen (EPS) bekannt sind. Dazu gehören Parkinsoniod, Dystonie, Akatisie, malignes neuroleptisches Syndrom und Spätdyskinesien. Außerdem beobachtet man zahlreiche autonome, neuroendokrine, kardiale, opthalmologische und hämatologische Nebenwirkungen, z.B. Herzrhythmusstörungen, Leukopenie, Hypotonie, Glaukom, Veränderungen der Glukosetoleranz oder Harnverhalt. Psychomotorische Nebenwirkungen von Haloperidol (wie Parkinsonoid) sind schwierig von den eigentlichen negativen Symptomen zu unterscheiden. Sie können das Bild einer Affektverflachung vortäuschen, wenn die Patienten einen hypomimischen Eindruck hinterlassen. Aus diesen Gründen wird Haloperidol meistens nur in der akuten Psychiatrie effektiv eingesetzt, wo die schnelle Bekämpfung von psychotischen Symptomen notwendig ist. Obwohl sich in Prüfstudien für die neuen Substanzen sowohl unter den Atypika als auch unter Haloperidol die allgemeine Negativsymptomatik im Vergleich zu Plazebos eindeutig verbesserte (aus Berger 2004), ist ein positiver Einfluss von Haloperidol auf die Negativsymptome und konkret auf Affektexpression in anderen Studien nicht bewiesen worden *(Wolf, Mass, Kiefer, Wiedemann & Naber, 2004, Wolf et al., 2005)*

1.6.3 Aripiprazol

Aripiprazol (Abilify®) ist eines der neuesten atypischen Antipsychotikum, das über einen besonderen Wirkmechanismus verfügt. Seit Juni 2004 ist es zur Behandlung der Schizophrenie in der EU zugelassen. Aripiprazol weist eine partiellagonistische Wirkung sowohl auf die D2-Rezeptoren (im Unterschied zu derzeit verfügbaren typischen und atypischen Antipsychotika die D2–Rezeptor Antagonisten sind) als auch auf die serotonerge 5-HT1A-Rezeptoren, und blockiert (Antagonist) serotonerge 5-HT2A- und 5HT2C-Rezeptoren. Der partielle Agonismus der Dopaminrezeptoren beinhaltet die bei schizophrenen Erkrankungen bestehende Dysbalance zwischen hoher Dopaminfreisetzung und Dopaminmangel zu normalisieren. In limbischen Regionen wirkt Aripiprazol antagonistisch und führt so zu einer Besserung psychotischer Positiv-Symptome. Dagegen wird die Dopaminaktivität in striatalen Regionen und der

tuberoinfundibulären Bahn vergleichsweise wenig beeinflusst, so dass EPS nicht häufiger auftritt als bei Placebogabe *(Stock et al., 2002)*, und etwa halb so häufig wie unter Haloperidol *(aus: Abilify Produkt- Monographie. Maier. 2004)*. Auch die anderen Nebenwirkungen wie Spätdyskinesien treten seltener auf als bei typischen Neuroleptikatherapie mit Haloperidol *(Miller et al., 2007)*.

Es sind folgende Nebenwirkungen bei der Aripiprazoltherapie bekannt: Extrapiramodalmotorische Störungen, Akathisie, Tremor, Schwindel, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, verschwommenes Sehen, Dyspepsie, Erbrechen, Übelkeit, Verstopfung, Speichelüberproduktion, Ruhelosigkeit, Schlaflosigkeit, Ängstlichkeit (Rote Liste 2009).

Aufgrund seines antipsychotischen Wirkmechanismus wird Aripiprazol effektiv in der Therapie von schizophrenen und schizoaffektiven Störungen eingesetzt. Aripiprazol in einer therapeutischen Dosis von 10-20 mg pro Tag weist weniger Nebenwirkungen auf als andere antipsychotische Substanzen und soll zudem zu einer Besserung der kognitiven Funktionen *(Stip & Tourjman, 2010)* und Linderung von negativen Symptomen führen *(Kim et al., 2009, Oliveria et al., 2009, McEvoy et al., 2007, Kane et al., 2002, Potkin et al., 2003, Giovan & Cassano 2007).* Der positive Einfluss von Aripiprazol auf die Negativsymptomatik wird vermutlich auf die partiellagonistische Aktivität an 5-HT-A1 Rezeptoren zurückzuführen sein.

Die oben genannten Studien haben alle die Besserung von negativen Symptomen mit Hilfe globaler Beurteilungsskalen nachgewiesen. Bis jetzt gab es keine Untersuchungen, die die Wirksamkeit von Aripiprazol auf die negativen Symptome und Affektexpression mit einem systematischen Verfahren erforscht haben.

1.7 Empirische Befunde zu Effekten von Antipsychotika auf die Affektexpression schizophren Erkrankter

Die Wirksamkeit der Neuroleptika gegen die negativen Symptome der Schizophrenie und konkret gegen Affektstörungen ist weitgehend ungeklärt. Es gab lange Zeit unklare Ansichten, ob Antipsychotika überhaupt auf die Negativsymptome wirken.

Schwierigkeiten in klinischer Forschung entstehen durch die Komplexität der Symptomatik schizophrener Erkrankung und die Unzulänglichkeit des methodischen Zugangs einzelne negative Symptome zu isolieren.

Erst nach Metaanalysen mehrerer Studien zeigten einige (aber nicht alle) atypischen Antipsychotika die Überlegenheit gegenüber konventionellen Antipsychotika und eindeutige Besserung in Vergleich zu Plazebo *(Berger 2004)*.

Die Arbeitsgruppe von Schneider (1992) untersuchte mittels computergestützter Analyse von Licht reflektierenden Punkten und FACS den Einfluss von Neuroleptika auf die Affektexpression. Die Ergebnisse zeigten, dass sich unter einer Therapie mit typischen Neuroleptika die Mimik von vorher nicht medizierten schizophrenen Patienten weiter verschlechtert.

Laut Murphy et al., (2006) scheint der Behandlungseffekt der typischen Antipsychotika auf die primären negativen Symptome mit der Dosis des Präparates (Aripiprazol, Olanzapin, Risperidon) zu korrelieren. Die Arbeitsgruppe von Berenbaum und Oltmans (1992) hat keine Zusammenhänge zwischen emotionalem Ausdruck und neuroleptischer Medikation gefunden. Zu gleichen Ergebnissen kam die Arbeitsgruppe von Tremeau (2005) im Rahmen einer Studie, welche die Affektexpression an schizophren und depressiv Erkrankten untersuchte. 15 schizophren Kranke wurden mit typischen und atypischen Neuroleptika behandelt. Die Patienten wurden am Anfang und am Ende der Studien mit FACS-Methode untersucht. Es ergaben sich keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Gur et al., (2006) hat zum einen nachgewiesen, dass bei Patienten, die eine ausgeprägte Affektverflachung zeigten, eine ungünstige Prognose und eine niedrige Lebensqualität haben. Zum anderen konnten keine Medikamenteneinflüsse (weder typischer noch atypischer NL) auf die Symptomatik, die mittels klinischer Messmethoden wie SANS erfasst wurden, festgestellt werden.

Die Arbeitsgruppe von Wolf K. (2005, 2004) hat den Einfluss von atypischen NL Olanzapin auf den Emotionsausdruck mittels einer EMG-Methode untersucht. Patienten, die mindestens einen Monat ohne Psychopharmakabehandlung vor Studieneinschluss waren, wurde Olanzapin oder Risperidon verabreicht. Sie wurden bei Einschluss und nach zwei Wochen mit dem fazial-EMG getestet. Dabei wurden Elektroden an den Muskeln M. frontalis, M. corrugator, M. orbicularis, M. levator, M. zygomatikus angelengt. Es konnte weder ein positiver noch ein negativer Einfluss der atypischen NL auf die Affektstörung festgestellt werden. Es gab keine Korrelation zwischen den EMG Daten und Fremdbeurteilungsskalen.

Die Analyse von unwillkürlicher, emotional induzierter Motorik *(Juckel et al., 2005)* im Gesicht bei schizophren Erkrankten mittels Ultraschallmarker (kinematische Analyse) hat gezeigt, dass die Patienten, die unter typischen Neuroleptika standen und aufgrund von EPMS Biperiden verabreicht bekamen, deutlich langsamere Geschwindigkeitsmaße in der Bewegung ihrer Gesichtsmuskeln aufwiesen, als die andere Gruppen (Pat. mit atypischer NL und gesunder KG). Die Patienten unter atypischen Neuroleptika wiesen ähnliche Geschwindigkeitsmaße wie die Gesunden auf.

Gaebel & Wölwer (2004) fanden Medikamenteneffekte nur in der akuten Krankheitsphase bei schizophren Kranken. Die Patientengruppe, die mit Haloperidol behandelt wurde, zeigte eine größere Reduktion des Affektausdruckes, als die Patienten, die mit Perazin behandelt wurden. Es konnten keine Unterschiede zwischen nicht- und vormedizierten Patienten mit FACS bei Einschlussuntersuchung festgestellt werden. Ein signifikant positiver Effekt der Medikation wurde nicht gefunden. Ebenso wurde keine signifikante Korrelation zwischen FACS- und psychopathologischen (SANS Affektverflachung) Untersuchungsmethoden gefunden.

Mehrere Übersichtsstudien besagen, dass Aripiprazol als neueres, atypisches NL einen generell positiven Einfluss auf die Negativsymptomatik aufweist; dabei waren die meisten Daten mit Fremdbeurteilungsskalen (wie PANSS Skala) erhoben worden *(Giovan B. Cassano 2007; Kane 2002; Liebermann et. Al 2002).* Allerdings ist die empirische Befundlage inkonsistent, da aktuelle Übersichtsarbeiten die Behandlungsmöglichkeiten negativer Symptome mit atypischen NL nicht eindeutig belegen konnten. So haben Leucht et al., in ihrer Metaanalyse die Wirkung verschiedener atypischer NL mit typischen NL anhand 150 doppelblinden Studien verglichen. Eine Überlegenheit atypischer NL bezüglich negativer Symptomatik konnte dabei für die Substanzen Amisulprid,

Clozapin, Olanzapin und Risperidon, aber nicht für Aripiprazol nachgewiesen werden *(Leucht et al., 2009)*.

An den oben genannten Beispielen ist zu erkennen, dass es wenige einheitliche Forschungsdaten über den Medikamenteneinfluss auf die Negativsymptomatik und konkret auf die Affektexpression gibt. Studien, die die Wirkung neuroleptischer Medikation mittels systematischer Beobachtung untersuchten, konnten bisher keine signifikanten Effekte isoliert auf die mimische Aktivität nachweisen.

1.8 Fragestellung

Die Einflüsse von antipsychotischer Medikation auf die Therapie von Negativsymptomatik sind bisher uneinheitlich. Vor allem wurde wenig die Wirksamkeit auf einzelne Symptome z.B. auf die Affektverflachung untersucht. Die meisten Studien liefern lediglich Daten, die mit globalen Beurteilungsskalen gemessen wurden.

Das Ziel dieser Arbeit stellt die Untersuchung von Veränderungen in der emotionsrelevanten Mimik unter antipsychotischer Therapie (sowohl mit typischen als auch atypischen Medikamenten) mittels eines objektivierten Beurteilungssystems (FACS) dar. Dabei wurde Aripiprazol ein Antipsychotikum neuerer Generation mit dem typischen Antipsychotikum Haloperidol verglichen. Als „Emotionsauslöser“ wurde eine natürliche zwischenmenschliche Kommunikation in Form von eines experimentelles Interviews verwendet.

Es sollten folgende Fragestellungen bearbeitet werden:

- Gibt es eine stärkere Wirksamkeit auf die mimische Affektexpression bei dem Einsatz eines atypischen Antipsychotikums dritter Generation (Aripiprazol) im Vergleich zu dem Antipsychotikum erster Generation (Haloperidol)?

- Korreliert die Stärke der Veränderung in der objektiv erfassten mimischen Reaktion mit der Ausprägung negativer Symptome in den klinischen Beurteilungsskalen?

2 Material und Methoden

2.1 Versuchsplan

In einem randomisierten Kontrollgruppenplan mit Messwiederholungsdesign (prä- und post- Messung) wurden zwei antipsychotische Behandlungsbedingungen Aripiprazol-Behandlung vs. Haloperidol-Behandlung über einen Zeitraum von sechs Wochen auf die Affektexpression schizophren Erkrankter miteinander verglichen (Abb. 3). Untersucht wurden Patienten, die aktuell eine Negativsymptomatik aufwiesen. Zur Verhaltensnormierung wurde eine unbehandelte, ebenfalls gematchte Gruppe gesunder Kontrollpersonen in die Untersuchung einbezogen. Der experimentellen Untersuchung lag somit ein 2×2- faktorielles Design (Gruppe × Zeit) mit Messwiederholung zugrunde.

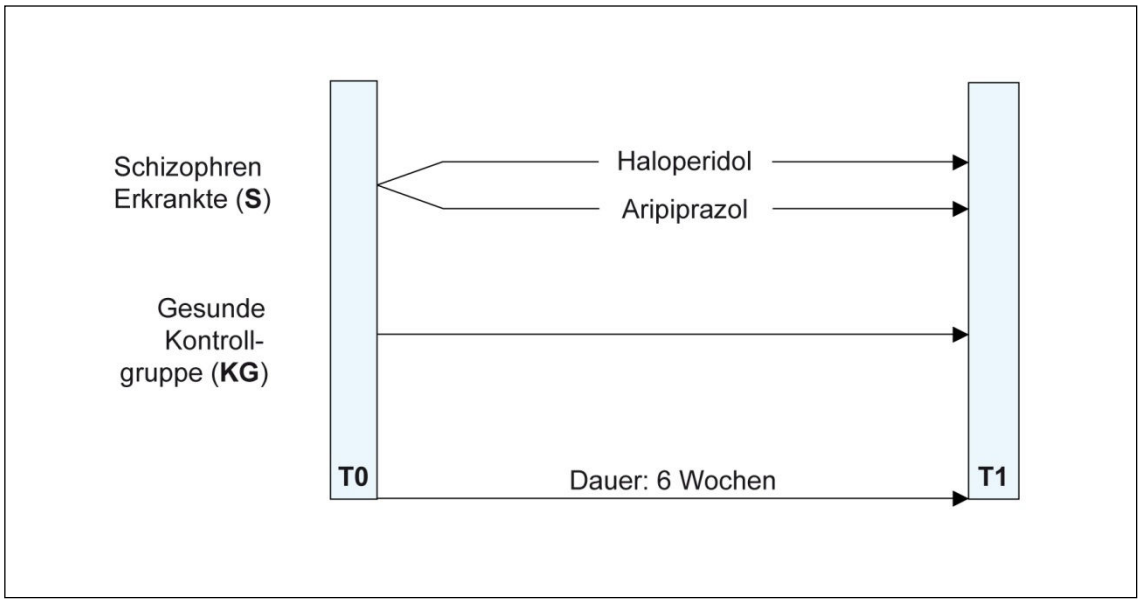


Abbildung 3: Versuchsplan mit Gruppenaufteilung

2.2 Operationalisierung der unabhängigen Variablen

Die Effekte von Aripiprazol im Vergleich zu Haloperidol wurden in dieser Studie gezielt an schizophren erkrankten Patienten untersucht (ICD-10, F20.0). Einbezogen wurden Patienten, die für die Behandlung in die Klinik aufgenommen wurden (Tab. 2). Screening und Aufnahme der Probanden wurde in zwei Studienzentren (Studienzentrum

Düsseldorf (LVR- Klinikum Düsseldorf, Kliniken der Heinrich-Heine- Universität Düsseldorf) und Studienzentrum Chile (Universität Andreas Bello, Santiago de Chile) unabhängig voneinander vorgenommen. Im Studienzentrum Düsseldorf erfolgte die Rekrutierung der Probanden aus der Gesamtheit stationär aufgenommener Patienten. In Chile wurde die Rekrutierung zusätzlich aus dem ambulanten Bereich in Zusammenarbeit mit niedergelassenen Ärzten durchgeführt.

Patienten sollten unter der Berücksichtigung folgender Kriterien ausgewählt werden:

- Ein- und Ausschlusskriterien
- In der Experimentalgruppe sollten schizophrene Patienten aufgenommen werden, für die sich die Notwendigkeit zu einer medikamentösen Umstellung ergeben hatte. Die psychiatrische Diagnose der „Schizophrenie“ sollte bei jedem Patienten mit dem Strukturierten Klinischen Interview *(SKID; Wittchen, Zaudig & Fydrich, 1997)* für Störungen auf Achse I und II des DSM IV *(APA 1994)* gestellt worden sein
- Patienten durften nicht jünger als 21 Jahre, und nicht älter als 60 Jahre sein
- Aufgrund der Sprachgebundenheit der Untersuchungsverfahren sollten Probanden im Zentrum Düsseldorf die deutsche Sprache, und im Zentrum Santiago die spanische Sprache sprechen
- In die Vorgeschichte der Patienten sollte mindestens eine schizophrene Episode eruierbar sein

Die Kontrollpersonen durften nach eigenen Angaben keine derzeitigen oder früheren psychotischen Störungen aufweisen und keine Verwandten ersten Grades mit einer psychotischen Erkrankung haben. Die Rekrutierung von gesunden Probanden erfolgte durch eine Zeitungsanzeige.

Um den Effekt von soziodemographischen Variablen wie Alter und Geschlecht zu eliminieren, war die gesunde Kontrollstichprobe in beiden Zentren auf diese Variablen hin parallelisiert.

Tabelle 2: Einschlusskriterien für die schizophrene Untersuchungsstichprobe

Einschlusskriterien	
Alter	21-60 Jahre
Diagnose	Schizophrenie ICD10, F20.0
Muttersprache	Deutsch (Zentrum Düsseldorf) / Spanisch (Zentrum Santiago)
Formale Bedingungen	Schriftliche Einverständniserklärung
Krankheitsanamnese	Mindestens eine schizophrene Episode Rückfall/ Verschlechterung in den PANSS-Werten (P über 5) Und daraus resultierende Notwendigkeit zur Medikationsumstellung

Als Ausschlusskriterien gelten eine bekannte Unverträglichkeit oder Unwirksamkeit von Haloperidol, Aripiprazol oder beiden Substanzen, Oligophrenie, eine hirnorganische Beeinträchtigung nach klinischer Einschätzung des behandelnden Arztes, eine körperliche Erkrankung, die die Teilnahme an der ambulanten Behandlung gefährden, Schwangerschaft und Stillzeit, sowie Einweisung nach PsychKG (Tab. 3).

Tabelle 3: Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien	
Medikation betreffend	Bekannte Unverträglichkeit oder Unwirksamkeit von Haloperidol, Aripiprazol oder beiden Substanzen
Intelligenzniveau	Oligophrenie
Physische Gegebenheiten	- Hirnorganische Beeinträchtigung - Körperliche Erkrankungen, die die Teilnahme an der ambulanten Behandlung gefährden
Besondere Umstände/ Zustände	Schwangerschaft und Stillzeit
Einweisungsmodus	Einweisung nach PsychKG

Das Vorliegen einer gesetzlichen Betreuung stellte keinen Ausschlussgrund dar.

Den Probanden aus der experimentellen Gruppe wurde entweder der Wirkstoff Aripiprazol (Abilify®) in einer Dosierung von 5-30mg oder als Vergleichspräparat Haloperidol (Haldol®) in einer Dosierung von 1-10mg täglich über einen Zeitraum von 6 Wochen randomisiert zugeteilt. Die Dosierung konnte hierbei den klinischen Erfordernissen angepasst werden.

Als Bedarfsmedikation durfte bei Auftreten von Nebenwirkungen nach Ermessen des behandelnden Arztes aus folgenden Vorgaben ausgewählt werden:

- Tavor® (Lorazepam) bei Unruhe und Agitiertheit
- Diazepam® (Diazepam) bei Unruhe und Agitiertheit
- Xymovan® (Zopiclon) bei Schlafstörung
- Akineton retard ® (Biperiden) bei EPMS Symptomatik

Die verabreichte Medikation wurde dokumentiert.

Als Kontrollgruppe wurden gesunde Probanden untersucht, die keine psychischen Erkrankungen aufwiesen und keine psychopharmakologischen Medikamente erhielten.

Unterschiedliche Studienzentren (Düsseldorf und Chile) wurden für die primären Analysen nicht als Faktor im Versuchsplan berücksichtigt.

Die erste Messung (T0) des klinischen Zustands und des sozialen Interaktionsverhaltens erfolgte bei Einschluss der Patienten in die Studie und zu Beginn der medikamentösen Behandlung (spätestens zwei Tage nach Beginn). Im Verlauf der Behandlung erfolgten die klinisch üblichen regelmäßigen Verlaufskontrollen. Sechs Wochen nach Studieneinschluss wurden die Messungen wiederholt (T1).

Wegen vorliegenden empirischen Befunden und klinischer Erfahrung sind deutliche Effekte in der Veränderung der Negativsymptomatik durch Antipsychotika erst nach 5-6 Wochen zu erwarten. Aus diesem Grund sollte der Abstand zwischen zwei Messzeitpunkten nicht weniger als 6 Wochen betragen. Auf einen größeren Abstand zwischen der Eingangs- und der Abschlussmessung wurde aus Gründen der Durchführungsökonomie (einige Patienten verließen die Klinik bereits nach sechs Wochen) verzichtet.

2.3 Operationalisierung der abhängigen Variablen

2.3.1 Zielvariablen der Affektexpression

Die Veränderung des mimischen Ausdruckes wurde mittels eines Interviews und Rollenspiel-Tests erhoben. Anhand von Videoaufzeichnungen, die beim Interview und Rollenspiel aufgenommen wurden, sollte die mimische Aktivität operationalisiert werden. Dafür wurde Facial Action Coding Systems *(FACS, Ekman & Friesen, 1978)* verwendet.

Bei der Kodierung wurde ausschließlich auf diejenigen Action Unit fokussiert, die nach empirischen Befunden zwischen Schizophrenen und gesunden Kontrollprobanden deutlich diskriminieren *(Gaebel & Wölwer, 1996, 2004)*. Am deutlichsten erwiesen sich die Unterschiede in den vier Muskelgruppen der Mimik zwischen den schizophren Kranken und Depressiven verglichen mit der gesunden Kontrollgruppe (Abb. 4).

Als Hauptvariablen wurden aus der oberen Gesichtshälfte AU1 (hochheben der medialen Seite der Augenbrauen) und AU2 (hochheben der lateralen Seite der Augenbrauen) definiert. Während der Dekodierung gab es keinen einzigen Fall wo AU1 ohne AU2 aufgetreten ist. Diese beiden Action Units bilden einen gekoppelten Komplex, in der Arbeit als AU1/AU2 deklariert. Als eine weitere Hauptvariable wurde AU12 (Lächeln) gewählt, ein „Repräsentant“ der unteren Gesichtshälfte. AU12 tritt sowohl alleine, als auch im Rahmen des „Lachens“ zusammen mit AU6 auf. Beide AUs bilden einen weiteren gekoppelten Komplex, deklariert als AU6 mit AU12 der für deskriptive Zwecke zusammen mit AU4 (zusammenziehen der Augenbrauen) analysiert wurde (Tab. 4).

