



Schizophrenie

Medikamentöse Therapie

Konsensus-Statement – State of the art 2016

Prof. Priv.-Doz. Dr. Michael Bach, Prim. Priv.-Doz. Dr. Andreas Erfurth,
Ao. Univ.-Prof. Dr. Richard Frey, Prim. Dr. Gerhard Fruhwürth,
Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Geretsegger, Prim. Dr. Ralf Gößler,
Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Alex Hofer, Prim. Dr. Christian Jagsch,
O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer, Dr. Christian Kienbacher,
Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Claudia Klier, Prim. Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer,
Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Marksteiner, Prim. Dr. Eleonore Miller-Reiter,
Chefarzt Dr. Georg Psota, Prim. Dr. Christa Rados, Priv.-Doz. Dr. Michael Rainer,
Ao. Univ.-Prof. Dr. Matthäus Willeit, Prim. Dr. Elmar Windhager

Vorsitz: O. Univ. Prof. Dr. h.c. mult. Dr. Siegfried Kasper
Ao. Univ.-Prof. DDr. Gabriele-Maria Sachs

Unter der Patronanz:



Österreichische
Gesellschaft für
Neuropsychophar-
makologie und Biolo-
gische Psychiatrie

Vorwort



O. Univ. Prof. Dr. h.c. mult. Dr.
Siegfried Kasper
Univ.-Klinik für Psychiatrie und
Psychotherapie, Wien



Ao. Univ.-Prof. DDr.
Gabriele-Maria Sachs
Univ.-Klinik für Psychiatrie und
Psychotherapie, Wien



Österreichische
Gesellschaft für
Neuropsychophar-
makologie und Biolo-
gische Psychiatrie

Diagnostik und Therapie schizophrener Erkrankungen sind nach wie vor Gegenstand intensiver wissenschaftlicher Forschung und praktischer Erfahrungen. Nachdem der überarbeitete Konsensus zur schizophrenen Erkrankung – der erstmals im Jahr 2003 erschienen ist – im Jahr 2008 neu aufgelegt wurde, war nun eine Überarbeitung notwendig, die die verschiedenen in der Zwischenzeit gefundenen aktuellen Aspekte herausarbeitet.

Heute steht eine Reihe von verschiedenen neuen Therapiemöglichkeiten zur Verfügung, die sowohl die medikamentöse Behandlung als auch die nicht medikamentösen Behandlungen, wie z.B. spezifische psychosoziale Interventionen, umfasst. Dadurch kann ein Gesamttherapieplan entwickelt werden, der auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten abgestimmt ist.

Durch die Einführung der atypischen Antipsychotika wurden neue Behandlungsperspektiven ermöglicht, da diese Medikamente die bei vor allem (älteren) typischen Neuroleptika häufig auftretenden Nebenwirkungen, wie z.B. extrapyramidale oder kognitive Störungen, nicht mehr oder nur zu einem geringen Teil aufweisen. Dadurch ist es für die Patienten einfacher, sich wieder in das tägliche Leben zu integrieren. Dieses gilt insbesondere für die nun verfügbaren neuen Depotmedikationen, die über den Zeitraum von 4 bzw. 12 Wochen reichen.

In dem vorliegenden Konsensus-Dokument wurde mit führenden österreichischen Expertinnen und Experten die Sachlage zur Diagnostik und Therapie schizophrener Erkrankungen erarbeitet. Das hier vorgestellte Statement stellt die konsensuelle Meinung der Teilnehmer dieser Arbeitsgruppe dar. Wir danken für die finanzielle Unterstützung von Unternehmen der forschenden Arzneimittelindustrie, die am Umschlag angeführt sind. Dieses Konsensus-Statement soll vor allem für die tägliche Praxis eine Unterstützung für einen effektiven und patientennahen Umgang mit der Erkrankung „Schizophrenie“ darstellen.

An dieser Stelle möchten wir auch unserem bewährten Partner, der Medizin Akademie, für die ausgezeichnete Zusammenarbeit danken.

Wir hoffen sehr, dass Ihnen das vorliegende Konsensus-Statement „Schizophrenie“ für die Behandlung und das Verständnis schizophrener Erkrankungen nützlich ist, und freuen uns über Rückmeldungen.

O. Univ. Prof. Dr. h.c. mult. Dr. Siegfried Kasper

Ao. Univ.-Prof. DDr. Gabriele-Maria Sachs

Zitierung der Arbeit wie folgt:

Kasper S, Sachs G-M, Bach M, Erfurth A, Frey R, Fruhwürth G, Geretsegger C, Göbller R, Hofer A, Jagsch C, Kapfhammer H-P, Kienbacher C, Klier C, Lehofer M, Marksteiner J, Miller-Reiter E, Psota G, Rados C, Rainer M, Willeit M, Windhager E, Schizophrenie Medikamentöse Therapie. Konsensus-Statement – State of the art 2016. ClinCum neuropsych Sonderausgabe November 2016



Liebe Leserin, lieber Leser! Aus Gründen der besseren Lesbarkeit verzichten wir auf das Binnen-I und auf die gesonderte weibliche und männliche Form.

Schizophrenie

Inhalt

1. Definition der Schizophrenie	4	12. Die zeitdimensionierte Behandlung	15
2. Epidemiologie und Verlauf	4	12.1. Akuttherapie psychotischer Erkrankungen	
3. Biologische Grundlagen	4	12.1.1. Kriterien der Auswahl der Medikation	
3.1. Dopaminerge Mechanismen		12.1.2. Implementierung und Dosierung in der Akutphase	
3.2. Serotonerge Mechanismen		12.1.3. Notfalltherapie	
3.3. Glutamaterge Mechanismen		12.1.3.1. Die Inhalation als innovative Darreichungsform von Loxapin	
3.4. Pathophysiologie		12.1.4. Maßnahmen bei Therapieresistenz in der Akutphase	
4. Ätiopathogenetisches Grundkonzept	6	12.2. Therapie bei Erstmanifestation	
5. Diagnostik	6	12.2.1. Richtlinien bei Ersterkrankung einer Schizophrenie	
5.1. Symptome		12.2.2. Prädiktoren für den Therapieverlauf	
5.2. Allgemeine diagnostische Merkmale		12.3. Rückfallprophylaxe und Langzeitbehandlung	
5.3. Diagnosegruppen der Schizophrenie		12.3.1. Längerfristiges Therapiemanagement	
5.4. Organische Abklärung bzw. Kontrollen bei Vorliegen von psychotischen Symptomen		12.3.2. Auswahl der atypischen Antipsychotika	
5.4.1. Ersterkrankung		12.3.3. Dauer der Behandlung	
5.4.2. Mehrfacherkrankungen		13. Adjuvante Therapie	22
6. Die kognitive Symptomatik	8	13.1. Benzodiazepine	
7. Beurteilungsinstrumente zur standardisierten Diagnostik	9	13.2. Niedrigpotente typische Neuroleptika	
8. Allgemeine Grundlagen der Behandlung von Patienten	9	13.3. Lithium	
8.1. Arzt-Patienten-Beziehung		13.4. Antikonvulsiva	
8.2. Auswahl der Pharmakotherapie		13.5. Antidepressiva	
9. Die atypischen Antipsychotika	10	13.6. Elektrokonvulsionstherapie	
9.1. Wirkung		14. Schwangerschaft und Geburt	23
9.2. Pharmakologie		15. Schizophrenie und wahnhaftige Störungen beim älteren Menschen	23
10. Die typischen Neuroleptika	11	15.1. Wichtige Differenzialdiagnosen	
10.1. Wirkung		15.2. Psychopharmakotherapie der Schizophrenie beim älteren Menschen	
10.2. Pharmakologie		16. Psychotische Störungen im Kindes- und Jugendalter	25
10.2.1. Einteilung nach der neuroleptischen Potenz		16.1. Überblick	
10.2.2. Einteilung nach chemischen Substanzgruppen		16.2. Epidemiologie	
11. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von typischen Neuroleptika und atypischen Antipsychotika	12	16.3. Symptomatik	
11.1. Antidopaminerge Nebenwirkungen		16.4. Ultra-High-Risk(UHR)-Phase	
11.1.1. Extrapyramidal motorische Nebenwirkungen (EPS)		16.5. Behandlung der Ultra-High-Risk(UHR)-Phase	
11.1.2. Endokrinologische Nebenwirkungen		16.6. Behandlung, Verlauf und Prognose der Schizo- phrenie im Kindes- und Jugendalter	
11.2. Antiadrenerge Nebenwirkungen		17. Psychotherapie	27
11.3. Antihistaminerge Nebenwirkungen		18. Soziotherapeutische Interventionen	27
11.4. Anticholinerge Nebenwirkungen		19. Rehabilitation	27
11.5. Metabolisches Syndrom		19.1. Soziale Rehabilitation	
11.6. Weitere Nebenwirkungen		19.2. Berufliche Rehabilitation	
11.6.1. Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen		19.3. Medizinische Rehabilitation	
11.7. Interaktionsproblematik		Literaturverzeichnis	29
11.7.1. Interaktionen von atypischen Antipsychotika mit SSRI			
11.8. Therapeutic Drug Monitoring			

1. Definition der Schizophrenie

Die Schizophrenie ist durch ein charakteristisches Störungsmuster in verschiedenen psychischen Bereichen wie Wahrnehmung, Denken, Ich-Funktionen, Affektivität, Antrieb, Kognition und Psychomotorik gekennzeichnet. Bezeichnend sind einerseits episodisch auftretende akute psychotische Zustände und andererseits chronische Beeinträchtigungen mit persistierenden positiven (z.B. Wahn, Halluzinationen) und/oder negativen Symptomen (z.B. Affektverflachung, Antriebsminderung, sozialer Rückzug). Zumeist gehen chronische Krankheitsverläufe mit kognitiven und sozialen Beeinträchtigungen einher. Diese Einschränkungen können jedoch auch schon zu Beginn der Erkrankung vorhanden sein oder den ersten positiven Symptomen vorausgehen (Quelle: S3-Behandlungsleitlinie Schizophrenie Hg. DGPPN 2006).

2. Epidemiologie und Verlauf

Schizophrene Erkrankungen treten in verschiedenen Ländern der Welt relativ unabhängig vom soziokulturellen Hintergrund auffallend ähnlich häufig auf. Die Lebenszeitprävalenz der schizophrenen Störung beträgt weltweit bei engsten Diagnosekriterien zwischen 0,3 und 0,6 Prozent (McGrath et al. 2008). Für Österreich bedeutet dies mehr als 1.000 Neuerkrankungen pro Jahr. Weiter gefasste Diagnosekriterien, die u.a. wahnhaft, kurze, polymorphe und nicht näher bezeichnete psychotische Störungen mit einbeziehen, erhöhen die Prävalenz auf 2,3 Prozent. Werden auch affektive und substanzinduzierte Psychosen miteinbezogen, erhöht sich die Prävalenzrate für Psychosen auf 3,5 Prozent (Perala et al. 2007). Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen, erkranken früher und oft schwerer. Der Verlauf einer Schizophrenie kann sehr heterogen sein.

Der Verlauf einer klassischen schizophrenen Erkrankung kann eingeteilt werden in:

- eine prämorbid Phase,
- eine prodromale Phase,
- eine Phase der Progression und
- eine sich anschließende Residualphase (siehe Abbildung 1).

Die prämorbid Phase

umfasst den Zeitraum bis zum Beginn der ersten uncharakteristischen Zeichen der psychotischen Störung. Sowohl biologische als auch psychosoziale Faktoren können eine besondere Vulnerabilität für eine schizophrene Erkrankung bedingen.

Die prodromale Phase

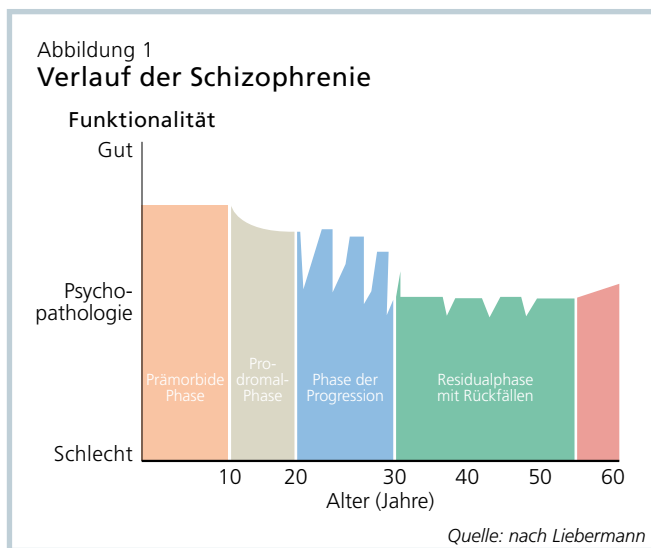
wird meist von Familienangehörigen als unspezifische und schwer deutbare Veränderung des Betroffenen wahrgenommen und charakterisiert einen Zeitraum, in dem sich auch die Persönlichkeit des Betroffenen zu verändern beginnt. Zu beobachten sind z.B. ein deutliches Absinken der Leistungsfähigkeit, sozialer Rückzug, sonderbares Verhalten, Vernachlässigung der Körperhygiene sowie ungewöhnliche Wahrnehmungserlebnisse, manchmal auch erhöhter Substanzkonsum.

In der Phase der Progression

schreitet die Krankheit deutlich voran und wird als Pathologie offensichtlich. Der Patient erleidet psychotische Episoden mit Verlust der Realitätskontrolle. Besonders charakteristisch für eine Schizophrenie sind Halluzinationen, Wahn und Symptome der Desorganisation. Die akute Psychose ist durch die sogenannte Positivsymptomatik gekennzeichnet. Darunter versteht man Symptome, die über den „normalen“ psychischen Ausdruck hinaus produziert werden.

Residualphase

Nach akuten Erkrankungsphasen folgt nicht selten eine Residualphase mit „negativer“ Symptomatik, die sich unter anderem in sozialer Zurückgezogenheit und affektiver Verarmung zeigt. Sie kann zu langfristigem, oft auch stationärem oder teilstationärem Behandlungsbedarf der Patienten führen und die vom Patienten angestrebten Lebensziele unerreichbar werden lassen. Bei etwa der Hälfte der Patienten ist ein leichter bis mittelschwerer Verlauf der Erkrankung zu beobachten, bei jeweils weiteren 25 Prozent kommt es zu einer deutlichen Besserung bis zur Genesung oder zu chronifizierten schweren Verläufen.



3. Biologische Grundlagen

Aus heutiger Sicht korrelieren sowohl die „Positivsymptome“ als auch die „Negativsymptome“ der Schizophrenie mit fassbaren

Vorsitz



O. Univ. Prof.
Dr. h.c. mult. Dr.
Siegfried Kasper
Universitätsklinik für
Psychiatrie und Psycho-
therapie, Wien



Ao. Univ.-Prof. DDR.
Gabriele-Maria Sachs
Universitätsklinik für
Psychiatrie und Psycho-
therapie, Wien



Prof. Priv.-Doz. Dr.
Michael Bach
APR – Ambulante Psy-
chosoziale Rehabilitati-
on, Salzburg



Prim. Priv.-Doz. Dr.
Andreas Erfurth
SMZ Baumgartner Höhe
Otto-Wagner-Spital,
Wien



Ao. Univ.-Prof. Dr.
Richard Frey
Universitätsklinik für
Psychiatrie und Psycho-
therapie, Wien



Prim. Dr. Gerhard
Fruhwürth
Krankenhaus der
Barmherzigen Brüder,
Eisenstadt

Editorial Board

neurochemischen Störungen im Bereich zentraler Neuromodulatoren, wobei spezifische Veränderungen im dopaminergen und serotonergen System, in letzter Zeit auch im glutamatergen System, am besten dokumentiert sind. Zwei wichtige biologische Vorstellungen zur Pathogenese von Schizophrenie, die neuronale Entwicklungshypothese und die neurotoxische Hypothese, haben derzeit ausschließlich im wissenschaftlichen Bereich Relevanz und führen noch nicht zu direkten klinischen Konsequenzen (Whitaker et al. 2016, Davis et al. 2016).

Hypothesen zur Pathobiologie der Schizophrenie

Dopaminerge Hypothese

- Dysfunktionale dopaminerge Bahnen

Serotonerge Hypothese

- Mitbeteiligung des 5-HT-Systems

Glutamaterge Hypothese

- Mitbeteiligung des glutamatergen Systems

Neuronale Entwicklungshypothese

- Toxisch bzw. genetisch bedingte Veränderungen der Neuronen
- Verminderte neuronale Migration während der fetalen Gehirnentwicklung
- Inadäquate Synaptogenese bzw. neuronale Vernetzung

Neurotoxische Hypothese

- Glutamaterge Toxizität

3.1. Dopaminerge Mechanismen

Mittels moderner In-vivo-Untersuchungen des dopaminergen Systems konnten bei Patienten mit Schizophrenie in bestimmten limbischen Arealen Hinweise für eine Dysfunktion des Neurotransmitters Dopamin gefunden werden. Allerdings liegt nicht eine generelle Überaktivität im dopaminergen System vor, es gibt vielmehr Hinweise auf eine Dysregulation mit gleichzeitig bestehender Über- oder Unterfunktion der Transmission in unterschiedlichen Hirnregionen. So lässt sich die Entstehung der Positivsymptomatik mit einer mesolimbischen Hyperaktivität erklären, während eine Hypoaktivität des mesokortikalen dopaminergen Systems mit der Ausbildung von kognitiven Defiziten und der Negativsymptomatik in Beziehung gebracht wird.

3.2. Serotonerge Mechanismen

Eine Reihe von Befunden spricht für eine Beteiligung des Neurotransmitters Serotonin (5-Hydroxytryptamin; 5-HT) an der Pathophysiologie der Schizophrenie. Rezeptorbindungsstudien zeigen eine Erhöhung der 5-HT_{1A}-Rezeptoren im präfrontalen und temporalen Cortex sowie eine Erniedrigung der 5-HT₂-Rezeptoren im präfrontalen Cortex. Die Minderung der serotonergen Hemmung des präfrontalen Cortex auf subkortikale Strukturen könnte zu einer gesteigerten dopaminergen Funktion führen.

Darüber hinaus sind die psychotomimetischen Wirkungen von 5-HT-Agonisten wie etwa Lysergsäure-Diäthylamid (LSD) und Mescaline gut dokumentiert, welche zu psychotischen Symptomen führen, wie sie teilweise ähnlich bei der Schizophrenie zur Beobachtung gelangen. In den letzten Jahren fand das Serotoninsystem vor allem im Rahmen der Pharmakodynamik von atypischen Antipsychotika zunehmende Beachtung.

Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Sertindol und Ziprasidon sind potente 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten und relativ schwächere Dopamin-D₂-Antagonisten. 5-HT_{1A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren scheinen weiterhin wesentlich zu den klinischen Effekten mancher atypischer Antipsychotika beizutragen.

3.3. Glutamaterge Mechanismen

Seit den 1990er Jahren wird auch intensiv die Rolle von Glutamat bei der Entstehung und Aufrechterhaltung sowohl von Positiv- als auch Negativsymptomatik diskutiert. Ausgangspunkt der Überlegungen waren die Beobachtungen, dass während der Gabe von Antagonisten am sogenannten N-Methyl-D-Aspartat(NMDA)-Rezeptor schizophreiforme Symptome auftreten können. Wissenschaftliche Untersuchungen zeigten, dass von den acht bekannten Glutamatrezeptoren der sogenannte NMDA-Rezeptor eine besondere Rolle bei der Pathophysiologie der Schizophrenie zu spielen scheint.

3.4. Pathophysiologie

Strukturelle und funktionelle bildgebende Untersuchungsmethoden haben viel zum Verständnis der Symptomatik beigetragen: neben diffusem Verlust an grauer Substanz und erweiterter Ventrikel zeigen sich fokale Störungen in den Bahnen der weißen Substanz als Hinweise für veränderte anatomische und gestörte funktionelle Konnektivität. Degenerative (auto-)immunologische Prozesse sind wahrscheinlich an diesen strukturellen Veränderungen beteiligt. Elektrophysiologische Befunde weisen dabei auf Störungen der Informationsverarbeitung hin, einerseits aufgrund abgeschwächter neuronaler Aktivierung durch neue Stimuli (Bramon et al. 2005), andererseits durch verminderte Fähigkeit, die Aktivierung durch repetitive Stimuli zu begrenzen (Patterson et al. 2008). Diese Befunde weisen auf die Bedeutung von Wahrnehmungsstörungen für die Entwicklung der psychotischen Symptomatik hin und stützen sowohl die Hypothese einer „Filterstörung“ mit nachfolgender Überlastung der kognitiven Funktionen als auch die Hypothese einer „Attributionsstörung“, bei der nicht relevanten Wahrnehmungen Bedeutung zugeordnet wird, wodurch sich, beim Versuch, diese Wahrnehmungen in ein Erklärungsmodell einzuordnen, Wahnsymptome und Verfolgungsängste entwickeln (Kapur 2003).



Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Geretsegger
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Salzburg



Prim. Dr. Ralf Göbller
Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel, Wien



Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Alex Hofer
Medizinische Universität Innsbruck



Prim. Dr. Christian Jagsch
LKH Graz Süd-West, Standort Süd, Graz



O. Univ.-Prof. DDR. Hans-Peter Kapfhammer
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin, Graz



Dr. Christian Kienbacher
Ambulatorium für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Wien

In jüngster Zeit konnten bei einigen Patienten mit Erstmanifestation einer psychotischen Symptomatik Autoantikörper gegen neuronale Oberflächenantigene (z.B. Bestandteile der NMDA-Rezeptoren) nachgewiesen werden (Steiner et al. 2013). Die diagnostischen und therapeutischen Implikationen dieser Befunde sind noch nicht abzusehen.

4. Ätiopathogenetisches Grundkonzept

Bei der Entstehung einer Schizophrenie wird von einem Zusammenwirken unterschiedlicher Faktoren ausgegangen, wobei angenommen wird, dass die genetische Veranlagung (Disposition) eine zentrale Rolle spielt.

Das „Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Modell“ ist das zurzeit am besten akzeptierte ätiopathogenetische Modell der Schizophrenie, welches neurobiologische, psychologische und soziale Faktoren berücksichtigt. Hypothetische endogene und exogene Stressoren biologischer und psychosozialer Natur, die mit einem in seiner Verarbeitungskapazität reduzierten System interagieren, führen bei nicht ausreichenden Bewältigungsmöglichkeiten (Coping) zu dessen passagerem Funktionsversagen mit der klinischen Konsequenz akuter psychotischer Symptomatik (Fusar-Poli et al. 2013).

Wechselwirkungen von Genetik und Umwelt

Untersuchungen im verwandtschaftlichen Umfeld von an Schizophrenie erkrankten Personen haben Belege für eine genetische Veranlagung ergeben. So zeigt sich, dass die Wahrscheinlichkeit, ebenfalls an Schizophrenie zu erkranken, mit steigendem Verwandtschaftsgrad zum Erkrankten zunimmt. Sind beide Elternteile erkrankt, liegt das Risiko, ebenfalls an Schizophrenie zu erkranken, bei ca. 40 Prozent. Bei zweieiigen Zwillingen liegt die Wahrscheinlichkeit, dass der Zwilling eines Schizophrenen ebenfalls erkrankt ist, bei ca. 15 Prozent, bei eineiigen Zwillingen bei 50 Prozent (Konkordanzrate).

Ein kleiner Teil der Erkrankten weist strukturelle genetische Veränderungen wie „copy-number variations“ (CNVs) auf (International Schizophrenia Consortium 2008), bei dem größeren Teil summieren sich genetische Vulnerabilität und epigenetische Faktoren, wie z.B. höheres Alter des Vaters (Wohl und Gorwood 2007).

Es gibt zunehmend Evidenz dafür, dass genetische, biologische und psychosoziale Faktoren sowie deren Interaktionen ätiologisch eine Rolle spielen. Genetische Untersuchungen inkludieren genomweite Assoziations-Scans sowie Kandidatengene. In genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) wurden zahlreiche Gene identifiziert, die mit der Entstehung einer Schizophrenie in Verbindung gebracht werden konnten (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014). Zu diesen Risikogenen gehören z.B. DISC 1, NRG 1, COMT, CACNA1C. Diese Risikogene sind nicht unbedingt spezifisch für die Schizophrenie.

Neben Risikogenen wurden auch Umweltrisikofaktoren diskutiert, die die Entstehung einer Schizophrenie begünstigen könnten. Zu ihnen gehören: Kindheitstraumata, exzessiver Cannabisgebrauch, Migration, Geburtskomplikationen, Geburt in Wintermonaten, Urbanizität, hohes Alter des Vaters und Schädel-Hirn-Traumata (van Os et al. 2008). Wie die einzelnen Risikofaktoren zusammenwirken und sich bei gemeinsamem Vorliegen auf das Erkrankungsrisiko einer Schizophrenie auswirken, lässt sich anhand sogenannter Gen-Umwelt-Interaktionsstudien untersuchen.

Caspi et al. haben 2005 die Anlage-Umwelt-Interaktion in Bezug auf die beiden Formen des Gens, das für das Enzym COMT codiert (Valin-Allel, Methionin-Allel), sowie auf den Konsum von Cannabis während der Adoleszenz untersucht. Es zeigte sich, dass Träger des Valin-Allels, die Cannabis konsumiert hatten, mit höherer Wahrscheinlichkeit an Schizophrenie erkrankten. Es wird angenommen, dass Cannabis sowie das Enzym COMT über die mesokortikale Bahn Wirkungen im präfrontalen Kortex zeigen. Damit konnte ermittelt werden, dass eine bestimmte genetische Anlage die Vulnerabilität gegenüber Umweltpathogenen maßgeblich beeinflusst. In vorangegangenen Studien konnten auch mögliche Gen-Urbanizitäts-Interaktionen identifiziert werden (van Os et al. 2004, Spauwen et al. 2006). In Zukunft sind große multizentrische Studien notwendig, da nur diese zeigen können, ob bisherige Ergebnisse stabil sind. Faktoren, die sich in diesem Kontext als stabil erweisen, können für präventive und therapeutische Maßnahmen relevant sein.

5. Diagnostik

5.1. Symptome

Das diagnostische Konzept der Schizophrenie geht im Wesentlichen auf Emil Kraepelin (1856–1926) zurück. Ausgehend von den Überlegungen zur Einheitspsychose durch von Zeller (1804–1877) und Griesinger (1817–1868) und unter Integration spezifischer Verlaufstypen (etwa der Katatonie Kahlbaums und der Hebephrenie Heckers), gelang es Kraepelin 1899, eine Dichotomisierung der endogenen Psychosen vorzunehmen, die bis heute (ICD-10, DSM-5) Bestand hat.

Kraepelin unterschied die Psychosen weniger durch die Akuität oder Psychopathologie ihrer Episoden als durch den Verlaufsaspekt. Angesichts des Nichtvorhandenseins wirkungsvoller therapeutischer Optionen war die Frage nach der Prognose (eventuelle Reintegration in die Gesellschaft) von größter Bedeutung. Für Kraepelin gewann so die Frage nach der Progression kognitiver Dysfunktionalität (Dementia praecox) eine zentrale Bedeutung für die Abgrenzung dieser Krankheitsgruppe von dem potenziell benigne verlaufenden manisch-depressiven Irresein (heute: bipolare affektive Störung).

Editorial Board



Assoc. Prof. Priv.-Doz.
Dr. Claudia Klier
Universitätsklinik für
Kinder- und Jugendheil-
kunde, Wien



Prim. Univ.-Prof. DDR.
Michael Lehofer
LKH Graz Süd-West,
Standort Süd, Graz



Prim. Univ.-Prof. Dr.
Josef Marksteiner
Landeskrankenhaus Hall
in Tirol



Prim. Dr.
Eleonore Miller-Reiter
Sozialpsychiatrisches
Ambulatorium Donau-
stadt – SPA 22, Wien



Chefarzt Dr.
Georg Psota
Psychosoziale Dienste
in Wien



Prim. Dr. Christa Rados
Landeskrankenhaus
Villach

1911 beschrieb Eugen Bleuler (1857–1939) ein neues Konzept für die Dementia praecox, die er die „Gruppe der Schizophrenien“ nannte, basierend auf Grundsymptomen (formalen Denkstörungen, Störung der Affektivität, Antriebsstörungen, Autismus) und akzessorischen Symptomen (Wahnideen, Sinnestäuschungen, katatonen Symptomen und Sprachauffälligkeiten). Die Tatsache, dass schon er von der „Gruppe der Schizophrenien“ spricht, zeigt, dass er sich der unterschiedlichen Phänomenologie jener Krankheitsbilder bewusst war, die wir heute allesamt mit Schizophrenie bezeichnen. Im Gegensatz zu Kraepelin war Kurt Schneider (1887–1967) davon überzeugt, Akutsymptome der Schizophrenie (ohne Kenntnis des späteren Verlaufes) als pathognomonisch herausarbeiten zu können, und charakterisierte Symptome ersten und zweiten Ranges. Crow führte die Begriffe Typ-I- und Typ-II-Schizophrenie für die Formen mit positiver (Typ I) bzw. negativer (Typ II) Symptomatik ein.

Positivsymptomatik

Halluzinationen: Eine Halluzination ist eine Sinneswahrnehmung ohne Korrelat in der Außenwelt. Die Betroffenen nehmen mit ihren Sinnen etwas wahr, das nicht da ist, und sind von dessen Realität überzeugt. Man unterscheidet die Halluzinationen nach den betroffenen Sinnen, z.B. akustische oder olfaktorische Halluzinationen.

Wahn: Ein Wahn entspricht einer verzerrten Beurteilung der Realität. Der Wahn ist eine persönlich gültige, starre Überzeugung der eigenen unzweifelhaft evidenten Lebenswirklichkeit. Der Wahn ist gleichzeitig eine inhaltliche Denkstörung. Nach Jaspers ist der Wahn durch folgende Charakteristika gekennzeichnet: Unmöglichkeit des Inhalts (dieses Kriterium findet sich jedoch in den derzeitigen diagnostischen Leitlinien der ICD-10 nicht), durch logisch zwingende Argumente nicht korrigierbar und subjektive Gewissheit. (Häufig sind: Verfolgung, Vergiftung, Hypochondrie, Eifersucht, megalomane Selbstüberhöhung; Wahninhalte, die stimmungskongruent, also synthym, sind, lassen an eine affektive Störung denken.)

Formale Denkstörungen: Begriffsverwendung und logische Argumentation werden unpräziser. Dazu gehören die desorganisierte Sprache bzw. ein inkohärenter Denkprozess (u.a. mit gelockerten Assoziationen, Vorbeireden, Neologismen, Sperrungen, Gedankenabreißen).

Ich-Erlebnis-Störungen: Die Ichhaftigkeit (Meinhaftigkeit) des Lebens ist verändert, und die Grenze zwischen dem Ich und der Umwelt ist durchlässig (Gedankeneingebung, Gedankenentzug, Gedankenausbreitung, Depersonalisation, Derealisation).

Motorische Symptome: Dazu gehören mimische und gestische Besonderheiten, Auffälligkeiten in Gang und Motorik sowie spezifische psychomotorische (katatone) Symptome.

Negativsymptomatik

Apathie: Teilnahmslosigkeit, Antriebsschwäche, Interesseslosigkeit, Energiemangel.

Alogie: Sprachverarmung, Sprachinhaltsverarmung, Verlängerung der Antwortlatenz.

Anhedonie: Unfähigkeit, Freude oder Vergnügen zu empfinden.

Affektverflachung: Verarmung des Fühlens, der emotionalen Ausdrucks- und Reaktionsfähigkeit.

Sozialer Rückzug: Soziale Isolation und Rückzug, eingeschränkte Konfliktfähigkeit.

Kognitive Störungen

Es finden sich Defizite in verschiedensten neurokognitiven Domänen, und zwar in erster Linie in den Bereichen Aufmerksamkeit (Vigilanz, selektive Aufmerksamkeit), Exekutivfunktionen, Gedächtnis (Arbeitsgedächtnis, Langzeitgedächtnis) und Feinmotorik. Daneben bestehen Defizite im Bereich der sozialen Kognition (Theory of Mind, Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken/affektiver Prosodie und von sozialen Signalen).

5.2. Allgemeine diagnostische Merkmale

Diagnostische Merkmale der Schizophrenie nach ICD-10, F20

1) Gedanken

Lautwerden, Eingebung, Entzug, Ausbreitung

2) Wahninhalt

Kontrollwahn, Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten, Wahnwahrnehmungen

3) Wahncharakteristik

Unangemessen, unrealistisch

4) Stimmen

Kommentierende, dialogisierende

5) Halluzinationen

6) Formales Denken

Gedankenabreißen, Zerfahrenheit, Danebenreden, Neologismen

7) Katatone Symptome

Mutismus, Stupor, Haltungstereotypen, Erregung, Negativismus

8) Negative Symptome

Apathie, Sprachverarmung, sozialer Rückzug, verflachter/inadäquater Affekt

Diagnose einer Schizophrenie, wenn ...

- ... ein Symptom der Gruppen 1–4 oder
- ... zwei Symptome der Gruppen 5–8 vorliegen,
- ... und das fast ständig während eines Monats oder länger.

Diagnostische Merkmale der Schizophrenie nach DSM-5

Zwei (oder mehr) der folgenden Symptome, jedes bestehend für einen erheblichen Teil einer einmonatigen Zeitspanne (oder kürzer, wenn erfolgreich behandelt). Mindestens eines der Symptome muss (1), (2) oder (3) sein

- 1) Wahn
- 2) Halluzinationen



Priv.-Doz. Dr.
Michael Rainer
SMZ Ost Donauspital,
Karl-Landsteiner-Institut
für Gedächtnisforschung,
Wien



Ao. Univ.-Prof. Dr.
Matthäus Willeit
Universitätsklinik für
Psychiatrie und Psycho-
therapie, Wien



Prim. Dr.
Elmar Windhager
Klinikum Wels-Grieskir-
chen

- 3) Desorganisierte Sprechweise (z.B. häufiges Entgleisen oder Zerfahrenheit)
- 4) Grob desorganisiertes oder katatones Verhalten
- 5) Negativsymptome, z.B. verminderter emotionaler Ausdruck oder reduzierte Willenskraft (Avolition)

5.3. Diagnosegruppen der Schizophrenie

Früher standen vorwiegend psychopathologische Beschreibungen der schizophrenen Erkrankungen im Vordergrund. Heute liegt mit dem ICD-10 ein modernes phänomenologisch orientiertes Klassifikationssystem vor, in dem je nach dem Vorherrschen von psychopathologischen Prägnanztypen verschiedene Diagnosegruppen der Schizophrenie unterschieden werden.

Charakteristika der diagnostischen Subtypen nach ICD-10

- **Paranoide Schizophrenie, F20.0**
Vorherrschen von Halluzinationen und Wahnphänomenen.
- **Hebephrene Schizophrenie, F20.1**
Deutliche und anhaltende Verflachung oder Inadäquatheit des Affekts, zielloses und unzusammenhängendes Verhalten oder deutliche formale Denkstörungen (Zerfahrenheit der Sprache).
- **Katatoner Typus, F20.2**
Für mindestens zwei Wochen mindestens ein katatones Symptom (siehe Kapitel 5).
- **Undifferenzierte Schizophrenie, F20.3**
Die Patienten erfüllen die Kriterien für einen anderen Typ nicht, oder die Symptome sind so zahlreich, dass die Kriterien für mehrere Typen erfüllt sind.
- **Postschizophrene Depression, F20.4**
Kriterien der Schizophrenie in den letzten zwölf Monaten erfüllt; die depressiven Symptome müssen mindestens die Kriterien für eine leichte depressive Episode erfüllen.
- **Schizophrenes Residuum, F20.5**
Ein chronisches Stadium im Verlauf einer schizophrenen Erkrankung mit einer eindeutigen Verschlechterung von einem früheren zu einem späteren Stadium. Während zwölf Monaten mindestens vier Symptome der negativen Symptomatik vorhanden.
- **Schizophrenia simplex, F20.6**
Schleichende Progredienz aller drei folgenden Merkmale über mindestens ein Jahr:
 - a) deutliche und anhaltende Veränderung in einigen Persönlichkeitsmerkmalen,
 - b) allmähliches Auftreten und Verstärkung von negativen Symptomen,
 - c) deutliche Abnahme des Leistungsniveaus.

Demgegenüber beschränkt sich das DSM-5, mit Ausnahme einer zusätzlichen Unterscheidung – mit oder ohne katatone Symptome – ausschließlich auf die Beschreibung des Verlaufes und führt keine weiteren Subtypen mehr an.

5.4. Organische Abklärung bzw. Kontrollen bei Vorliegen von psychotischen Symptomen

5.4.1. Ersterkrankung

Obligat

- Körperliche und neurologische Untersuchung
- Blutbild (inklusive Differenzialblutbild)
- Entzündungsparameter (CRP)
- Leberwerte
- Nierenwerte

- Schilddrüsenhormone (TSH, bei Bedarf T3,T4)
- Drogenscreening
- EKG bei bestehender oder geplanter Psychopharmakotherapie (QTc-Zeit, AV-Überleitungszeit)
- MRT
- Luesserologie
- HIV-Test (bei Neuerkrankung bzw. entsprechendem Verdacht)
- Blutzucker, HbA1c bei bestehender Psychopharmakotherapie (nüchtern wie auch postprandial)
- Cholesterin und HDL-Cholesterin
- Triglyceride
- Bauchumfang in Nabelhöhe
- Neuropsychologische Testung
- Bei Frauen im gebärfähigen Alter: Schwangerschaftstest

Fakultativ

- Antinukleäre Antikörper
- Coeruloplasmin
- Liquor cerebrospinalis (vor allem bei diagnostisch unklaren Zuständen)
- EEG
- Thoraxröntgen (bei entsprechender Indikation, d.h. bei Verdacht auf Lungenerkrankungen)
- Serum-Cortisolspiegel
- Medikamenten-Plasmaspiegel
- Suche nach Toxinen
- Genetische Testung
- Prolaktin (ggf. Testosteron bzw. Östrogen)

5.4.2. Mehrfacherkrankungen

Obligat

- Körperliche und neurologische Untersuchung
- Blutbild (inklusive Differenzialblutbild)
- Entzündungsparameter (CRP)
- Leberwerte
- Nierenwerte
- Kontrolle pathologischer Vorbefunde in anderen Untersuchungen
- EKG (QTc-Zeit, AV-Überleitungszeit)
- Blutzucker (nüchtern wie auch postprandial), HbA1c
- Cholesterin und HDL-Cholesterin
- Triglyceride
- Bauchumfang in Nabelhöhe

Fakultativ

- Medikamentenplasmaspiegel (z.B. bei fehlendem Therapieansprechen)
- Therapeutisches Drug Monitoring
- Neuropsychologische Testung
- Glukosetoleranz bei Verdacht auf Insulinresistenz

6. Die kognitive Symptomatik

Neben den charakteristischen psychopathologischen Symptomen wie z.B. Stimmenhören, Wahnideen, Ich-Störungen oder formale Denkstörungen haben wissenschaftliche Untersuchungen der letzten Jahre bestätigt, dass zusätzlich auch kognitive Defizite eine wesentliche Rolle bei der Schizophrenie spielen. Kognitive Defizite stehen in engem Zusammenhang mit der Prognose der Erkrankung.

Schizophrenie ist von Defiziten in den Bereichen der Aufmerksamkeit, der exekutiven Funktionen (Fähigkeiten der Handlungspla-

nung, Problemlösen, Flexibilität des Denkens und das Arbeitsgedächtnis), des Gedächtnisses und des Lernens gekennzeichnet. Kognitive Defizite sind bei psychiatrischen Störungen ein kennzeichnendes Merkmal der Erkrankung und haben Einfluss auf den Behandlungsverlauf, die Arbeitsfähigkeit und den Alltag. Des Weiteren werden neurobiologische Grundlagen der kognitiven Defizite erörtert, die Aufschluss über die neuronalen Netzwerkstörungen der betroffenen Hirnareale geben.

Im Rahmen von funktionell-hirnbildgebenden Untersuchungen wurden bei schizophrenen Patienten pathophysiologische Veränderungen in spezifischen neuronalen Systemen, die mit kognitiven Funktionsstörungen assoziiert sind, gefunden.

Bei Störungen von Arbeitsgedächtnisfunktionen scheinen auf neuronaler Ebene Funktionsstörungen des dorsolateralen präfrontalen Cortex sowie des anterioren cingulären Cortex von besonderer Bedeutung zu sein. Auch Störungen der Konnektivität zwischen präfrontalen Arealen und dem medialen Schläfenlappen spielen wohl eine wichtige pathophysiologische Rolle. Dysfunktionen der exekutiven Kontrollmechanismen gehen mit verminderter Aktivierung im posterioren frontomedianen Cortex, im sogenannten IFJ(inferior frontal junction)-Areal sowie in gesteigerten Aktivitäten in Hirnstammkernen und im ventralen Striatum einher.