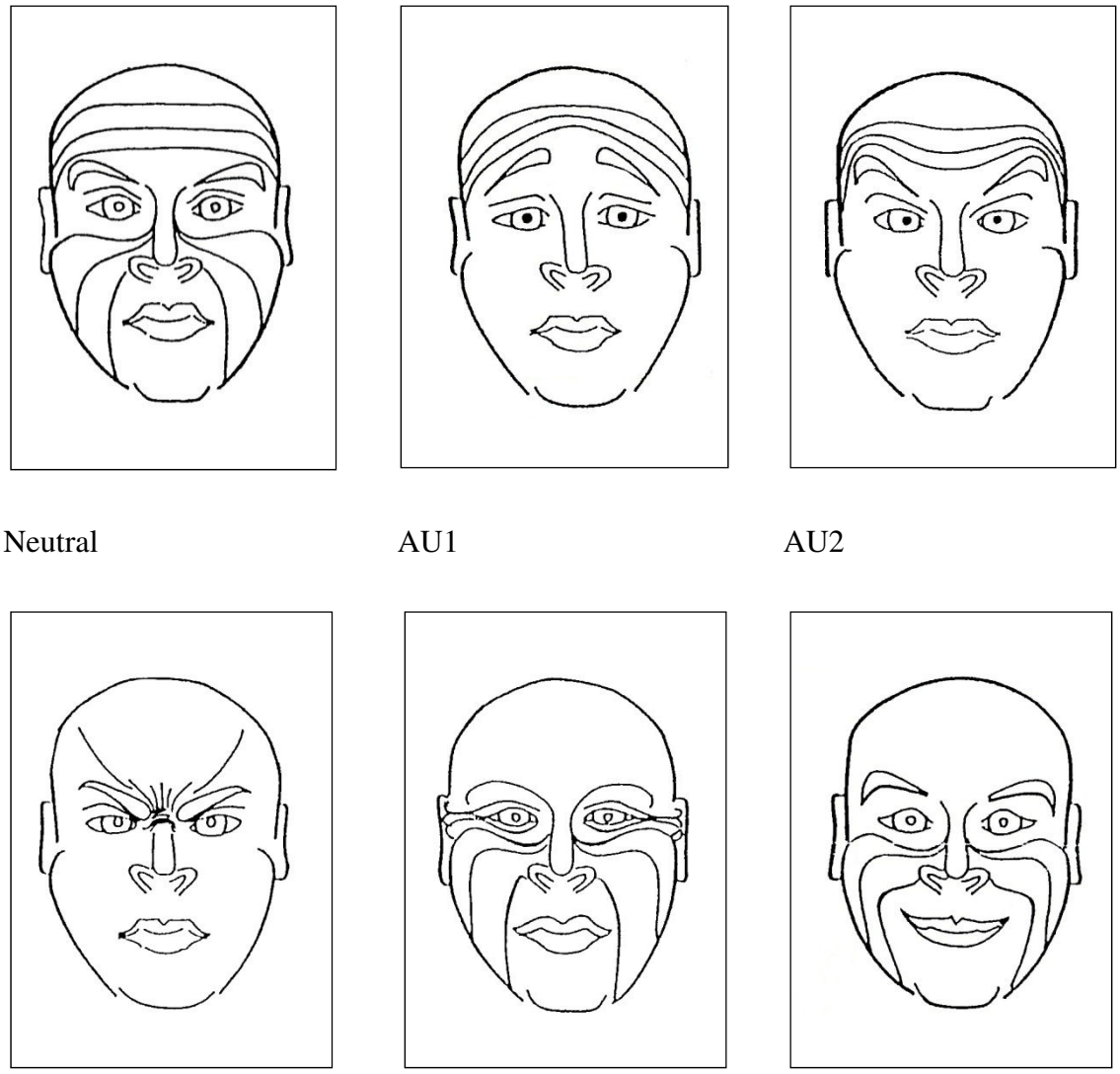


Abbildung 4: Muskelpartie kodiert mit „Action Unit“ *(Ekman & Friesen, 1978)*

In der Untersuchung wurden AUs ohne qualitative Differenzierung (im Handbuch sind fünf verschiedene Grade der mimischen Ausprägung der Wahrnehmungsgrenze- Stärke A bis Stärke E- im physiologischen Höchstmaß beschrieben) notiert und ausgewertet. Die rein quantitative Anzahl von AUs (Zielvariablen) wurde in Kauf genommen.

Tabelle 4: Zielvariablen

Zielvariablen
1. Anheben der inneren und äußeren Augenbrauen (Action Unit 1 / Action Unit 2)
2. Mundwinkel hochziehen - Lächeln (Action Unit 12)
3. Augenbrauen herunter- und zusammenziehen (Action Unit 4)
4. Mundwinkel hochziehen und Wangen anheben - Lachen (Action Unit 12 mit Action Unit 6)

Im Interview wurde versucht durch Beschreibung von verschiedenen Emotionen entsprechende Mimik bei Probanden auszulösen. Alle auf den Bändern aufgenommenen Interviews und Rollenspiele sind später vom Untersucher analysiert worden, so dass einzelne Action Units (Tab. 4), registriert und notiert wurden.

2.3.2 Situativer Kontext

2.3.2.1 Soziale Interaktionssituation: experimentelles Interview

Für die Erfassung der mimischen Expressivität wurde in beiden Studienzentren ein strukturiertes Interview in einem speziellen Videolabor durchgeführt. Der Aufnahmeraum war mit zwei Videokameras ausgestattet (Abb. 5). Von den beiden zur Aufzeichnung verwendeten Kameras fokussierte Kamera 1 die Probanden zur detaillierten Erfassung ihrer Mimik. Kamera 2 filmte die gesamte Szene, die sowohl die Körperhaltung als auch die gestikulative Aktivität des Patienten aufzeichnete und der Untersucher/Untersucherin (in unserem Fall Rollenspieler) beobachten konnte.

Das Interview begann mit einer üblichen Begrüßung an. Um die verschiedenen negativen und positiven Emotionen wie Freude, Trauer, Ärger und Wut zu evozieren, wurde das Interview vom Studienmitarbeiter nach einem bestimmten Schema geleitet (s. Anhang 7.3.1). Der Testleiter schlug vor, am Anfang des Interviews für die Situationsentspannung vor laufender Kamera über etwas Positives nachzudenken und auch ein positives Erlebnis aus dem eigenen Leben zu erzählen. Danach wurden die Probanden gebeten, sich an ein Ereignis zu erinnern, das sie als sehr unangenehm empfunden hatten. Nachdem der Teilnehmer beide Ereignisse beschrieben hatten, endete das Interview. Im Studienzentrum Düsseldorf wurden die Teilnehmer am Schluss des Interviews für das weitere Rollenspiel vorbereitet.

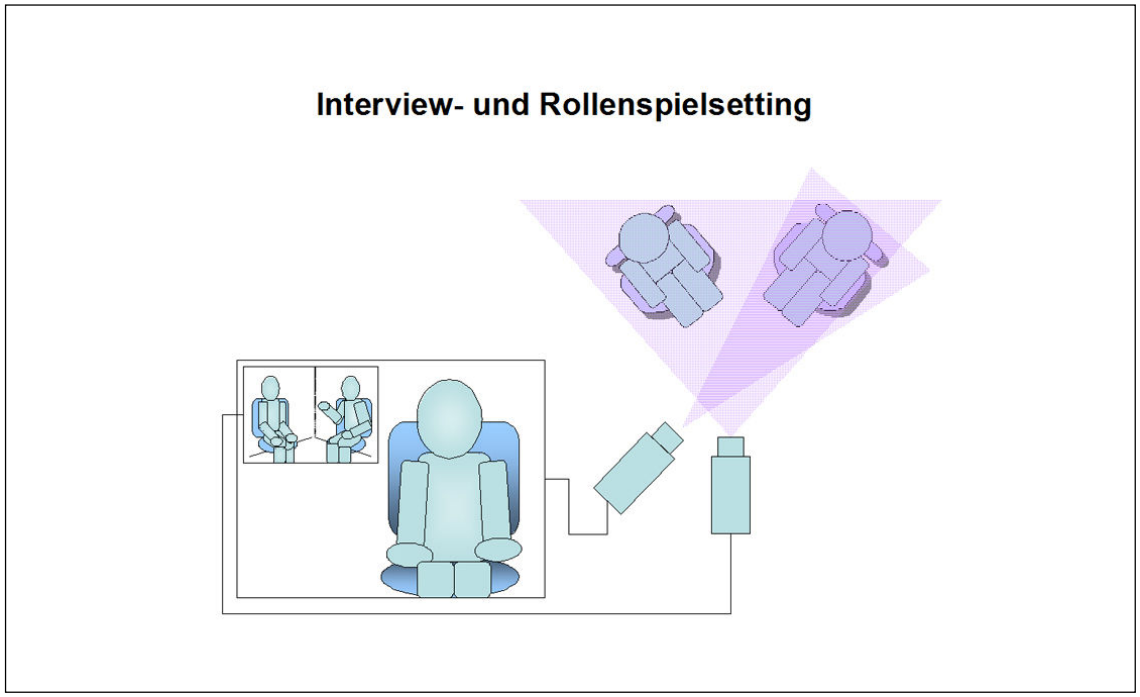


Abbildung 5: Interview- und Rollenspielsetting

2.3.2.2 Soziale Interaktionssituation: Rollenspiel

Das Rollenspielverfahren nach Penn, Mueser, Doonan und Nishith (1995) ist ein strukturiertes Interviewverfahren zur Erfassung der sozialen Kompetenz, welches bei den Messpunkten T0-T1 durchgeführt wurde und ca. 5 Minuten dauerte (s. Anhang 7.3.2).

Die Rollenspieler verfügten über definierte Themengebiete, über die sie mit dem Patienten sprechen sollten. Diese Themen wurden vorher manualisiert und umfassten die allgemeine Arbeitssituation, Aspekte des Privatlebens, Gefühle der Untersucher über die Eingewöhnung im neuen Arbeitsumfeld und den sozialen Kontakt zu den neuen Mitarbeitern. Die Rollenspiel-Themen wurden so aufgebaut, dass man unterschiedliche affektiv gefärbte Erlebnisse und Situationen darstellen konnte. Die Rollenspieler versuchten gezielt das Gespräch auf diese Bereiche zu lenken.

Die Rollenspieler erzählten nach der Begrüßung (in allen Rollen einheitlich), dass sie erst vor kurzem ihre Arbeit/ihr Praktikum in der Klinik aufgenommen hatten und sich trotz Sympathien für die Kollegen manchmal noch unsicher fühlten. Die Rollen sollten

die Freude über die lange gesuchte Stelle oder das Praktikum vermitteln. Auch im privaten Bereich wiesen die Rollen gewisse Ähnlichkeiten in Form von familiären Streitigkeiten und Unzufriedenheit auf. Solche Schilderungen sollten dem Patienten die Möglichkeit geben, die Gefühle seines Gegenübers nachzuvollziehen und zu interpretieren. Im Falle von Gesprächspausen - wenn 10 Sekunden überschritten wurden - wurde das Rollenspiel durch standardisierte, themenbezogene Fragen weitergeführt. Für die authentische Gesprächssituation wurde sichergestellt, dass zu beiden Messzeitpunkten bei jedem Probanden verschiedene Rollen und Rollenspieler zum Einsatz kamen.

Ziel des Rollenspiel-Tests war es, die Probanden in eine möglichst realistische und natürliche soziale Interaktion zu versetzen. Dabei sollten Patienten verbal und nonverbal Kontakt aufbauen, das Gespräch in Gang halten und angemessen auf den Interaktionspartner reagieren. Für die aktive Beteiligung an dem Gespräch erhielten die Teilnehmer die Information, dass es sich um einen Gedächtnistest handele, bei dem von Interesse sei, wie gut ihre Erinnerung für alltägliche Gesprächsinhalte funktioniere.

Die Probanden wurden instruiert etwas über den Rollenspielpartner herauszufinden, um die im Anschluss gestellten Fragen richtig beantworten zu können. Nach der Instruktion und Klärung eventueller Fragen verließ der Testleiter den Aufnahmeraum. Nach einer Dauer von ca. fünf Minuten beendete der Testleiter das Rollenspiel. Darauf folgten Rückmeldungsfragen, um die empathischen Fähigkeiten der Patienten zu prüfen, und den zu Beginn des Rollenspiels vorgegebenen Zweck, einen Gedächtnistest für solche Situationen durchzuführen, aufrecht zu erhalten. Der Testleiter stellte dem Patienten im Sinne einer Gedächtnisprüfung einige Fragen zum Gesprächspartner, ob die Probanden den emotionalen Zustand des Interviewten nachvollziehen konnten.

2.4 Psychopathologische Untersuchung

Nach dem Studieneinschluss und vor dem Studienabschluss wurde bei den Patienten der psychopathologische Status überprüft. Dabei kamen mehrere standardisierte Beurteilungsverfahren zum Einsatz (Tab. 6). Diese Standardverfahren ermöglichen sowohl krankheitsbezogene Änderungen, als auch aufgetretene unerwünschte Nebenwirkungen von Medikamenten zu erheben. Da es sich um Standardverfahren handelt, wird auf eine detaillierte Beschreibung der meisten verwendeten Instrumente verzichtet.

Nach der Diagnosesicherung mit SKID *(SKID; Wittchen, Zaudig & Fydrich, 1997)*, wurden die anamnestischen Daten erfragt. Die Ausprägung der Positiv- und Negativsymptomatik wurde anhand der Positive und Negative Syndrome Scale (PANSS) *(Kay el. al., 1989)* erhoben. PANSS umfasst drei Skalen mit denen die negativen (N), positiven (P), und zusätzlich allgemeinen (G) Symptome wie z.B. Angst, Konzentrationsschwäche, Schuldgefühle und u. s. w. erfasst werden können. Die Affektverflachung als Teil der Affektexpression ist im Rahmen der PANSS-Negativskala als eine Subskala definiert. Laut dem PANSS Handbuch-Manual ist die Affektverflachung auf zunehmende Symptom-Schweregrade von eins bis sieben abgebildet:

Grad 1- bedeutet nicht Vorhandensein der Störung.

Grad 7- Extrem: Änderungen der Mimik und ersichtlich sprechende Gestik sind praktisch nicht vorhanden. Der Patient scheint beständig einen leeren oder „hölzernen“ Ausdruckt zu zeigen. Dazwischen liegen fünf Grade mit zunehmender Symptomatik.

Die Positiv- und Negativskalen beinhalten jeweils sieben Subskalen, woraus sich für jede Skala ein Maximalwert von 49 ergibt. Auf der Skala „Allgemeine Psychopathologie“ kann entsprechend 16 Items ein Höchstwert von 112 erreicht werden; der maximale Summenwert aller Teilskalen beträgt demnach 210.

Zusätzlich zur PANSS wurde für die Erhebung der negativen Symptome die Skala SANS *(Scale for the Assessment of Negative Symptoms, Andreasen N.C: 1989)* zum angewandt. SANS gibt die Möglichkeit, Affektstörung präzise zu erfassen. Die Subskala-affektive Verflachung oder Abstumpfung wird in weitere sieben Unterpunkten (Subskalen) unterteilt, die jeweils mit 5 Punkten (von 0 = nicht vorhanden bis zu 5 = schwer) bewertet werden können (Tab. 5).

Tabelle 5: Subskalen von SANS affektive Verflachung oder Abstumpfung

Subskalen von SANS affektive Verflachung oder Abstumpfung	
1. Starrer Gesichtsausdruck	Das Gesicht des Patienten erscheint hölzern, es ändert sich weniger als erwartet, wenn der Gesprächsinhalt wechselt
2. Verminderte Spontanbewegungen	Der Patient zeigt wenig oder gar keine Spontanbewegungen, er wechselt seine Sitzposition nicht, bewegt die Extremitäten nicht
3. Fehlen expressiver Gesten	Der Patient setzt weder Handbewegungen noch den Körper als Hilfe für den Ausdruck seiner Vorstellungen ein
4. Unzureichender Blickkontakt	Der Patient meidet den Blickkontakt oder "starrt" durch den Interviewer hindurch, sogar wenn er spricht
5. Fehlende affektive Reaktionen	Der Patient lächelt oder lacht nicht, wenn diese Reaktion zu erwarten ist
6. Mangel an Stimm-Modulation	Der Patient zeigt zur Betonung des Sprachinhalts keine normalen Modulationen, er spricht monoton
7. Globalbeurteilung der affektiven Verflachung	

Diese Beurteilung sollte sich auf die Schwere der Symptomatik beziehen, besonders auf die fehlenden affektiven Reaktionen, den Blickkontakt, den Gesichtsausdruck und die Stimm-Modulation.

Depressive Symptomatik wurde nach dem Calgary Depression Rating Scale for Schizophrenia (CDSS) *(Müller, 2005)* erfragt. Des Weiteren wurde das soziale und berufliche Funktionsniveau mittels der Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) (DSM-IV, Achse V) erhoben. Den aktuellen Schweregrad der Erkrankung erfasste die Clinical Global Impression Scale (CGI) *(Guy, 1995).* CGI gibt die Möglichkeit, sowohl die Besserung oder Verschlechterung der allgemeinen krankheitsspezifischen Symptome zu bewerten, als auch den Therapieeffekt zu dokumentieren.

Um die mit der medikamentösen Behandlung verbundenen Nebenwirkungen zu eruieren kamen mehrere Erfassungsskalen zum Einsatz.

Extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen wurden mit der Extrapyramidale Symptom-Skala (EPS) *(Simpson & Angus, 1970)* registriert. Die Skala umfasst neun Items mit möglichen Werten von null bis drei, entsprechend zunehmender Symptomausprägung, so dass sich ein Maximalwert von 27 ergeben konnte. Außerdem wurden EPMS Symptome speziell an der Augenbewegung mit Hilfe der Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) *(Guy, 1976)* erfasst. Unspezifische Nebenwirkungen wurden durch die UKU-Nebenwirkungsskala abgebildet. Für die Erfassung der allgemeinen Symptome und Nebenwirkungen aus der Sicht der Patienten wurde eine

Selbstbeurteilungsskala SCL-90-R verwendet *(Derogatis & Salviz, 1999).* Informationen über Lebensqualität und Funktionsniveaus des Patienten – bezogen auf den vergangenen Monat – wurde anhand des Lancashire Quality of Life Profile (LQLP) *(Oliver et al. 1996)* abgebildet. Zusätzlich wurde anhand der Anamnese eine Einschätzung des allgemeinen psychischen und sozialen Funktionsniveaus im zurückliegenden Monat mittels der Global Assessment Scale of Functioning (GAF) festgestellt.

Im Rahmen von neurokognitiven Funktionen wurde im Studienzentrum Düsseldorf der Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B) *(Lehrl, 2005)* erhoben. MWT-B lässt den altersstabilen, prämorbiden, verbalen Intelligenzquotienten erfassen. In Chile wurde ein Verfahren - Standard Progressive Matrices *(Raven, 1936)* verwendet. Die Erhebung der sozialen Kompetenz erfolgte mittels Selbstbeurteilungsinstrument Interpersonal Competence Questionnaire (ICQ).

In der vorausgegangenen Arbeit wurde in oben genannten Skalen bei psychopathologischen Untersuchungen oft von „subjektiv“ gesprochen, und systematische Beobachtung mit FACES als „objektiv“ bezeichnet. Dabei handelt es sich nicht um tatsächliche Subjektivität oder Objektivität der Untersucher/der Untersuchung, sondern um Vereinfachungen der Terminologie.

Tabelle 6: Die Messzeitpunkte und die zugeordneten Erhebungsinstrumente

Instrumente		**Schizophren Erkrankte**		**Gesunde Kontrollgruppe**	
		Zeitpunkt der Untersuchung			
		T0	**T1**	**T0**	**T1**
1. Diagnose	SKID	x			
2. Soziodemographie		x		x	
3. Anamnese		x		x	
4. Intelligenz	MWT-B	x		x	
	Raven Standard Progressive Matrices (*)	x			
5. Psychopathologie	PANSS	x	x		
	SANS	x	x		
	CDSS	x	x		
	SCL-90 R	x	x		
	SOFAS	x	x		
	GAF	x	x		
6. Nebenwirkungen	EPS	x	x		
	AIMS	x	x		
	UKU	x	x		
7. Affektexpression	FACS				
	Interviewverfahren	x	x	x	x
	Rollenspiel (**)	x	x	x	x
8. Soziale Kompetenz	Emotionsevozierendes Interview	x	x	x	x
	Rollenspiel (**)	x	x	x	x
	ICQ	x	x	x	x
9. Medikation		x	x		
10. Lebenssituation	LQLP	x	x		

(*) Wurde nur in Chile angewendet
(**) Wurde nur in Düsseldorf angewendet

2.5 Affektdekodierung

In einem zusätzlichen Verfahren wurde geprüft, ob sich die negativen Symptome und die Leistungen in dem sozialkognitiven Funktionsbereich Affektdekodierung in Abhängigkeit von der Medikation verändern. Die Fähigkeit zur Affektdekodierung als weitere Facette eines sozialen Kommunikationsprozesses wird mittels einer computergestützten Version des PFA (ein Test zur Wiedererkennung des mimischen Affektausdruckes *„Pictures of Facial Affect", Ekman & Friesen* 1976) erfasst. Der PFA-Test erfasst die visuelle Affektdekodierungsleistung mittels 24 Bildern emotionaler Gesichter, die am

PC präsentiert werden. Das Leistungsmaß reicht entsprechend von 0 bis 24 Punkten. Der Proband soll im „Multiple Choice“-Verfahren unter den sieben Antwortmöglichkeiten fröhlich, traurig, überrascht, ängstlich, ärgerlich, angeekelt und neutral diejenige wählen, die seiner Meinung nach am ehesten zu dem gezeigten Affekt des jeweils präsentierten Fotos passt.

Da es sich bei der Affektdekodierung um Wiedererkennung des mimischen Ausdruckes, und nicht die reduzierte Mimik bei den Patienten handelt, wurden die erhobenen Daten nicht in Ergebnissen dieser Arbeit berücksichtigt.

2.6 Versuchsdurchführung

Die Untersuchung wurde zwischen April 2006 und Juni 2007 in zwei Studienzentren durchgeführt: Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Heinrich Heine Universität Düsseldorf (LVR Klinikum Düsseldorf) und Santiago de Chile (Universität von Andreas Bello, Chile). Im Studienzentrum Düsseldorf lief die vorliegende Arbeit als Teilprojekt der Studie „Effekte von Aripiprazol und Haloperidol auf Indikation des sozialen Interaktionsverhaltens bei den schizophrenen Kranken“. Für die Studie liegt ein Ethikvotum der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf vor (s. Anhang).

Jeder Teilnehmer in beiden Studienzentren wurde ausführlich über den Ablauf und die Ziele der Studie aufgeklärt. Auch erfolgte eine in Kenntnissetzung über die anonyme Handhabung der Daten entsprechend der Datenschutzrichtlinien nach der Deklaration von Helsinki. Alle teilnehmenden Patienten wurden vom behandelten Arzt und Studienmitarbeiter über die Studie und den Ablauf der Untersuchungen aufgeklärt, waren einwilligungsfähig und unterzeichneten eine Einverständniserklärung. Falls Patienten einen gesetzlichen Betreuer hatten, wurden alle Betreuer von dem Studienmitarbeiter informiert und die entsprechende Einwilligung des Betreuers per Unterschrift eingeholt.

Vor Ihrem Einschluss in die Studie wurden alle Patienten nach Rekrutierung und Einwilligung mit diagnostischen Verfahren SKID-I (Strukturierter Klinisches Interview für DSM-IV) interviewt. Um die Diagnose Schizophrenie zu sichern, mussten Probanden ca. 1-2 Stunden nach dem Leitfaden des strukturierten Interviews befragt werden. Anschließend erfolgte eine randomisierte Zuordnung von Patienten in die Haloperidol oder

die Aripiprazol Gruppe. Jeder Patient erhielt ein Medikament während des Behandlungszeitraums von sechs Wochen.

In dem Studienzentrum Chile wurden die Probanden blind und randomisiert in die jeweilige Studienmedikation eingeteilt. Im Studienzentrum Düsseldorf konnten die Patienten nicht in allen Fällen randomisiert eingeteilt werden. Der Einschluss mancher Patienten erfolgte nach klinischen Erfordernissen. Eine monotherapeutische Behandlung konnte nicht in allen Fällen gewährleistet werden. Sofern im Behandlungsverlauf die klinische Notwendigkeit anderer Medikamente (die nicht in Studienprotokollen vorgesehen waren) auftrat, wurden diese zusätzlich zur Studienmedikation verabreicht (Tab. 9).

Die folgende T0-Untersuchung enthielt eine Psychopathologieerhebung mit klinischen Ratingskalen und einem Interview (Gesamtdauer ca. 1, 5 - 2 Stunden). In Abhängigkeit von der Belastbarkeit der Patienten wurden dafür ein oder zwei Untersuchungstermine (in den meisten Fällen an zwei kurz hintereinander folgenden Tagen) benötigt.

Nach psychopathologischer Untersuchung (PANSS; SANS, CDSS usw.), füllten die Patienten Selbstbeurteilungsfragebögen aus. Als nächster Schritt folgte ein Interviewverfahren für alle Probanden (sowohl für Patienten als auch für gesunde Kontrollprobanden). Das Interview fand (Dauer: drei Minuten) in einem speziellen Video-Aufnahmestudio statt. Im Studienzentrum Düsseldorf wurden die Aufnahmen mit einer Filmkamera auf Videobändern aufgenommen. Im Studienzentrum Chile wurde ein digitales Kamerasystem benutzt.

Die Aufnahmeverfahren im Studienzentrum Düsseldorf bestand im Unterschied zu Chile aus den zwei Teilen „Interview“ und „Rollenspiel“.

Jeder auf Video aufgezeichneter Proband wurde mit einer entsprechenden Kodierung aus der Patienten-ID und dem Messzeitpunkt versehen. Die Kodierung des ersten Messzeitpunktes (T0) erfolgte durch eine randomisierte Zuordnung eines Summenzeichens Σ, bzw. @-Zeichens. Die Untersuchung T1 erhielt dementsprechend das verbliebene Zeichen, welches nicht bei T0 verwendet wurde. Diese Prozedere stellte sicher, dass der Rater beim Auswerten der Videobänder blind gegenüber dem Messzeitpunkt war.

Mit einem ähnlichen Ablauf (der Unterschied bestand darin, dass die Patienten keine SKID, demographische Daten und MWT-B-Testung machen mussten) verlief nach

sechs Wochen Behandlung die Abschlussuntersuchung T1. Die Patienten wurden erneut psychopathologisch untersucht. Alle Probanden (S+KG) absolvierten Interviews (und im Studienzentrum Düsseldorf auch Rollenspiel) im Videoraum und beendeten die Teilnahme an der Studie.

Für die gesamte Datenerhebung standen fünf Rollenspieler/Interviewer und drei verschiedene Rollen zur Verfügung. Bei den Rollenspielern handelte es sich um drei Diplomandinnen und zwei wissenschaftlichen Mitarbeitern der LVR Klinikum Düsseldorf. Sie übernahmen die Rollen einer medizinisch-technischen Assistentin, einer Doktorandin im Fach Medizin und einer studentischen Praktikantin mit der Fachrichtung Sozialpädagogik. Alle Videoaufzeichnungen wurden gesammelt und vom Rater analysiert.

Um die Videobänder auswerten zu können, hatten die Rater vorher mit bereits ausgewerteten Interviewbändern den schizophren erkrankten Patienten geübt. Erst nach einem Training (das gewährleistete, dass die Trefferquote gegenüber alten Auswertungsergebnissen über 90% erreichte) wurden die aktuellen Studienbänder ausgewertet. Durch die Kodierung von der Probanden-ID und Messzeitpunkt konnte sichergestellt werden, dass der Rater sowohl gegenüber der Gruppenzugehörigkeit aller Probanden als auch der gegenüber dem Messzeitpunkt blind war.

Nach der Bänderanalyse erfolgte die statistische Datenauswertung.

2.7 Stichprobenbeschreibung

Die Ausgangsstichprobe umfasste 83 Probanden, von denen die Studie 72 Probanden bis zum Ende absolvierten haben (Tab. 7). Elf Patienten brachten die Studie ab (Dropouts), davon acht Patienten im Studienzentrum Düsseldorf und drei Patienten im Studienzentrum Santiago de Chile. Sieben der Patienten, die die Studie abbrachen, nahmen Haloperidol und vier Patienten Aripiprazol. Alle Kontrollprobanden beendeten die Studie.

Tabelle 7: Anzahl der Patienten

	Medikament	**Zeitpunkt T0**	**Zeitpunkt T1**	**Dropout**
Schizophren Erkrankte (**S**)	Aripiprazol	n = 29	n = 25	n = 4
	Haloperidol	n = 28	n = 21	n = 7
Gesunde Kontrollgruppe (**KG**)	-	n = 26	n = 26	0

Von 83 Probanden wurden 57 akut schizophren kranke Patienten (36 männlich, 21 weiblich; Durchschnittsalter ± Standardabweichung: 40.51 ± 11.44 Jahre), in Düsseldorf (n=30, 17 männlich, 13 weiblich, Durchschnittsalter ± Standardabweichung: 35.63 ± 10.42 Jahre) und in Chile (n= 27, 19 männlich; 8 weiblich; Durchschnittsalter ± Standardabweichung 45.93 ± 10.15 Jahre) rekrutiert.

Für die gesunde Kontrollgruppe wurden 26 Probanden rekrutiert (Tab. 8). Zwischen Alter und Geschlecht der Probanden und der schizophrenen Patienten gab es keine signifikanten Unterschiede, im Gegensatz dazu war das Intelligenzniveau (t = 2,99; p = .009) zwischen Probanden und Patienten signifikant unterschiedlich.

Tabelle 8: Stichprobenbeschreibung

Stichprobe						
		Gesamt	**Aripiprazol**	**Haloperidol**	**KG**	***p***
Beender		72	25	21	26	-
Geschlecht	(m/w)	49/34	19/10	17/11	13/13	.493
Alter	MW (SD)	40.51 (10.99)	38.00 (10.78)	43.14 (11.60)	39.69 (10.25)	.201
IQ	MW (SD)	91.61 (15.60)	89.07 (13.40)	89.12 (18.63)	101.14 (9.28)	.034
Med.-Komb.	(a/t vs. comb)	27/4	16/1	11/3	-	-
Monotherapie	(y/n)	21/10	10/7	11/3	-	-

Nach der Rekrutierung (T0) wurden Patienten mit oraler Medikation behandelt. In Chile erhielten Patienten randomisiert typische (Haloperidol n=14) oder atypische (Aripiprazol n=13) Antipsychotika. Zwei Patienten im Studienzentrum Chile nahmen nicht die verschriebene Medikation zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses.

In Düsseldorf konnte die Medikation nur bei fünf Patienten (16,7%) randomisiert zugeteilt werden. Davon gehörten vier Patienten zu der Aripiprazol- und ein Patient zu der Haloperidol-Gruppe. Andere Patienten bekamen Medikationen nach klinischen Erfordernissen bereits vor dem Einschluss in die Studie. Diese rekrutierten Patienten hatten Aripiprazol (n= 16) vor 14.08 ± 10.78 Tagen und Haloperidol (n = 14) vor 14.08 ± 5.02 Tagen schon vor den Studieneinschluss eingenommen.

Von allen Patienten wurden 24,6 Prozent randomisiert zu Haloperidol-Gruppe zugeteilt und 22,8 Prozent zu der Aripiprazol-Gruppe. Beide Studienmedikamente wurden im äquivalenten Dosen (gerechnet mit Chlorpromazin Äquivalenten (CPZE) *(Davis, 1974), (Woods, 2003)*) zwischen den beiden experimentellen Gruppen verteilt (Aripiprazol: 228mg CPZE/am Tag, Haloperidol: 335 mg CPZE/am Tag). Die Tagesdosis der verabreichten Medikation schwankte zwischen 5-30mg Aripirazol und 1-10mg Haloperidol. Zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten T0 und T1 hat sich die Medikamentendosierung nicht signifikant geändert (Aripiprazol T0 Mittelwert = 13,75, T1 Mittelwert 19,34; Haloperidol T0 Mittelwert = 6,86, T1 Mittelwert = 6,78).

Monotherapie war in lediglich 33 Fällen (15 Aripiprazol und 18 Haloperidol Probanden) möglich (Tab. 9); sieben Patienten davon bekamen zusätzlich unregelmäßig durch die Studie zugelassene Bedarfsmedikation (Biperiden, Lorazepam, Diazepam oder Zopiclon). Insgesamt benötigten zehn Patienten die Bedarfsarznei (sechs aus Aripiprazol-Gruppe und vier aus Haloperidol-Gruppe), die nur im Falle von Zustandsverschlechterung eingesetzt wurde (Tab. 10). Die Bedarfsmedikation bestand hauptsächlich aus in der Studie zugelassener Medikation aus Lorazepam, Diazepam, Biperiden und Zopiclon. In vier Fällen wurde das nicht in der Studie zugelassene niederpotente Neuroleptikum Pipamperon als Bedafsarznei eingesetzt.

Tabelle 9: Medikamentenverteilung in experimentellen Gruppen

Medikamentenverteilung		
	Aripiprazol	**Haloperidol**
Nur Studienmedikation	N = 15	N = 18
Zusätzlich atypische Antipsychotika	N = 4	N = 2
Zusätzlich typische Antipsychotika	N = 3	N = 0
Gesamt	N = 25	N = 21

Eine Kombinationstherapie aus typischem und atypischem Antipsychotikum wurde in 13 Fällen beschrieben. Aus der Aripiprazol-Gruppe erhielten acht Patienten eine Kombinationstherapie aus zwei verschiedenen atypischen Antipsychotika (zwei Quetiapin- und zwei Clozapin-Fälle). Drei Patienten aus der Aripirazol-Gruppe nahmen zusätzlich ein typisches Antipsychotikum (zwei davon Haloperidol und einer Zuclopenthixol Depot).

In der Haloperidolgruppe gab es zwei Patienten, die zusätzlich mit atypischen Antipsychotika Olanzapin und Quetiapin behandelt wurden. Die genaue Verteilung der verabreichten Medikation wird in Tabelle 7.1 im Anhang wiedergegeben.

Tabelle 10: Verteilung der Bedarfsmedikation in experimentellen Gruppen

Bedarfsmedikation				
Medikament	**Aripiprazol**		**Haloperidol**	
Zeitpunkt	**T0**	**T1**	**T0**	**T1**
Sedativa	N = 13 Diazepam (3) Lorazepam (8) Zopiclon (2)	N = 10 Diazepam (6) Lorazepam (3) Alprazolam (1)	N = 7 Lorazepam	N = 13 Diazepam (8) Lorazepam (3) Zopiclon (2)
Niederpotente Antipsychotikum	N = 2 Pipamperon	N = 1 Pipamperon	N = 1 Pipamperon	-
Antiparkinsonmittel	N = 2 Biperiden	N = 3 Biperiden	N = 3 Biperiden	N = 10 Biperiden

2.8 Datenauswertungen

2.8.1 Hypothesen

Mit der Voraussetzung, dass schizophren Kranke weniger mimische Aktivität aufweisen als gesunde Menschen, wird von folgenden Hypothesen ausgegangen:

A. Die experimentelle Gruppe, die mit dem atypischen Antipsychotikum Aripiprazol behandelt wurde, zeigt eine stärkere Verbesserung der Affektexpression (erhoben mit FACS anhand der Muskelgruppen AU1/ AU2 und AU12) im Vergleich zur Haloperidol-Gruppe.

B . Die mimische Aktivität gemessen mit Hilfe der oben beschriebenen Zielvariablen (AU1, AU2, AU4, AU6, AU12) korreliert mit den klinischen Messmethoden der Affektexpression mittels PANSS und SANS Skalen.

2.8.2 Statistische Berechnungen

Um die Studienergebnisse zu berechnen, wurde das Computerprogramm SPSS für Windows, Version 14.0 und 15.0 verwendet. Alle statistischen Berechnungen wurden sowohl für die Gesamtstichprobe, als auch für die einzelnen Zentren (Deutschland und Chile) separat ausgeführt.

Obwohl die Daten der Gesichtsaktivität die Normal-Verteilungs-Annahme verletzen, wurde die Aktivität der Gesichtsmuskeln mittels einer 2x2 (Gruppe x Zeit) MANOVA analysiert, weil die Varianzanalyse robust gegen Verletzungen der Normalverteilung ist. Um das schlechtere Ausgangsniveau der schizophrenen Teilstichprobe gegenüber der gesunden Teilstichprobe nachzuweisen, wurde 2x2 (Gruppe x Zeit) MANOVA verwendet.

Die Prüfung der Mittelwertdifferenzen der Behandlungsbedingungen wurde mittels einer 2x2 MANOVA mit Messwiederholung auf den Faktor Zeit (Prä-Post-Messung) ausgeführt.

Gruppenunterschiede im Bezug auf psychopathologischen Untersuchung wurden ebenso mit MANOVA gerechnet.

Um die potenziellen Zusammenhänge zwischen psychopathologischen Rating-Skalen und FACS zu prüfen, wurden nichtparametrische Korrelations-Koeffizienten nach Spearman berechnet.

Die Analysen der Hauptvariablen wurden ohne α-Adjustierung berechnet. Als Signifikanzniveau wurde für die Überprüfung der Unterschiedshypothesen $\alpha \leq 0.025$ festgelegt. Die berechneten Fehlerwahrscheinlichkeiten der Unterschiede in Nebenvariablen wurden auf deskriptive Weise verwendet.

Zur deskriptiven Auswertung aller anderen Analysen und Korrelationen wurde ein α-Niveau von $\alpha \leq 0.05$ als bedeutsam betrachtet.

3 Ergebnisse

3.1 Vergleich von experimentellen Gruppen (gesunde Kontrollgruppe vs. Patientengruppe)

In Rahmen der statistischen Datenauswertung wurden zunächst die experimentellen Gruppen (Haldoperidol vs. Aripiprazol) mit der Gruppe der gesunden Probanden verglichen.

Aus der Varianzanalyse mit MANOVA 2x2 resultierte erwartungsgemäß eine reduzierte mimische Aktivität bei schizophren Erkrankten. Drei von vier untersuchten Variablen zeigten hochsignifikante Unterschiede (Tab. 11).

Tabelle 11: Ergebnisse FACS Daten, Vergleich der gesunden Kontrollgruppe mit den schizophren Erkrankten im Interview-Verfahren

	Gesunde KG Mittelwert (+/-SD)		**Patienten Mittelwert (+/-SD)**		**Haupteffekt Gruppe**		**Haupteffekt Zeit**		**Interaktion Gruppe x Zeit**	
	T0	**T1**	**T0**	**T1**	***F***	***p***	***F***	***p***	***F***	***p***
AU1 / AU2	7.87 (5.82)	8.48 (5.61)	4.66 (6.10)	4.07 (6.18)	6.23	**.015**	.00	.980	1.1	.252
AU12	6.73 (3.71)	6.95 (3.53)	3.63 (5.52)	3.84 (3.68)	14.46	**.000**	.16	.684	.00	.999
AU4	1.94 (2.92)	1.73 (3.38)	1.85 (4.66)	1.69 (4.24)	.00	.952	.593	.444	.01	.911
AU12 mit AU6	9.75 (5.74)	11.32 (6.00)	5.1 (4.59)	5.85 (5.62)	14.64	**.000**	2.93	.092	.373	.544

Mit hochsignifikanten Gruppeneffekten zeichneten sich die hypothesenprüfenden Variablen (AU1/AU2 und AU12) aus. Gesunde Kontrollprobanden produzierten zu beiden Zeitpunkten der Untersuchung quantitativ mehr AU1/AU2 und AU12 als Patienten. Die Unterschiede blieben während der gesamten Untersuchung bestehen, und es konnten keine Interaktionseffekte festgestellt werden.

Die Analyse der deskriptiven Variablen (AU6 mit AU12; AU4) erbrachte unterschiedliche Ergebnisse. AU6 mit AU12 erwiesen – ähnlich wie die Hauptvariablen – einen hochsignifikanten Gruppeneffekt. AU4 (Zusammenkneifen der Augenbrauen) zeigte im Unterschied zu anderen Muskelgruppen keine signifikanten Unterschiede zwischen ge-

sunden Probanden und Patienten. Bei beiden AUs konnte weder ein Haupteffekt der Zeit noch ein Interaktionseffekt nachgewiesen werden (Tab. 11).

3.2 Objektive Maße im Interviewverfahren

3.2.1 Überprüfung der Hypothese A

Die Medikamenteneffekte in der Gruppe der schizophrenen Patienten wurden separat auf die einzelnen Variablen (AUs) mit MANOVA 2x2 berechnet.

Nach der Auswertung der erhobenen Daten konnten für den Bereich der oberen Gesichtshälfte keine signifikanten Behandlungseffekte festgestellt werden. Die Medikation mit Haloperidol und Aripiprazol brachte keinen Einfluss auf die quantitative Zahl der Variablen (Tab. 12).

Die Analyse der Variablen AU1/AU2 zeigte weder signifikante Haupteffekte (Gruppe: F=.1.10, p=.299; Zeit: F=1.27, p = .266) noch ein Interaktionseffekt (F= .02; p= .879). Beide Experimentalgruppen produzierten nicht wesentlich mehr Augenbrauenbewegung als zu Beginn der Untersuchung (Abb. 6).

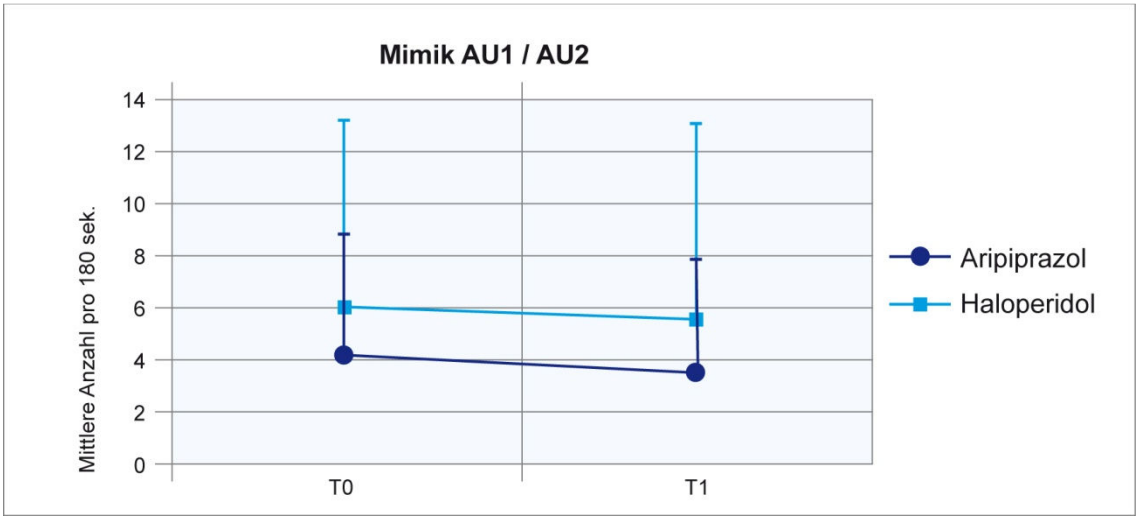


Abbildung. 6: Ergebnisse für die Zielvariablen AU1/AU2 (Häufigkeit der AU/ 180 sec)

Ähnliche Ergebnisse brachte die Analyse der Muskelgruppe der unteren Gesichtshälfte – definiert mit AU12 (Lächeln). Es konnten weder signifikante Haupteffekte (Gruppe: F=.1.18, p=.283; Zeit: F=0.08, p = .756) noch eine Interaktion (F=. 09; p= .765) aufgedeckt werden. Die medikamentöse Therapie zeigte keine signifikante Veränderung des Lächelns (AU12) Abb. 7).

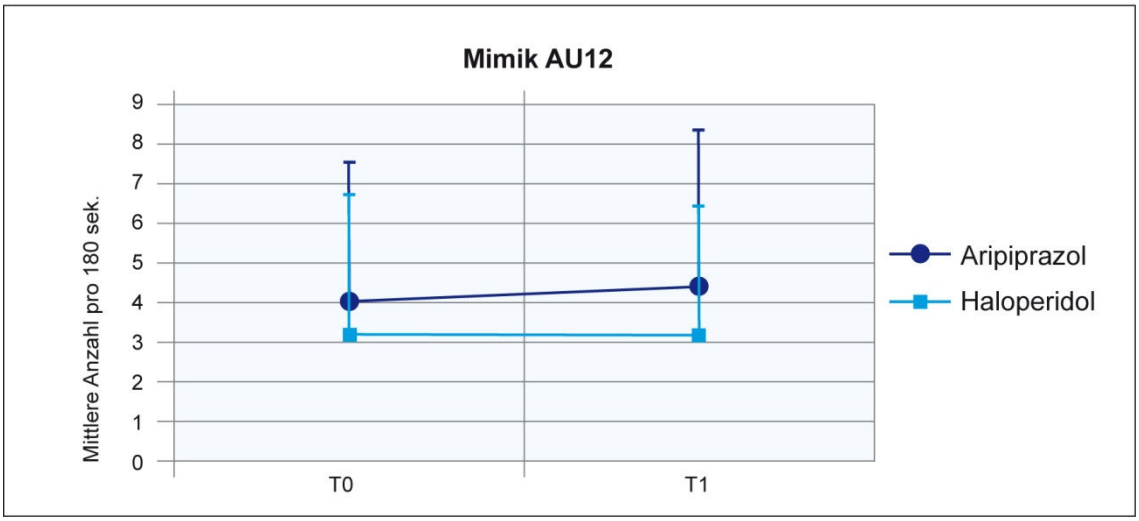


Abbildung 7: Ergebnisse für die AU12 (Häufigkeit der AU/ 180 sec)

3.2.2 Weitere Maße

Die Resultate nach Analyse deskriptiven Variablen entsprachen etwa denn von Hauptvariablen. Ähnlich wie beim Lächeln (AU12) veränderte sich das Lachen (AU6 mit AU12) kaum während der Studienuntersuchung (Abb. 8). Eine Auswertung der Muskelgruppen der unteren Gesichtshälfte präsentierte weder signifikante Haupteffekte (Gruppe: F= 2.01, p=.164; Zeit: F= 0.77, p = .384) noch Interaktionseffekte (F= 0.68, p= .421).