Langzeitgedächtnisstörungen bei der Schizophrenie werden sowohl mit Funktionsstörungen der erweiterten Hippocampusformation als auch mit Störungen präfrontaler kognitiver Kontrollmechanismen bei Steuerung von Encodier- und Abrufprozessen in Verbindung gebracht.

Zu Störungen sozialer Kognitionen bei der Schizophrenie werden insbesondere das gestörte Erkennen emotionaler Gesichtsausdrücke sowie reduzierte Theory-of-Mind-Leistungen gezählt. Mit diesen Störungen sind reduzierte Aktivierungen in der Amygdala und im Gyrus fusiformis sowie im medialen präfrontalen Cortex, im temporo-parietalen Übergangscortex sowie im Amygdala-Hippocampus-Komplex assoziiert (Sachs und Volz 2012).

Affektive Symptome

Nicht selten treten im Verlauf einer Schizophrenie auch affektive Symptome auf.

Patienten sollten daher regelmäßig auch auf das Vorliegen depressiver und manischer Symptome untersucht werden.

7. Beurteilungsinstrumente zur standardisierten Diagnostik

Psychiatrische Diagnostik von psychotischen Störungen

Strukturierte Interviews und Checklisten

- ICD-10-Checklisten (ICDL)
- Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV, Achse I (SKID-I)
- Mini International Neuropsychiatric Interview
- Leitfaden zur Erfassung des psychopathologischen Befunds anhand des AMDP-Systems (Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie)

Fremdbeurteilungsfragebögen zu Phänomenen der klinischen Psychopathologie

- Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)
- Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)
- Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)
- Personal and social performance scale (PSP)

Neuropsychologische Untersuchung

Die Literatur zeigt, dass kognitive Dysfunktionen ein wesentliches Problem der Erkrankung darstellen. Alle Patienten mit einer psychotischen Erstmanifestation sollten neuropsychologisch untersucht werden, am besten nach Abklingen der akuten psychotischen Symptomatik.

Ein gutes Screening-Instrument ist der SCIP Test (Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry) und die Testbatterie BACS (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, deutsche Version: Sachs et al. 2011).

Spezifische Tests zur Untersuchung der kognitiven Defizite umfassen vor allem die Prüfung der Aufmerksamkeitsstörungen (Trail Making Test, TMT), der Lernfähigkeit und des Gedächtnisses (Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, VLMT) und der Exekutivfunktionen (Tower of London Test).

Fragebögen, die besonders auf der Selbstbeurteilung der Patienten beruhen

- Frankfurter Beschwerde-Fragebogen (FBF)
- Self Evaluation of Negative Symptoms (SNS)
- Eppendorfer Schizophrenie-Inventar (ESI)

Patienten- und Angehörigeninterview

- Interview für die retrospektive Erfassung des Erkrankungsbeginns und -verlaufs bei Schizophrenie und anderen psychotischen Störungen (IRAOS).

8. Allgemeine Grundlagen der Behandlung von Patienten

8.1. Arzt-Patienten-Beziehung

Nur durch eine tragfähige Beziehung zwischen Arzt und Patient ist es möglich, dessen Therapiemotivation und Adhärenz zu erreichen und eine dem Patienten entsprechende Therapie zu finden.

8.2. Auswahl der Pharmakotherapie

In der Behandlung von Patienten mit Schizophrenie sollte die Auswahl der Medikation unter Berücksichtigung verschiedener Wirkungs- und Nebenwirkungsfaktoren sowie unter individuellen Zielparametern für den jeweiligen Patienten erfolgen. Zur Unterstützung der klinischen Entscheidungsfindung stehen Leitlinien basierend auf dem aktuellen Stand des medizinischen Wissens für eine optimale Diagnostik und Versorgung der Patienten zur Verfügung.

Es gibt verschiedene nationale und internationale Leitlinien für die Behandlung der Schizophrenie. Die Evidenzbewertungen sind teilweise unterschiedlich. Für die Entwicklung von internationalen Leitlinien für die biologische Behandlung der Schizophrenien wurde eine Task Force der World Federation of Societies of Biological Psychiatry gegründet. Nach der ersten Publikation dieser Leitlinien in den Jahren 2005/2006 wurde eine vollständige Aktualisierung der Behandlungsleitlinien für die Schizophrenie in den Jahren 2012 (Teil 1) und 2013 (Teil 2) vorgelegt (Hasan et al. 2012, 2013, 2015). Der dritte Abschnitt dieser Leitlinien widmet sich vor allem den Themen Depression und Suizidalität, Antipsychotikatherapie im Rahmen von Schwangerschaften und komorbiden Suchterkrankungen.

Tabelle 1 auf der nächsten Seite gibt einen Überblick über nationale und internationale Leitlinien.

Tabelle 1

Vergleich verschiedener verfügbarer Leitlinien für die Behandlung der Schizophrenie

	WFSBP (2012/13)	DGPPN S3 (2006)	NICE (2009/12)	PORT (2010)	RANZCP (2005)	APA (2004)
Priorisierung der atypischen Antipsychotika	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja
Phasenspezifische Behandlung	Ja	(Ja)	Ja	(Ja)	(Ja)	Ja
Betrachtung von primären und sekundären Negativsymptomen	Ja	Ja	(Ja)	Nein	Nein	Ja
Behandlungsdauer Ersterkrankung	Mind. 12 Monate	Mind. 12 Monate	Nein	Nein	Mind. 12 Monate	Mind. 6 Monate
Behandlungsdauer Mehrfacherkrankung	2–5 Jahre, ggf. lebenslang	2–5 Jahre, ggf. lebenslang	Nein	Nein		Langfristige Behandlung
Intermittierende Behandlung mit Antipsychotika	Nein	(Ja)	Nein	Nein	(Ja)	(Ja)
Clozapin bei Behandlungsresistenz	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Clozapinspiegel >350ng/ml	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein
Psychosoziale Interventionen	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Evidenzbasierte Strategien zur Therapie von Nebenwirkungen	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja
Betrachtung verschiedener Sektoren der Versorgung	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	(Ja)

WFSBP=World Federation of Societies of Biological Psychiatry; DGPPN=Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde; NICE=National Institute for Health and Care Excellence; PORT=The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team; RANZCP=Royal Australian & New Zealand College of Psychiatrists; APA=American Psychiatric Association

Quelle: Adaptiert und ergänzt nach: Hasan et al. (2013): Nationale und internationale Leitlinien zur Schizophrenie – Update 2013 zum Stand der Empfehlungen zur antipsychotischen Medikation, Der Nervenarzt und Gaebel et al. (2011): Schizophrenia guidelines across the world: a selective review and comparison. Int Rev Psychiatry

In der Akutphase steht die Behandlung der Positivsymptomatik im Vordergrund, insbesondere Agitation und Angst. Hier stehen die Therapie mit atypischen Antipsychotika (siehe Übersichtstabelle im Mittelaufschlag) bzw. entsprechende Begleit- und ergänzende medikamentöse Maßnahmen (siehe Kapitel 13) im Vordergrund. Zudem gilt es, in der Akutphase Selbst- bzw. Fremdgefährdung sowie psychiatrische und somatische Komorbiditäten abzuschätzen und zu behandeln.

In der postakuten Stabilisierungsphase ist Psychoedukation wichtig, um Patienten beim besseren Umgang (z.B. Therapieadhärenz) mit ihrer Erkrankung zu unterstützen. Kognitiv-psychotherapeutische Therapiemethoden (z.B. kognitive Remediation) sollen in dieser Phase ebenso beginnen wie die Arbeit mit Angehörigen. Zusätzlich existieren noch einige weitere psychotherapeutische Optionen, die den Gesamtbehandlungsplan ergänzen können (siehe Kapitel 17). In der Remissionsphase stehen soziotherapeutische Maßnahmen im Mittelpunkt therapeutischen Bemühens.

In diesem Konsensus-Statement wurden, wie schon in der ersten Auflage, die in Österreich üblicherweise verwendeten Begriffe „atypische Antipsychotika“ (für die neuere Medikamentengeneration) und „typische Neuroleptika“ (für die ältere Medikamentengeneration) gewählt (siehe auch Tabelle 2).

9. Die atypischen Antipsychotika

Die atypischen Antipsychotika sind strukturell und pharmakodynamisch eine heterogene Gruppe und unterscheiden sich dadurch auch hinsichtlich der unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Wegen ihres bezüglich extrapyramidal-motorischer Sympto-

Tabelle 2

Gängige Begriffe (Synonyma) für ältere und neuere Antipsychotika (Auszug)

Antipsychotika	Neuroleptika
Moderne Antipsychotika	Ältere Neuroleptika
Atypische Antipsychotika	Typische Neuroleptika
Neuere Antipsychotika	Klassische Neuroleptika
Antipsychotika der zweiten und dritten Generation	Antipsychotika der ersten Generation

me günstigen klinischen Wirkungs- und Nebenwirkungsprofils stellen sie die Medikation erster Wahl bei der Behandlung der Schizophrenie dar.

9.1. Wirkung

Ausgehend von Clozapin sind in den letzten Jahrzehnten eine Reihe weiterer atypischer Antipsychotika zur Behandlung zugelassen worden. Bei diesen Substanzen zeigen sich neben der gewünschten raschen antipsychotischen Wirkung fehlende oder geringere extrapyramidale Nebenwirkungen (EPS) im Vergleich mit typischen Neuroleptika sowie ein positiver Effekt auf die negative, affektive und kognitive Symptomatik.

Als atypische Antipsychotika bezeichnet man Substanzen, die durch folgende klinische Kriterien gekennzeichnet sind:

- Wirksamkeit bei positiver Symptomatik
- geringe bis fehlende extrapyramidale Nebenwirkungen (inklusive tardive Dyskinesien)

- Effektivität bei Negativsymptomatik
- Verbesserung der affektiven Symptome
- Vergleichsweise günstige Beeinflussung der kognitiven Symptome

9.2. Pharmakologie

Für die antipsychotische Wirkung ist eine Blockade von Dopamin-D2-Rezeptoren im zentralen Nervensystem für typische Neuroleptika und atypische Antipsychotika von wesentlicher Bedeutung. Dies wird auch durch moderne PET-Untersuchungen an schizophrenen Patienten bestätigt.

Die besondere therapeutische Wirkung von kombinierten D2-5-HT_{2A}-Blockern wird als Folge einer Blockade sowohl limbischer D2-Rezeptoren als auch kortikaler 5-HT₂-Rezeptoren angesehen. Man vermutet, dass die kortikale 5-HT₂-Blockade im präfrontalen Cortex zu einer höheren D1-Aktivierung führt, die sich positiv auf die Negativsymptomatik und die kognitiven Funktionen auswirkt.

Eine bessere Funktion der frontalen Hirnrinde zieht konsekutiv eine Normalisierung der Funktion anderer Neurotransmittersysteme (z.B. GABAerge und glutamaterge Neurone) nach sich. Es wird vermutet, dass auch diese beiden Systeme eine Rolle in der Pathogenese positiver und negativer Symptome spielen.

Die postsynaptische 5-HT_{2A}-Blockade der atypischen Antipsychotika bewirkt, dass auch antidepressive Effekte vermittelt werden (ausgenommen Amisulprid, das diesen antidepressiven Effekt über einen Dopamin-Autorezeptoragonismus bei niedriger Dosierung vermittelt), was insbesondere bei gemischten schizophrenen und affektiven Syndromen von Vorteil ist. Zusätzlich weisen Quetiapin und Ziprasidon eine Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung und Ziprasidon eine Wiederaufnahmehemmung von Serotonin und Noradrenalin auf.

Der Wirkmechanismus von Aripiprazol unterscheidet sich von anderen derzeit verfügbaren atypischen Antipsychotika wie folgt: partieller Agonismus am D2- und 5HT_{1A}-Rezeptor sowie Antagonismus am 5-HT_{2A}-Rezeptor. Die intrinsische Aktivität am D2-Rezeptor erlaubt eine besondere Modulation des Dopamin-Serotonin-Systems.

10. Die typischen Neuroleptika

10.1. Wirkung

Die beiden auffälligsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen von typischen Neuroleptika sind eine Verminderung psychomotorischer Aktivität sowie eine Indifferenz gegenüber Sinneswahrnehmungen.

Darüber hinaus weisen niedrig- und mittelpotente Neuroleptika, eine sedierende Wirkung auf.

10.2. Pharmakologie

Derzeit sind sechs verschiedene Subtypen des Dopaminrezeptors bekannt, die in zwei „Familien“ eingeteilt werden: die D1-ähnlichen, zu denen neben dem D1- auch der D5-Rezeptor zählt, und die D2-ähnlichen Rezeptoren (D2, D3, D4 und D6). Das Vorhandensein von drei weiteren Subtypen bei Nichtsäugetieren (D7–D9) wird diskutiert.

Typische Neuroleptika unterscheiden sich sowohl hinsichtlich ihrer Affinität für D2-Rezeptoren als auch in ihrer Wirkung an anderen

Rezeptoren. Haloperidol weist z.B. eine vergleichsweise höhere Potenz an D2-Rezeptoren auf, während die Affinität zu D1-Rezeptoren gering ist. Die klinische Bedeutung dieser unterschiedlichen Rezeptorprofile ergibt sich vor allem aus den durch eine Blockade der verschiedenen Rezeptoren hervorgerufenen Nebenwirkungen.

Die meisten typischen Neuroleptika werden nach oraler Gabe unvollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Zusätzlich besteht bei vielen dieser Substanzen ein ausgeprägter „First pass“-Effekt: Ein großer Anteil wird in der Leber metabolisiert, bevor er im Gehirn seine Wirkung entfalten kann. Darüber hinaus weisen sie eine starke Proteinbindung auf, die zusammen mit der für die Überwindung der Blut-Hirn-Schranke notwendigen guten Lipidlöslichkeit für das relativ hohe Verteilungsvolumen der meisten Substanzen verantwortlich ist. So können Metabolite von Chlorpromazin noch Wochen nach der letzten Dosis im Harn der Patienten nachgewiesen werden. Diese Eigenschaft führt gemeinsam mit der bei den meisten Substanzen gegebenen geringen Dissoziation vom D2-Rezeptor auch dazu, dass die klinische Wirkungsdauer der großen Mehrzahl der typischen Neuroleptika die Halbwertszeit im Plasma bei Weitem überdauert. Dadurch kann es zu einer Kumulation im Gehirn kommen, mit dem daraus folgenden gesteigerten Risiko dosisabhängiger Nebenwirkungen.

Der Großteil der typischen Neuroleptika wird einem extensiven Metabolismus unterzogen, bevor sie zu etwa gleichen Teilen in Harn und Stuhl ausgeschieden werden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt dabei meist zwischen zehn und 24 Stunden. Aktive Metaboliten spielen bei den meisten Substanzen nur eine untergeordnete Rolle.

10.2.1. Einteilung nach der neuroleptischen Potenz

Diese Einteilung begründet sich durch das Verhältnis von Dosis zu klinischer Wirkung. Braucht ein Medikament eine vergleichsweise niedrige Dosis, um antipsychotisch wirksam zu sein, ist definitionsgemäß die neuroleptische Potenz groß; ist die Wirkdosis in Milligramm hoch, ist die Potenz klein.

Niederpotente typische Neuroleptika weisen eine flachere Dosis-Wirkungs-Kurve auf, was zu einer größeren therapeutischen Breite führt. Andererseits geht damit meist auch eine niedrige Affinität zum D2-Rezeptor im Vergleich zu anderen Rezeptorgruppen einher. Daraus resultiert ein anderes Nebenwirkungsprofil als bei den hochpotenten typischen Neuroleptika, bei denen extrapyramidal motorische Nebenwirkungen im Vordergrund stehen, während diese bei den niederpotenten typischen Neuroleptika meist verhältnismäßig geringer ausgeprägt sind. Das liegt daran, dass bei den niederpotenten Substanzen anticholinerge, antiadrenerge und antihistaminerge Nebenwirkungen eher die dosislimitierenden Faktoren darstellen und eine Dosierung über die Schwelle, bei der extrapyramidale Nebenwirkungen eine starke Ausprägung erlangen könnten, oft nicht erreicht wird.

10.2.2. Einteilung nach chemischen Substanzgruppen

Diese Einteilung hat in der klinischen Praxis so gut wie keine Bedeutung. Typische Neuroleptika entstammen im Wesentlichen folgenden chemischen Stoffgruppen: Phenothiazine (z.B. Chlorpromazin, Prothipendyl, Levomepromazin), Thioxanthene (z.B. Thiothixen, Chlorprothixen, Zuclopenthixol), Butyrophenone (z.B. Haloperidol) oder Diphenylbutylpiperidine (z.B. Pimozid).

11. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von typischen Neuroleptika und atypischen Antipsychotika

11.1. Antidopaminerge Nebenwirkungen

Dazu zählen extrapyramidal motorische Symptome (EPS) durch Hemmung der nigrostriatalen Bahnen und endokrinologische Symptome durch Hemmung tuberoinfundibulärer Bahnen, was eine vermehrte Sezernierung von Prolaktin bewirkt.

11.1.1. Extrapyramidal motorische Nebenwirkungen (EPS)

Frühdyskinesien: Diese äußern sich meist zu Beginn der Behandlung. Typische Merkmale sind Blickkrämpfe (sogenannte okulogyre Krisen), Zungen-Schlund-Krämpfe, Trismus, spastisch dystone Bewegungen (z.B. Opisthotonus, Retrocollis, Torticollis) sowie Hyperkinesien der mimischen Muskulatur. Frühdyskinesien sind im Allgemeinen durch parenterale Gabe von Biperiden gut und schnell behandelbar, sie stellen wohl einen wesentlichen Indikator für die Entwicklung von Spätdyskinesien dar.

Parkinsonoid: Das medikamentöse Parkinsonoid tritt etwas später als die Frühdyskinesien in Erscheinung, ist jedoch von diesen völlig unabhängig. Es stellt das häufigste der von typischen Neuroleptika induzierten extrapyramidal-motorischen Symptome dar. Auch das Parkinsonoid ist mit Biperiden zwar meist gut beherrschbar, allerdings sollte diese Komedikation nicht als Dauerlösung (kognitive Dysfunktionen, delirogene Potenz und gastrointestinale Nebenwirkungen!) angesehen werden. Es sollte eine Dosisanpassung oder ein Medikamentenwechsel auf ein atypisches Antipsychotikum erwogen werden.

Akathisie, Tasikinesie: Damit werden Unruhe beim Sitzen (Akathisie) und unablässiger Bewegungsdrang (Tasikinesie) bezeichnet, die entweder sichtbar und objektivierbar oder aber auch subjektiv in quälender Intensität wahrgenommen werden können. Diese Nebenwirkung kann als Agitiertheit verkannt und somit der Primärpathologie der Schizophrenie zugerechnet werden. Die Verabreichung von Biperiden gegen eine akathisische Symptomatik ist wirkungslos, eine Besserung der Symptomatik kann häufig durch niedrig dosierte Verabreichung eines zentral wirksamen Beta-Adrenozeptor-Antagonisten (z.B. Propranolol) erzielt werden. Bleibt auch das ohne Wirkung, sind Dosisreduktion bzw. Medikamentenumstellung zielführende Optionen.

Spät- oder tardive Dyskinesie (TD): Unter Therapie mit hochpotenten, typischen Neuroleptika besteht ein kumulatives Risiko, eine TD zu entwickeln (Kasper et al. 2006). Die pathophysiologische Grundlage ist nicht endgültig geklärt, jedoch wird eine relative cholinerge Unterfunktion im Striatum nach einer durch dauerhafte Blockade hervorgerufenen sekundären „Up-Regulierung“ und/oder Hypersensibilisierung dopaminerger D2-Rezeptoren angenommen. Dementsprechend führt eine Behandlung mit anticholinergen Medikamenten hierbei zu keiner Verbesserung der Symptomatik. Absetzversuche können zu einer Verbesserung oder auch zu einer Verschlechterung der Symptomatik führen. Dies ist auch bei einer etwaigen Umstellung der Therapie zu bedenken.

In manchen Fällen hat sich eine Therapie mit Clozapin bzw. Quetiapin als zielführend erwiesen, ebenso die Co-Medikation mit Tiaprid über einen begrenzten Zeitraum. An dieser Stelle sei noch einmal erwähnt, dass unter atypischen Antipsychotika die Rate der EPS deutlich geringer ist, auch – soweit beurteilbar – hinsichtlich der Spätdyskinesien.