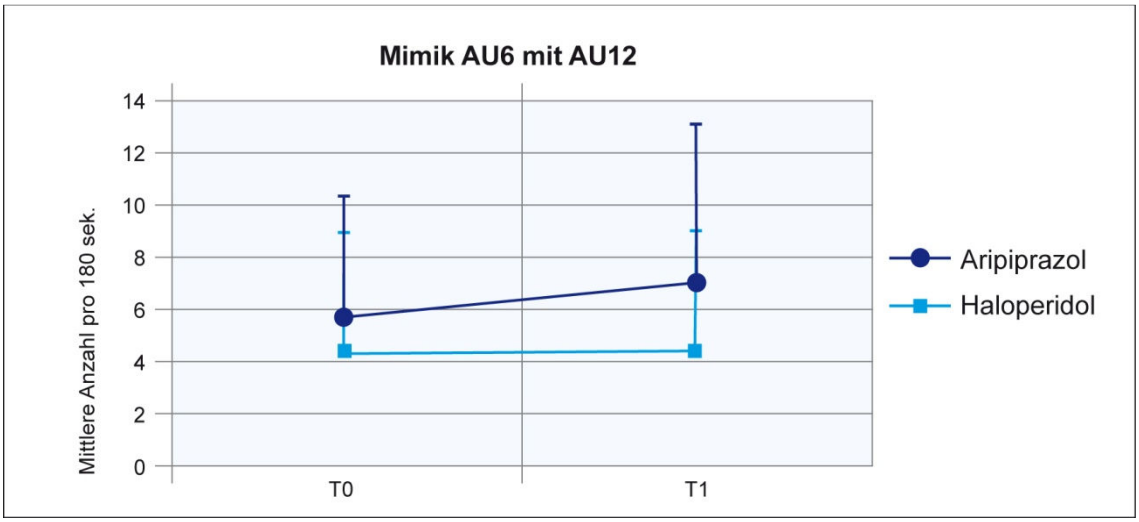
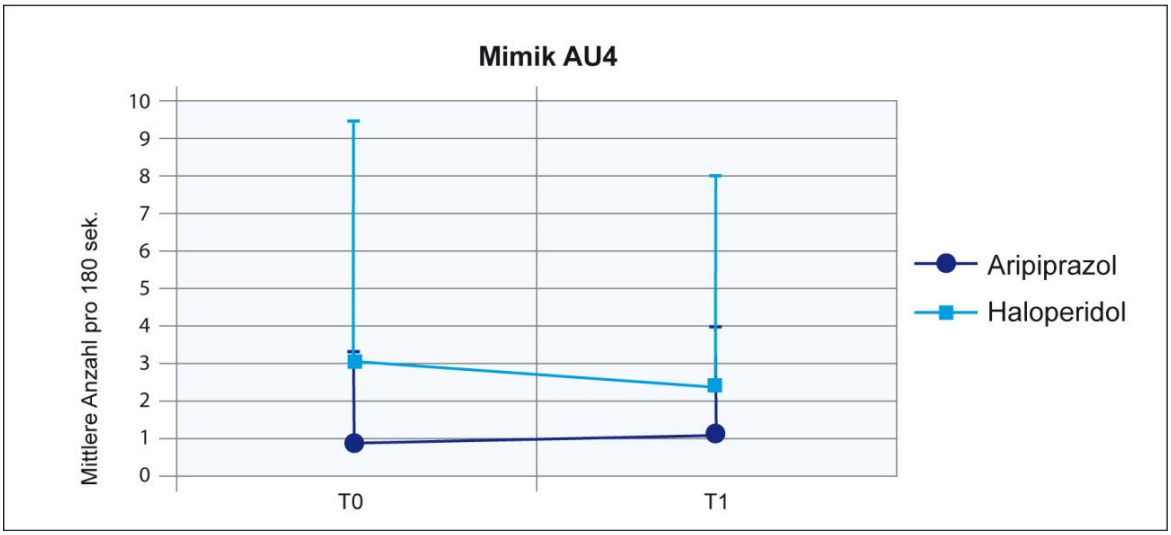


Abbildung. 8: Ergebnisse für die AU6 mit AU12 (Häufigkeit der AU/ 180 sec)

Die Analyse der Variablen aus der Muskelgruppe der oberen Gesichtshälfte ergab, dass AU4 (zusammenziehen von Augenbraunen) am wenigsten von allen mimischen Merkmalen auftrat. Auf diese Muskeleinheit bezogen konnten ebenfalls weder signifikante Haupteffekte (Gruppe: F=.1.61, p=.211; Zeit: F=0.55, p = .462) noch Interaktionen (F= 2.05, p= .160) beobachtet werden (Abb. 9).



Abbibildung. 9: Ergebnisse für die AU4 (Häufigkeit der AU/ 180 sec)

Die Ergebnisse der Interviews werden in Tabelle 12 zusammengefasst.

Tabelle 12: Ergebnisse von mimischer Aktivität im Interview, dargestellt mit Mittelwerten und Standardabweichungen.

	Aripiprazol Mittelwert (+/-SD)		Haloperidol Mittelwert (+/-SD)		Haupteffekt Gruppe		Haupteffekt Zeit		Interaktion Gruppe x Zeit	
	T0	T1	T0	T1	*F*	*p*	*F*	*p*	*F*	*p*
AU1 / AU2	3.84 (4.82)	3.18 (4.48)	5.72 (7.44)	5.22 (7.84)	1.10	.299	1.27	.266	.02	.879
AU12	4.00 (3.50)	4.38 (3.96)	3.15 (3.57)	3.15 (3.26)	1.18	.283	.08	.756	.09	.765
AU4	.91 (2.41)	1.10 (2.89)	3.05 (6.39)	2.44 (5.57)	1.61	.211	.55	.462	2.05	.160
AU12 mit AU6	5.70 (4.60)	7.00 (6.12)	4.33 (4.60)	4.37 (4.64)	2.01	.164	0.77	.384	.68	.412

3.2.3 Zentrumsunterschiede

Um die eventuellen Zentrumseffekte zu eruieren, wurde die mimische Aktivität der Testpersonen in beiden Studienzentren (Düsseldorf und Chile) miteinander verglichen. Zu diesem Zweck wurde eine 2x2x2-MANOVA (Zeit x Gruppe x Zentrum) ausgeführt.

Die Ergebnisse der Auswertung wiesen signifikante Unterschiede zwischen den beiden Studienzentren auf (Tab. 13). Die chilenischen Patienten zeigten eine stärkere Aktivität im oberen Gesichtsbereich (AU1/AU2) und waren signifikant den deutschen Stichproben bezüglich der Gesamtaktivität überlegen (Gesamtsumme aller AUs mit $F = 4.20$, $p = .048$). Dem gegenübergesetzt wiesen die Patienten in Düsseldorf mehr Bewegung im unteren Gesichtsbereich auf. Sowohl AU12 als auch AU12 mit AU6 unterschieden sich signifikant zwischen den Untersuchungszentren.

Tabelle 13: Analyse der mimischen Aktivität mit dem Untersuchungszentrum als weiterer Faktor, dargestellt mit Mittelwerten und Standardabweichungen

Action Unit	Zentrum	Aripiprazol Mittelwert (+/-SD)		Haloperidol Mittelwert (+/-SD)		Haupteffekt Zentrum		Interaktion Gruppe x Zentrum		Interaktion Zeit x Zentrum		Interaktion Zeit x Gruppe x Zentrum	
		T0	T1	T0	T1	*F*	*p*	*F*	*p*	*F*	*p*	*F*	*p*
AU1 / AU2	Düs.	2.12 (4.07)	0.65 (1.19)	1.33 (1.51)	0.33 (0.52)	9.84	**.003**	0.67	.417	1.16	.289	0.14	.711
	Ch.	5.42 (5.10)	5.50 (5.16)	7.92 (8.30)	7.67 (8.68)								
AU12	Düs.	5.56 (4.16)	6.25 (4.60)	4.78 (4.83)	4.97 (3.84)	11.06	**.002**	0.16	.696	0.12	.736	0.02	.896
	Ch.	2.58 (2.07)	2.67 (2.35)	2.33 (2.64)	2.25 (2.67)								
AU4	Düs.	0.09 (0.30)	0.32 (1.04)	0.17 (0.41)	0.00 (0.00)	4.07	.051	0.80	.378	0.37	.545	0.26	.610
	Ch.	1.17 (3.20)	1.83 (3.81)	4.50 (7.50)	3.67 (6.57)								
AU12 mit AU6	Düs.	7.93 (4.95)	10.65 (6.48)	6.68 (6.02)	6.79 (5.23)	13.38	**.001**	0.67	.419	0.81	.374	0.68	.415
	Ch.	3.67 (3.26)	3.67 (3.39)	3.17 (3.43)	3.17 (4.02)								
Summe aller AUs	Düs.	12.27 (9.46)	12.27 (7.86)	9.51 (8.50)	7.46 (4.72)	4.20	**.048**	1.31	.260	0.30	.864	0.00	.949
	Ch.	16.17 (14.00)	16.50 (13.93)	23.50 (19.82)	22.17 (21.53)								

Es wurden keine medikationsabhängigen signifikanten Interaktionseffekte zwischen den beiden Studienzentren beobachtet.

3.3 Objektive Maße im Rollenspielverfahren

Die Validitätsprüfung des Interviews mit Hilfe von Rollenspielverfahren im Studienzentrum Düsseldorf hat gezeigt, dass ähnlich wie beim Interviewverfahren, keine signifikanten Gruppen-, Zeit- oder Interaktionseffekte an einzelnen Gesichtsmuskeln (AU1/AU2; AU12; AU6 mit AU12 und AU4) festzustellen sind (Tab. 14).

Tabelle 14: Ergebnisse mimischer Aktivität im Rollenspiel mit Mittelwerten und Standardabweichungen

	Aripiprazol Mittelwert (+/-SD)		Haloperidol Mittelwert (+/-SD)		Haupteffekt Gruppe		Haupteffekt Zeit		Interaktion Gruppe x Zeit	
	T0	T1	T0	T1	*F*	*p*	*F*	*p*	*F*	*p*
AU1 / AU2	1.91 (1.72)	2.16 (2.82)	1.75 (1.75)	.87 (1.45)	.94	.344	.283	.601	.91	.351
AU12	7.83 (4.58)	6.25 (3.96)	3.15 (2.65)	4.75 (3.32)	2.09	.165	1.23	.282	.33	.571
AU4	.16 (.38)	.16 (.57)	.37 (.74)	.00 (.00)	.01	.896	1.23	.282	1.23	.282
AU12 mit AU6	11.91 (6.97)	9.41 (5.91)	8.00 (5.15)	6.62 (5.52)	1.73	.204	3.22	.090	.27	.609

Die Untersuchung des Zusammenhangs von Ergebnissen aus dem Interviewverfahren und aus dem Rollenspiel (Tab. 15) zeigten signifikante Korrelationen für die Variablen AU1 /AU2, AU4 und AU12 mit AU6. Die Korrelation zu beiden Messzeitpunktenlag im Bereich zwischen $r = .60$ und $r = .89$.

Lediglich für die AU12 ergab sich weder zum Zeitpunkt der T0 noch zum Zeitpunkt T1 eine hochsignifikante Korrelation.

Tabelle 15: Korrelation der Ergebnisse mimischer Aktivität im Interview - und Rollenspielverfahren zu den Zeitpunkten T0 und T1

	Zeitpunkt T0		Zeitpunkt T1	
Action Unit	*r*	*p*	*r*	*p*
AU1 / AU2	.724	**.000**	.810	**.000**
AU12	.373	.055	.393	.055
AU4	.891	**.000**	.875	**.000**
AU12 mit AU6	.602	**.001**	.635	**.000**

3.4 Klinische Maße

Entgegen der objektiven Untersuchung einzelner Zielvariablen – unabhängig von der Interventionsbedingung – zeigten die Probanden während des sechswöchigen Untersuchungszeitraums eine klinische Besserung in allen Subskalen der PANSS und SANS.

Die Resultate der PANSS Auswertung ermittelten für alle Probanden eine Besserung der Symptomatik nach sechswöchiger Therapie (Tab. 16). Hochsignifikante Haupteffekte der Zeit konnten in allen Subskalen der PANSS (Positiv, Negativ, Gesamt und von generellen Psychopathologieskala) festgestellt werden.

Signifikante Interaktionseffekte (Gruppe x Zeit) fanden wir in der PANSS-Negativ, Gesamt und Generellen Psychopathologieskala. Lediglich die Positive-Symptomskala zeigte keine signifikanten Interaktionseffekte (keine Überlegenheit der Aripiprazol-Gruppe).

Tabelle 16: Ergebnisse der klinischen Beurteilungsskalen PANSS und SANS

		Aripiprazol Mittelwert (+/-SD)		Haloperidol Mittelwert (+/-SD)		Haupteffekt Gruppe		Haupteffekt Zeit		Interaktion Gruppe x Zeit	
		T0	T1	T0	T1	*F*	*p*	*F*	*p*	*F*	*p*
PANSS	Positive Symptome	15.54 (5.12)	12.08 (5.27)	17.70 (5.20)	15.40 (6.34)	3.146	.083	22.47	**.000**	.91	.346
	Negative Symptome	22.00 (9.49)	15.25 (8.70)	21.85 (7.02)	20.00 (6.70)	.961	.333	30.56	**.000**	9.92	**.003**
	Generelle Psychopath.	42.13 (10.62)	31.00 (11.73)	40.00 (9.87)	38.80 (9.15)	.924	.342	28.53	**.000**	18.50	**.000**
	Gesamtwert	79.67 (21.54)	58.33 (24.67)	79.55 (19.00)	74.20 (19.13)	1.619	.210	47.98	**.000**	17.21	**.000**
SANS	Affekt-verflachung	12.79 (7.07)	12.79 (7.07)	13.45 (7.77)	13.98 (6.97)	3.91	.055	14.49	**.000**	20.35	**.000**
	Alogie	7.38 (4.89)	4.00 (4.43)	7.35 (5.03)	6.95 (4.22)	1.31	.260	10.23	**.003**	6.35	**.016**
	Apathie	6.61 (3.65)	3.96 (4.25)	7.90 (3.99)	7.10 (3.71)	3.95	.054	16.21	**.000**	4.67	**.037**
	Anhedonie	11.18 (6.57)	6.00 (6.08)	9.55 (5.55)	10.00 (4.76)	.50	.484	13.67	**.001**	19.37	**.000**
	Aufmerk-samkeit	4.52 (2.87)	3.29 (2.59)	5.35 (2.35)	5.40 (2.54)	3.84	.057	3.64	.064	4.28	**.045**

Beide experimentelle Gruppen (Haloperidol und Aripiprazol) zeigten innerhalb des Untersuchungszeitraumes von sechs Wochen eine Besserung der Symptomatik, jedoch konnte unter der Aripiprazol-Therapie eine deutlich stärkere Minderung der PANSS-Negativsymptomatik und des PANSS-Gesamtwertes nachgewiesen werden, als in der Haloperidol Gruppe.

Die psychopathologische Untersuchung mittels der SANS-Beurteilungsskala ergab ebenfalls eine deutliche Besserung der Symptomatik nach der sechswöchigen Behandlungsphase (hochsignifikante Haupteffekte der Zeit Tab. 16).

Die Subskala affektive Verflachung oder Abstumpfung zeigte einen hochsignifikanten Haupteffekt der Zeit sowie einen hochsignifikanten Interaktionseffekt. Die Affektstörung schizophrener Patienten hat sich im Laufe der Therapie unter der Aripiprazol-Behandlung deutlich gebessert, während sie unter der Haldol-Behandlung fast unverändert blieb (Tab. 16). Im Gegensatz zur FACS-Methode wurde mittels des klinischen Ratings der Affektexpression ein Behandlungseffekt zu Gunsten der Behandlung mit Aripiprazol festgestellt.

Die anderen Subskalen der SANS zeigten ebenfalls hochsignifikante Zeit- und Interaktionseffekte (Alogie, Apathie, Anhedonie). Alle Interaktionen weisen auf eine bessere Wirksamkeit der Aripiprazol-Therapie hin (Tab. 16). In der Aufmerksamkeit-Subskala konnten keine Zeiteffekte beobachtet werden, aber eine signifikante Interaktion zwischen Gruppe x Zeit.

Tabelle 17: Analyse der SANS affektive Verflachung oder Abstumpfung

	Aripiprazol Mittelwert (+/-SD)		**Haloperidol Mittelwert (+/-SD)**		**Haupteffekt Gruppe**		**Haupteffekt Zeit**		**Interaktion Gruppe x Zeit**	
	T0	**T1**	**T0**	**T1**	***F***	***p***	***F***	***p***	***F***	***p***
Globalbeurteil. der Affektiven Verflachung	12.79 (7.07)	6.54 (7.05)	13.45 (7.77)	13.98 (6.97)	3.91	.055	14.49	**.000**	20.35	**.000**
Starrer Gesichts-ausdruck	2.13 (1.26)	1.17 (1.27)	2.65 (1.46)	2.70 (1.22)	9.47	**.004**	7.91	**.007**	11.67	**.001**
Verminderte Spontan-bewegungen	2.08 (1.35)	1.38 (1.47)	2.40 (1.5)	2.6 (1.50)	3.76	.059	1.84	.182	5.89	.182
Fehlen expressiver Gesten	2.50 (1.41)	1.20 (1.28)	2.63 (1.46)	2.68 (1.53)	4.18	**.047**	11.14	**.002**	13.12	**.001**
Unzureichender Blickkontakt	1.67 (1.49)	.75 (1.03)	1.75 (1.71)	1.50 (1.47)	3.79	.297	10.47	**.002**	3.42	.072
Fehlende affektive Reaktionen	1.92 (1.28)	.71 (1.23)	1.95 (1.39)	2.05 (1.23)	4.30	**.044**	7.43	**.009**	10.35	**.002**
Mangel an Stimm-Modulation	2.50 (1.62)	1.33 (1.58)	2.15 (1.57)	2.50 (1.48)	1.02	.319	3.92	.054	13.53	**.001**

Die SANS ermöglicht es, die mimische Affektexpression genauer zu beschreiben als im Rahmen das PANSS-Instrument. Wie in Tabelle 17 dargestellt, wurden in mehreren

Subskalen der Affektverflachung („Globalbeurteilung der Affektiven Verflachung“, „Starrer Gesichtsausdruck“, „Fehlen expressiver Gesten“, „Unzureichender Blickkontakt“, „Fehlende affektive Reaktionen“, „Mangel an Stimmmodulation“) signifikante Interaktionseffekte festgestellt, die eine bessere Wirksamkeit der Aripiprazol-Therapie belegen. Keine hochsignifikanten Effekte zeigten: „verminderten Spontanbewegungen“ und „Mangel an Stimmmodulation“.

Weitere Verfahren zur allgemeinpsychopathologischen Untersuchung ergaben folgende Ergebnisse (Tab. 18). Die depressive Symptomatik aller Patienten blieb während des Behandlungszeitraums stabil. Die Probanden aus der Aripiprazol Gruppe zeigten stärkere depressive Symptome als Patienten aus der Haloperidol Gruppe (Haupteffekt der Gruppe F=15,38; p=.000). In beiden Gruppen konnte eine Reduktion extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen (mittels EPS) beobachtet werden (EPS-Zeit Effekt: F=6.21, p= .017). Die AIMS- (Abnormal Involuntary Movement Scale) Nebenwirkungsskala blieb dagegen in beiden Gruppen unverändert. Weiterhin konnte in beiden Gruppen eine Steigerung des sozialen Funktionsniveaus über den Behandlungszeitraum hin festgestellt (GAF und SOFAS hochsignifikante Haupteffekt im Zeit) werden.

Medikationsbezogene, signifikante Interaktionseffekte konnten mittels bei oben genannten Verfahren (CDSS, AIMS, GAF, SOFAS und EPS) nicht gefunden werden. Tendenzielle Effekte der Aripiprazolgruppe fanden sich für GAF- und SOFAS-Skalen (p= .065; p= .078).

Tabelle 18: Allgemeinpsychopathologische Verfahren (CDSS, AIMS, GAF, SOFAS, EPS)

	Aripiprazol Mittelwert (+/-SD)		Haloperidol Mittelwert (+/-SD)		Haupteffekt Gruppe		Haupteffekt Zeit		Interaktion Gruppe x Zeit	
	T0	T1	T0	T1	*F*	*p*	*F*	*p*	*F*	*p*
CDSS	6.88 (6.49)	4.25 (4.11)	1.53 (2.25)	2.16 (4.06)	15.38	**.000**	.90	.349	2.40	.129
AIMS	4.00 (5.46)	2.84 (3.64)	6.75 (5.62)	6.5 (6.94)	3.15	.086	.80	.379	.33	.569
EPS	5.82 (4.61)	3.43 (5.08)	6.4 (4.71)	5.65 (4.68)	1.16	.267	6.21	.017	1.54	.211
GAF	52.09 (16.40)	67.63 (13.96)	49.42 (17.92)	55.47 (12.10)	3.22	.080	18.63	**.000**	3.60	**.065**
SOFAS	51.23 (20.00)	67.14 (18.55)	48.13 (10.94)	54.63 (13.62)	2.58	.117	18.72	**.000**	3.30	**.078**

3.5 Zusammenhang zwischen klinischen Maßen und FACS

3.5.1 Überprüfung der Hypothese B

Die Affektexpression wurde sowohl mit klinischen Maßen als auch mit dem FACS-Verfahren gemessen. Um die vermuteten Zusammenhänge zwischen den beiden Messinstrumenten zu prüfen, wurde ein Korrelationskoeffizient (nach Pearson) bestimmt. Alle Werte der Korrelationsberechnungen sind in Tabelle 19 dargestellt.

Korrelationsberechnungen wurden zu beiden Messzeitpunkten durchgeführt. Miteinander wurden sowohl die Gesamtzahl der AUs (Gesamtgesichtsaktivität) als auch die Aktivität der einzelnen Muskelgruppen sowie die Subskalen von SANS und PANSS verglichen. Aus klinischen Ratingskalen nahmen wir für Vergleiche nur die Einheiten, die für die Erfassung der Affektverflachung relevant waren.

Die Korrelationsanalysen ergaben mehrere signifikante Zusammenhänge. Zum Messzeitpunkt T0 fanden wir eine negative Korrelation zwischen der SANS Subskala- affektive Verflachung oder Abstumpfung und der gesamten Gesichtsaktivität eruiert mit FACS (r = -.310, p= .046). Signifikante Ergebnisse ergaben sich aus dem Vergleich der SANS Gesamtbeurteilungswerte mit den FACS-Daten (AU gesamt r = -.322, p= .038). Der Vergleich der SANS-Subsckalen mit dem einzelnen AUs lieferte keine signifikanten Korrelationen (Tab. 19). Tendenziell entsprach der höhere Grad der Affektstörung in SANS einer niedrigeren Zahl der Gesamt AUs (gemessen mit FACS- Verfahren).

Der Vergleich zwischen der FACS-Variablen und PANSS ergab eine signifikante, negative Korrelation zwischen PANSS-Affektverflachung und AU12 (r = -.341, p= .027). Die Verschlechterung der Affektverflachung war mit dem niedrigen Auftreten von „Lächeln“ assoziiert. Die anderen mit PANSS erhobenen Daten korrelierten weder mit der Gesamtzahl der Muskelbewegungen noch mit einzelnen Muskelgruppen (AU1, AU2, AU4, AU6) separat.

Tabelle 19: Korrelation zwischen klinischen Beurteilungsinstrumenten (SANS; PANSS) und FACS (AU) zum Messzeitpunkt T0 und T1

		AU1 / AU2		AU12		AU4		AU6 mit AU12		AU gesamt	
		r	*p*	*r*	*p*	*r*	*p*	*r*	*p*	*r*	*p*
T0	**PANSS Affekt-verflachung**	-.038	.812	-.341	**.027**	-.189	.127	-.255	.104	-.259	.097
	SANS Affekt-verflachung (Summe)	-.112	.480	-.198	.208	-.084	.598	-.136	.390	-.310	**.046**
	SANS Affekt-verflachung (Global)	-.161	.309	-.274	.080	-.003	.985	-.203	.197	-.322	**.038**
T1	**PANSS Affekt-verflachung**	.057	.724	-.475	**.002**	.012	.942	-.567	**.000**	-.310	**.049**
	SANS Affekt-verflachung (Summe)	0.52	.746	-.486	**.001**	.029	.856	-.400	**.010**	-.263	.097
	SANS Affekt-verflachung (Global)	0.34	.833	-.377	**.015**	-.004	.982	-.490	**.001**	-.265	.095

Nach sechswöchiger Behandlung – zum Messzeitpunkt T1 – wurden weitere signifikante negative Korrelationen gefunden (Tab. 19). Zusammenhänge gab es zwischen der SANS- affektive Verflachung oder Abstumpfung und den Variablen der unteren Gesichtshälfte; AU 12 (r = -.486, p= .001) sowie AU 12 mit AU 6 (r = -.400, p= .010). Die Skala der Affektverflachung (Globalbeurteilung) korrelierte signifikant mit den gleichen Muskeleinheiten (Tab. 19)

Die PANSS-Affektverflachung zum Zeitpunkt T1 wurde mit der Gesamtzahl der AUs und mit der niedrigen Zahl der mimischen Aktivität der Muskeln aus der unteren Gesichtshälfte assoziiert. Signifikante Zusammenhänge (negative Korrelation) wurden zwischen AU12 (r = -.475, p= .002), AU12 mit AU6 (r = -.567, p= .000) sowie mit der Summe aller betrachteten Muskeleinheiten (r = -.310, p= .049) und der PANSS-Affektverflachung eruiert.

4 Diskussion

4.1 Übersicht

Die moderne Psychiatrie bietet heutzutage eine Palette vielfältiger Behandlungsmethoden. Mit der Entwicklung von Psychopharmaka hat sich die Lebensqualität von schizophren erkrankten Menschen wesentlich gebessert. Trotzdem existieren weiterhin Krankheitsfälle mit schwerwiegender Symptomatik, die mit bekannten Therapiemöglichkeiten kaum zugänglich sind. Darunter fällt die Problematik der Affektexpression (als ein Hauptindikator für die Negativsymptomatik). Eine eingeschränkte Fähigkeit des Emotionsausdruckes stellt ein Hindernis in zwischenmenschlicher Kommunikation dar und führt zu einer Reduktion der sozialen Kompetenz *(Gaebel & Wolwer, 2004), (Tremeau et al., 2005)*. Trotz Vielfältigkeit des medikamentösen Angebots ist bisher die Datenlage nicht einstimmig, welche Medikamentengruppe für die Behandlung der Negativsymptomatik besser geeignet ist. Einige Studien sprechen für die Vorteile der Antipsychotika neuerer Generationen *(Leucht et al. 2002; 2009)*, während bei den Resultaten anderer Forschungsgruppen *(Geddes 2000)* keine deutliche Überlegenheit gegenüber typischen NL bestätigt werden konnten. Die meisten klinischen Studien beschreiben die Therapieeffekte auf Negativsymptomatik anhand solcher klinischen Fremdbeurteilungsinstrumente wie PANSS und SANSS. Die klinischen Ratingskalen erfassen zwar den Zustand der Erkrankung in ausreichendem Maße, mangeln aber bei der Beschreibung konkreter Symptome. Um Behandlungseffekte auf die affektive Beeinträchtigung besser zu „objektivieren“, werden präzisere Darstellungsmöglichkeiten benötigt. In unserer Studie wurde eine gut etabliertes systematisches Beobachtungsinstrument wie FACS (Facial Action Coding System) von Ekman & Friesen (1978) verwendet, um die therapeutische Überlegenheit atypischer Antipsychotika gegenüber typischer Antipsychotika zu eruieren. Für diese Studie wurden zwei Medikamente ausgewählt. Aripiprazol – ein Neuroleptikum neuerer Generation – wurde mit dem alten „typischen“ Medikament Haloperidol – das bekanntlich keine Besserung der Affektstörung induziert – verglichen. Aripiprazol wird seit 2004 üblicherweise für die Behandlung der Schizophrenie eingesetzt. Es wirkt effektiv gegen positive, negative und kognitive Symptome der Schizophrenie und ist mit niedrigem Risiko von unerwünschten Wirkungen verbunden *(Stip 2010)*.

Die Behandlungseffekte nach sechswöchiger, medikamentöser Therapie wurden sowohl mit psychopathologischen Untersuchungen (klinische Ratings), als auch anhand bestimmter Muskelgruppenbewegungen (Zielvariablen mit FACS) getestet. Als Indikatoren der Negativsymptomatik und damit auch der Affektverflachung dienten zwei mimische Merkmale: AU1/AU2 – Hochheben der Augenbrauen, und AU12 – Lächeln. Beide Muskeleinheiten differenzieren nach empirischen Befunden am deutlichsten zwischen schizophren Erkrankten und gesunden Kontrollprobanden *(Gaebel & Wölwer, 1996, 2004).* Aus deskriptiven Zwecken wurden zwei weitere AUs (Lachen – AU6 mit AU12, und Zusammenkneifen der Augenbrauen – AU4) verwendet. Die Analyse der Variablen erfolgte anhand von Videoaufzeichnungen, die während eines experimentellen Probandeninterviews aufgenommen wurden.

4.2 Diskussion der Hypothese A

4.2.1 Konzept der reduzierten Gesichtsaktivität der schizophren Kranken

Entsprechend früherer Studien (Falkenberg et al., 2008; Wolf et. al., 2006, Wolf et al., 2005; Gaebel & Wölwer 2004, Schneider 1990, Tremeau et al., 2005, Ellgring und Gaebel 1994) wurde auch in dieser Arbeit davon ausgegangen, dass schizophren Erkrankte im Vergleich zu der gesunden Normalbevölkerung generell eine reduzierte mimische Aktivität aufweisen.

Im Rahmen einer sechswöchigen Untersuchung zeigten schizophrene Patienten zu zwei Messzeitpunkten T0 und T1 eine signifikant verringerte mimische Aktivität im Vergleich mit gesunden Kontrollprobanden gemessen anhand der beiden Hauptvariablen „Lächeln“ (AU 12) und „Hochheben der Augenbrauen“ (AU1/AU2). Beide Variablen repräsentieren Muskelgruppen (Lächeln und Hochheben der Augenbrauen), die in der Kommunikation mit anderen Personen eine entscheidende Rolle spielen. Laut Ekman (1979) heben Menschen ihre Augenbrauen, wenn sie sich intensiv an dem Gespräch mit Anderen beteiligen und die Wünsche und Absichten des Kommunikationspartners nachvollziehen. Eine Beeinträchtigung der oben genannten Muskelgruppen kann deshalb zu einer unzulänglichen sozialen Kompetenz beitragen.

Übereinstimmend mit der Voruntersuchung bei Gaebel und Wölwer (2004) wiesen schizophrene und depressive Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden eine deut-

liche Hypomimie auf. Jedoch waren die Unterschiede bezüglich oben genannter AUs (AU6 mit AU12; AU1/AU2; AU12) signifikant. Andere Muskelgruppen aus der unteren Gesichtshälfte, die bei negativen Emotionen aktiviert werden, waren nicht beeinträchtigt. Differenzierte Resultate zeigte eine andere EMG-Untersuchung von lachrelevanten Muskeln *(Wolf 2006).* Bei schizophren erkrankten Patienten wurde weniger „Lachen" vermerkt als bei gesunden Probanden. Für andere Muskeln aus der unteren Gesichtshälfte (M. lebator labii), die für negative Emotionen (Ekel/ Verachtung) verantwortlich sind, wurde sogar eine gesteigerte Aktivität aufgezeichnet.

Eine weitere Analyse mit deskriptiven Variablen zeigte nur für „Lachen" (AU6 mit AU12) eine reduzierte Aktivität bei schizophrenen Patienten. Im Gegensatz dazu konnten für die Variable AU4 – Zusammenkneifen der Augenbrauen – keine Unterschiede zwischen Patienten und Gesunden festgestellt werden. Einige Patienten der chilenischen Teilstichprobe zeigten besonders häufige Bewegungen im Bereich der oberen Gesichtshälfte. Eine solche Abweichung könnte eventuell als Einzelphänomen oder eine Folge der Spätdyskinesien interpretiert werden.

Ein Vergleich der beiden Studienzentren zeigte unstimmige mimische Aktivitäten. Chilenische Patienten produzierten mehr Muskelbewegungen als Patienten aus dem Studienzentrum Düsseldorf. Weitere individuelle Zentrumsunterschiede waren aus einzelnen mimischen Indikatoren ersichtlich. Während Probanden aus Chile Hypomimie im Bereich der unteren Gesichtshälfte und in der Gesamtaktivität aufwiesen, zeigten Patienten aus Düsseldorf vorwiegend Hypomimie der oberen Gesichtshälfte (Tab. 13).

Eine eventuelle Erklärung für die zentrumsspezifische Datendiskrepanz könnte der relativ hohe Anteil der chilenischen Patienten sein, die Biperiden gegen EPMS-Symptomatik eingenommen hatten (75 Prozent aller Patienten aus der Haloperidolgruppe im Studienzentrum Chile, Tab. 10). Die insgesamt „produktive" Mimik im Studienzentrum Chile könnte weiterhin mit der Aufzeichnungstechnik zusammenhängen. Die Videoaufnahmen in Chile waren digitalisiert. Im Studienzentrum Düsseldorf war die Aufzeichnung der Personen wegen der technischen Begebenheiten lediglich auf Videoband verfügbar. Die digitale Aufnahmetechnik ermöglicht es dem Untersucher, feinere Muskelbewegungen einfacher zu erfassen als bei den Aufnahmen mit analoger Videotechnik.

Ein zusätzlicher Faktor, der eventuell zu der Datenheterogenität zwischen den beiden Studienzentren geführt hat, ist der kulturspezifische Unterschied im Affektausdruck. Temperamentbezogene oder interkulturelle Einflüsse auf die Krankheitssymptomatik sind bisher wenig erforscht. Wenige empirische Befunde in der Schizophrenieforschung zeigten solche Unterschiede bezüglich der Emotionswahrnehmung *(Habel et al., 2000),* Neurokognition *(Brekke, Nakagami, Kee & Green, 2005),* und der Gesamtsymptomatik *(Brekke & Barrio, 1997).*

Die Diskrepanz zwischen Ergebnissen aus Untersuchungen von unterschiedlichen Muskelgruppen zeigt, dass die faziale Aktivität bei schizophrenen Patienten nicht gleichmäßig beeinträchtigt ist. Die Ungleichmäßigkeiten verschiedener Muskeln könnten aufgrund ihrer Funktionen und Beteiligungen an unterschiedlichen Emotionen, sowie neurobiologischer Hintergründe auftreten. Wie bereits bekannt, (*Rinn 1984*) ist das Untergesicht durch den Einfluss der Kaumuskulatur und der Beteiligung an der Sprachfunktion überwiegend willentlich kontrollierbar, während das Obergesicht stärker unwillkürlich bewegt wird. Andere Faktoren, wie Medikamenteneinflüsse mit Begleitnebenwirkungen oder methodische Unzulänglichkeiten, könnten ebenso zu der Entstehung unterschiedlicher Ergebnisse beitragen.

Insgesamt konnte in dieser Studie das Konzept reduzierter Gesichtsaktivität schizophren Erkrankter bestätigt werden. Die gesunden Probanden produzierten zum Einschluss und Ende der Studie signifikant mehr mimische Aktivität als schizophrene Patienten. Die erwartungsgemäße Voraussetzung für die Aufstellung unserer Hypothesen wurde erfüllt.

4.2.2 Behandlungseffekte auf die mimische Expressivität, gemessen mit FACS

Laut unserer Hypothese wurde eine Besserung der mimischen Expressivität nach einer Behandlung mit atypischen Antipsychotika erwartet. Diese Besserung sollte mit Hilfe von systematischen Messmethoden eruierbar sein. Unseren Erwartungen lagen bereits vorhandene Daten über einen positiven Einfluss des atypischen Antipsychotikums Aripiprazol auf die Negativsymptomatik (vermutlich aufgrund der partiellagonistischen Aktivität an 5-HAT-A1 Rezeptoren, *Oliviera et al., 2009, Giovan & Cassano 2007)* zu

Grunde. Für den Vergleich wurde das Medikament Haloperidol gewählt, das bekanntlich zu keiner Besserung der Affektexpression führt *(Wolf 2005, Schneider 1992).*

Eine Varianzanalyse der FACS-Untersuchung lieferte keine Nachweise über eine Besserung der mimischen Expression. Patienten, die sechs Wochen mit Aripiprazol behandelt wurden, zeigten nicht signifikant mehr AUs als die Patienten, die mit Haloperidol behandelt wurden (Tab. 11). Weder für die Hauptvariablen AU1/AU2 und AU12 noch für die deskriptiven Variablen AU4 und AU6 mit AU12 konnten durch Medikation bedingte Veränderungen festgestellt werden. Demzufolge wurde unsere Hypothese A nicht bestätigt.

Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit der Studie von Tremeau (2005). Die Affektverflachung schizophrener Patienten, die mittels EMFACS (Emotional Facial Action Coding System) und SANS getestet wurden, wies keine medikamentenabhängige Effekte auf. Die Medikamentengruppen waren in der Arbeit nicht explizit konkretisiert. Weiterhin veröffentlichte Tremeau (2006) eine Übersichtsarbeit über 55 Studien, die die drei Komponenten der Emotionssexpression (verbal, facial und akustisch) bei schizophrenen Patienten untersuchte. In den Studien, die den Einfluss von NL auf die Gesichtsexpressivität berücksichtigten, konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Medikation und den systematischen Beobachtungsmethoden (wie EMG) gefunden werden.

Anders beschrieb Schneider (1992), dass typische Neuroleptika die eingeschränkte Mimik bei schizophrenen Patienten noch weiter verschlechterten. Diese Verschlechterung wurde als Folge von Nebenwirkungen (EPS) interpretiert.

Gaebel und Wölwer (2004), die die mimische Beeinträchtigung bei schizophrenen Patienten mit FACS untersuchten, fanden eine stärkere Beeinträchtigung der mimischen Aktivität unter Haloperidol als unter Perazin. Allerdings waren diese Unterschiede nur in der akuten Phase der Erkrankung (innerhalb von vier Wochen) festzustellen.

Unterschiedliche Behandlungseffekte der typischen und atypischen Antipsychotika fand die Arbeitsgruppe von Jukel (2005). Diese Unterschiede konnten innerhalb der Aktivierungsgeschwindigkeit der mimischen Muskeln gefunden werden. Die Analyse unwillkürlicher, emotional induzierter Motorik im Gesicht bei schizophren Erkrankten wurde mittels Ultraschallmarker (kinematisch) durchgeführt. Patienten, die aufgrund der Be-

handlung mit typischen Neuroleptika gegen EPMS Symptomatik Biperiden einnahmen, zeigten deutlich langsamere Geschwindigkeitsmaße in der Bewegung von Gesichtsmuskeln, als Probanden aus anderen Gruppen (Pat. mit atypischen NL und gesunder KG). Die Patienten, die atypische Antipsychotika einnahmen, zeigten ähnliche Geschwindigkeitsmaße wie die gesunden Probanden. Über den möglichen Einfluss der EPS-Nebenwirkungen auf unsere Studienergebnisse wird im nachfolgenden Kapitel eingegangen.

In der publizierten Arbeit von Wolf et al., (2004) wurde ein Einfluss von atypischem Olanzapin auf die Gesichtsmuskelaktivität mit Hilfe eines Gesichts EMG erfasst. Die Olanzapin-Therapie zeigte im Unterschied zur typischen Neuroleptikabehandlung eine Tendenz zur Besserung der mimischen Aktivität. Dennoch waren diese Effekte nicht hochsignifikant.

Wie aus oben genannten Arbeiten ersichtlich ist, gibt es keine einheitliche Datenlage. Die Ergebnisse verschiedener Studien sind von Untersuchungsmethoden, Krankheitsphasen und verabreichter Medikation abhängig. Welche Faktoren möglicherweise Einfluss auf unsere Resultate hatten, wird ausführlicher in Kapitel 4.4 diskutiert.

Für die Validitätsprüfung im Studienzentrum Düsseldorf führten wir im Anschluss des Interviews ein Rollenspielverfahren als Zusatzuntersuchung durch. Die Ergebnisse aus dem Rollenspiel ähnelten den Resultaten aus dem Interviewverfahren. Es konnten keine therapieabhängigen Effekte auf die Affektexpression festgestellt werden. Die Korrelation zwischen beiden Untersuchungsabschnitten (Interview und Rollenspiel) war hochsignifikant im Bezug auf drei Variablen (AU1/AU2; AU4, AU6 mit AU12, Tab. 15). Eine leichte Abweichung zeigte AU12 (Lächeln), die zwar eine deutliche Korrelation, jedoch keinen hochsignifikanten Effekt aufwies (T0 $r = 373$, $p = .055$; T1 $r = 393$, $p = .055$). Die Ursache für die festgestellte Abweichung ist nicht eindeutig. Möglicherweise hat eine statistische Varianzverschiebung stattgefunden aus dem Grunde, dass die Variable „Lachen“ (AU6 mit AU12) an sich zusätzlich die Variable „Lächeln“ (AU12) beinhaltet.

Die Validitätsprüfung des Interviews hat gezeigt, dass die Ergebnisse der mimischen Auswertung mit den Ergebnissen aus dem Rollenspiel korrelieren. Da sich nach dem Interview die Gesichtsaktivität der Probanden im darauffolgenden Rollenspiel nicht we-

sentlich verändert hat, führt zu der Annahme, dass die Untersuchungssituation (vertraut oder neu) keinen Einfluss auf die affektiven Impulse der Probanden hatte.

4.2.3 Untersuchung mit klinischen Maßen

Die gesamte Patientengruppe wurde von den Ratern anhand des Studienprotokolls mit klinischen Beurteilungsinstrumenten untersucht. Eine psychopathologische Testung erfolgte mittels Fremd- und Selbstbeurteilungsskalen vor und nach sechswöchiger Therapie. Die Ergebnisse der subjektiven Messmethoden zeigen medikationsbedingte Differenzen.

Im Unterschied zu den FACS-Daten zeigte die Auswertung der PANSS sowohl für die Positiv- als auch für die Negativsymptomatik eine signifikante Besserung (Tab. 16). Eine sechswöchige Therapie mit beiden Antipsychotika (Haloperidol und Aripiprazol) verursachte eine deutliche Linderung der produktiven Symptomatik (PANSS positiv Skala). Es konnten aber keine gruppenabhängigen Interaktionseffekte nachgewiesen werden, was für die gute Wirksamkeit von Aripiprazol auf die produktive Symptomatik spricht. Interessant war, dass die Aripiprazolgruppe einen hochsignifikanten Behandlungseffekt (Interaktionseffekt) auf die Negativsymptomatik erreichte. Konkret wurden die Interaktionseffekte in den PANSS-Subskalen wie Negativsymptomatik, generelle Psychopathologie und Gesamtscore festgestellt. Die Besserung der Negativsymptomatik unter einer Aripiprazolbehandlung wurde auch mittels dem weiteren Beurteilungsinstrument SANS bestätigt. SANS beinhaltet mehrere Subskalen zur Beschreibung der Affektverflachung (Tab. 17), die meisten davon wurden nach klinischen Ratings mit hochsignifikanten Interaktionseffekten bewertet. Diese Ergebnisse entsprechen den Resultaten der bisherigen Studien, bei denen ein positiver Therapieeffekt von Aripiprazol auf die Negativsymptomatik mit allgemeinen Ratingskalen gemessen wurde *(Lambert 2004, Kane 2002, Potkin 2003, Giovan, Cassano 2007, Oliveira 2009).*

Weitere Testergebnisse aus anderen psychopathologischen Instrumenten sprachen für positive Behandlungseffekte. Unabhängig von den Medikationsbedingungen gaben die meisten Patienten nach der Behandlung eine Besserung des Allgemeinzustandes an. Die Probandengruppe, die das Atypikum Aripiprazol einnahm, zeigte eine Überlegenheit gegenüber der Haloperidolgruppe bezüglich der allgemeinen Beurteilungsinstrumente

für Psychopathologie wie GAF (Global Assessment of Function Skala) und SOFAS (Erfassung des sozialen und beruflichen Funktionsniveaus).

Unter keinem Medikament wurde eine Zunahme der EPS-Nebenwirkungen beobachtet. Dass Haloperidol ähnlich wenige Nebenwirkungen verursachte wie Aripiprazol, ergibt eine Diskrepanz mit den vorherigen Daten, laut derer Aripiprazol eine deutliche Überlegenheit zu dem älteren typischen Antipsychotika zeigte *(Stock et al., 2002; Maier. 2004; D. Miller, 2007)*. Haloperidol verursachte doppelt so viele EPMS-Symptome wie Aripiprazol *(Maier. 2004)*.

Diese unterschiedlichen Ergebnisse könnten aufgetreten sein, da ein Teil der Patienten aus der Haloperidolgruppe (47,6 Prozent) als Bedarfsarznei Biperiden erhielten, was bekanntlich das Auftreten der EPMS-Symptomatik verhindert. Andererseits bestand der größte Anteil von Patienten, die die Studie abbrachen (Dropout) aus der Haloperidolbedingung (sieben von insgesamt elf). Möglicherweise waren mitunter die unerwünschten Wirkungen des Medikaments Gründe für diese Patienten, das Haloperidol abzusetzen und die Studie abzubrechen (die genauen Ursachen von den Studienabbrüchen wurden nicht eruiert).

Bekanntlich können von Neuroleptika verursachte Nebenwirkungen zu Überlappungsphänomenen mit der reduzierten mimischen Expressivität führen (Kapitel 1.5.4). Ein Vergleich zwischen der SANS- affektive Verflachung oder Abstumpfung und den Nebenwirkungsskalen wie EPS und AIMS resultierte in einer hochsignifikanten Korrelation (SANS und EPS r = .597, p = .000 und zwischen SANS und AIMS r = .506, p = .001, s. Anhang Tab. 7.2). Etwa 25 bis 30 Prozent aus der Varianz der SANS könnten mit unerwünschten Wirkungen erklärt werden. Dadurch wird ein „reiner" Medikationseffekt von Aripiprazol auf die Negativsymptomatik relativiert. Ob die Überlegenheit von Aripiprazol in der Behandlung der Affektverflachung aus einem wirklichen Medikationseffekt oder durch systematisch verzerrte Beurteilungen entsteht, ist ungewiss.