11.1.2. Endokrinologische Nebenwirkungen

Nebenwirkungen wie Galaktorrhoe, Gynäkomastie, Oligo- oder Amenorrhoe, Störungen der Libido und der Potenz sowie Hirsutismus und Seborrhoe sind meist eine Folge der Antipsychotika-induzierten Hyperprolaktinämie. Appetitsteigerung mit Gewichtszunahme wird nicht nur durch antihistaminerge Effekte, sondern wahrscheinlich auch durch eine Antipsychotika-induzierte Insulinresistenz ausgelöst.

11.2. Antiadrenerge Nebenwirkungen

Hierzu zählen zentrale Nebenwirkungen, die eine Vigilanzminderung bewirken können. Als periphere Nebenwirkung ist vor allem die hypotensive orthostatische Reaktion zu erwähnen. Vorsicht ist bei Substanzen mit einem deutlichen Antagonismus der α 1-Rezeptoren geboten. Nicht zuletzt können als Folge der Weitstellung der Gefäße oder als primäre Wirkung am Herzen auch Tachykardien induziert werden. Bei manchen Substanzen kann es zu einer Verlängerung der QTc-Zeit im EKG und infolge dessen zu einem erhöhten Risiko von Tachyarrhythmien kommen.

11.3. Antihistaminerge Nebenwirkungen

Der Antagonismus an zentralen H1-Rezeptoren äußert sich vornehmlich in Form einer sedierenden Wirkung bzw. von Gewichtszunahme.

11.4. Anticholinerge Nebenwirkungen

Die anticholinergen Nebenwirkungen sind insbesondere durch vegetative Symptome wie Mundtrockenheit, Obstipation, bis hin zur Gefahr des paralytischen Ileus gekennzeichnet. Außerdem zeigen sich Schwierigkeiten bei der Miktion bis hin zum Harnverhalt sowie Akkommodationsstörungen, Erhöhung des Augeninnendruckes und Glaukomanfälle. Die anticholinergen Wirkungen können kognitive Einschränkungen bewirken bzw. bestehende verstärken. Es kann ein anticholinerg bedingtes pharmakogenes Delir ausgelöst werden. Anticholinerge Effekte sollten besonders bei der Behandlung von psychotischen Symptomen im Rahmen von Demenzerkrankungen berücksichtigt werden.

11.5. Metabolisches Syndrom

Sowohl typische Neuroleptika als auch vor allem einige atypische Antipsychotika können durch Induktion einer Reduzierung der peripheren Insulinsensibilität zur Ausbildung eines metabolischen Syndroms beitragen, dem durch diätetische Maßnahmen, Metformin, medikamentöse Senkung der Blutfette oder – am besten – frühzeitige Umstellung der Medikation begegnet werden kann.

11.6. Weitere Nebenwirkungen

- Erhöhung der hepatischen Transaminasen, Cholestase und Ikterus
- Blutbildveränderungen mit Leukopenie, Granulozytopenie oder Agranulozytose (potenziell letal)
- Erhöhte Thrombosegefahr
- Generalisiertes Exanthem, Pigmenteinlagerungen an der Haut und Fotosensibilisierung
- Eintrübungen von Hornhaut und Linse (Katarakt) sowie Pigmenteinlagerungen an der Netzhaut
- Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS): Seltene, potenziell letale Reaktion auf Gabe von typischen Neuroleptika in der Symptomausprägung trotz unterschiedlicher Pathogenese ähnlich der malignen Hyperthermie („Narkosezwischenfall“), mit Muskelkrämpfen, Exsikkose, Kreatininanstieg im Plasma und lebensbedrohlicher Erhöhung der Körpertemperatur. Das MNS ist von der febrilen Katatonie kaum zu unterscheiden, weshalb im Zuge der

differenzialdiagnostischen Überlegungen in jedem Fall die typischen Neuroleptika pausiert werden müssen, die EKT muss bei Persistieren der Symptomatik als vitale Indikation gesehen werden.

- Kardiomyopathien unter Clozapin

11.6.1. Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Bei Behandlung mit Clozapin sind rechtlich bindende Therapiekontrollen vorgeschrieben: Kontrolle des Blutbilds vor Therapiebeginn, danach wöchentliche Blutbildkontrollen während der ersten 18 Behandlungswochen. Während der gesamten weiteren Therapiedauer soll das weiße Blutbild mindestens einmal im Monat und bei Auftreten erhöhter Temperatur kontrolliert werden, nach Beendigung der Behandlung noch einmal nach weiteren vier Wochen. In den USA und Kanada sind wöchentliche Blutbildkontrollen für sechs Monate und zweiwöchentliche für weitere sechs Monate vorgeschrieben, Verschreiber und Patienten müssen sich dafür bei den Behörden registrieren.

Bei Sertindol, das ähnlich wie Clozapin nach atypischen Antipsychotika und typischen Neuroleptika nur in zweiter Linie verwendet werden darf, sind zwingende EKG-Kontrollen vor Beginn der Therapie, dann nach drei Wochen oder nach Erreichen der Dosis von 16mg, nach drei Monaten bzw. dann alle drei Monate vorgeschrieben.

Bei allen anderen Antipsychotika ist es empfehlenswert, eine EKG-Kontrolle am Anfang und nach Erreichen der therapeutischen Dosis durchzuführen. Generell sollte vor der erstmaligen Gabe jedes Antipsychotikums die QTc-Zeit im EKG dokumentiert werden. Des Wei-

teren ist es sinnvoll, den Nüchtern- und postprandialen Blutzucker, Bauchumfang, Gewicht, HDL-Cholesterin und Triglyceride zu kontrollieren. Auch hier ist es wichtig, den Ausgangswert zu erheben.

Eine Übersicht über die empfohlenen Kontrollen bei Antipsychotikatherapie gibt die Tabelle 3.

11.7. Interaktionsproblematik

Arzneimittelinteraktionen können in der Co-Therapie mit typischen Neuroleptika und atypischen Antipsychotika auftreten und sind immer dann zu bedenken, wenn zwei Substanzen eingenommen werden, die vom gleichen Isoenzym metabolisiert werden, es also als Substrat benutzen, und dadurch langsamer abgebaut werden. Höhere Blutspiegel beider Medikamente sind die Folge. Manche Medikamente wirken als Inhibitoren, z.B. Fluvoxamin für CYP-1A2, Fluoxetin und Paroxetin für CYP-2D6. Dies führt zum Anstieg des Plasmaspiegels von anderen Pharmaka, die durch dieses Isoenzym abgebaut werden (z.B. von Risperidon). Manche Substanzen wirken als Induktoren (Carbamazepin, Alkohol, Tabak-, Cannabisrauchen) mit einem entsprechenden konsekutiven Plasmaspiegelabfall gleichzeitig verabreichter Medikamente.

Bei Kombinationsbehandlungen von atypischen Antipsychotika muss insbesondere das Interaktionspotenzial mit diversen SSRIs beachtet werden. Weitgehend ohne relevante Interaktion sind Citalopram, Escitalopram und Sertralin. Da atypische Antipsychotika als Medikamente erster Wahl gelten, werden hier nur diese Substanzen ausführlicher besprochen. Es sei jedoch darauf ver-

Tabelle 3

Empfehlungen für Routineuntersuchungen unter Antipsychotika

Untersuchung	Vorher	Monate						Monatlich	Vierteljährlich	Halbjährlich
		1	2	3	4	5	6			
Blutbild										
Trizyklische AP*	X	X	X	X	X	X	X	—	X	—
Clozapin, Thioridazin	X	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XX	X	X	—	—
Andere AP	X	X	—	X	—	—	X	—	X	—
Blutzucker, Blutfette										
Clozapin, Olanzapin	X	X	—	X	—	—	X	—	X	—
Quetiapin, Risperidon	X	X	—	X	—	—	X	—	—	X
Andere AP	X	—	—	X	—	—	X	—	—	X
Kreatinin	X	X	—	X	—	—	X	—	—	X
Leberenzyme										
Trizyklische AP*	X	X	X	X	—	—	X	—	X	—
Andere AP	X	X	—	X	—	—	X	—	X	—
EKG (QTc)										
Clozapin	X	XX	—	X	—	—	X	—	X	—
Thioridazin, Pimozid	X	XX	X	X	X	X	X	—	—	—
Sertindol	X	X	—	X	—	—	X	—	X	—
Andere AP	X	X	—	—	—	—	X	—	—	X
EEG										
Clozapin	X	—	—	X	—	—	X	—	—	X
RR, Puls	X	X	—	X	—	—	X	—	X	—
Körpergewicht (BMI), Taillenumfang	X	X	X	X	—	—	X	—	X	—

*u.a. Olanzapin, Quetiapin, Clozapin, Phenothiazine (z.B. Levomepromazin, Prothipendyl), Thioxanthene (z.B. Zuclopethixol)

Quelle: Benkert und Hippus (2014): Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 10. Auflage. Springer

wiesen, dass komplexe Interaktionspotenziale sehr wohl auch für spezifische typische Neuroleptika gegeben sind.

11.7.1. Interaktionen von atypischen Antipsychotika mit SSRI
In der klinischen Praxis werden Antipsychotika bei bestimmten Syndromkonstellationen mit SSRI kombiniert. Der Nutzen einer solchen Kombinationstherapie ist wissenschaftlich nicht ausreichend belegt, dennoch findet sich im Folgenden eine Übersicht über mögliche Arzneimittelinteraktionen.

Amisulprid: Amisulprid bildet keine pharmakologisch aktiven Metabolite. Die Substanz wird im Wesentlichen unverändert renal eliminiert. Daher ist bei einer Kombination von Amisulprid mit einem SSRI mit keiner pharmakokinetischen Interaktion zu rechnen.

Aripiprazol: Da CYP-2D6 beim hepatischen Abbau von Aripiprazol als Substrat verwendet wird, ist bei gleichzeitiger Gabe v.a. von Fluoxetin und Paroxetin ein signifikanter Anstieg des Blutplasma-spiegels der Substanz zu erwarten.

Clozapin: Am häufigsten werden in der Literatur Interaktionen mit Fluvoxamin berichtet. Bei Kombination mit Fluvoxamin kann im Serum die Konzentration von Clozapin bis zum Zehnfachen ansteigen. Der Effekt scheint in erster Linie durch Hemmung von CYP-1A2 zustande zu kommen. Durch Hemmung des Abbaus von Clozapin und Anstieg der Blutspiegel nehmen Nebenwirkungen wie z.B. Sedi-

erung zu. Es wurden Einzelfälle mit Intoxikationen berichtet. Auch eine Kombination mit Fluoxetin, Paroxetin und Sertralin bewirkt eine Steigerung des Clozapin-Blutspiegels. Lediglich Citalopram und Escitalopram sind ohne Wirkung auf die Blutspiegel von Clozapin.

Olanzapin: Interaktionen mit einem Anstieg der Olanzapin-Blutspiegel bei einer Kombination mit Fluvoxamin sind zu erwarten.

Paliperidon: Wird vorwiegend renal ausgeschieden, so dass es unter dem Gesichtspunkt der Cytochrom-Interaktion als unproblematisch angesehen werden kann.

Quetiapin: Quetiapin wird durch CYP-3A4 abgebaut. Die Pharmakokinetik von Quetiapin war nach der kombinierten Gabe mit dem Antidepressivum Imipramin (einem bekannten CYP-2D6-Inhibitor) bzw. Fluoxetin (einem bekannten CYP-3A4- und CYP-2D-Inhibitor) nicht signifikant verändert. CYP3A-Induktoren (wie Carbamazepin, Johanniskraut) führen zu Plasmaspiegelniedrigung von Quetiapin, CYP3A-Inhibitoren (wie Ketoconazol, einige Makrolidantibiotika, Grapefruitsaft) führen zu Plasmaspiegelerhöhung von Quetiapin.

Risperidon: Beim hepatischen Abbau (CYP-2D6) entsteht u.a. der pharmakologisch aktive Metabolit 9-Hydroxyrisperidon. Die Bildung des Hydroxymetaboliten wird durch Paroxetin oder Fluoxetin gehemmt, die Wirkspiegel von Risperidon können gleichzeitig ansteigen, dabei wurden vermehrte EPS beobachtet.

Tabelle 4
Vergleich Pharmakokinetik

	CYP-450	Metaboliten	t _{1/2} (Std.)	t _{max} (Std.)	Steady State (Tage)	Ausscheidung Niere (%)	Ausscheidung Fäzes (%)	Plasmaproteinbindung (%)
AMIS	Oxidation nicht Cytochrom-vermittelt	inaktiv	12	1,2–1,6	2–3	80	20	16
ARIP	2D6, 3A4	Dehydroaripiprazol	75	3–5	14	27	60	99
CLOZ	1A2, 3A4, 2D6	Desmethylclozapin	12	1–4	3	60	40	95
HALO	2D6, 1A2, 2C19, 3A4	reduziertes Haloperidol	24	2–6	3–4	40	60	92
OLAN	1A2, 2D6	N-Desmethylolanzapin	35 (30 i.m.)	5–8 (1–3 i.m.)	7	60	40	93
PALI	Lebermetabolismus klinisch nicht relevant	inaktiv	23	22–24	4–5	80	11	74
QUET	3A4, 2D6	20 Metaboliten, ein aktiver Metabolit (N-Desalkylquetiapin)	7	1–2	1–2	75	25	83
QUET XR	3A4, 2D6	20 Metaboliten, ein aktiver Metabolit (N-Desalkylquetiapin)	7	6	1–2	73	21	83
RISP	2D6, 3A4	9-OH-Risperidon	3 20 (9-OH)	1–2	1 4–5 (9-OH)	70	14	90
SERT	2D6, 3A4	Dehydrosertindol	72	10	14	5	95	90
ZIPR	3A4	S-Methyldihydroziprasidon	7 (8–10 i.m.)	6–8 (0,5–1 i.m.)	1–3	20	66	99

AMIS=Amisulprid, ARIP=Aripiprazol, CLOZ=Clozapin, HALO=Haloperidol, OLAN=Olanzapin, PALI=Paliperidon, QUET=Quetiapin, RISP=Risperidon, SERT=Sertindol, ZIPR=Ziprasidon

Sertindol: An seinem Abbau ist CYP-2D6 beteiligt. Bei Kombination mit Paroxetin und Fluoxetin ist die Clearance um 50 Prozent reduziert. Ob dies klinische Konsequenzen hat, ist bisher noch unklar.

Ziprasidon: Der Hauptabbau erfolgt über die Aldehydoxidase zu S-Methyl Dihydroziprasidon. Die Cytochrome sind in geringerem Maße (zu ca. 30 Prozent) am Abbau von Ziprasidon beteiligt, hier vor allem CYP-3A4 und geringer 1A2 (siehe Tabelle 4).

11.8. Therapeutic Drug Monitoring

Sofern für die Therapie verfügbar, ist die Bestimmung der Plasmaspiegel von Antipsychotika hilfreich. Sie gibt Aufschluss über das Verhältnis von applizierter Medikation und Aufbau von Plasmaspiegeln (Baumann et al. 2004). Vor allem bei mangelnder Wirksamkeit bzw. unerwünschten Arzneimittelwirkungen ist die Kenntnis des Plasmaspiegels hilfreich. Relativ zum erwarteten Wert können stark erhöhte bzw. sehr niedrige Plasmaspiegel Ausdruck eines besonderen Metabolisierungsstatus (rapid metabolizer, slow metabolizer), einer Interaktionsproblematik oder auch mangelnder Adhärenz sein. In Einzelfällen kann auch die Bestimmung des Metabolisierungsstatus eines Patienten sinnvoll sein.

12. Die zeitdimensionierte Behandlung

12.1. Akuttherapie psychotischer Erkrankungen

Bei dem Management akuter psychotischer Störungen sollten die in Tabelle 5 angeführten Bereiche Beachtung finden.

12.1.1. Kriterien der Auswahl der Medikation

Atypische Antipsychotika gelten in der akuten Behandlung der Schizophrenie wegen ihres insgesamt günstigeren Profils unerwünschter

Tabelle 5
Management akuter psychotischer Störungen

Therapeutisches Ziel	Maßnahme
Rasche diagnostische Abklärung	Anamnese, Labor, Zusatzuntersuchungen
Tragfähige Beziehung aufbauen	Allianz mit Patienten und Angehörigen
Persönliches Leid vermindern	Effektive Symptomunterdrückung
Soziale Beeinträchtigungen mindern	Rasche Rückkehr zum Funktionsniveau
Compliance fördern	Psychoedukation, Angehörigeninformation
Unmittelbare Gefahren begrenzen	Kontrolle gestörten Verhaltens
Koordination der weiteren Therapie	Facharzt, Psychotherapie, Allgemeinarzt, Psychiatrische Ambulanzen, Tageskliniken etc.

Arzneimittelwirkungen als Medikamente der ersten Wahl. Eine Empfehlung für eine bestimmte Substanz ist derzeit nicht möglich. Clozapin gilt als Mittel der Wahl bei Therapieresistenz. Bei der Auswahl des Antipsychotikums gelten verschiedene Richtlinien, wie verfügbare Darreichungsformen, Profil unerwünschter Arzneimittelwirkungen, frühere Therapieerfahrungen und die Wünsche der Patienten.

12.1.2. Implementierung und Dosierung in der Akutphase

Applikationsformen: Im Idealfall sollte das Medikament einmal täglich peroral verabreicht werden. Bei unsicherer Compliance ist

Tabelle 6

Ausgewählte unerwünschte Arzneimittelwirkungen von häufig verwendeten oralen Antipsychotika

	Haloperidol	Amisulprid	Aripiprazol	Clozapin	Olanzapin	Paliperidon	Quetiapin	Risperidon	Sertindol	Ziprasidon
Akathisie/ Parkinsonoid	+++	0/+	+	0	0/(+)	0/++	0/(+)	0/++	0/(+)	0/(+)
Tardive Dyskinesien	+++	(+)	(+)	0	(+)	(+)	?	(+)	(+)	?
Krampfanfälle	+	0	(+)	++	0	0	0	0	(+)	0
QTc-Verlängerung	+	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	+++	++
Auffälligkeiten des Glukose-Stoff- wechsels	(+)	(+)	0	+++	+++	++	++	++	+	0
Auffälligkeiten des Lipid-Stoffwechsels	(+)	(+)	0	+++	+++	++	++	++	+	0
Obstipation	+	++	0	+++	++	++	+	++	+	0
Arterielle Hypertonie	++	0	+	(+)	(+)	++	++	++	(+)	0
Agranulozytose	0/(+)	0/+	0/(+)	+	0/(+)	0/(+)	0/(+)	0/(+)	0/(+)	0/(+)
Gewichtszunahme	+	+	(+)	+++	+++	++	++	++	++	(+)
Prolaktin-Erhöhung	+++	+++	0	0	(+)	++	(+)	++	(+)	0
Galaktorrhoe	++	++	0	0	+	++	0	++	(+)	0
Dysmenorrhoe	++	++	0	0	+	++	(+)	++	(+)	(+)
Sedierung	+	0	0	+++	+ / +++	0	++	+	0	0/(+)
Malignes neuro- leptisches Syndrom	+	?	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	?