Die Ergebnisunterschiede aus den FACS-Daten und den klinischen Indikatoren können anhand von mehreren Faktoren erklärt werden. Die objektive Untersuchung mit FACS ermöglicht eine präzise Erfassung der Bewegung einzelner Muskeleinheiten. Möglicherweise fungiert das FACS als eine Art Lupe, die nur einen Teil der motorischen Bewegungen der Affektexpression erfasst und andere Aspekte, wie Stimmfrequenz und entsprechende Körperbewegung/Haltung, außer Acht lässt. Die Untersuchung mittels

klinischer Verfahren beinhaltet die Erfassung von anderen Komponenten wie Gestik und die mit Emotionen verbundene Stimmmodulation, sowie zwischenmenschliche Aspekte des Affektausdrucks. Dabei kann eine situationsbedingte Schwingungsfähigkeit des Patienten, beispielsweise wenn der Patient sich in einer bekannten Situation vertraut fühlt und daher leichter auf die Fragen der Untersucher eingeht, als Besserung der Affektstörung interpretiert werden.

Ein zweiter Faktor, der bei der Bewertung der Probanden eine Rolle spielt, sind die Rater. Die Besserung der Negativsymptomatik unter der Behandlung mit Aripiprazol, die mit klinischen Verfahren festgestellt wurde, könnte durch einen Erwartungseffekt entstanden sein. In beiden Studienzentren waren Rater erfahrenes Fachpersonal, das eventuell die Probanden nach klinischen Eindrücken Gruppen zugeordnet hatte. Die Patienten, die „kränker“ zum Zeitpunkt der T1 aussahen, könnten zu der „Haloperidol“ Gruppe zugeteilt- und damit schlechter bewertet worden sein als die Patienten, die den „gesünderen“ Eindruck auf die Interviewer machten. Bei der FACS-Auswertung hingegen sind subjektive Urteile ausgeschlossen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Beurteilung des Behandlungserfolgs der beiden Medikamente Aripiprazol und Haloperidol mittels klinischer Messinstrumente (die eine stärkere Subjektivität zulassen) im Gegensatz zur Beurteilung mittels der FACS-Methode deutlich auf eine bessere Wirksamkeit der Aripiprazol-Therapie hinweist.

4.3 Korrelationen zwischen der objektiven Messung mittels systematischer Beobachtungsmethode FACS und der Fremdbeurteilung mittels Ratingskalen

Die mit der FACS-Methode erfassten Ergebnisse konnten keinen positiven Einfluss der atypischen Neuroleptika auf die Affektstörung aufzeigen. Hingegen konnte eine Besserung der Negativsymptome der Schizophrenie in klinischen Maßen bestätigt werden. Laut unserer Hypothese B sollten die FACS-Daten und die Untersuchungen mit Ratingskalen miteinander korrelieren.

Es wurden einzelne Variablen mit den SANS-Subskalen affektive Verflachung oder Abstumpfung, Globalbeurteilung der Affektverflachung und PANSS-Affektverflachung (andere Subskalen der SANS und PANSS sind nicht relevant für Affektexpression) verglichen. Die daraus resultierten Ergebnisse zeigten, dass einige Zielvariablen (AUs) mit bestimmten Subskalen der SANS und PANSS korrelierten, andere hingegen keine Korrelation aufwiesen. Am Anfang der Untersuchung (T0) zeigte sich ein negativer korrelativer Zusammenhang zwischen SANS-Subskala affektive Verflachung und den gesamten Variablen der FACS. Die PANSS-Affektverflachung korrelierte mit der Variable AU12 (Lächeln). Nach sechswöchiger Behandlung (Zeitpunkt T1), konnten weitere Korrelationen identifiziert werden (Tab. 19). Der Korrelation zufolge entsprechen die hohen Werte von SANS- und PANSS- Affektverflachung einer mit FACS gemessenen reduzierten Gesichtsaktivität. Tendenziell zeigen sich zusätzlich Zusammenhänge zwischen klinisch beobachteter, reduzierter Affektexpression und niedriger mimischer Aktivität der unteren Gesichtshälfte.

Die Resultate replizieren teilweise Befunde von Tremeau (2005), die den Emotionsausdruck im Gesicht bei depressiven und schizophrenen Patienten an sechs bekannten Emotionsarten untersuchte. Es fanden sich signifikante Korrelationen zwischen Gesichtsaktivität (gemessen mit EMFACS) und SANS-affektive Verflachung. Bei Gaebel und Wölwer (2004) blieb die mit FACS gemessene mimische Aktivität bei schizophren Erkrankten und Depressiven in der akuten Phase der Behandlung stabil, während sich in der klinischen Untersuchung mit SANS eine deutliche Besserung nach vier Wochen zeigte und es einen niedrigeren Korrelationskoeffizienten zwischen den beiden Methoden gab.

Den Ergebnissen dieser Arbeit zufolge wurde eine Besserung der mimischen Expression nur anhand klinischer Ratings gefunden. Innerhalb klinischer Beobachtungen wird

der Gesichtsausdruck nicht als Summe einzelner Muskelgruppen, sondern als eine Gesamtheit erfasst. Dies wurde mit dem hochsignifikanten Korrelationskoeffizienten (Tab. 19) bestätigt. Die Tendenz, dass die niedrige mimische Aktivität mit der Hypomimie der unteren Gesichtshälfte assoziiert wird, wurde bereits bei anderen Studien beschrieben. Demzufolge zeigte eine Untersuchung von lachrelevanten Muskelgruppen mit fazial EMG, dass die Aktivität von M. zygomatikus und M. orbikularis signifikant mit der Stärke der Negativsymptomatik korreliert (gemessen mit PANSS negativ Skala *(Wolf et al., 2006).* Möglicherweise wird ein Lächeln während eines Gesprächs als wichtiger Bestandteil des Affektausdrucks wahrgenommen und hat daher die Bewertung der Affektverflachung stärker beeinflusst als die Muskelgruppen im Obergesicht (AU1 /AU2 und AU4).

Damit wurde die hier aufgestellte zweite Hypothese nur im Bezug auf bestimmte Muskelgruppen (hauptsächlich im unteren Bereich des Gesichts) bestätigt.

4.4 Einschränkungen der Studie

Die Resultate dieser Arbeit sprechen für die methodenabhängigen Ergebnisunterschiede. Während der Durchführung der Untersuchung gab es mehrere Einschränkungen, die zu einer Diskrepanz zwischen den Ergebnissen geführt haben könnten.

Wichtige Aspekte sind dabei die Anzahl der Variablen und die Dauer der Dekodierung. Die vier Variablen, die als Marker für die mimische Expression gewählt wurden, zeigen nur einen Anteil der Affektexpression, der nicht für die Erfassung der Gesamtsymptomatik ausreicht. Ein weiterer Faktor ist die zeitliche Begrenzung der Interviews auf drei Minuten. Unter solcherlei Bedingungen konnten die Patienten womöglich nur wenige affektive Impulse zeigen, die für die spätere Auswertung nicht ausgereichten um einen positiven Effekt zu sehen. Andererseits ist die Dekodierung über einen längeren Zeitraum mit großem Aufwand verbunden. Die Aufmerksamkeit und Konzentration und damit die Fähigkeit des Raters, die Anzahl des AUs quantitativ zu erfassen, lässt mit der Zeit nach.

Anders sind die klinischen Ratings, die durch den Gesamteindruck Krankheitszustände besser erfassen können. Jedoch gibt es auch Kritikpunkte an der Durchführung klinischer Tests. Trotz Standardisierung der Fremdbeurteilungsinstrumente lassen sie eine

gewisse Subjektivität zu, die von den Untersuchern abhängig ist. In unserer Studie war es nicht möglich aufgrund der geringen Anzahl von Untersuchern (zwei in Studienzentrum Düsseldorf), die Ratings blind (so dass sich die Rater über den Messzeitpunkt der Untersuchung bewusst waren) durchzuführen.

Weitere methodische Artefakte befanden sich in der medikamentösen Behandlung. „Reine“ Medikamenteneffekte zu untersuchen war mit gewissen Schwierigkeiten verbunden. In der experimentellen Gruppe konnte in mehreren Fällen die Dauer der Vormedikation nicht eruiert werden. Es ist unklar, ob Patienten vor Einschluss der Studie mit verschiedenen Psychopharmaka behandelt worden sind. Die Dauer der Vormedikation und deren klinischer Effekt auf die Probanden, sowie ein Überlappungsphänomen in der Medikamentenumstellungsphase, können zu erhebende Daten in unterschiedlicher Weise beeinflussen. Dabei entstehende neurobiologische Phänomene sind nicht beurteilbar. Im Studienzentrum Düsseldorf war die Medikation an klinische Erfordernisse des Patienten angepasst. Aus diesem Grund konnte keine randomisierte Zuteilung in die Experimentalgruppen erfolgen. Die Aripiprazolgruppe war insgesamt zu klein (nur 15 Patienten ohne weitere Medikamente) und eine mehrfache antipsychotische Medikation bei einigen Patienten konnte nicht vermieden werden.

Einerseits schränken die oben genannten Defizite die Aussagekraft der Ergebnisse stark ein, andererseits können die Befunde nicht ganz von der Hand gewiesen werden. Im Studienzentrum Chile wurde randomisiert und blind geratet, und Patienten wurden monotherapeutisch behandelt. Trotzdem gab es nach einem Vergleich zwischen den Ergebnissen beider Studienzentren keine signifikanten Unterscheide. Das spricht eher gegen einen methodischen Mangel (kein blindes Randomisieren im Studienzentrum Düsseldorf), und eher dafür, dass die gefundenen Evidenzen zu Gunsten von tatsächlichen antipsychotischen Medikationseffekten sprechen.

4.5 Fazit

In der vorliegenden Arbeit konnten die Aspekte antipsychotischer Behandlung bei Erkrankungen des schizophrenen Formkreises neu überdacht werden, die sowohl für die Schizophrenie-Forschung als auch für den klinischen Alltag von Bedeutung sind.

Nach der Durchführung der Arbeit wurden folgende Schlussfolgerungen gezogen: Ein Vergleich von gesunden Kontrollprobanden und an Schizophrenie erkrankten Patienten bestätigte erwartungsgemäß, dass mimische Aktivität bei gesunden Probanden häufiger auftritt. Dadurch wurde die Voraussetzung für die Bearbeitung der Fragestellung erfüllt.

Anhand der klinischen Ratingskalen wurde nachgewiesen, dass das atypische Antipsychotikum Aripiprazol zu einer signifikanten Verringerung der Negativsymptomatik führt, und dass es in seiner Wirkung dem typischen Antipsychotikum Haloperidol überlegen ist. Diese medikationsabhängigen, positiven Therapieeffekte waren mit anderen Testverfahren nicht replizierbar. Eine Untersuchung der mimischen Beeinträchtigung mittels der systematischen Beobachtungsmethode (FACS) zeigte keine Verringerung der mimischen Beeinträchtigung unter sämtlicher Behandlungsbedingung. Daraus resultierend wurde unsere Hypothese A. verworfen. Nach einem Vergleich der Ergebnisse zwischen den beiden Testverfahren konnte eine partielle Korrelation festgestellt werden. Dementsprechend wurde die Hypothese B nur teilweise bestätigt.

Die Ursachen für die Diskrepanzen zwischen den Resultaten liegen an unterschiedlichen Durchführungstechniken und Aussagefähigkeiten der zwei verschiedenen Messinstrumente. Die FACS-Methode ermöglicht, dass die einzelnen Muskelgruppen isoliert betrachtet werden können. Dabei geht aber die Gesamtdarstellung des Emotionsausdrucks verloren. Hingegen ist die Anwendung klinischer Ratings für die Darstellung des Gesamtzustands der Testpersonen besser geeignet, jedoch erschwert es, einzelne Symptome zu objektivieren. Andererseits entsprechen die Ratingskalen eher dem klinischen Alltag, wobei der Therapeut einen Zustand des Patienten nicht nach einzelnen Symptomen, sondern im Gesamteindruck interpretiert. In zukünftigen Studien dieser Art wäre es interessant eine Methode zu finden, die die beiden Eigenschaften der oben genannten Testverfahren vereinigt.

Ein weiterer interessanter Aspekt, der nach der Analyse des Gruppenvergleichs festgestellt wurde, ist die unterschiedliche Ausprägung der Affektverflachung zwischen deutschen und chilenischen Patienten. Welche Einflüsse die interkulturellen Unterschiede

und Temperamente auf die Negativsymptome der schizophrenen Erkrankung hat, oder wie sich die Unterschiede im Emotionsausdrucks verschiedener Kulturen auswirken, ist bisher wenig untersucht. Es bleiben offene Themen, die als Fragestellung für weitere Studien dienen könnten.

Die Ergebnisse dieser Arbeit weisen auf die Notwendigkeit weiterer Forschung hin, um die Behandlungsaspekte der Negativsymptomatik zu optimieren.

5 Zusammenfassung

Die Defizite der Affektexpression gehören zu den negativen Symptomen der schizophrenen Erkrankung, die eine therapeutische Resistenz gegenüber medikamentöser Behandlung aufweisen. In der vorgelegten Dissertation untersuchten wir, ob die Antipsychotika neuerer Generation eine therapeutische Überlegenheit gegenüber typischen Antipsychotika auf die Affektstörung zeigt. Für die Vergleiche wurde ein Atypikum dritter Generation – Aripiprazol gewählt. Im Unterschied zu anderen Neurolaptika verfügt Aripiprazol über einen speziellen Wirkmechanismus und interagiert mit Serotonin-Rezeptoren *(DeLeon, Patel & Crismon, 2004)*. Nach einer Behandlung mit dem atypischen Antipsychotikum wurde auf der Grundlage von Vorbefunden aus der Literatur ein positiver Behandlungseffekt auf die Negativsymptomatik erwartet.

In einem randomisierten Kontrollgruppenplan mit Messwiederholungsdesign (prä- und post- Messung) wurde eine Aripiprazol-Behandlung vs. Haloperidol-Behandlung über einen Zeitraum von sechs Wochen miteinander verglichen. Die Experimentalgruppe bestand aus 57 an akuter Schizophrenie erkrankten Patienten (n = 25 in Aripiprazolgruppe, n = 21 in Haloperidolgruppe, n = 11 Dropout) und 26 gesunden Kontrollpersonen (zur Verhaltensnormierung). Der experimentellen Untersuchung lag somit ein 2×2-faktorielles Design (Gruppe × Zeit) mit Messwiederholung zugrunde. Den Patienten wurden sechs Wochen lang entsprechende Medikamente verabreicht. Zur Evaluierung möglicher Behandlungseffekte auf die Affektexpression erfolgte eine Eingangs- und Abschlussuntersuchung. Die Affektexpression wurde sowohl mit klinischen Ratings als auch mit einer videogestützten Methode (FACS, Facial Action Coding System) analysiert. Als Grundlage dienten Videobänder, die im Rahmen eines experimentellen Interviews aufgenommen wurden.

Die Ergebnisse der Studie bestätigten, dass schizophren Erkrankte eine reduzierte Affektexpression im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe aufweisen. Die Behandlungseffekte auf die Affektexpression fielen abhängig von der Untersuchungsmethode unterschiedlich aus. Die Ergebnisse, gemessen Anhand der klinischen Ratings, zeigten eine signifikante Verringerung der negativen Symptome, und insbesondere der Affektverflachung unter Aripiprazol-Behandlung. Die positiven klinischen Therapieeffekte dieses atypischen Antipsychotikums konnten jedoch nicht in der FACS-Analyse repliziert werden. Damit zeigten sich methodenabhängige Ergebnisunterschiede, obwohl zwischen den beiden Untersuchungsmethoden eine Korrelation bestand. Diese Ergeb-

nisse werden im Hinblick auf die Aussagefähigkeit der beiden Erfassungsmethoden diskutiert.

Weiterhin bleibt für die zukünftige Forschung sowohl die Therapiemöglichkeiten als auch die Untersuchungsmethoden der Affektstörungen schizophren Erkrankter zu optimieren.

6 Literaturverzeichnis

Andreasen NC (1987). The diagnosis of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 13, 9-22.

Andreasen NC (1995). Positiv and Negativ Symptoms. In Hirsch R.S. (eds): Schizophrenia, Blackwell Science Oxford 28-45.

Andreasen NC (1989). The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. *British Journal of Psychiatry* 7, 49-58.

Bartlett MS, Hager JC, Ekmann P, Sejnowski Tj (1999). Measuring facial expression by computer image analysis. *Psychophysiology.* 36, 253-263.

Berenbaum H, Oltmanns TF (1992). Emotional experience and expressions in schizophrenia and depression. *Journal of Abnormal Psychology.* 101, 37-44.

Berger M (2004). Psychische Erkrankungen, 488-489 *München Jena, Urban & Fischer*

Brekke JS, Barrio C (1997). Cross-ethnic symptom differences in schizophrenia: the influence of culture and minority status. *Schizophrenia Bulletin*. 2, 305-316.

Brekke JS, Nakagami E, Kee KS, Green MF (2005). Cross-ethnic differences in perception of emotion in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 77, 289-29.

Brüne M, Abdel-Hanid M, Sonntag C, Lehnkämper C, Langdon R (2009). Linking social cognition with social interaction: non-verbal expressivity, social competence and "mentalising" in patients with schizophrenia spectrum disorders. *Behavioural and Brain Functions* 5:6.

Cohn JF, Zlochower AJ, Lien J, Kanade T (1999). Automated face analysis by feature point tracking has high concurrent validity with manual FACS coding. *Psychophysiology.* 36, 35-43.

Cassano GB, Fagiolini A, Lattanzi L, Monteleone P, Niolu C, Sacch E, Siracusano A, Vita A (2007). Aripiptazol in the treatment of schizophrenia. *Clinical Drug Investigation.* 27, 1-13.

Dapetto M, Daves MS, Pfeifer JH, Scott AA, Sigman M, Bookheimer SY, Lacoboni M (2006). Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nature Neuroscience*. 9, 28-30.

Davis JM (1974). Dose equivalence of the antipsychotic drugs. *Psychiatry Research*, 11, 65-69.

Davis JM, Chen N, Glick ID (2003). A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Archives of General Psychiatry*, 60, 553-564.

Derogatis LR, Savitz KL (1999). The Symptom Checklist-90-Revised, Behavior Symptom Checklist and Matching Clinical rating Scales. In M. B. Marush (Ed.), The use of psychological testing for treatment, planning and outcome assessments 2. 670-724. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum.

DeLeon A, Patel NC, Crismon, ML (2004). Aripiprazole: a comprehensive review of its pharmacology, clinical efficacy, and tolerability. *Clinical Therapeutics* 26, 649-666.

Dilling H, Mombour W, Schmidt MH (1997). Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F). *Bern: Huber.*

Drowkin RH, Clark SC, Amador XF, Groman JM (1996). Does affective blunting in schizophrenia reflect affective deficit or neuromotor dysfunction? *Schizophrenia Research*. 20, 301-306.

Eaton WW, Thara R, Federman B, Melton B, Liang KY (1995). Structure and course of positive and negative symptoms in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry.* 52, 127-134.

Ekman P, Friesen WV (1971). Constants across cultures in the face and emotion. *Journal of Personality and Social Psychology*. 17, 124-129.

Ekman P, Friesen WV (1976). Pictures of Facial Affect. *Consulting Psychologists Press*. Paolo Alto, C.A.

Ekman P, Friesen WV (1978). Facial action coding system. *Consulting Psychologists Press*, Palo Alto, C.A.

Ekman P, (1979). About brows: emotional and conversational signals. In cranach von M (ed) Human Ethologie: claims and limits of a new discipline. *Cambridge University Press.*

Ellgring H, Gaebel W (1994). Facial expression in schizophrenic patients. In: A. Biegel, J.J. Lopez Ibor Jr., E Costa and J.A. Silva (Eds.), Past, present and future of psychiatry. *World Scientific, Singapore*. 1 .435-439.

Falkenberg I, Bartels M, Wild B (2008). Facial reactions to emotional stimuli and their relationship to emotional contagion in patients with schizophrenia. *European Archives of Psychiatry Clinical Neuroscience.* 158, 245-253.

Fleischhacker WW, Widschwendter CG (2006). Treatment of schizophrenia patients: comparing new generation antipsychotics to each other. *Current Opinion in Psychiatry*. 19, 128-134.

Friesen WV, Ekmann P (1984). EMFACS. (unveröffentlicht). Human Interaction Laboratory, San Francisco.

Gaebel W, Wölwer W (2004). Facial expressivity in the course of schizophrenia und depression- *European Archives of Psychiatry Clinical Neuroscience*. 254, 335-342.

Gaebel W, Wölwer W (1996). Affektstörungen schizophren Kranker: Klinik Grundlagen-Therapie. *Stuttgart; Berlin; Köln :Kohlhammer*. s 67.

Gaebel W, Wölwer W (1992). Facial expression and emotional face recognition in schizophrenia and depression. *European Archives of Psychiatry Clinical Neuroscience*. 242, 46-52.

Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P (2000). Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview und meta-regression analysis. *For the National Schizophrenia Guideline Development Group. BMJ*. 321, 1371-1376.

Green MF, Neuchterlein KH (1999). Should Schizophrenia be treated as a neurocognitive disorder? *Schizophrenia Bulletin*. 25, 309-318.

Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J (2000). Neurokognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are wie measuring the „ right stuff"? *Schizophrenia Bulletien*. 26, 119-136.

Gur RE, Kohler C, Ragland JD, Steven JS, Lesko K, Bilker WB, Gur RC (2006). Flat affect in schizophrenia: relation to emotion processing and neurocognitive measures. *Schizophrenia Bulletin.* 32, 279-287.

Guy W. (1976). ECDEU Assessment manual of psychopharmacology: publication ADM 76-338. Washington, D.C: US Department of Health, Education and Welfare.

Habel U, Gur RC, Mandal MK, Salloum JB, Gur RE Schneider F (2000). Emotional processing in schizophrenia across cultures: standardized measures of discrimination and experience. *Schizophrenia Research*. 42, 57-66.

Häfner H, Löffler W, Maurer K, Reicher-Rössler A, Stein A (1999). IRAOS. Interview für die retrospektive Erfassung des Erkrankungsbeginns und Verlauf bei Schizophrenie und anderen Psychosen. *Bern, Göttingen: Huber.*

Heimann H, Spoerri T, (1957). Ausdruckssyndrome Schizophrener. *Nervenarzt.* 28, 364-366.

Himmer W, Schneider F, Köst G, Heimann H (1991). Computer-based analysis of facial action: A new approach. *Psychology*. 5, 189-195.

Johnes PJ, Barnes T, Davis L, Dann G (2006). Cost utility of the latest antipsychotik drags in schizophrenia study (CUtLASS 1) *Archives of General Psychiatry.* 63, 1079-1087.

Juckel G, Mergel R, Hergerl U (2005). Bewegungsanalysen und ihre Anwendung in der Psychiatrie. *Psychiatrische Praxis*. 32, 31-37.

Kaiser S, Wehrle T (1992). Automated coding of facial behaviour in human-computer interactions with FACS. *Journal of Nonverbal Behavior*. 16, 67-84.

Kane M, Carson WH, Saha Ar (2002). Efficacy and safety of aripiptazol and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*. 63, 763-71.

Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS): Raiting manual. *Social and Behavioural Sciences Documents*. 17, 28-29.

Kim SW, Shin IS, Kim JM, Lee JH, Lee YH, Hang SJ, Yoon JS (2009). Effectiveness of switching to aripiprazol from atypical antipsychtics in patients with schizophrenia. *Clinical. Neuropharmacology*. 32, 243-249.

Krause R., Steimer E, Sanger-Alt C, Wagner G (1989). Facial expressions of schizophrenic patients and their interaction partners. *Psychiatry.* 52, 1-12.

Kring AM, Kerr SL, Smith DA, Neale JM (1993). Flat affect in schizophrenia does not reflect diminished subjective experience of emotion. *Journal of Abnormal Psychology*. 102, 507-517.

Lambert M, Naber D, (2004). Aripiprazol: a new atypical antipsychotic with a differentpharamkological mechanism. *Prog neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. Dez; 28, 1213-9.

Lehrl S (2005). MWT-B – Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest. *Göttingen: Hogrefe.*

Leucht S, Barnes T, Kissling W, Engel RR, Correll C, Kane JM (2002). Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *Journal Psychiatry* 160, 1209-1222

Leucht S, Covers C, Arbter D, Engel R, Li C, Davis JM (2009). Second-Generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *The Lancet.* 373, 31-41.

Lewis WS, Barnes T, Davies L, Murry RM (2006). Randomized controlled trial of effect of clozapin versus other second- generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. .32, 715-723.

Liebermann JA, Carson WH, Saha AR, Stingfelow JC, Archibald DG, Kujawa MJ; Iwamoto T (2002). Meta –analysis of the efficacy of aripiprazol in schizophrenia. *Posterpresented at the CINP Congress*

Maier W (2004). Abilify Produkt- Monographie.

Maltzer HY, Zureick J (1989). Negative symptoms in schizophrenia: atarger for new drug development. *Clinical pharmacology in psychiatry*. 68-77.

Martin JLR, Perez V, Sacristan M, Rodrigeuz-Artalejo F, Martinez C, Alvarenz C, Alvarenz E (2006). Meta-analysis of drop-out rates in randomized clinical trials, comparing typical und atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *European Psychiatry*. 21, 11-20.

McEvory JP, Daniel DG, Carson WH Jr, McQuade RD, Marcus RN (2009). A randomized, double-blind, placebo-controlled, study of efficacy and safety of aripiprazole10, 15 or 20mg/day for the treatment of patients with acute exacerbations of schizophrenia. *Psychiatric Research*. 41, 895-905.

Miller DD, Eudicone JM, Pikalov A, Kim E (2007). Comparative assessment of the incidence and severity of tardive dyskinesia in patients receiving aripiprazol or haloperidol for the treatment of schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*.68, 1901-1906.

Miller DD, Perry PJ, Cadoret RJ, Andreasen NC (1994). Clozapine's effect on negative symptoms in treatment-refractory schizophrenics. *Comprehensive. Psychiatry*. 35, 8-15.

Möller HJ, Laux G, Deister A (2001). Psychiatrie und Psychotherapie. Stuttgart: Thieme.

Müller MJ, Brenning H, Gensch C, Klinga J, Kienzle B, Müller KM (2005). The Calgary Depression Rating Scale for schizophrenia in a healthy control group: Psychometric properties and reference values. *Journal of Affective Disorders*. 88, 69-74.

Murphy BP, Chung YC, Park TW, McGorry PD (2006). Pharmacological treatment of-primary negative symptoms in schizophrenia: a systematic review. *Schizophrenia Research*. 88, 5-25.

Oliveria IR, Elkis H, Gattaz WF, Chaves AC, de Sena EP, de Matos E Souza FG, Campos JA, Bueno JR, DE Silva JA, Louza MR, de Abreu PB (2009). Aripiprazole for patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: an open-label, randomized, study versus haloperidol. *CNS Spectrum*. 14, 93-102.

Park S, Matthews N, Gibson C (2008). Imitation, simulation and schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 34, 698-707.

Penn DL, Mueser KT, Doonan R, Nishith P (1994). Relations between social skills and ward behaviour in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research* 16, 225-232.

Peralta V, Cuesta MJ (2000). Clinical models of schizophrenia: a critical approach to competing conceptions. *Psychopathologie*. 33, 252-258.

Pitman RK, Kolb B, Orr SP, Singh MM (1987). Ethological study of facial behaviour in nonparanoid and paranoid schizophrenic patients. *Journal Psychiatry*. 144, 99-102.

Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, Carson WH, Ali M, Stock E, Stringfellow J, Ingentio G, Marder SR (2003). Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Archives of General Psychiatry*. 60, 681-90.

Putnam KM, Kring AM (2007). Accuracy and intensity of posed emotional expressions in undedicated schizophrenia patients; vocal and facial channels. *Psychiatry research*: 151, 67-76.

Rinn WE (1984). The neuropsychology of facial expression: A review of the neurological and psychological mechanisms for producing facial expressions. *Psychological Bulletin.* 95, 52-77.

Rinn WE (1991). Neuropsychology of facial expression, in fundamentals of nonverbal behaviour. Edited by Feldman ES, Rime B. Cambridge. Cambridge Univ. Press. 3-30.

Rocca P, Montemagni C, Castagna F, Giugiario M, Scalese M, Bogetto F (2009). Relative contribution of antipsychotics, negative symptoms and executive functions to social functioning in stable schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 33, 373-379.

Schneider F, Ellring H, Friedrich J. Fus I, Beyer T, Heimann H, Heimer W (1992). The effects of neuroleptices on facial action in schizophrenic patients. *Pharmacopsychiatry* 25, 233-239.

Schneider F, Heimann H, Hiemer W, Huss D, Mattes R, Adam B (1990). Computer-based analysis of facial action in schizophrenic patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience.* 240, 67-76 **.**

Simpson GM, Angus JW (1970). A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 212, 11-19-

Steimer E, Krause R, Sänger-Alt C, Wagner G (1988). Mimisches Verhalten schizophrener Patienten und ihrer Gesichtspartner. *Zeitschrift für Klinische Psychologie*. 2, 132 147.

Stip E, Tourjman V (2010). Aripiprazole in schizophrenia and schizoaffective disorder: A review. *Clinical Therapie*. 32, 3-20.

Stock EG, Marder S, Saha AR, Kaplita SB, Archibald DG, MCQuade RD, Iwamoto T (2002). Safety and tolerability meta-analysis of Aripiprazol in schizophrenia. Post presented at the XXIIIrd CINO Congress

Tandon R, Belmaker RH, Gattaz WF, Lopez-Ibor JJ Jr, Okasha A, Singh B, Stein DJ, Olie JP, Fleischhacker WW, Moeller HJ (2008). World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section. statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 100, 20-38.

Tremeau F, Malaspina D, Duval F, Correa H, Hager-Bundy M (2005). Facial expressiveness in Patients with schizophrenia compared to depressed patients nonpatient comparison subjects. *Psychiatry*. 162, 92-101.

Tremeau F (2006). A review of emotion deficits in schizophrenia- *Dialogues Clinical Neurosciences*; 8, 58-70.

Wittchen HU, Wunderlich U, Grunschwitz S, Zaudig M (1997). Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV; Achse I; Psychiatrische Störungen. *Hogrete Verlag.*

Wolf K, Mass R, Kiefer F, Eckert K, Weinhol N, Wiedemann K, Naber D (2004). The influence of olanzapin on facial expression of emotions in schizophrenia- an improved facial EMG study. *German Journal of Psychiatry*. 7, 14-19.

Wolf K, Köppel S, Mass R (2005). Identifizierung möglicher Kennparameter der „mimischen Desintegration" bei schizophrenen Patienten mittels einer Gesichts-EMG-Methode. *Nervenarzt*. 76, 1103-1108.

Wolf K, Mass R, Kiefer F, Eckert K, Stritzky A (2005).The influence of oalnzapin versus risperidone of facial expression of emotions in schizophrenia-preliminary results of a facial elektromyogramm Study. *Clinical Psychopharmacology*. 25, 278-281.

Wolf K, Mass R, Kiefer F, Wiedermann K, Naber D (2006) Characterization of the facial expression of emotions in schizophrenia patients: preliminary findings with a new electromyography method. J Psychiatry; 51 (6): 335-41

Woods SW (2003). Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *Clinical Psychiatry*. 64, 663-667.

7 Anhang

7.1 Ethikvotum der Ethikkommission der HHU Düsseldorf

HEINRICH HEINE UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

ETHIKKOMMISSION der Medizinischen Fakultät

Rheinische Kliniken Düsseldorf
Psychiatrische Univ.-Klinik
Eing.: 18. Feb. 2005
Leitender Arzt

ETHIKKOMMISSION der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf

Herrn
Univ. Prof. Dr. med. Wolfgang Gaebel
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
Bergische Landstr. 2

40629 Düsseldorf

Prof. Dr. H.-G. Lenard

Telefon: (0211)81-19590
Sekretariat: (0211)81-19591
Telex: (0211)81-19592
Ethikkommission@med.uni-duesseldorf.de

14. Feb. 2005

Stets angeben:
Studiennummer: 2557

Sehr geehrter, lieber Herr Kollege Gaebel,

die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf hat das von Ihnen vorgelegte multizentrische Studienprotokoll mit dem Titel:

Effekte von Aripriprazol und Haloperidol auf Indikatoren des sozialen Interaktionsverhaltens bei schizophrenen Patienten

im Umlaufverfahren geprüft und beurteilt.

Von Seiten der Kommission bestehen keine grundsätzlichen ethischen oder rechtlichen Bedenken gegen die Durchführung der geplanten Studie. Notwendig erscheint jedoch, die schriftliche Patienteninformation durch den Hinweis auf eine bestehende Versicherung, die für die Kontaktaufnahme mit der Versicherung notwendigen Informationen und die Obliegenheiten zu ergänzen, die sich aus den Allgemeinen Versicherungsbedingungen ergeben – alternativ sollte die Aushändigung der Versicherungsbedingungen in der Einverständniserklärung durch Unterschrift bestätigt werden.

Nach Abschluss des Projektes bitte ich um Übersendung eines knappen Schlussberichtes (unter Angabe unserer Studiennummer), aus dem der Erfolg/Misserfolg der Studie sowie Angaben darüber, ob die Studie abgebrochen oder geändert bzw. ob Regressansprüche geltend gemacht wurden, ersichtlich sind.

Mit freundlichen kollegialen Empfehlungen
Ihr

Prof. Dr. med. Hans-Gerd Lenard
i.A. der Kommission

7.2 Patientenaufklärung und Einverständniserklärung

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang Gaebel

Rheinische Kliniken Düsseldorf · Postfach 12 05 10 · 40605 Düsseldorf

Bergische Landstr. 2
40629 Düsseldorf

Tel.: (02 11) 9 22 20 00
Fax: (02 11) 9 22 20 20

mailto://wolfgang.gaebel@uni-duesseldorf.de

Aufklärung und Einverständniserklärung zu der klinischen Studie „Effekte von Aripriprazol und Haloperidol auf Indikatoren des sozialen Interaktionsverhaltens bei schizophren Kranken“

Projektleiter: Prof. Dr. med. W. Gaebel, PD Dr. W. Wölwer, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Heinrich-Heine-Universität, Rheinische Kliniken Düsseldorf, Bergische Landstraße 2, 40625 Düsseldorf

durchführende Studienmitarbeiterinnen:
Dr. Birgit Lindel, Psych. Psychotherapeutin, Diplom-Psychologin
Maia Tavdishvili, Ärztin

Patienteninformation

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

obwohl die Behandlung psychiatrischer Erkrankungen in Deutschland einen hohen Standard hat, ist das Wissen um die individuellen Ursachen, Hintergründe und Verläufe immer noch mit zahlreichen Fragen verbunden. Ihr Arzt hat bei Ihnen eine psychische Erkrankung festgestellt und Ihnen eine medikamentöse Behandlung vorgeschlagen.

Ziel: Bei der vorliegenden wissenschaftlichen Untersuchung geht es darum, die Auswirkungen verschiedener medikamentöser Behandlungen auf ihr Verhalten genauer zu untersuchen.

Behandlung: Ihr Arzt wird Sie entweder mit einem sog. typischen oder einem sog. atypischen Antipsychotikum behandeln. Es gibt heute noch keine festen Anhaltspunkte, welche Patienten besser mit dem einen oder dem anderen Medikament behandelt werden. Nach dem heutigen Kenntnisstand handelt es sich um zwei bezüglich des klinischen Behandlungserfolgs weitgehend gleichwertige Alternativen, die zur Behandlung Ihrer Erkrankung in der täglichen Routinebehandlung eingesetzt werden. Um wissenschaftlich zu untersuchen, welches Medikament zusätzlich günstigere Wirkungen auf Ihr Verhalten hat, erfolgt die Zuteilung zu einer dieser Behandlungsstrategien im Rahmen dieser Studie zufällig. Auch wenn Sie sich entschließen sollten, nicht an dieser Studie teilzunehmen, erfolgt

in der Standardtherapie der Erkrankung die Verordnung eines typischen oder atypischen Antipsychotikums.

Falls Sie früher schon einmal mit einem Antipsychotikum behandelt wurden, haben Sie schon Erfahrungen mit diesen Medikamenten und sind mit diesem vertraut. Antipsychotika sind in der Regel gut verträglich. Wie Sie wahrscheinlich bereits wissen, kann jedes Medikament – so auch ein Antipsychotikum - neben seiner Hauptwirkung auch unerwünschte Wirkungen haben. In der Fachinformation, die wir Ihnen auf Wunsch gerne (nochmals) aushändigen, sind eine Reihe solcher unerwünschter Wirkungen aufgezählt, die zum Teil nur selten auftreten. Antipsychotika können zum Beispiel – müssen aber nicht – in Abhängigkeit von der Dosis zu unwillkürlichen Bewegungen, zu Zittern, Muskelsteifigkeit oder Sitzunruhe führen. In seltenen Fällen können sich diese Nebenwirkungen nur schwer wieder zurückbilden (Spätdyskinesien). Daneben kann Müdigkeit, Schlaflosigkeit oder Benommenheit auftreten. Es kann seltener auch zu Übelkeit, Verdauungsstörungen, Beschwerden beim Wasserlassen, Akkomodationsstörungen des Auges, Libido- und Potenzstörungen, Sekretionsstörungen der Speichel- und Schweißdrüsen, Blutbild-veränderungen, allergischen Hautreaktionen, Empfindlichkeit gegen Licht sowie Regelstörungen bei der Frau kommen. Außer den hier beschriebenen möglichen Nebenwirkungen ist jede Einnahme von Arzneimitteln mit der Möglichkeit allergischer Reaktionen (juckende Hautausschläge, Atemnot, Hitzegefühl, Übelkeit) verbunden. Die Einnahme der Medikamente kann generell zur Herabsetzung des Reaktionsvermögens und zur Herabsetzung der Fahrtüchtigkeit sowie der Bedienung von Maschinen führen.

Untersuchungen: Im Verlauf der Studie durchlaufen Sie während Ihres Klinikaufenthaltes eine **Aufnahmeuntersuchung** sowie **eine Abschlussuntersuchung nach 6 Wochen.** Die Untersuchungen werden jeweils maximal etwa eine Stunde in Anspruch nehmen. Die gesamte Studiendauer beträgt also pro Person 6 Wochen.
Während der Studie werden Sie nach dem Zufallsprinzip entweder mit Aripiprazol (Abilify®; 7,5 – 30 mg oral), einem neuen atypischen Antipsychotikum, oder mit Haloperidol (Haldol®; 2-10 mg oral), einem antipsychotischen Standardpräparat, behandelt. Bei Bedarf kann nur aus bestimmter, mit dem behandelnden Arzt vereinbarter Medikation ausgewählt werden.
An den Untersuchungstagen werden Ihnen einige Fragen u.a. zu Ihrem aktuellen Befinden, zur Medikation und deren Wirkungen und zur Lebensqualität gestellt. Weiterhin möchten wir beim ersten und beim letzten Untersuchungstermin jeweils zwei kurze Verhaltensuntersuchungen durchführen und zur späteren Auswertung auf Video aufzeichnen. Dabei möchten wir Sie zunächst 3-5 min bezüglich Ihres Befindens befragen und anschließend ein 3-5-minutiges Gespräch mit einer fremden Person führen lassen, die sie kennenlernen und befragen sollen. Dabei geht es darum, wie gut Ihre Aufmerksamkeit in der Kommunikation mit anderen ist und wie gut Sie ganz alltägliche Gesprächsinhalte später wiedergeben können.

Während der gesamten Studiendauer werden Sie intensiv von Ihrem behandelnden Arzt bzw. Ihrem Studienarzt betreut.

Teilnahmebedingungen: Die Teilnahme an der Untersuchung ist vollständig freiwillig. Sie brauchen in keiner Hinsicht irgendwelche Nachteile zu befürchten, wenn Sie sich nicht für eine Teilnahme entschließen oder die Einwilligung zu irgendeinem späteren Zeitpunkt widerrufen sollten. Sie werden dann nach den heute bekannten und bewährten Verfahren weiterbehandelt. Sie können die Untersuchung jederzeit abbrechen, auch wenn Sie die Einverständniserklärung schon unterschrieben haben. Auch Ihr behandelnder Arzt bzw. Studienarzt kann Sie nach eigenem Ermessen von der Teilnahme an der Studie ausschließen, wenn dies aus ärztlicher Sicht geboten scheint (z.B. im Falle des Auftretens von Nebenwirkungen während der Teilnahme an der Studie oder anderen Gründen).

Um jegliche mögliche Belastungen und Risiken bei einer Schwangerschaft und für das ungeborene Kind völlig auszuschließen, dürfen schwangere und stillende Frauen nicht an der Studie teilnehmen. Als Frau verpflichten Sie sich bei Studienteilnahme, einen ausreichenden Kontrazeptionsschutz durchzuführen und gegebenenfalls eine Schwangerschaft sofort Ihrem Arzt zu melden.

Datenschutz: Alle im Verlaufe der Untersuchung erhobenen Daten werden streng vertraulich behandelt und nur anonymisiert (d. h. ohne Informationen, die direkt auf Ihre Person hinweisen wie z. B. Name und Adresse) weiterverarbeitet und wissenschaftlich ausgewertet. So ist sichergestellt, dass Sie aus etwaigen Veröffentlichungen der Ergebnisse als Person nicht identifizierbar sind, wobei der Codierungsschlüssel (Bezug Ihrer Person zu Ihrer Codenummer) immer getrennt von den restlichen

Daten aufbewahrt wird. Ihre gesamten personbezogenen Daten (z. B. Ihre Patientenakte) sind ausschließlich dem an der Studie beteiligten Personal (Ärzte, Psychologen, Dokumentationsassistenten) und Mitarbeitern dieser Studie hier an der Universität Düsseldorf zugänglich. Sämtliche Personen, die Zugang zu den Sie betreffenden Informationen haben, sind gemäß des Bundesdatenschutzgesetzes oder von Amts wegen zur Verschwiegenheit verpflichtet.
Sofern ein Datenaustausch mit den an der Studie beteiligten Kollegen an der Universität in Santiago de Chile für die Auswertung der Studie unumgänglich notwendig sein sollte, werden ausschließlich anonymisierte Daten ausgetauscht.
Jede Weitergabe von Informationen erfolgt nach den Bestimmungen des Bundesdatenschutzgesetzes und unterliegt zudem der ärztlichen Schweigepflicht.

Diese Studie wird nach Beratung mit der für Ihre Klinik zuständigen Ethikkommission sowie unter Berücksichtigung ethischer, rechtlicher und wissenschaftlicher Anforderungen an klinische Studien in der Europäischen Gemeinschaft und nach den Prinzipien des Weltärztebundes (Deklaration von Helsinki) durchgeführt. Die Verantwortung für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie verbleibt bei Ihrem Studienarzt.

Die Durchführung der Aufklärung sowie die Einwilligung in die Durchführung der Studie wird durch Ihre Unterschrift und die Unterschrift des aufklärenden Arztes belegt. Eine Kopie der Patienteninformation und der Einverständniserklärung wird Ihnen selbstverständlich ausgehändigt.

Ihre betreuende Studienmitarbeiterin ist wie folgt zu erreichen: Dr. Birgit Lindel, Tel: 0211 / 922-2790.

Der behandelnde Arzt ist Ihr Stationsarzt.

Einverständniserklärung:

Über Inhalt, Ablauf und Tragweite der geplanten Untersuchung wurde ich aufgeklärt. Die Patienteninformation habe ich gelesen, verstanden und alle meine Fragen klären können.

Ich versichere hiermit, dass ich meinem behandelnden Arzt bzw. Studienarzt sämtliche mit meiner Erkrankung in Zusammenhang stehenden und für die Behandlung bedeutsamen Fragen nach bestem Wissen richtig und vollständig beantwortet habe und mich an die Anweisungen halten werde. Mir ist bewusst, dass bei unvollständigen oder unrichtigen Angaben zum Beispiel von Nebenwirkungen oder Schwangerschaft im Rahmen der Behandlung ein gesundheitliches Risiko entstehen könnte.

Ich erkläre mich damit einverstanden, an der Studie teilzunehmen.

Ort, Datum _____

Name des Patienten: _____

Unterschrift des Patienten: _____

Name des aufklärenden Arztes: _____

Unterschrift des Arztes: _____

Der Patient kann derzeit Wesen, Tragweite und Bedeutung der hier vorgeschlagenen Studie richtig beurteilen. Ich bin daher einverstanden, dass der Patient an der Studie teilnimmt.

Name des unabhängigen Arztes/Zeugen: _____

Unterschrift des unabhängigen Arztes/Zeugen: _____

7.3 Untersuchungsmaterialien

7.3.1 Interview zur Affektexploration

Ziel des Interviews

Das Interview dient der Provokation emotionaler Reaktionen des Patienten. Es wird videoaufgezeichnet und dient einerseits zum vertraut werden mit der Untersuchungssituation und andererseits zum späteren Erfassen des mimischen Ausdrucks (oder anderen Ausdrucksverhaltens) bei der Beschreibung von für den Patienten affektiv gefärbten Erlebnissen.

Einleitung zum Interview

„Es ist vielleicht eine etwas merkwürdige Situation für Sie, sich mit mir zu unterhalten und dabei von zwei Kameras aufgenommen zu werden. Wie fühlen Sie sich in dieser Situation? … Ist es für Sie belastend oder bedrohlich?“

Bereich I: Positive Affekte

„Es ist am leichtesten, sich an die neue Situation zu gewöhnen, wenn Sie an etwas Angenehmes denken – erzählen Sie doch einfach mal: Was macht Ihnen denn im Leben Spaß? Was tun Sie gerne? Wie viel Zeit und Gelegenheit bleibt Ihnen im Alltag für diese Dinge? Versuchen Sie einmal, sich an das letzte schöne Ereignis in Ihrem Leben zu erinnern – Was war da los? Was war daran schön für Sie? Was haben Sie gemacht, als Sie das erlebt haben? Wie ist es, wenn sie etwas besonders Schönes erleben – teilen Sie es anderen Menschen mit? Mit wem sprechen Sie über solche Dinge? Fällt es Ihnen schwer, darüber zu sprechen? Nur jetzt – oder auch sonst?