0=kein Risiko; (+)=gelegentlich, möglicherweise kein Unterschied zu Placebo; +=leicht (wenig, 1%); ++=manchmal (<10%); +++=häufig (>10%); ?=keine Angaben möglich

Quelle: nach Hasan et al. 2012

Die wichtigsten Antipsychotika im Überblick

Substanzgruppen	ATYPISCHE				
	Wirkstoffe	Amisulprid	Aripiprazol	Clozapin	Olanzapin
Rezeptorprofile					
D ₁	0	0	++	+	+
D ₂	+++	+++	+	++	+++
5-HT _{1A}	0	++	++	+	0
5-HT _{2A}	0	+++	+++	+++	+++
α ₁	0	0	++	+/-	++
α ₂	0	0	++	0	+
M ₁	0	0	+++	++	0
H ₁	0	0	+++	+++	0
Pharmakokinetik					
Plasmaeiweißbindung (%)	16	99	95	93	74
Bioverfügbarkeit (%)	48	87	95	80–100	28
Dosierung (mg/Tag)					
Start (oral)	150 ¹⁾ /800 ²⁾	10–15 ³⁾ /15 ⁴⁾	12,5	10 ³⁾ /15 ⁴⁾	6
Darreichungsform	O	O, P, D	O	O, P ⁵⁾ , D	O, D
Empfohlene Tagesdosis oral	50–300 ¹⁾ / 400–1200 ²⁾	15–30	200–450	5–20	6
Empfohlene Tagesdosis parenteral	—	9,75–30	—	—	—
Nebenwirkungen					
Frühdyskinesie	+	+/-	0	+/-	+/-
Akathisie	+	+	+/-	+/-	+/-
Parkinsonismus	+	0	0	+/-	+/-
Tardive Dyskinesien	+	0	0	+/-	-
Dosisabhängige EPS	+	+	0	0	+
Sedierung	+	0	+++	+	+/-
Unruhe/Agitation	+	+	0	0	0
Pharmakogenes Delir	0	0	+	+/-	0
Malignes neuroleptisches Syndrom	+/-	+/-	0	+/-	+/-
EEG-Veränderungen	+/-	0	++	+/-	-
Kopfschmerz	0	+	++	0	++
Anticholinerge Nebenwirkungen	0	0	++	+/-	0
QT-c-Verlängerung/Arrhythmie	+	0	0	0	0
Orthostatische Hypotension	+	0	++	0	0
Agranulozytose/BBveränderung	0	0	+++	+/-	0
Transaminasen erhöht	+	0	+	+	0
Gastrointestinale Beschwerden	+/-	0	++	0	+
Prolaktin erhöht	+++	0	0	0	++
Gewichtszunahme	+	0	+++	+++	+/-
Hyperglykämie	0	0	+	+	0
Allergische Reaktionen	+	0	+/-	0	0
Störung bei der Nasenatmung	0	0	0	0	0

Fußnoten: 1) Negativsymptomatik

2) Positivsymptomatik

3) Bei Schizophrenie

4) Bei akuter Manie, Monotherapie

5) Registriert, derzeit nicht erhältlich

6) Bei akuter Manie; bei Verhaltensstörungen in Zusammenhang mit Demenz

7) In Studien wird als optimale Tagesdosis 120–160mg genannt.

8) Zu den notwendigen EKG-Kontrollen bei Sertindol-Gabe siehe 11.6.1.

ANTIPSYCHOTIKA					NEUROLEPTIKA		
Quetiapin	Quetiapin XR	Risperidon	Sertindol	Ziprasidon	Flupentixol	Haloperidol	Zuclopenthixol
+	+	+	+	+	++	0	+++
+	+	+++	++	++	+++	+++	+++
++	++	0	0	++	0	0	0
+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	0
++	++	+	++	+-	++	+	+++
++	++	+	0	0	0	0	0
+-	+-	0	0	0	+-	0	0
++	++	0	+	+	+	+-	+
83	83	99	99,5	>99	99	92	98-99
—	—	60	74	ca. 60	40	60-70	—
100	300	0,5-2 ⁶⁾	4	40-80	5-15	3-9	10-30
O	O	O, D	O	O, P	O, P, D	O, P, D	O, P, D
150-750	400-800	2-6	12-20	40-160 ⁷⁾	5-30	5-20	10-40
—	—	—	—	10-40	—	5-15	—
0	0	+-	+	+	+++	+++	+++
+-	+-	+-	+	+	++	+++	+++
0	0	+	+	+	+++	+++	+++
0	0	+-	+-	+-	+++	+++	+++
0	0	+	0	0	+++	+++	+++
++	++	0	+	+-	+	+	+++
0	0	0	0	+-	++	++	+
0	0	0	0	0	+	0	+
+-	+-	+-	+-	+-	+	++	+
0	0	+	0	0	+	+	+
+-	+-	+	0	+	+	+	+
0	0	0	0	0	++	+-	+++
0	0	0	++ ⁸⁾	++	0	+	+
++	++	+	++	+-	++	+	++
0	0	0	0	0	0	+-	0
+	+	+-	0	0	0	+	0
0	0	0	0	+	++	+-	+
0	0	++	0	0	0	++	0
++	++	+	+	0	++	+	+
+-	+-	+-	+-	0	0	+-	0
0	0	0	0	0	0	+-	0
0	0	0	+-	0	+-	0	+

Abkürzungen: O=Oral
 BB=Blutbild
 P=Parenteral: i.m. Injektion
 D=Depot
 Wo=Woche

Legende: 0 nicht vorhanden oder kein signifikanter Unterschied zu Plazebo
 +- vereinzelt
 + selten/gering

++ mäßig
 +++ ausgeprägt
 - nicht verfügbar

eine flüssige (Amisulprid, Risperidon, Ziprasidon) oder rasch lösliche Galenik vorzuziehen: Schmelztabletten sind für Aripiprazol, Olanzapin und Risperidon verfügbar. Die Einnahme von Ziprasidon sollte mit Nahrungsaufnahme erfolgen, wobei für eine optimale Bioverfügbarkeit die Mahlzeit zumindest 500kcal entsprechen sollte. Intramuskulär stehen von den atypischen Antipsychotika Ziprasidon, Olanzapin und Aripiprazol zur Verfügung.

Als Beispiel für ein typisches Antipsychotikum ist Haloperidol in Tropfenform und zur i.m. Applikation in Österreich verfügbar.

In Österreich besteht keine Zulassung für die i.v. Applikation von Haloperidol.

Cave: Gabe von Haloperidol: Haloperidol kann die QTc-Zeit verlängern und schwere Herzrhythmusstörungen auslösen, dieses gilt vor allem für höhere Dosierung sowie bei intravenöser Injektion.

Dosis:

- Für Patienten mit erster Episode kann eine deutlich niedrigere Dosis genügen.
- Bei Patienten mit multiplen Episoden ist die zuletzt effektive Dosis die Zieldosis.
- Eine schrittweise Dosissteigerung verringert das Nebenwirkungsrisiko bei einigen Antipsychotika.

Tabelle 7
Dosierung in der Akutphase

Substanz	mg/d ¹	Titration ²
Amisulprid	200 ³ –800 ⁴	-
Aripiprazol	10–30	+
Clozapin	100–900	+
Haloperidol	3–10	-
Olanzapin	10–20	-
Paliperidon	6–12	-
Quetiapin	300–800	+
Quetiapin XR	400–800	+
Risperidon	2–8	+
Sertindol	12–24	+
Ziprasidon	80–160	+ -

1 Minimal wirksame – maximal empfohlene Dosis/Tag

2 Dositration, die zu Behandlungsbeginn erforderlich ist

3 Negativsymptomatik

4 Positivsymptomatik

Quelle: Leitlinien der DGPPN (2006) und der WFSBP (Hasan et al. 2012)

Kombinationstherapie mit anderen Pharmaka: Bei ängstlichen, agitierten oder aggressiven Zuständen ist die Kombination von atypischen Antipsychotika mit Benzodiazepinen (z.B. Lorazepam) effektiver und sicherer als eine höhere (über die maximale empfohlene Dosis hinausgehende) Monotherapie oder eine Kombination mit niederpotenten typischen Neuroleptika.

12.1.3. Notfalltherapie

Beim Patienten, der im Rahmen einer schizophrenen Psychose agitiert ist, hat sich in der Akutbehandlung ein Basismedikament mit einem Dopamin-D2-Antagonismus als sinnvoll erwiesen.

Von den antipsychotisch wirksamen Substanzen der zweiten Generation zeigt sich Aripiprazol i.m. in einer Dosis von 9,75mg als vergleichsweise wirksam und sicher. Gegebenenfalls kann die Injektion

nach zwei Stunden wiederholt werden. Maximal können innerhalb von 24 Stunden drei Gaben appliziert werden. Allerdings kann es in seltenen Fällen unter Aripiprazol zu extrapyramidalen Symptomen (EPS) wie Akathisie, Hypotonie, Tachykardie und einer erhöhten Anfallsbereitschaft kommen. Aripiprazol ist für agitierte Demenzpatienten nicht zugelassen.

Ein Überblick über Strategien in der parenteralen psychiatrischen Akutbehandlung findet sich in der Tabelle 8 (siehe auch: Kasper et al. Konsensus-Statement – State of the Art 2013 der ÖGPB: Die Behandlung der Agitation beim psychiatrischen Notfall).

Das atypische Antipsychotikum Olanzapin sollte parenteral nicht mit Benzodiazepinen kombiniert werden. Nicht mehr empfohlen werden folgende Substanzen: Zuclopenthixolacetat, Levomepromazin, Prothipendyl i.m. oder langsam i.v., sie sollten auf jeden Fall nicht bei kardialen Störungen angewendet werden.

Zur Therapie des agitierten Patienten soll von den Benzodiazepinen an erster Stelle Lorazepam zur Anwendung kommen, da diese Substanz keine aktiven Metaboliten aufweist. Lorazepam wird fast vollständig glucuronidiert. Nach intravenöser Gabe kann bereits nach wenigen Minuten die Konzentration des Glucuronids, das mit einer Halbwertszeit von etwa 3,8 Stunden gebildet wird, gemessen werden. Die Anfangsdosis beträgt 2 bis 4mg. Der Patient soll wie auch bei der Gabe von Antipsychotika mit geeigneten Mitteln (Pulsoxymeter, EKG-Monitor, RR-Messung) monitoriert werden. Bei älteren Patienten sollte die Dosis halbiert werden. Laut Fachinformation sind „2 bis 4mg Lorazepam (0,05mg/kg) i.v. oder i.m. als Anfangsdosis, wobei der i.v. Verabreichung der Vorzug gegeben werden soll“, empfohlen. „Nach Abklingen der akuten Symptomatik soll die Behandlung mit Lorazepam-Tabletten fortgesetzt werden. Im Einzelfall, speziell im stationären Bereich, kann die Tagesdosis unter Berücksichtigung aller Vorsichtshinweise auf maximal 7,5mg erhöht werden.“ Zusammenfassend sei dringend empfohlen, die hier angegebenen Dosierungen im klinischen Alltag zu berücksichtigen.

12.1.3.1. Die Inhalation als innovative Darreichungsform von Loxapin

Zur raschen und wirksamen Therapie der Agitation in Zusammenhang mit Schizophrenie steht mit der inhalativen Form von Loxapin eine neue Darreichungsform zur Verfügung. Loxapin ist bereits seit mehr als 50 Jahren in der Psychiatrie im Einsatz. Es ist ein Dibenzoxapin und wirkt als trizyklisches Antipsychotikum mit typischen und atypischen antipsychotischen Eigenschaften. Loxapin wurde 2012 als „Staccato-System“ für leichte bis mittelschwere Agitation zugelassen, es handelt sich um ein Einmal-Inhalationsgerät. Bei der Dosis von 10mg wird innerhalb von zwei Minuten nach Inhalation ein Peak-Level erreicht. Bei COPD oder Asthma sollte das Medikament wegen eines möglichen Bronchospasmus nicht angewendet werden.

Die Neuzulassung des Antipsychotikums Loxapin via Inhalation durch die Zulassungsbehörden in den USA und in Europa ist aus zwei Gründen bemerkenswert.

Zum einen wurde die Zulassung nicht für eine spezifische Diagnose (wie etwa Schizophrenie), sondern für ein psychopathologisches Syndrom, in diesem Fall die Agitation (im Rahmen schizophrener oder bipolarer Erkrankungen), ausgesprochen. Zum anderen ist die Inhalation als Applikationsweg für die Psychiatrie ein Novum. In der Tat bietet die Inhalation einen enormen praktischen Vorteil: sie verbindet ei-

Tabelle 8
Strategien in der parenteralen psychiatrischen Akutbehandlung

Substanzklasse	Substanz	Dosierung	Risiko der QTc-Verlängerung ¹	Risiken und UAW	Bewertung
Anti- psychotika	Aripiprazol	i.m. 3x 9,75mg/Tag (2. Dosis nach 2 Stunden, max. 3 Injektionen in 24 Stunden)	1	Akathisie, Hypotonie, Tachykardie, erhöhte Anfallsbereitschaft	Kombination mit oralen Benzodiazepinen wird vertragen
	Haloperidol	5mg-Ampullen	3	Hohes Risiko von EPMS	In Österreich besteht eine Zulassung für die intramuskuläre Applikation. Eine Empfehlung des Herstellers für eine i.v. Gabe besteht nicht; vom i.v. Einsatz ist abzuraten. In anderen Staaten darf Haloperidol i.v. bereits nicht mehr appliziert werden ²
	Levomepromazin	25mg-Ampullen, maximale Tagesdosis 4–6-Ampullen	2	Senkt Krampfschwelle, mittelstarker Hemmer CYP3A, 2D6, Halbwertszeit 15–30 Stunden	Einsatz nur in Ausnahmefällen und bei Versagen geeigneter Alternativen
	Olanzapin	Anfangsdosis 10mg i.m. (2. Dosis 5–10mg nach 2 Stunden, max. 20mg in 24 Stunden)	1	Bradykardie, Hypotonie	Keine Kombination von Olanzapin parenteral mit Benzodiazepinen parenteral
	Prothipendyl	40mg (zur i.m. oder langsamen i.v. Verabreichung: 3–4x 2–4 Ampullen/Tag)	2	Orthostase, mit Benzodiazepinen, Opioiden: Gefahr der Atemdepression	Keine Verordnung bei kardialen Störungen, Bradykardie, Hypokaliämie, Lungenfunktionsstörungen
	Ziprasidon	10mg, max. Tagesdosis 40mg	2	Akathisie, Schwindel	Keine Kombination von Ziprasidon i.m. mit anderen zentral wirksamen Arzneimitteln, insbesondere mit Benzodiazepinen i.v.
	Zuclopenthixolacetat	50–100 i.m., wegen der langen Halbwertszeit Wiederholung am selben Tag nicht empfehlenswert	2	Halbwertszeit 32 Stunden, senkt Krampfschwelle, anticholinerg, EPS-Risiko	Wegen der langen Halbwertszeit schlechte Steuerung
Benzo- diazepine	Clorazepat	50mg-Ampullen	0		Aktive Metaboliten, deswegen im Vergleich zu Lorazepam nicht empfehlenswert
	Diazepam	10mg-Ampullen	www.azcert.org/ – keine Hinweise		Aktive Metaboliten, deswegen im Vergleich zu Lorazepam nicht empfehlenswert
	Lorazepam	2mg i.v.	www.azcert.org/ – keine Hinweise	2–4mg als Anfangsdosis, Cave: Atemdepression. Bei älteren Patienten Dosisreduktion um 50%	Metabolismus: Lorazepam wird fast vollständig glucuronidiert, die Metabolite sind pharmakologisch inaktiv. Nach i.m. Gabe kann bereits nach wenigen Minuten die Konzentration des Glukuronids, das mit einer Halbwertszeit von etwa 3,8 Stunden gebildet wird, gemessen werden.
	Midazolam	0,025–0,3mg/kg/Tag	Keine Angaben	Atemdepression	Narkotikum: besondere Überwachung notwendig. Für die psychiatrische Routine nicht empfehlenswert
Andere	Valproat	3–4x 400–500mg/Tag i.v.	Keine Angaben		Bei akuter Manie von Männern bzw. bei Frauen, bei denen gesichert keine Schwangerschaft vorliegt, ist Valproat eine praktikable Off-label-Therapie ³

¹ QTc-Stärke gemäß www.mediq.ch (steigendes Risiko mit steigender Zahl)

² zum Verbot in Italien: http://www.sifoweb.it/pdf/notizie/GU_23giu10_aloperidolo.pdf

³ Grunze H; Erfurth A; Amann B; Giupponi G; Kammerer C; Walden J. Intravenous Valproate Loading in Acute Manic and Depressed Bipolar I Patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1999; 19:303–309

Quelle: Erfurth A. nach www.mediq.ch sowie Benkert O. *Pocket Guide. Psychopharmaka von A bis Z. 2. Auflage, 2013, Springer*

nen besonders raschen Wirkungseintritt (vergleichbar mit einer intravenösen Gabe) mit einer für den Patienten schonenden – allerdings auch seine aktive Mitwirkung einfordernden – Applikation.

Das erste Jahr Erfahrung in Österreich mit inhalativem Loxapin verdeutlicht die Schnelligkeit des pharmakologischen Effektes, die der einer sublingualen oder oralen Applikation grundsätzlich überlegen ist. Aus der Perspektive der Schizophreniebehandlung hat inhalatives Loxapin somit eine besondere Bedeutung für die rasche Behandlung von Agitation, etwa in der Aufnahmesituation im Spital (Kasper et al. 2015).

12.1.4. Maßnahmen bei Therapieresistenz in der Akutphase

Bei inadäquatem therapeutischem Ansprechen kann das Prüfen nachstehender Faktoren eine rasche Hilfe darstellen:

- Diagnostik
- Komorbidität (speziell Substanzmissbrauch)
- Compliance
- Metabolismus

12.2. Therapie bei Erstmanifestation

Bei der Ersterkrankung einer Schizophrenie sollten vor Beginn der antipsychotischen Behandlung andere psychische und somatische Störungen ausgeschlossen werden. Bei erhöhtem Risiko für Aggressionsdurchbrüche, Selbstverletzungen und bei ungenügender psychosozialer Unterstützung ist eine stationäre Aufnahme indiziert.

Patienten mit einer schizophrenen Erstmanifestation zeigen im Durchschnitt im Vergleich zu mehrfach Erkrankten:

- eine höhere Ansprechrate auf die antipsychotische Pharmakotherapie,
- niedrigere Rückfallraten während der Erhaltungstherapie,
- ein Ansprechen bereits auf eine niedrigere antipsychotische Dosierung und
- eine höhere Empfindlichkeit für unerwünschte Arzneimittelwirkungen, insbesondere für extrapyramidal-motorische Störungen.

Die meisten Richtlinien empfehlen atypische Antipsychotika als Mittel der ersten Wahl.

12.2.1. Empfehlungen für die antipsychotische Behandlung bei der Ersterkrankung

Richtlinien der WFSBP bei Ersterkrankung einer Schizophrenie: Aufgrund des geringeren Risikos von motorischen Nebenwirkungen sollten bei ersterkrankten Patienten vor allem atypische Substanzen verwendet werden, wobei es insgesamt nur eine schwache Evidenz für eine Überlegenheit dieser Substanzen in Bezug auf die Behandlungskontinuität gibt. In dieser frühen Erkrankungsphase sind Olanzapin, Risperidon und Quetiapin die am besten erprobten atypischen Substanzen, und Haloperidol ist die am besten erprobte typische Substanz. Trotz der belegten hohen Effektivität und Sicherheit in diesem Patientenkollektiv sollte Clozapin nicht primär bei Patienten mit einer schizophrenen Ersterkrankung eingesetzt werden.

Richtlinien der DGPPN bei Ersterkrankung einer Schizophrenie: Im Falle einer Ersterkrankung sollte eine frühestmögliche antipsychotische Behandlung bei den ersten akuten Symptomen einer Schizophrenie erfolgen, ein geringes Zuwarten bei notwendiger diagnostischer Klärung unter einer Bedarfsmedikation mit Benzodiazepinen ist jedoch gerechtfertigt.

Bei schizophrenen Ersterkrankungen sollten aufgrund der gegenüber den typischen Neuroleptika zumindest vergleichbaren Wirkung auf die Positivsymptomatik, Hinweisen auf eine überlegene Wirksamkeit bezüglich der Negativsymptomatik und geringerer dosisabhängiger extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen in erster Linie Atypika eingesetzt werden. Allerdings müssen hierbei die substanzspezifischen Nebenwirkungen berücksichtigt werden.

Bei schizophrenen Ersterkrankungen sollten Antipsychotika im Hinblick auf die Nebenwirkungen möglichst niedrig dosiert werden (siehe Tabelle 9).

12.2.2. Prädiktoren für den Therapieverlauf

Eine Reihe von Studien konnte Risikofaktoren identifizieren, welche die Wahrscheinlichkeit für einen schlechten Therapieverlauf erhöhen. Negative Verlaufsprädiktoren können sein: lange Dauer der unbehandelten Psychose (DUP), ein schlechtes prämorbidem Funktionsniveau, unbehandelte psychische Komorbiditäten, eine Suchtstö-

Tabelle 9

Dosierung von Antipsychotika

Substanz	Empfohlene Startdosis (mg/d)	DI ¹	Zieldosis Ersterkrankte (mg/d)	Zieldosis Mehrfacherkrankte (mg/d)	Höchste empfohlene Dosis (mg/d) ²
Atypika					
Amisulprid	200	(1)–2	100–300	400–800	1200
Aripiprazol	(10)–15	1	15–(30)	15–30	30
Clozapin ³	25	2–(4)	100–250	200–450	900
Olanzapin	5–10	1	5–15	5–20	20
Paliperidon	6	1	6–9	9–12	12
Quetiapin	50	2	300–600	400–750	750
Risperidon	2	1–2	1–4	3–6–(10)	16
Ziprasidon	40	2	40–80	80–160	160
Klassische Neuroleptika					
Haloperidol	1–10	(1)–2	1–4	3–15	100

¹ DI (Dosierungintervall): Empfohlene Verteilung der genannten Gesamtdosis über den Tag – Ein Zeitpunkt=1, Zwei Zeitpunkte=2 usw., Höchstdosierungen müssen ggf. auf mehrere Zeitpunkte verteilt werden.