Bereich II: Negative Affekte

Im Gegensatz zu diesen schönen und angenehmen Dingen, von denen wir gerade gesprochen haben, erlebt man natürlich immer wieder auch Unangenehmes:

Versuchen sie jetzt einmal, sich an das letzte wirklich unangenehme Erlebnis in Ihrem Leben zu erinnern – Was war da los? Was war daran das Unangenehme für Sie? Warum war dies so besonders schlimm für Sie?

Was haben Sie gemacht, als Sie das erlebt haben?

Wie ist es, wenn Sie etwas besonders Schlimmes erleben – sprechen Sie dann mit anderen Menschen darüber? Mit wem reden Sie über solche Dinge? Fällt es Ihnen schwer, darüber zu sprechen? Nur jetzt – oder sonst auch?

Abschluss

„Bevor wir gleich zum nächsten Teil der Untersuchung übergehen, beschreiben Sie mir doch bitte noch einmal, wie Sie sich jetzt fühlen."

7.3.2 Rollenspiel-Test Manual

Ziel des Rollenspiel-Tests

Der Rollespiel-Test zielt darauf ab, den Probanden in eine möglichst realistische und „lebensechte" soziale Interaktion zu versetzen, in der seine soziale Kompetenz, also seine Fähigkeit, sich adäquat auf (neue) soziale Situationen einzustellen und darin erfolgreich zu handeln, besonders gefordert ist und damit zum Vorschein kommt.

Aufgabenstellung

In der unten stehenden Rollenspiel-Situation wird dem Probanden die Aufgabe gestellt, eine Konversation mit einer ihm fremden Person zu führen. Dem Probanden wird hierbei vermittelt, dass es hauptsächlich darauf ankäme, anschließend die ihm fremde Person beschreiben bzw. vorstellen zu können. Nebenbei wird dem Probanden auch aufgetragen, das Gespräch für sich und die Gesprächspartnerin angenehm zu gestalten. Gegenüber dem Probanden soll der Eindruck erweckt werden, als gehe es mehr um seine Fähigkeit, Gesprächsinhalte sowie Merkmale der Rollenspielpartnerin wiederzugeben (nach dem Rollenspiel). Tatsächlich liegt das Hauptaugenmerk auf dem Verhalten des Probanden während des Rollenspiels, seine Fähigkeit, verbal und nonverbal Kontakt aufzubauen, das Gespräch in Gang zu halten und adäquat zu reagieren.

Rollenspiel-Instruktion: „Kennenlern-Gespräch“

(mündlich durch Untersucher)

Jetzt folgt eine Rollenspiel-Aufgabe, bei der uns interessiert, wie gut Ihr Gedächtnis ist, wenn es um andere Menschen geht und auch darum, ganz alltägliche Gesprächsinhalte wiederzugeben (betonen).

Gleich werde ich hinausgehen und eine Frau, die Sie noch nicht kennen, wird zu Ihnen in den Raum kommen. Begrüßen Sie sie, stellen Sie sich dabei vor und bitten Sie sie, Platz zu nehmen. Sie nehmen dann selber bitte auch wieder auf Ihrem Stuhl Platz (wichtig für Videoaufzeichnung!).

Kommen Sie ins Gespräch mit der Frau, und zwar so, dass Sie später etwas über die Frau erzählen können (wer sie ist und wie es ihr im Moment geht), aber auch so, dass Sie sich beide dabei wohl fühlen können. Hierbei können Sie natürlich auch etwas von sich selbst erzählen. Bitte verhalten Sie sich ganz natürlich und so, wie Sie auch im normalen Leben eine Unterhaltung führen würden.

Sie haben für das Gespräch fünf Minuten Zeit (eine Uhr steht neben Ihnen), dann wird sich die Frau wieder verabschieden und ich komme zu Ihnen zurück. Dann sollen Sie uns etwas über die Person erzählen.

Haben Sie noch Fragen?

Das Rollenspiel wird zu beiden Messzeitpunkten durchgeführt mit unterschiedlichen Rollenspielpartnerinnen, die jeweils eine unterschiedliche Rolle darstellen. Beim zweiten Messzeitpunkt wird dem Patienten dennoch noch einmal die gleiche Instruktion gegeben, lediglich mit der Anmerkung, dass er diese Aufgabe ja bereits kenne, dass es sich jetzt lediglich um eine andere Person handele.

Rollen-Instruktion für Rollenspielerin

Die Rollenspielerin versetzt sich in eine fiktive, für die Untersuchungssituation ausgestaltete Rolle und zeigt ein festgelegtes Verhalten, bei dem es darum geht, dem Probanden unterschiedliche affektiv gefärbte Erlebnisse und Situationen darzustellen.

Stellen Sie sich dem Patienten mit Namen vor (nach Wunsch der eigene oder ein Phantasiename). Warten Sie zunächst immer darauf, welche Fragen der Patient an Sie richtet. Bei entsprechenden Nachfragen können Sie dem Patienten die folgenden Informationen nennen.

Form A (Tx) – medizinisch-technische Assistentin

Themengebiete

a) Allgemeine Arbeitssituation
(z.B. „Was machen Sie denn hier in der Klinik?)

Sie sind eine neue Mitarbeiterin der Klinik und als Assistentin in der Forschungsabteilung beschäftigt (als medizinisch-technische Assistentin). Sie sind erst seit einer Woche an ihrem neuen Arbeitsplatz.

b) Gefühlslage, Eingewöhnung
(z.B. „Und wie geht es Ihnen?“, „Wie klappte es denn mit der Einarbeitung?)

Sie fühlen sich auf dem Klinikgelände noch etwas desorientiert, weil Sie die Wege und Gebäude noch nicht gut kennen.

Ihr neues Büro gefällt Ihnen sehr gut. Sie haben sich an Ihrem Schreibtisch schon in kurzer Zeit angenehm eingerichtet und fühlen sich dort auch richtig wohl (Wohlfühlen, Sicherheit)

Grundsätzlich freuen Sie sich auf die Forschungsarbeit, doch die Fülle der Themen, in die Sie sich hineinarbeiten müssen, verwirrt Sie zugleich (ambivalentes Gefühl, freudig-ängstliche Erregung)

c) Sozialer Kontakt, Mitarbeiter
(„Haben Sie denn schon Kontakt zu Mitarbeitern gefunden?“ oder „Wie kommen Sie mit den Leuten denn so klar?“)

Sie haben bereits einige Mitarbeiter besser kennen gelernt, von anderen kennen Sie jeweils nur den Namen oder das Gesicht. Die meisten erscheinen Ihnen freundlich und hilfsbereit, dennoch haben Sie manchmal Hemmungen nachzufragen, wenn Sie etwas nicht verstehen. (Unsicherheit, soziale Hemmungen einerseits, Vertrauen fassen und positive Gefühle für die Kollegen haben andererseits).

d) Privater Bereich

(„Was haben Sie denn vorher gemacht?“ oder „Und was machen Sie sonst so?“)

Sie sind sehr erleichtert, die Stelle hier in Düsseldorf bekommen zu haben, da Sie bereits einige Monate arbeitslos waren. Das war eine sehr unangenehme Zeit für Sie, die Sie jetzt noch bedrückt, wenn Sie daran zurück denken (bedrückte Stimmung bis hin zu Existenzängsten, Freude Glück, Begeisterung).

Privat haben Sie zur Zeit ein Problem, dass Sie immer wieder beschäftigt: Sie haben sich mit Ihrem Bruder gestritten (um Geld, dass Sie während ihrer Arbeitslosigkeit von Ihren Eltern erhalten haben). Gerade herrscht Funkstille zwischen Ihnen, aber immer wenn Sie an ihn denken, kommen Sie wieder so in Rage, dass Sie ihm am liebsten in lautem Ton die Meinung sagen würden (Ärger, Wut, Kränkung).

Form B (Tx) – Medizinstudentin

Themengebiete

a) Allgemeine Situation

(z.B. „was machen Sie denn hier in der Klinik?“)

Sie sind eine Medizin-Studentin, die hier an der Klinik ihre Doktorarbeit schreibt. Heute ist ihr erster Tag in der Klinik und man hat sie gebeten, an diesem Untersuchungsgespräch teilzunehmen.

b) Gefühlslage, momentane Stimmung

(z.B. „Und wie geht es Ihnen?“, „Läuft es denn so mit der Doktorarbeit, wie Sie es sich vorgestellt haben?“)

Sie blicken der Arbeit mit gemischten Gefühlen entgegen. Einerseits interessiert Sie das Thema, andererseits haben Sie noch keinen rechten Plan, wie Sie anfangen sollen (ambivalentes Gefühl, freudig-ängstliche Erregung).

c) Sozialer Kontakt, Ärzte und Patienten

(„Haben Sie denn eine gute Betreuung“ oder „Wie ist es denn so auf der Station?“)

Sie wurden heute ziemlich schnell über die Station geführt von einem Arzt, konnten sich weder die Namen der Ärzte und Psychologen noch der Patienten merken (Unsicherheit, soziale Hemmungen).

d) Privater Bereich

(„Was haben Sie denn vorher gemacht?“ oder „Und was machen Sie sonst so?“)

Vor Beginn der Doktorarbeit haben Sie sich noch einmal einen richtig schönen Urlaub gegönnt. Dabei haben Sie sich sehr gut entspannen können und einige tolle Erlebnisse gehabt, die Sie jetzt noch begeistern (Freude, Glück, Begeisterung), aber auch Angst, weil Doktorarbeit kompliziert ist und sehr umfangreich.

Der Urlaub war dringend nötig, weil Sie davor eine ziemlich stressige Prüfung machen mussten, bei der Sie schlecht abgeschnitten haben. Sie fühlten sich vom Prüfer ungerecht beurteilt und sind jetzt immer noch ziemlich wütend wegen der unfairen Fragen, die er gestellt hat (Ärger, Wut, Kränkung).

Form C (Tx) – Studentin (Sozialpädagogik)

Themengebiete

a) Allgemeine Arbeitssituation
(z.B. „Was machen Sie denn hier in der Klinik?)

Sie sind eine neue Mitarbeiterin der Klinik und machen ein Praktikum in der Forschungsabteilung. Sie haben erst letzte Woche mit ihrem Praktikum begonnen (Studium Sozialpädagogik).

b) Gefühlslage, Eingewöhnung
(z.B. „Und wie geht es Ihnen?“, „Wie klappte es denn mit der Einarbeitung?”)

Die Klinik gefällt Ihnen sehr gut. Sie mögen die Lage und Umgebung der Klinik. Auch auf dem Gelände finden Sie sich mittlerweile dank Lageplan einigermaßen zurecht (Wohlfühlen, Sicherheit).

Grundsätzlich freuen Sie sich auf das Praktikum, doch wissen Sie noch nicht so recht, wie man sich in einer Psychiatrie richtig verhält (sowohl Patienten als auch Mitarbeitern gegenüber) (ambivalentes Gefühl, freudig-ängstliche Erregung).

c) Sozialer Kontakt, Mitarbeiter
(z.B. „Haben Sie denn schon Kontakt zu Mitarbeitern gefunden?“ oder „Wie kommen Sie mit den Leuten denn so klar?“)

Sie haben schon einige der Klinikmitarbeiter und Patienten kennen gelernt, doch fällt es Ihnen schwer, sich die Namen zu merken, und bei den Patienten vergessen Sie manchmal, wie lange sie schon in der Klinik sind. Andererseits fühlen Sie sich gut aufgenommen und finden einige Mitarbeiter sehr sympathisch. (Unsicherheit, soziale Hemmun-

gen einerseits, Vertrauen fassen und positive Gefühle für die Kollegen haben andererseits).

d) Privater Bereich

(z.B. „Was haben Sie denn vorher gemacht?“ oder „Und was machen Sie sonst so?“)

Sie sind froh, das Praktikum hier in der Klinik machen zu können, da Sie später auch evtl. hier arbeiten möchten. Sie hatten vorher wochenlang nur Absagen bekommen und langsam wurde die Zeit knapp (bedrückte Stimmung, Angst). Außerdem haben Sie durch das Praktikum die Möglichkeit sich ein genaueres Bild von der Klinik zu machen und erste Kontakte zu knüpfen (Freude, Glück, Begeisterung).

Privat sind Sie momentan unter Zeitdruck, da Ihre Eltern in letzter Zeit immer wieder fragen, wann Sie denn endlich das Studium beenden. Ihre Eltern haben langsam keine Lust mehr Sie noch länger finanziell zu unterstützen. Das ärgert Sie sehr, weil Sie sich immer sehr viel Mühe mit dem Studium gegeben haben, viel gelernt haben und keineswegs, wie Ihre Eltern öfter behaupten, nur „rum gehangen“ haben (Ärger, Wut, Kränkung).

Für alle Rollenspielerinnen gilt folgendes:

Je nachdem, über welchen Aspekt Sie gerade sprechen, sollten die damit verbundenen Affekte deutlich werden. Warten Sie, bis Sie der Patient gezielt auf einen der beschriebenen Lebensbereiche anspricht.

Wenn der Patient ausschweift oder vom Thema abkommt, reagieren Sie folgendermaßen: Der Patient möchte Details Ihres Arbeits-/Studienalltags, Ihrer Arbeitsaufgaben etc. erfahren. Reaktion: Sie weisen darauf hin, dass Sie gerade erst neu angefangen haben, darüber noch keinen genaueren Überblick haben und geben bestenfalls ein paar Stich-worte („Ich soll bei Untersuchungen mitwirken“, „Ich bin an Forschungsprojekten beteiligt“ etc.).

Der Patient fragt nach Details Ihres Privatlebens: Ob Sie in einer Partnerschaft leben, warum nicht, etc. Reaktion: Sie bleiben kurz angebunden, sprechen lediglich über den Konflikt mit Ihrem Bruder/Ihren Eltern/Ihrem Prüfer, jedoch nicht über die genauen Umstände, sondern eher über Ihre Wut. Ansonsten seien Sie im Moment hauptsächlich

damit beschäftigt, sich an der neuen Arbeitsstelle/beim Praktikum zurecht zu finden bzw. sich auf die Doktorarbeit zu konzentrieren.

Nach Ablauf der fünf Minuten erklären Sie, dass Sie nun gehen müssen, dass dafür der Untersucher gleich wieder zum Patienten zurückkommen werde.

Anschluss-Interview

Freie Reproduktion:

Instruktion: „Erzählen Sie mir jetzt bitte, was Sie in Ihrem fünfminütigen Gespräch von Frau X erfahren haben."

Interview-Verhalten: Das Berichtete wird zunächst neutral zur Kenntnis genommen. Hört der Patient auf in seinem Bericht, wird die Nachfrage gestellt „Gibt es noch mehr über Frau X zu berichten?", um dem Patienten die Chance zu geben, weitere Ausführungen zu machen.

Thematische Nachfragen

Im Anschluss an die freie Reproduktion können Bereiche abgefragt werden, die vom Patienten ausgelassen wurden.

Fakultativ können einzelne Affektbereiche nachgefragt werden, was nach folgendem Schema möglich ist:

Form A

Wie hat die Gesprächspartnerin Ihrer Meinung nach ihren Start am neuen Arbeitsplatz empfunden?

Wie empfindet die Gesprächspartnerin wohl, wenn sie an die Aufgaben denkt, die auf sie zukommen?

Wie könnte man das Gefühl der Gesprächspartnerin gegenüber ihren neuen Mitarbeitern beschreiben?

Wie hat sich die Gesprächspartnerin wahrscheinlich gefühlt, bevor sie mit ihrer neuen Arbeit angefangen hat?

Gibt es auch belastende Dinge im Leben der Gesprächspartnerin – welche Gefühle spielen dabei eine Rolle?

Form B

Mit welchen Gefühlen blickt die Gesprächspartnerin wohl auf die bevorstehende Doktorarbeit?

Wie fühlt sich die Gesprächspartnerin wahrscheinlich gegenüber dem Klinikpersonal und den Patienten, die sie heute kennen gelernt hat?

Wie sah es wohl im Leben der Gesprächspartnerin aus, bevor sie in die Klinik kam um mit ihrer Doktorarbeit zu beginnen? Gab es schöne oder unangenehme Erlebnisse?

Form C

Wie empfindet die Gesprächspartnerin den Start ihres Praktikums?

Gibt es Eingewöhnungsprobleme?

Welche Gefühle hat die Studentin dem Klinikpersonal gegenüber?

Welche positiven Aspekte des Praktikums nennt die Gesprächspartnerin?

Gibt es auch unangenehme Ereignisse im Leben der Gesprächspartnerin und welche Gefühle spielen in dieser Hinsicht bei ihr eine Rolle?

Wichtige Bereiche, die auf jeden Fall dargestellt werden sollen

Freude über den Job/das Praktikum/die Doktorandenstelle

Ärger über die Eltern/den Bruder/den Prüfer

Unsicherheit, weil alles noch sehr neu ist

Vertrauen und positive Gefühle für die Kollegen

Verhalten, wenn Pausen entstehen

Pausen sind als inhaltliche Pausen zu verstehen, d.h. selbst wenn der Patient etwas sagt, dies aber nicht zum Gespräch beiträgt, wie z.B. „dauert ja noch 2 Minuten jetzt“ (ist auch ein Aussteigen aus dem Rollenspiel), „Mir fällt nichts mehr ein.“, werten wir dies als Pause.

Wir warten 10 Sekunden, bevor wir wieder etwas sagen.

nach der 1. Pause:

Wir stellen eine konkrete Frage, z.B. „Haben Sie auch schon mal länger Arbeit gesucht?“, „Haben Sie auch schon mal Stress mit Ihren Eltern?“. „Haben Sie auch eine Ausbildung gemacht? “Wenn der Patient von Anfang an nichts sagt, lautet diese konkrete Frage einfach „Wie geht es Ihnen denn?“.

nach der 2. Pause:

Patient fragen, ob er ähnliche Erfahrungen kennt, z.B. „Kennen Sie das, wenn Sie neu irgendwo sind und sich noch unsicher fühlen?“, „Kennen Sie das, wenn Sie sich sehr über jemanden aufregen, z.B. die Familie?“, „Kennen Sie das, wenn man nur Absagen bekommt?“, „Kennen Sie das, wenn andere Sie unter Zeitdruck setzen?“ .Hier warten wir zunächst ab, ob der Patient von seinen Erfahrungen erzählt und uns dann vielleicht etwas dazu fragt.

nach der 3. Pause:

Wir erzählen einfach von uns aus einen der Bereiche mit folgender Einleitung: „Was mir gerade durch den Kopf geht…“.

nach der 4. Pause:

Wir erinnern den Patienten an die Aufgabe, „Sie sollen mir ja Fragen stellen. Fragen Sie mich ruhig irgendetwas, was Ihnen einfällt.“.

bei weiteren Pausen: siehe 3. Pause.

7.4 Zusätzliche Tabellen

Tabelle 7.1: Medikationsverteilung in Studienzentrum Düsseldorf

	Aripiprazol-Gruppe		**Haloperidol-Gruppe**	
Zeitpunkt	T0 (n = 16)	T1 (n=13)	T0 (n = 14)	T1 (n = 9)
Monotherapie	n = 6 (37.5 %)	n = 3 (23.1 %)	n = 10 (71.4 %)	n = 6 (66,7 %)
Zusätzlich atypische Medikation	n = 11 (68.8 %) Clozapin (2) Olanzapin (1) Quetiapin (1)	n = 10 (76.9 %) Clozapin (2) Olanzapin (2) Quetiapin (2) Risperidon (1)	n = 2 (14.3 %) n	n = 3 (33,3 %)
Kombination (typische und atypische NL)	n = 4 (25 %) Zuclopenthixol (1) Pipamperon (2) Promethazin (1)	n = 2 (15.4 %) Zuclopenthixol (1) Pipamperon (1)	n = 4 (28.6 %) Clozapin (1) Olanzapin (1) Quetiapin (1) Pipamperon (1)	n = 3 (33.3 %) Olanzapin (1) Quetiapin (2)
Sedativa	n = 11 (68.8 %) Lorazepam (8) Diazepam (1) Zopiclone (2)	n = 4 (31 %) Alprazolam (1) Lorazepam (2) Diazepam (1)	n = 6 (42,9 %) Lorazepam	n = 4 (44,4 %) Lorazepam (2) Zopiclone (2)
Antiparkinsonmittel	n = 2 (12.5 %) Biperiden	n = 2 (15.7 %) Biperiden	n = 3 (21.4 %) Biperiden	n = 1 (11.1 %) Biperiden
Randomisiert	n = 4 (25 %)		n = 1 (7.1 %)	
Dropout	n = 3 (18.8 %)		n = 5 (35.7 %)	

Tabelle 7.2: Korrelationen zwischen der Bewertung der Affektverflachung mittels SANS und den Skalen zur Erfassung von extrapyramidalen Nebenwirkungen der Medikation zum Messzeitpunkt T1

	EPS gesamt		**AIMS Bewegungsstörungen der Gesichtsmuskulatur**		**AIMS gesamt**	
	r	***p***	***r***	***p***	***r***	***p***
SANS Summe Affektverflachung	.597	**.000**	.506	**.001**	.322	.052
SANS Globalbeurteilung Affektverflachung	.540	**.000**	.471	**.001**	.372	.023

8 Danksagung

Für den erfolgreichen Abschluss der vorliegenden Dissertation schulde ich vielen Menschen meinen herzlichen Dank.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. W. Wölwer für die Bereitstellung des interessanten Themas und für die exzellent fachliche Beratung. Seine Anregungen, konstruktive Kritik, aufbauende Persönlichkeit und Bereitschaft, die erzielten Ergebnisse zu diskutieren ermöglichten mit erst der Anfertigung dieser Arbeit.

Ganz herzlich möchte ich mich bei Frau A. Steinbring und Frau A. Lowe für die Hilfsbereitschaft und Unterstützung bedanken. Ebenfalls gilt mein Dank Frau P. Peters für die unermüdliche Hilfe zur Lösung technischer Probleme.

Ein herzliches Dankeschön geht an meinen Ehemann, der mich während der gesamten Zeit unterstützt und motiviert hat. Ebenfalls gilt mein Dank Frau I. Weickert die bei vielen Formulierungen und bei der Korrektur der Doktorarbeit mir sehr hilfreich zur Seite stand.

9 Lebenslauf

Name	Maia Weickert
Geboren	03.04.1979 Tbilissi, (Georgien)
1985-1996	Allgemeine Mittelschule, Tbilissi
1997-2003	Studium der Humanmedizin, Tbilissi
2003	Abschlussprüfung der Humanmedizin, Staatliche Medizinische Universität Tbilissi
2004-2005	Studium der Humanmedizin an der Heinrich Heine Universität Düsseldorf
2005	III. Staatsexamen Medizin
2006-2009	Wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Heinrich Heine Universität Düsseldorf. LVR-Klinikum Düsseldorf
2008-2010	Assistenzärzten an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Heinrich Heine Universität Düsseldorf. LVR-Klinikum Düsseldorf
2010-2012	Elternzeit
2012	Assistenzärzten an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Heinrich Heine Universität Düsseldorf. LVR-Klinikum Düsseldorf