² Höchste zugelassene Dosis nach Angaben der Fachinformationen. Insbesondere bei neueren Antipsychotika werden jedoch auch in der klinischen Praxis oft höhere Dosen verwendet („off-label-use“) und positive Erfahrungen damit (kasuistisch) berichtet.

³ Clozapin wird üblicherweise nicht zur Behandlung von Ersterkrankungen eingesetzt.

Quelle: Leitlinien der DGPPN (2006) und der WFSBP (Hasan et al. 2012)

nung, medikamentöse Non-Compliance, frühes Ersterkrankungsalter, neurokognitive Störungen, funktionelle Konnektivitätsstörungen und strukturelle Veränderungen im Gehirn.

Metaanalysen weisen darauf hin, dass, wenn eine antipsychotische Wirksamkeit eintritt, diese sich sehr schnell manifestiert (Agid et al. 2003, Leucht et al. 2005). Studien haben gezeigt, dass eine Non-Response innerhalb von zwei bis vier Wochen nach Beginn der antipsychotischen Therapie in 90 Prozent der Fälle prädiktiv ist für ein weiteres Nichtansprechen. Es sollte in der klinischen Praxis geprüft werden, ob ein Patient, der innerhalb von zwei Wochen nicht oder kaum auf die antipsychotische Behandlung angesprochen hat, auf ein anderes Antipsychotikum umgestellt werden kann.

12.3. Rückfallprophylaxe und Langzeitbehandlung

Die Behandlung mit atypischen Antipsychotika stellt aufgrund der Wirksamkeit dieser Gruppe von Medikamenten nicht nur auf die positive Symptomatik, sondern auch auf die negative affektive und kognitive Symptomatik und aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils das Mittel der Wahl zur Rückfallsprophylaxe und Langzeitbehandlung der Schizophrenie dar. Gerade in der Langzeitbehandlung ist auf die Wichtigkeit eines integrierten biopsychosozialen Behandlungskonzepts hinzuweisen.

12.3.1. Längerfristiges Therapiemanagement

Die im längerfristigen Therapiemanagement auftretenden möglichen Faktoren für eine Non-Compliance sind in Tabelle 10 aufgeführt. Folgende Compliance-fördernde Interventionen haben sich in der täglichen klinischen Praxis bewährt:

- Compliance-Anamnese erheben
- „Risikofaktoren für Compliance“ erheben (siehe Tabelle 10)
- Wertesystem und Ziele von Patienten und Angehörigen kennen lernen
- partnerschaftliche Arzt-Patient-Beziehung aufbauen
- Eigenverantwortlichkeit des Patienten frühzeitig fördern und gemeinsam reflektieren
- Therapieeffekte bewusst machen
- Nebenwirkungen ernst nehmen und behandeln
- Psychoedukation und Familienunterstützung

Tabelle 10
Ursachen für Non-Compliance

Patientenbezogen	<ul style="list-style-type: none"> • Mangel an Information • Schweregrad der Symptomatik • Mangel an Einsicht, Verleugnung • Komorbidität
Behandlungsbezogen	<ul style="list-style-type: none"> • Nebenwirkungen • Inadäquate therapeutische Beziehung • Unpassender Gesamtbehandlungsplan
Umweltfaktoren	<ul style="list-style-type: none"> • Inadäquate soziale Unterstützung • Hohe Zugangsschwelle zur Behandlung

12.3.2. Auswahl der atypischen Antipsychotika

Jenes Medikament, das sich in der Akuttherapie bewährt hat, wird zur Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe verwendet. Dieser Umstand muss bei der Auswahl des Antipsychotikums für die Akutbehandlung berücksichtigt werden. Medikamentenwechsel sind mit Rezidivrisiken verbunden. Für die Langzeittherapie ist zudem das Nebenwirkungsprofil von besonderer Bedeutung, weshalb atypischen Antipsychotika der Vorzug gegeben werden soll. Insbesondere soll den Patienten auch eine Behandlung mit einer langwirksamen Substanz (Depot) angeboten werden. Nur im begründeten Einzelfall sollten in der Langzeittherapie typische Neuroleptika zum Einsatz kommen.

Atypische Antipsychotika reduzieren die Rezidivrate signifikant gegenüber Placebo. Das erste atypische Antipsychotikum in Depotform (Risperidon) hat sich in der klinischen Praxis bewährt. Mittlerweile liegen weitere Behandlungsoptionen wie Paliperidonpalmitat, Aripiprazol und Olanzapinpamoat in Depotform vor, wobei der Einsatz des letztgenannten Medikaments durch die Notwendigkeit der mehrstündigen medizinischen Observanz nach der Applikation wegen eines möglichen Postinjektionssyndroms stark limitiert ist. Generell ist die Anwendung einer Depotmedikation aufgrund der besseren Bioverfügbarkeit und konstanterer Plasmaspiegel zu empfehlen.

Tabelle 11
Derzeit in Österreich verfügbare Depot - Atypika

Substanz	Aripiprazol LAI	Olanzapinpamoat	Risperidon LAI	Paliperidonpalmitat	Paliperidonpalmitat
Handelsname	Abilify Maintena®	Zypadhera®	Risperdal Consta®	Xeplion®	Trevicta®
Trägerstoff	Keiner, verzögerte Resorption durch geringe Löslichkeit	Pamoatsalz in wasserbasierter Suspension	Microspheres in wasserbasierter Suspension	Wasserbasierte Suspension	Wasserbasierte Suspension
Injektionsstelle	i.m. deltoideal oder gluteal	i.m. gluteal	i.m. deltoideal oder gluteal	i.m. deltoideal oder gluteal	i.m. deltoideal oder gluteal
Observierung nach der Injektion	nein	ja (3 Stunden) Cave: Postinjektionssyndrom	nein	nein	nein
Anwendungsgebiet	Erhaltungstherapie der Schizophrenie bei Erwachsenen	Erhaltungstherapie der Schizophrenie bei Erwachsenen	Erhaltungstherapie der Schizophrenie bei Erwachsenen	Erhaltungstherapie der Schizophrenie bei Erwachsenen	Erhaltungstherapie der Schizophrenie bei Erwachsenen
Empfohlenes Intervall	Monatlich	2–4 Wochen	2 Wochen	monatlich	3 Monate
t _{max}	5–7 Tage	4 Tage	>3 Wochen	13 Tage	30–33 Tage
Erhältliche Dosierungen in Österreich in mg	300, 400	150; 210; 300; 405	25; 37,5; 50	25; 50; 75; 100; 150	175; 263; 350; 525

Quelle: adaptiert nach Kasper et al. Depot-Antipsychotika-Neuroleptika. Konsensus-Statement – State of the art 2014. *CliniCum neuropsych*

Das atypische Antipsychotikum Aripiprazol in Depotform (Abilify Maintena[®]) zur Behandlung erwachsener Schizophreniepatienten ist seit Jänner 2016 als Fertigspritze Aripiprazol-Depot 400 mg erhältlich. Mit der Zweikammer-Spritze ist das Depot-Atypikum verhältnismäßig einfach und schnell zur Injektion bereit. Der Fertigspritze sind drei Injektionskanülen verschiedener Größe beige-packt, sodass nach Präferenz des Patienten und seinem Gewicht die Injektion deltoideal oder gluteal erfolgen kann.

Die empfohlene Anfangs- und Erhaltungsdosis beträgt 400mg, einmal monatlich. Der bisherige Vial-Kit mit 300 mg Aripiprazol bleibt verfügbar und gestattet somit auch weiterhin individuelle Dosisanpassungen.

In Österreich steht seit Kurzem auch die Drei-Monats-Injektion Paliperidonpalmitat (Trevicta[®] 175mg, 263mg, 350mg, 525mg Depot Injektionssuspension) zur Verfügung.

Die Drei-Monats-Injektion Paliperidonpalmitat wird zur Erhaltungstherapie der Schizophrenie bei Erwachsenen angewendet, die klinisch stabil auf die Ein-Monats-Injektion eingestellt sind. Patienten, die stabil auf die Ein-Monats-Injektion Paliperidonpalmitat eingestellt sind (vorzugsweise seit vier Monaten oder länger) und keine Dosisanpassung mehr benötigen, können auf die Drei-Monats-Injektion umgestellt werden. Die Injektion kann nach Patientenpräferenz wahlweise in den Delta- oder Glutealmuskel verabreicht werden. Die Behandlung mit 4 Injektionen im Jahr soll die bessere Fokussierung auf andere Aspekte und Ziele im Leben des Patienten ermöglichen.

Tabelle 12

Paliperidonpalmitat: 3-Monats-Dosen für Patienten, die stabil auf die 1-Monats-Injektion eingestellt sind

Letzte Dosis der 1-Monats-Injektion Paliperidonpalmitat	Einstellung auf 3-Monats-Injektion mit folgender Dosis
50mg	175mg
75mg	263mg
100mg	350mg
150mg	525mg

Als größte Vorteile für den Einsatz der Depotmedikation erweisen sich ihre lang anhaltende Wirkung sowie die Sicherung konstanter therapeutischer Wirkspiegel.

Dies schlägt sich, wie Studien beweisen, in einer signifikanten Besserung des Rezidivrisikos und in einer geringeren Hospitalisierungsrate nieder. Es ist daher ein frühzeitiger Einsatz der Depotmedikation anzustreben.

12.3.3. Dauer der Behandlung

Die Dauer der psychopharmakologischen Behandlung richtet sich nach der Anzahl und den Charakteristika der Krankheitsepisoden und ist häufig eine lebensbegleitende Maßnahme.

- Bei Erstmanifestation: mindestens ein Jahr.
- Bei Anamnese von mindestens zwei akuten psychotischen Episoden oder bei Rezidiv innerhalb eines Jahres: mindestens fünf Jahre.
- Bei besonders häufigen Rezidiven, bei primär chronischem Verlauf oder bei zusätzlichen Risiken durch Fremd- und/oder Selbstgefährdung: länger, eventuell auch lebensbegleitend.

13. Adjuvante Therapie

13.1. Benzodiazepine (BDZ)

Mögliche Anwendung: Agitiertheit bei psychotischen Störungen, Unruhe, innere Spannung, psychomotorische Erregung und Katatonie.

Vorteile: Dosisabhängige, anxiolytische und sedierende Wirkung, antikonvulsive Wirkung, vielfältige Galenik (p.o. Schmelztabletten, Lösung i.m., i.v.) große Dosierungsbreite, bei Überdosierung durch Flumazenil i.v. antagonisierbar.

Nachteile: Toleranzentwicklung, Abhängigkeitsentwicklung, atemdepressive Wirkung vor allem bei parenteraler Gabe. Wechselwirkungen: Verlängerung der Halbwertszeit durch Abbau über CYP-3A4 bei Kombination von BDZ und Quetiapin oder Risperidon mit Gefahr der Kumulation (Ausnahmen: Oxazepam, Lorazepam). Keine gleichzeitige Gabe von Olanzapin (vor allem i.m.) und BDZ.

Dosierung: Vorsichtige Titration bis zur wirksamen Dosis.

Bewertung: adjuvante Therapie der Wahl in der notfallmäßigen Behandlung. Durch Wirkung auf GABAerge Interneurone möglicherweise auch symptomatisch wirksam (siehe auch Kasper et al. Konsensus-Statement – State of the Art 2013. Die Behandlung der Agitation bei psychiatrischem Notfall. Clinicum neuro-psy).

13.2. Niederpotente typische Neuroleptika (NL)

Mögliche Anwendung: Agitiertheit, psychomotorische Erregung.

Vorteile: Adjuvante Möglichkeit zur Sedierung bei ausgeprägter Agitation, bei Aggression etwa gleich wirksam wie BDZ.

Nachteile: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), vor allem vegetative (wie Orthostase), anticholinerge (kognitive Beeinträchtigung, Glaukom, Harnverhalt, anticholinerges Delir) und kardiale (QTc-Zeit), keine differenzierte symptomatische Therapie.

Wechselwirkungen: Levopromazin ist ein CYP2D6-Hemmer, erhöhte Levomepromazin- und Melperon-Serumspiegel durch SSRI und Trizyklika (Antidepressiva und Antipsychotika).

Dosierung: Wegen der UAW Titration langsam bis zur wirksamen Dosis erforderlich.

Bewertung: In dieser Indikation haben BDZ und eventuell auch atypische AP ein günstigeres Nebenwirkungsprofil.

13.3. Lithium

Mögliche Anwendung: Partielles Therapieansprechen unter antipsychotischer Medikation, vor allem bei schizoaffektiven Verläufen.

Vorteile: Mögliche antiaggressive und antisuizidale Effekte.

Nachteile: Off-Label-Use. Lange Wirklatenz (drei bis vier Wochen bei adäquatem Plasmaspiegel), bei Kombination mit Antipsychotika ist mit vermehrten Lithium/AP-Nebenwirkungen (z.B. Polyurie, Tremor, EPS, Desorientiertheit, in Einzelfällen bis zur Neurotoxizität) zu rechnen. Spezifische UAW wie endokrine Störungen, Gewichtszunahme, kognitive Störungen. Geringe Dosisbreite, erfordert hohe Compliance

Wechselwirkungen: Keine CYP-450-Isoenzym-Interaktionen, da Lithium renal ausgeschieden wird.

Dosierung: Titration auf eine Dosierung entsprechend einem Plasmaspiegel von 0,4–0,8 mmol/l

Bewertung: Bei schizophrenen Erkrankungen nicht empfehlenswert! Bei vorrangigen Stimmungsstörungen und schizoaffektiven Psychosen kann eine Augmentation mit Lithium diskutiert werden. Abwägen eventuell vermehrter UAW. Es gibt Hinweise, dass Lithi-

um die durch Antipsychotika verursachten extrapyramidalen motorischen Symptome verstärken kann, einschließlich des Risikos der Entwicklung tardiver Dyskinesien.

13.4. Antikonvulsiva (Carbamazepin, Oxcarbazepin, Valproinsäure, Lamotrigin, Pregabalin, Topiramate)

Mögliche Anwendung: Partielles Therapieansprechen unter antipsychotischer Medikation, vor allem bei impulsivem Verhalten, bei anhaltender Aggression, bei EEG-Abnormalitäten und höheren Clozapin-Dosen (Krampfschwellenreduktion).

Vorteile: Antiaggressive und stimmungsstabilisierende Effekte. Bei ausgeprägter komorbider Ängstlichkeit scheint Pregabalin* wirksam, bei anhaltender Aggression und Impulskontrollstörung möglicherweise Valproat und Topiramate. Bei Therapieresistenz kann eine Kombinationstherapie aus Clozapin und Lamotrigin versucht werden.

Nachteile: Off-Label-Use. Es gibt keinen Effekt auf die psychotische Symptomatik. Es ist mit vermehrten Nebenwirkungen (Polyurie, Tremor, EPS, Desorientiertheit, kognitiven Symptomen, Elektrolytverschiebungen [z.B. Hyponatriämie, Leberfunktionsstörungen]) zu rechnen.

Wechselwirkungen: CYP-Enzyminduktion, besonders durch Carbamazepin, führt zu Verringerung der Serumkonzentrationen von Antipsychotika (Ausnahme: Amisulprid und Paliperidon, welche durch die Niere abgebaut werden).

Cave: Valproinsäure erhöht (gering) die Clozapin-Serumkonzentration.

Dosierung: Entsprechend dem empfohlenen Plasmaspiegel, langsames Aufdosieren von Lamotrigin (um 25mg jede Woche).

Bewertung: Die Evidenzlage für den zusätzlichen Einsatz von Antikonvulsiva ist inkonklusiv. Eine Add-on-Studie zu Topiramate zeigte eine signifikante Verbesserung von Positivsymptomen (Tiihonen et al. 2005).

13.5. Antidepressiva

Mögliche Anwendung: Depressive Symptomatik, persistierende Negativsymptome, pathologische Ängste und Zwänge.

Vorteile: Zusätzliche Behandlung depressiver Symptome.

Nachteile: Off-Label-Use. Keine Wirkung auf psychotische Symptomatik, verzögerter Wirkungseintritt, Nebenwirkungen.

Wechselwirkungen: Erhöhung der Plasmaspiegel und daher Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen der Antipsychotika durch Abbau über CYP-2D6 (trizyklische Antidepressiva, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin), CYP-3A4 (Fluoxetin, Fluvoxamin)

Cave: Einige SSRI erhöhen die Clozapin-Serumkonzentration: Fluvoxamin 10x!, Fluoxetin 2x.

Dosierung: Antidepressive Standarddosis.

Bewertung: Wenig Evidenz für die zusätzliche Gabe von Antidepressiva (u.a. zwei Add-on-Studien mit Mirtazapin), siehe auch Cochrane Review (Rummel et al. 2006).

13.6. Elektrokonvulsionstherapie (EKT)

Mögliche Anwendung: Aufgrund der vielfältigen medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten ist die Bedeutung der EKT in der Behandlung therapieresistenter schizophrener Symptome heute in den Hintergrund getreten.

Es besteht jedoch eine absolute Indikation bei der Behandlung schwerer katatoner Symptome sowie beim heute selten gewordenen malignen neuroleptischen Syndrom. Bei akuter lebensbedrohlicher Katatonie ist eine vitale Indikation gegeben.

Patienten mit schweren therapieresistenten depressiven Symptomen können ebenfalls von einer EKT profitieren.

Vorteile: Bei Katatonie und MNS rasche Wirkung.

Nachteile: Bei Therapieresistenz auf Antipsychotika oft zahlreiche Behandlungen erforderlich, Gefahr einer vorübergehenden kognitiven Defizienz.

Wechselwirkungen: Keine bekannt.

Applikation: Nur in Fachabteilungen mit entsprechender Erfahrung und nachweisbarer Qualitätssicherung.

14. Schwangerschaft und Geburt

Als Erstmanifestation tritt die Schizophrenie in der Zeit vor der Geburt nicht gehäuft auf, wohl aber kann es bei vorbestehender Erkrankung zu einem Rückfall kommen. Bei bestehender Erkrankung ist die psychopharmakologische Behandlung mit dem Ziel der Symptomfreiheit auch in der Schwangerschaft fortzuführen.

Die Datenlage für typische Neuroleptika sowie für atypische Antipsychotika reicht zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht aus, um das Risiko für Entwicklungsbeeinträchtigungen des Fötus oder für Teratogenität exakt einschätzen zu können. Aktuelle Forschungsergebnisse aus Studien mit einem innovativen Design und hohen Fallzahlen weisen jedoch in Richtung hoher Sicherheit der Antipsychotika bei der Anwendung in der Schwangerschaft. Patientinnen sollten darüber informiert werden, dass es zwar nicht gesichert ist, dass Antipsychotika für den Embryo unbedenklich sind, aber auch darüber, dass AP keine bedeutenden Teratogene darstellen. Möglicherweise besteht ein geringfügig erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Malformationen um 1–1,5 Prozent für die gesamte Gruppe von AP. Informationen zur Risikoabschätzung für die einzelnen Substanzen findet man unter: www.frauen-und-psychiatrie.de oder www.embryotox.de.

Bei einer geplanten Schwangerschaft wird die prophylaktische Gabe von Folsäure 5mg bereits sechs Monate vor der Konzeption und bis drei Monate danach empfohlen, um Neuralrohrdefekten vorzubeugen. Ab dem dritten Schwangerschaftsmonat genügen die Vitaminpräparate, die in der Schwangerschaft üblicherweise empfohlen werden. Bei ungeplanten Schwangerschaften ist die Periode mit der höchsten Anfälligkeit für Teratogenität meist bereits vorüber, wenn die Schwangerschaft bemerkt wird, weshalb die abrupte Unterbrechung einer Therapie mit Antipsychotika wegen des damit verbundenen erhöhten Rückfallrisikos von über 60 Prozent vermieden werden sollte. Polypharmazie muss unbedingt vermieden und die niedrigste Dosis einer Monotherapie angestrebt werden. Frauen unter Clozapin-Therapie sollten nicht stillen.

15. Schizophrenie und wahnhaftige Störungen beim älteren Menschen

In der Literatur sind die Themen Schizophrenie, aber auch wahnhaftige Erkrankungen bei älteren und alten Menschen unterrepräsentiert. In einem internationalen Konsensus wurde versucht, das Krankheitsbild der schizophrenen Psychosen nach dem Auftreten im Lebensalter einzuteilen, in early-onset schizophrenia (EOS), vor dem 40. Lebensjahr, in late-onset schizophrenia (LOS), zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr, und in eine Gruppe mit der Bezeichnung very-late-onset schizophrenia-like psychosis (VLOSLP), nach dem 60. Lebensjahr (Howard et al. 2000; Khouzam et al. 2005). Die zuletzt genannte diagnostische Kategorie ist jedoch bezüglich der Ursachen und der Zuordnung von Patienten umstritten (Jagsch et al. 2016).

*Pregabalin ist zugelassen für zentrale und periphere neuropathische Schmerzen, generalisierte Angststörung (GAD) und Epilepsie (als Zusatztherapie für Erwachsene mit partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung).

Tabelle 13
Antipsychotika Dosierungsempfehlung bei Älteren

Substanz	Einsatz bei Schizophrenie	Einsatz bei Demenz	
	Dosis (mg/Tag)	Startdosis (mg/Tag)	max. Dosis (mg/Tag)
Risperidon (1. Wahl)	1,25 bis 3,5	0,25 bis 2	1,5 bis 2
Olanzapin (3. Wahl)	7,5 bis 15	1,25 bis 5	10
Quetiapin (2. Wahl)	400 bis 600	12,5 bis 50	200 bis 300
Aripiprazol (2. Wahl)	15 bis 30	5	15
Clozapin	keine generelle Empfehlung	12,5	75 bis 100
Haloperidol (3. Wahl)	keine generelle Empfehlung	0,25 bis 0,5	2

Quelle: Kasper et al. Demenzerkrankungen Medikamentöse Therapie. Konsensus-Statement – State of the art 2015, Clinicum neuropsychy

Generell ist festzuhalten, dass psychotische Störungen beim älteren Menschen ätiologisch oft schlecht zuzuordnen sind und deshalb differenzialdiagnostisch umfassend abzuklären sind. Neben psychotischen Störungen im Rahmen von Schizophrenie und Wahnerkrankungen liegt hier das besondere Augenmerk auf schweren depressiven Störungen, wie auch organisch bedingten Psychosen. Bei Letztgenannten ist wiederum zwischen chronisch progredienten demenziellen Erkrankungen mit sogenannten BPSD (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia) und akuten deliranten Syndromen zu unterscheiden. Erschwerend kommt hinzu, dass Delirien oftmals im Gefolge einer bereits bestehenden demenziellen Erkrankung auftreten, was wiederum eine deutliche erhöhte Mortalität mit sich bringt.

Psychotische Störungen im Alter kommen nach epidemiologischen Untersuchungen bei 23 Prozent der älteren Bevölkerung vor. Im Folgenden eine Auflistung nach der Häufigkeit des Vorkommens (Khouzam et al. 2005):

- 1) Demenzielle Syndrome
- 2) Affektive Störungen
- 3) Wahnhafte Störungen, paranoide Persönlichkeitsstörung
- 4) Schizophrenie
- 5) Sekundäre psychotische Störungen

Im Alter kommt es bei Patienten mit vordiagnostizierter Schizophrenie oft zu einer Reduktion der Positivsymptomatik und zu einer Verstärkung der Negativsymptomatik. Außerdem treten im Alter häufiger depressive Symptome auf, und es kann des Weiteren zu kognitiven Einschränkungen durch zusätzliche demenzielle Erkrankungen kommen. Alte Patienten mit Schizophrenie reagieren zudem mit mehr Nebenwirkungen auf die Medikation, haben mehr und zum Teil auch unbehandelte Komorbiditäten (insbesondere Diabetes mellitus und onkologische Erkrankungen) und eine erhöhte Sterblichkeitsrate, die zum Teil auf den Lebensstil oder die medizinische Unterversorgung zurückgeführt wird (Jalenques et al. 2011).

Es gibt jedoch eine Gruppe von Patienten des schizophrenen Formenkreises, die bis ins hohe Alter psychopathologisch sehr produktiv bleiben, erstaunlich somatisch gesund sind und häufig akut gegen ihren Willen eingewiesen werden (Jagsch et al. 2016).

Studien weisen darauf hin, dass die Gedächtnisdefizite bei der „late-onset“ Schizophrenie das Resultat aus schlechter Organisation und Wahrnehmung sind und nicht des gestörten Wiederholens/Wiederabrufens von Informationen wie bei der Alzheimer-Demenz.

Das Auftreten eines schnellen Vergessens ist atypisch und lässt eine komorbide Demenzerkrankung wie Alzheimer-Demenz vermuten (Iglewicz et al. 2011).

Der Einsatz von Antipsychotika ist hilfreich in der Behandlung von Symptomen der Schizophrenie, jedoch ist im Alter auf die höheren Nebenwirkungsraten und Interaktionen mit anderen Medikamenten zu achten, und sie sollten deshalb vorsichtig eingesetzt werden (Iglewicz et al. 2011). Die meisten Studien zur Behandlung der Schizophrenie im Alter mit Antipsychotika (vor allem für Clozapin, Risperidon, Olanzapin, Aripiprazol) gibt es für Patienten der EOS-Gruppe, wesentlich weniger für ältere oder alte psychotische Patienten, wie die LOS- oder die VLOSLP-Gruppen (Jeste et al. 2003). Es gibt jedoch klare Hinweise, dass ältere Patienten empfindlicher auf Antipsychotika reagieren, weshalb die Dosis reduziert werden sollte, zum Beispiel für Risperidon auf 2mg, für Olanzapin auf 10mg. Als relevante Nebenwirkungen im Alter werden kardiovaskuläre (QTc-Verlängerung), sedative, anticholinerge und metabolische Störungen, weiters EPS, TD, Hyperprolaktinämie, Agranulozytose, MNS, orthostatische Hypotonie mit Stürzen und Hüftfrakturen angegeben.

15.1. Wichtige Differenzialdiagnosen

Im Alter können psychotische Symptome bei verschiedenen Erkrankungen auftreten (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14
Differenzialdiagnosen im Alter

Erkrankung	Symptomatik
Psychotische Depression	affektive Störung im Vordergrund mit synthymen Wahnhaltungen
Schizoaffektive Störungen	gemischtes paraphren-affektives klinisches Bild (selten)
Organisch bedingte Psychosen und Demenz	Störung der kognitiven Leistungsfähigkeit insbesondere Kurzzeitgedächtnis, Orientierung, globale Störung der Alltagsfunktion
Isolierte Wahnformen und Halluzinosen	z.B. hypochondrischer Wahn, taktile Halluzinose (Dermatozoenwahn), optische Halluzinose (Charles-Bonnet-Syndrom)

Weiterführende Informationen zu Demenz im Alter und Psychischen Symptomen und Verhaltensauffälligkeiten (BPSD) bei Demenz finden Sie in Kasper et al. Demenzerkrankungen Medikamentöse Therapie. Konsensus-Statement. State of the art 2015. Clinicum neuropsychy.

16. Psychotische Störungen im Kindes- und Jugendalter

16.1. Überblick

Psychotische Störungen bei Kindern und Jugendlichen werden entsprechend erwachsenen Personen nach ICD-10- und DSM-5-Kriterien diagnostiziert. Neben Positiv- und Negativsymptomen kommen Verhaltensprobleme, kognitive und affektive Symptome als unspezifische Krankheitszeichen bei Kindern und Jugendlichen mit psychotischen Störungen vor.

16.2. Epidemiologie

Nur zwei bis vier Prozent aller schizophrener Erkrankungen beginnen vor dem 13. Lebensjahr, jedoch zumindest 25 Prozent vor dem 20. Lebensjahr. Die Häufigkeit psychotischer Störungen bei Kindern zwischen 5 und 18 Jahren wird bei 0,4 Prozent geschätzt (NICE 2013). Während der Pubertät und der Adoleszenz steigt die Inzidenz psychotischer Störungen dramatisch. Als Grund dafür werden unter anderem Veränderungen in den Konzentrationen von Neurotransmittern (Dopamin↑, Serotonin↓) und Hormonen (ACTH↑, Schilddrüsenhormone↑, Nebennierenhormone↑), damit verbundene erhöhte Stressempfindlichkeit und hirnstrukturelle Veränderungen („synaptic pruning“) angenommen.

Die aktuellen internationalen Bestrebungen, psychotische Störungen früh zu erkennen und zu behandeln, könnten den Anteil jüngerer Patienten, die eine Behandlung aufsuchen werden, erhöhen.

16.3. Symptomatik

Frühkindliche Psychose: Merkmale der äußerst seltenen frühkindlichen Psychose sind neben dem Abbau der Beziehungen zur Umwelt ein eingegengtes Interesse auf bestimmte Gegenstände oder Vorlieben. Der Rest der Umgebung wird zunehmend gleichgültig. Die kindlichen Patienten wirken dabei nicht intellektuell beeinträchtigt, sondern vermitteln den Eindruck, stark mit ihren eigenen Wahrnehmungen beschäftigt zu sein. Der emotionale Kontakt sowie das Interesse an Gleichaltrigen scheint zu verkümmern. Die Sprache kann verarmen und monoton werden. Auffallend sind auch altersinadäquate konkretistische Phänomene. Die Affekte imponieren oft situationsinadäquat, häufig treten Angstanfälle bzw. situationsbezogene Ängste auf.

Es kommt zu Störungen der Konzentration und Aufmerksamkeit sowie des Antriebs und der Motivation, was bei Schulkindern zu einem typischen Leistungsabfall führt. Die Veränderungen der Erlebens- und Verhaltensweisen zeigen sich zunehmend als sozialer Rückzug und erhöhte Irritabilität. Bizarres Verhalten ist nicht selten. Zwangsphänomene, akustische und optische Halluzinationen und katatone Symptome können vorkommen.

Juvenile Psychose: Wegweisend für die Diagnose einer juvenilen Psychose (very-early-onset psychosis – VEOP vor dem 14. Lebensjahr/early-onset psychosis – EOP nach dem 14. Lebensjahr) sind die grundsätzlichen Diagnosekriterien nach ICD-10 bzw. DSM-5. Besonderheiten sind folgende:

- häufig schleichender Beginn
- vermehrte neurologische Defizite („soft signs“)
- vermehrte neuropsychologische Defizite
- schlechtere prämorbidale Anpassung
- wenig ausdifferenzierte psychopathologische Symptomatologie
- höhere familiäre Belastung
- eher schlechteres Ansprechen auf Antipsychotika – die Prognose gilt als eher ungünstig, Restsymptome in 50–80 Prozent der Fälle.

Wichtige Differenzialdiagnosen sind Erkrankungen des Autismuspektrums oder andere schwere Entwicklungsstörungen, dissoziative Störungen und Zwangsstörungen, aber auch bipolare Störungen, Borderline-Persönlichkeitsstörungen und substanzbezogene Psychosen. Die Symptomatik bei Jugendlichen ist mit der bei Erwachsenen mit Schizophrenie oder anderen psychotischen Störungen beschriebenen Symptomatik vergleichbar.

16.4. Ultra-High-Risk(UHR)-Phase

Bei psychotischen Störungen entwickeln sich Symptome wie akustische Halluzinationen in der Regel über Monate und Jahre mit zunehmender Intensität. Prämorbid auffälligkeiten sind in fast allen Fällen von juvenilen Manifestationen schizophrener Störungen zu beobachten.

Für das Jugendalter gibt es bereits relativ gut untersuchte UHR-Parameter, die in verschiedenen Erfassungsinstrumenten operationalisiert wurden. Etwa 15 bis 35 Prozent der so als UHR klassifizierten Patienten entwickeln unter üblichen Behandlungsbedingungen innerhalb von drei Jahren eine Schizophrenie.

Im DSM-5 sind psychosenahe Symptome („Attenuierte Psychotische Symptome“, APS) beschrieben. Ein wichtiges Ziel besteht darin, in Zukunft eine einheitliche Nomenklatur für die Klinik und die Forschung zu entwickeln. Die attenuierten psychotischen Symptome sind abgeschwächt auftretende psychotische Symptome, die einer schizophrenen Erkrankung vorausgehen.

Mindestens eines der Symptome muss bei relativ intakter Realitätsprüfung in abgeschwächter Form vorliegen und von ausreichender Schwere und Häufigkeit sein, um klinische Beachtung zu rechtfertigen: 1. Wahn, 2. Halluzinationen, 3. desorganisierte Sprechweise.

- Die Symptomatik ist innerhalb des vergangenen Monats mindestens einmal die Woche aufgetreten.
- Die Symptomatik hat im vergangenen Jahr begonnen oder sich in dieser Zeit verschlechtert.
- Die Symptomatik verursacht für den Betroffenen in solchem Ausmaß Leiden und Beeinträchtigung, dass klinische Beachtung gerechtfertigt ist.
- Die Symptomatik kann nicht besser durch eine andere psychische Störung, einschließlich einer depressiven oder bipolaren Störung mit psychotischen Merkmalen, erklärt werden und ist nicht Folge der physiologischen Wirkung einer Substanz oder eines medizinischen Krankheitsfaktors.
- Die Kriterien jeder anderen psychotischen Störung waren zu keinem Zeitpunkt erfüllt.

Instrumente für die Erfassung des UHR:

APS-Ansatz (attenuated psychotic symptoms – psychosenahe Symptome):

- Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States (CAARMS)
- Structured Interview of Prodromal Syndromes (SIPS)

16.5. Behandlung der Ultra-High-Risk(UHR)-Phase

Nationale und internationale Leitlinien empfehlen Monitoring, kognitiv-behaviorale Verhaltenstherapie (CBT), atypische Antipsychotika bei psychotischen Symptomen und bei Selbst- und Fremdgefährdung.

Die European Psychiatric Association (EPA) gibt sieben Empfehlungen bei einem hohen Psychoserisiko:

- 1) Ziel der Frühintervention ist nicht nur die Prävention von Erstepisoden, sondern auch die Prävention funktioneller Defizite, wie soziale, schulische oder berufliche Behinderungen.

- 2) Die Intervention benötigt eine Diagnose entsprechend den EPA-Richtlinien zur Früherkennung von Psychosen (Schultze-Lutter et al. 2015)
- 3) Psychotherapeutische, insbesondere kognitiv-behaviorale Verhaltenstherapie (CBT) sowie psychopharmakologische Interventionen, können bei Personen mit einem hohen Psychoserisiko einen Übergang in eine erste psychotische Episode verhindern oder verzögern.
- 4) Stufenmodell für erwachsene Personen mit einem Psychoserisiko. Erste Wahl CBT, wenn ineffektiv: niedrige Dosis eines atypischen Antipsychotikums bei andauernden und zunehmenden Symptomen.
- 5) Keine langzeitige antipsychotische Behandlung zur Prävention eines Überganges in eine Erstepisode. Jede Intervention sollte auch individuelle Bedürfnisse und andere Symptome (Komorbidität) berücksichtigen, in besonderer Weise Depression und Angst. Diese Symptome sollen erhoben und regelmäßig monitoriert werden.
- 6) Die derzeitige Evidenz der klinischen Risikokriterien zur Vorhersage einer ersten Episode und die Effektivität von psychotherapeutischen und pharmakologischen Interventionen bei Kindern und Jugendlichen sind für eine primäre Intervention zur Prävention nicht ausreichend.
- 7) Bei Kindern und Jugendlichen sollen psychotherapeutische Interventionen mit dem Ziel zur Verbesserung der psychosozialen Funktionen als Teil eines Gesamttherapieplanes unter Berücksichtigung anderer psychosozialer Probleme und Komorbiditäten angewandt werden. Frühsymptome entsprechend der klinischen Risikokriterien sollen im Hinblick auf eine Zunahme sorgfältig monitoriert und erhoben werden.

16.6. Behandlung, Verlauf und Prognose der Schizophrenie im Kindes- und Jugendalter

Wichtiges Prinzip in der Behandlung psychotischer Ersterkrankungen generell – und somit auch im Kindes- und Jugendalter – ist der frühzeitige Therapiebeginn, der den Verlauf günstig beeinflusst. Die Wahl des Antipsychotikums sollte nach Zulassung und Nebenwirkungsspektrum erfolgen.

Derzeit sind Amisulprid (ab 14 Jahren bei Schizophrenie) und Risperidon (ab fünf Jahren bei Autismus, Anpassungsstörungen und impulshaften Verhaltensauffälligkeiten), Paliperidon (ab 15 Jahren bei

Schizophrenie) und Aripiprazol (ab 15 Jahren bei Schizophrenie, ab 13 Jahren bei mäßigen bis schweren manischen Episoden der Bipolar-I-Störung) die einzigen atypischen Antipsychotika, die zur Behandlung im Kindes- und Jugendalter in Österreich zugelassen sind. Ziprasidon ist für die Behandlung von manischen und gemischten Episoden mittleren Schweregrades im Rahmen von bipolaren Störungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren zugelassen.

Typische Neuroleptika gelten wegen der unerwünschten Arzneimittelwirkungen als nicht mehr indiziert.

Dosierungen in der Behandlung mit atypischen Antipsychotika

Für Amisulprid beträgt die zugelassene Dosierung bei Jugendlichen ab 15 Jahren für die Positivsymptomatik 6 bis 10mg/kg KG, für die Negativsymptomatik ist eine Dosierung von 2mg/kg KG anzuwenden. Aripiprazol soll mit einer niedrigen Dosis von 2mg eindosiert werden, Steigerung auf 5mg und ab Tag fünf 10mg, eine höhere Dosis kann erforderlich sein.

Ziprasidon ist ab dem zehnten Lebensjahr nur bei Bipolarer Störung zugelassen und erst ab 18 Jahren für Schizophrenie, Startdosis 20mg mit Nahrung gemeinsam, aufdosieren bei Kindern unter 45kg auf 60–80mg, sonst bis 160mg.

Die meisten Daten bei Kindern und Jugendlichen liegen derzeit für Risperidon vor. Als Standardtagesdosis kann 0,25 bis 1,25mg Risperidon verabreicht werden. Bei Kindern richtet sich die Tagesdosis nach dem Körpergewicht: die Tagesdosis von Risperidon bei Kindern unter 50kg liegt bei 0,25 bis 0,75mg, bei Kindern über 50kg bei 0,75 bis 1,25mg. Die maximale Tagesdosis bei Kindern beträgt 2 bis 4mg. Die Tagesdosis von Risperidon liegt bei Jugendlichen anfänglich bei 1mg, die Maximaldosis beträgt 2 bis 4mg, wobei Risperidon unter 18 Jahren nicht für Schizophrenie zugelassen ist.

Die Behandlung mit Antipsychotika im „Off-Label-Use“ (außerhalb der Zulassung) ist möglich und wird im Kindes- und Jugendalter auch häufig angewandt. Es müssen jedoch spezielle Richtlinien eingehalten werden:

- Steht unter mehreren Therapiealternativen ein zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung, ist dieses – wenn keine medizinischen Gründe wie z.B. vorhersehbare Unverträglichkeiten, bekannte unzumutbare Nebenwirkungen oder Spätfolgen bzw. sonstige Risiken dagegen sprechen – das Mittel der Wahl. Erst wenn unter ausreichend langer Behandlung mit allen zugelassenen Arzneimitteln einer Indikation kein Behandlungserfolg eintritt, sollte ein nicht zugelassenes Medikament angewendet werden
- Bei „Off-Label-Use“ muss die Rechtfertigung der Anwendung durch Quellen legitimiert werden: Leitlinien, Empfehlungen von Fachgesellschaften, wissenschaftliche Studien, klinische Erfahrungen. Das heißt, es muss in Fachkreisen über die Indikation der zulassungsüberschreitenden Anwendung Konsens bestehen, Risiken und Nebenwirkungen müssen hinreichend bekannt und abschätzbar sein.

Tabelle 15

Neuroleptika/Antipsychotika-Zulassung/Indikation (Österreich)

Substanz	Zulassung ab (Jahre)	Indikation (<18 Jahre)	Zulassung seit
Haloperidol	5	Schizophrenie, Erregungszustände etc.	1957
Chlorprotixen	3	Unruhe, Erregungszustand	1960
Clozapin	14*	Schizophrenie	1972
Risperidon	5	Aggression bei Retardation	1994
Olanzapin	18	—	1996
Quetiapin	18	—	2000
Amisulprid	16	Schizophrenie	1998
Ziprasidon	10	Bipolare Störung	2010
Aripiprazol	15 12	Schizophrenie Bipolare Störung	2005 2013

*gemäß österreichischem Konsensuspapier

Quelle: Göbller R. Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter. *CliniCum neuropsy* 2015; 2: 16–20

- Im Falle des „Off-Label-Use“ von Medikamenten besteht eine erhöhte Aufklärungspflicht:
 - Information über den Einsatz außerhalb der Zulassung
 - Information über zugelassene Alternativen und deren Vor- und Nachteile
 - Information über Wirksamkeit, Nebenwirkungen und Risiken des Medikamentes im „Off-Label-Use“
 - Information über eingeschränkte Haftung des Herstellers
 - Die Zustimmung von Patient und/oder Erziehungsberechtigten sollte unbedingt schriftlich erfolgen, empfehlenswert ist ein Aufklärungsformular.

17. Psychotherapie

Gemäß den Behandlungsleitlinien der American Psychiatric Association 2004 (APA), des National Institute for Clinical Excellence 2003 (NICE) und der S3-Behandlungsleitlinien der DGPPN 2006 kann zusammenfassend festgestellt werden:

Psychotherapeutische Verfahren bei schizophrenen Erkrankungen sollten zuallererst auf die Erfassung und Behandlung krankheitspezifischer Störungen ausgerichtet sein. Diese Verfahren zielen auf das Erlernen bzw. Wiedererlernen von psychosozialen Fähigkeiten ab und sind als „Bewältigungsstrategien“ im Rahmen des Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Modells zu sehen. Ziele der Psychotherapie bei Schizophrenie sind daher Verminderung der individuellen Vulnerabilität, die Verringerung von ungünstigen Einflüssen äußerer Stressoren, Behandlung krankheitspezifischer Störungen im kognitiven, affektiven und psychosozialen Lebensbereich, die Verbesserung der Lebensqualität, die Förderung und Verbesserung von Fähigkeiten zur Kommunikation und Krankheitsbewältigung.

Psychoedukation

Psychoedukation beinhaltet Vermittlung von Wissen über die Erkrankung, ihre Behandlungsmöglichkeiten und vor allem auch über den Umgang mit Frühsymptomen (Bäumel et al. 2016). Information und Aufklärung der Patienten sollte am Beginn der Therapie stehen und kontinuierlich fortgeführt werden. Wichtige Inhalte der Psychoedukation sind Diagnose, biologische und psychosoziale Ursachenfaktoren, Krankheitsverlauf sowie Behandlungsmöglichkeiten. Zur Optimierung der Rückfallprävention können psychoedukative Interventionen mit kognitiv-verhaltenstherapeutischen Methoden kombiniert werden.

Kognitive Verhaltenstherapie

Die Ziele der kognitiven Verhaltenstherapie bestehen in der Reduktion vor allem der Positivsymptome wie Wahnideen und Halluzinationen sowie in der Verbesserung des psychosozialen Funktionsniveaus und der Rückfallprophylaxe. Eine weitere wichtige Strategie stellt das Erkennen und Bewältigen von Frühwarnsymptomen dar (Wiedemann und Klingberg 2003).

Kognitives Training und kognitive Remediation

Beeinträchtigungen kognitiver Funktionen bei Patienten mit Schizophrenie sind nachgewiesen. Es wird angenommen, dass diese mit neuronalen Netzwerkstörungen in den frontalen und temporolimbischen Hirnregionen assoziiert sind. Es konnte gezeigt werden, dass neuropsychologisches Training und Training der Affektverarbeitung spezifische kognitive Funktionsstörungen (z.B. die der Aufmerksamkeits- und Gedächtnisleistungen) und soziale Kognitionen (wie Emotionserkennung) verbessern und zur Verbesserung der Lebensqualität beitragen (Sachs und Volz 2012).

Training sozialer Fertigkeiten

Ein Training sozialer Fertigkeiten kann als psychotherapeutische Hilfe bei sozialen Beeinträchtigungen zur Verbesserung bzw. zur Wiederherstellung psychosozialer Kompetenzen durchgeführt werden. Ebenso bedarf die (Wieder-)Erlangung von Alltagsfertigkeiten gezielter Hilfe. Die Fertigkeiten haben die jeweils praktische Lebensgestaltung des einzelnen Erkrankten zum zentralen Thema.

Familieninterventionen

Wenn die Angehörigen in die Behandlung miteinbezogen werden, kann die Rückfallfrequenz um 20 Prozent gesenkt werden (Metaanalyse Pitschel-Walz et al. 2001). Familieninterventionen sind auf dem Gebiet der psychotherapeutischen Interventionen bei schizophrenen Störungen bereits sehr gut untersucht und zeigen klare Hinweise auf Wirksamkeit.

18. Soziotherapeutische Interventionen

Das Ziel der psychosozialen Therapie besteht darin, bei Patienten mit Schizophrenie so weit wie möglich die aktive Mitbestimmung, Verantwortlichkeit und Mitgestaltung sowie Aktivitäten der Selbsthilfe zu fördern.

Es existieren eine Reihe gut untersuchter und evidenzbasierter psychosozialer Interventionen wie Case Management, aufsuchende gemeindepsychiatrische Behandlung, Home Treatment, soziale Trainingsprogramme, kognitive Rehabilitations- und Arbeitsrehabilitationsprogramme.

Tagesgestaltende Angebote in einem therapeutisch strukturierten Milieu dienen der Stabilisierung der klinischen Symptomatik und der Verbesserung der Fähigkeiten zur Alltagsbewältigung. Die S3-Leitlinien empfehlen die Etablierung von teambasierten, multidisziplinären und gemeindenahen Versorgungsstrukturen, die therapeutische Kontinuität gewährleisten und lange Klinikaufenthalte vermeiden sollen (Gaebel et al. 2006).

19. Rehabilitation

19.1. Soziale Rehabilitation

Kognitive und emotionale Defizite beeinträchtigen Kommunikation und Alltagsbewältigung und führen häufig zu sozialem Abstieg. Soziotherapie beginnt bereits in der Akutphase und muss nahtlos in eine kontinuierliche psychosoziale Rehabilitation übergehen und durch psychoedukative Programme begleitet werden. Ergotherapie in der Akutphase und mobile Wohnbetreuung mit Begleitung auch bei Freizeitaktivitäten sind für die soziale Reintegration notwendig. Bewährte Settings sind psychosoziale Beratungsstellen, Tageszentren und Übergangswohnheime.

19.2. Berufliche Rehabilitation

Berufliche Rehabilitation beginnt häufig stationär mit Ergotherapie und Arbeitstherapie. Es stehen verschiedenste stufenweise Angebote von Wiedereingliederung in den freien Arbeitsmarkt über Reintegration via geschützte Reha-Arbeitsplätze bis zu tagstrukturierenden Maßnahmen zur Verfügung.

19.3. Medizinische Rehabilitation

Zusätzlich zu, anstatt oder im Anschluss an stationäre/n Aufenthalte/n in psychiatrischen Abteilungen der Spitäler werden teilstationäre (z.B. Tageskliniken) und Rehabilitationsaufenthalte in speziellen Rehabilitationskliniken (sowohl teilstationär als auch vollstationär) meist als mehrwöchiger Turnus angeboten.

Mittlerweile existieren bereits zahlreiche Rehabilitationskliniken in ganz Österreich. Spezialisierte Kliniken für medizinische psychiatrische Rehabilitation gibt es derzeit in Form von stationären Einrichtungen in Bad Hall, Hollenburg, Gars/Kamp, Klagenfurt, Lans, Podersdorf, Ottenschlag, St. Radegund und St. Veit im Pongau. Weiters bestehen ambulant-tagesklinische Einrichtungen in Graz, Linz, Salzburg und Wien. Die Rehabilitationsprogramme dauern in der Regel sechs Wochen, in Einzelfällen im stationären Rahmen auch bis zu acht Wochen. Die Aufnahme zur Rehabilitation kann jederzeit – auch schon während einer stationären Spitalsbehandlung – bei der Pensionsversicherung beantragt werden (www.pensionsversicherung.at; Formular: „Antrag auf Reha/Kurmaßnahme“). ■

Literatur

- Agid O, Kapur S, Arenovich T, Zipsky RB. Delayed-onset hypothesis of anti-psychotic action: a hypothesis tested and rejected. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:1228-1235.
- Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, Eckermann G, Gaertner I, Gerlach M, Kuss HJ, Laux G, Müller-Oerlinghausen B, Rao ML, Riederer P, Zernig G; Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37(6):243-65. Review.
- Bäuml J, Pitschel-Walz G, Volz A, Lüscher S, Rentrop M, Kissling W, Jahn T. Psychoeducation Improves Compliance and Outcome in Schizophrenia Without an Increase of Adverse Side Effects: A 7-Year Follow-up of the Munich PIP-Study. *Schizophr Bull.* 2016; 42 Suppl 1:S62-70.
- Benkert O und Hippus H. *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*. 10. Auflage. Springer 2014.
- Bramon E, McDonald C, Croft RJ, et al. Is the P300 wave an endophenotype for schizophrenia? A meta-analysis and a family study. *Neuroimage* 2005; 27:960-68.
- Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, McClay J, Murray R, Harrington H, Taylor A, Arseneault L, Williams B, Braithwaite A, Poulton R, Craig IW. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry* 2005; 57(10):1117-27.
- Davis J, Eyre H, Jacka FN, Dodd S, Dean O, McEwen S, Debnath M, McGrath J, Maes M, Amminger P, McGorry PD, Pantelis C, Berk M. A review of vulnerability and risks for schizophrenia: Beyond the two hit hypothesis. *Neurosci Biobehav* 2016; 65:185-94. Review.
- Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A, Addington J, Riecher-Rössler A, Schultze-Lutter F, Keshavan M, Wood S, Ruhrmann S, Seidman LJ, Valmaggia L, Cannon T, Velthorst E, De Haan L, Cornblatt B, Bonoldi I, Birchwood M, McGlashan T, Carpenter W, McGorry P, Klosterkötter J, McGuire P, Yung A. The psychosis high risk state: A comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry* 2013; 70:107-120.
- Gaebel W & Falkai P. S3-Behandlungsleitlinie Schizophrenie. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) 2006.
- Göbeler R. Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter. *CliniCum neuropsych* 2015; 2:16-20.
- Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Thibaut F, Möller HJ; World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP), Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry* 2012; 13:318-378.
- Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Thibaut F, Möller HJ; WFSBP Task force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry* 2013; 14:2-44.
- Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Thibaut F, Möller HJ; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 3: update 2015 management of special circumstances: Depression, suicidality, substance use disorders and pregnancy and lactation. *World J Biol Psychiatry* 2015; 16:142-170.
- Howard R, Rabins PV, Seeman MV, Jeste DV. Late-onset schizophrenia and very-late-onset schizophrenia-like psychosis: An international consensus. *Am J Psychiatry* 2000; 157(2):172-8.
- Iglewicz A, Meeks TW, Jeste DV. New wine in old bottle: late-life psychosis. *Psychiatr Clin North Am* 2011; 34(2):295-318.
- Jagsch C, Dietmaier G, Jagsch M, Kurz M. Diagnostik und medikamentöse Therapie bei schizophrenen Patienten im Alter. *Neuropsychiatrie* 2016. DOI 10.1007/s40211-016-0183-0.
- Jalenques I, Rachez C, Tourtauchaux R, Cellier Y, Legrand G. Old patients suffering from long-standing schizophrenia: clinical aspects. *Geriatr Psychol Neuro-psychiatr* 2011; 9(3):345-53.
- Jeste DV, Barak Y, Madhusoodanan S, Grossman F, Gharabawi G. International multisite double-blind trial of the atypical antipsychotics risperidone and olanzapine in 175 elderly patients with chronic schizophrenia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003; 11(6):638-47.
- Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160:13-23.
- Kasper S, Lowry AJ, Hodge A, Bitter I, Dossenbach M. Tardive Dyskinesia: Analysis of outpatients with schizophrenia from Africa and the Middle East, Asia, Central and Eastern Europe, and Latin America. *Schizophr Res* 2006; 139-143.
- Kasper S, Baranyi A, Eisenburger P, Erfurth A, Ertl M, Frey R, Hausmann A, Kapfhammer HP, Psota G, Rados C, Roitner-Vitzthum E, Sachs GM, Winkler D. Die Behandlung der Agitation beim psychiatrischen Notfall. Konsensus-Statement – State of the art 2013. *CliniCum neuropsych Sonderausgabe November 2013*.
- Kasper S, Psota G, Erfurth A, Geretsegger C, Haring C, Hausmann A, Hofer A, Kapfhammer HP, Kastner A, Lehofer M, Marksteiner J, Naderi-Heiden A, Oberlacher H, Praschak-Rieder N, Sachs GM, Stetter R, Walter E. Depot-Antipsychotika-Neuroleptika. Konsensus-Statement – State of the art 2014. *CliniCum neuropsych Sonderausgabe November 2014*.
- Kasper S, Rainer M, Bacher R, Croy A, Fasching P, Fruhwürth G, Grunze H, Jagsch C, Jelem H, Kapfhammer H-P, Köller M, Lehofer M, Praschak-Rieder N, Psota G, Sachs G-M, Stastka K, Windhager E, Winkler A, Winkler D, Wuschitz A, Zauner K. Demenzerkrankungen Medikamentöse Therapie. Konsensus-Statement – State of the Art 2015. *CliniCum neuropsych Sonderausgabe November 2015*.
- Kasper S, Di Pauli J, Erfurth A, Geretsegger C, Kapfhammer HP, Papageorgiou K, Sachs GM, Wrobel M. Inhalatives Loxapin – Praxiserfahrungen nach dem ersten Anwendungsjahr. *CliniCum neuropsych* 2015.
- Khouzam HR, Battista MA, Emes R, Ahles S. Psychoses in late life: evaluation and management of disorders seen in primary care. *Geriatrics* 2005; 60(3): 26-33.
- Leucht S, Busch R, Hamann J, Kissling W, Kane JM. Early-onset hypothesis of antipsychotic drug action: a hypothesis tested, confirmed and extended. *Biol Psychiatry* 2005; 57(12):1543-9.
- Lieberman JA, Perkins D, Belger A, Chakos M, Jarskog F, Boteva K, Gilmore J. The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biol Psychiatry* 2001; 50(11):884-97. Review.
- McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* 2008; 30:67-76.
- Patterson JV, Hetrick WP, Boutros NN, et al. P50 sensory gating ratios in schizophrenics and controls: a review and data analysis. *Psychiatry Res* 2008; 158:226-47.
- Perala J, Suvisaari J, Saarni SI, et al. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64:19-28.
- Pitschel-Walz G, Leucht S, Bäuml J, Kissling W, Engel RR. The effect of family interventions on relapse and rehospitalization in schizophrenia--a meta-analysis. *Schizophr Bull* 2001; 27(1):73-92.
- Rummel C, Kissling W, Leucht S. Antidepressants for the negative symptoms of schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; (3):CD005581.
- Sachs G und Volz HP. Neurokognition und Affektregulierung bei schizophrenen Psychosen. Schattauer 2012.
- Sachs G, Winklbaur B, Jagsch R, Keefe RS. Validation of the German version of the brief assessment of cognition in Schizophrenia (BACS) - preliminary results. *Eur Psychiatry* 2011; 26(2):74-7.
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014; 511(7510):421-7.

- Schultze-Lutter F, Michel C, Schmidt SJ, Schimmelmann BG, Maric NP, Salokangas RK, Riecher-Rössler A, van der Gaag M, Nordentoft M, Raballo A, Meneghelli A, Marshall M, Morrison A, Ruhmann S, Klosterkötter J. EPA guidance on the early detection of clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry* 2015; 30(3):405-16.
- Spauwen J, Van Os J. The psychosis proneness: psychosis persistence model as an explanation for the association between urbanicity and psychosis. *Epidemiol Psichiatr Soc* 2006; 15(4):252-7. Review.
- Steiner J, Walter M, Glanz W, Sarnyai Z, Bernstein HG, Vielhaber S, Kästner A, Skalej M, Jordan W, Schiltz K, Klingbeil C, Wandinger KP, Bogerts B, Stoecker W. Increased prevalence of diverse N-methyl-D-aspartate glutamate receptor antibodies in patients with an initial diagnosis of schizophrenia: specific relevance of IgG NR1a antibodies for distinction from N-methyl-D-aspartate glutamate receptor encephalitis. *JAMA Psychiatry* 2013; 70(3):271-8.
- Tiihonen J, Halonen P, Wahlbeck K, Repo-Tiihonen E, Hyvärinen S, Eronen M, Putkonen H, Takala P, Mehtonen OP, Puck M, Oksanen J, Koskelainen P, Joffe G, Aar J, Hallikainen T, Ryyänänen OP, Tupala E. Topiramate add-on in treatment-resistant schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1012-1015.
- Van Os J, Pedersen CB, Mortensen PB. Confirmation of synergy between urbanicity and familial liability in the causation of psychosis. *Am J Psychiatry* 2004; 161(12):2312-4.
- Van Os J, Rutten BP, Poulton R. Gene-environment interactions in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions. *Schizophr Bull* 2008; 34(6):1066-82.
- Whitaker KJ, Vértes PE, Romero-Garcia R, Váša F, Moutoussis M, Prabhu G, Weiskopf N, Callaghan MF, Wagstyl K, Rittman T, Tait R, Ooi C, Suckling J, Inkster B, Fonagy P, Dolan RJ, Jones PB, Goodyer IM; NSPN Consortium, Bullmore ET. Adolescence is associated with genomically patterned consolidation of the hubs of the human brain connectome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113(32):9105-10.
- Wiedemann G, Klingberg S. Psychotherapy of positive symptoms in the treatment of patients with schizophrenia psychosis. *Nervenarzt* 2003; 74(1):76-84.
- Wohl M, Gorwood P. Paternal ages below or above 35 years old are associated with a different risk of schizophrenia in the offspring. *Eur Psychiatry* 2007; 22:22-26.



Margot Holzapfel

Big Apple

Mischtechnik auf Leinwand 80x80cm, 2016

Kurzbiografie

- Geboren am 14. November 1956 in Ybbs/Donau (Niederösterreich).
- Kaufmännische und technische Ausbildung, langjährige Praxis im Möbel- und Wohndesign sowie der Berufsbildung von Erwachsenen und Jugendlichen.
- Die Liebe zum grafischen Ausdruck begleitet sie von Kindheit an.
- Dem anfangs größtenteils autodidaktischen Wirken folgte ihr Kunststudium an der LEONARDO KUNSTAKADEMIE SALZBURG unter der Leitung von Prof. Hannes BAIER
- Seit September 2015 Atelier-Studium bei Prof. CHRISTIAN LUDWIG ATTERSEE
- Ihre Themen sind vielfältig, und Farben bestimmen ihre Bilder, die dynamische Kompilationen von Improvisationen der Künstlerin widerspiegeln. Sie experimentiert dabei auch gerne mit Farben, Formen und Materialien. Hauptsächlich arbeitet sie in Acryl und Mischtechniken.
- Zahlreiche Ausstellungen im Inland. Seit 2013 auch am Kunstmarkt der USA vertreten. Darüber hinaus Gestaltung des Kunstkalenders 2010 der Firma DOKA Industrie GmbH, Amstetten.
- Ihre Werke befinden sich im öffentlichen, privaten und Firmenbesitz.

www.margotholzapfel.at

Mit freundlicher Unterstützung von:



Impressum

Verleger: Medizin Medien Austria GmbH DVR Nr.: 4007613 **Verlags- und Redaktionsadresse:** Grünbergstraße 15, 1120 Wien, Tel.: 01/546 00-0, Fax: DW 50-550, E-Mail: office@medizin-medien.at
Unternehmensgegenstand: Herausgabe, Verlag, Druck und Vertrieb von Zeitungen und Zeitschriften sowie sonstigen periodischen Druckschriften **Blattlinie:** Fortbildungs- und Informationsmedium für alle niedergelassenen Allgemeinmediziner, Fachärzte für Psychiatrie, Neurologie sowie Krankenhauspsychologen und Mitglieder der ÖGPB. **Geschäftsführung:** Thomas Zembacher **Beteiligung:** Alleinige Gesellschafterin der Medizin Medien Austria GmbH ist Süddeutscher Verlag Hühthig Fachinformationen GmbH (SVHFI). Gesellschafter SVHFI sind die Süddeutscher Verlag GmbH mit 99,718%, Herr Holger Hühthig mit 0,102%, Frau Ruth Hühthig mit 0,09%, Herr Sebastian Hühthig mit 0,045% und Frau Beatrice Hühthig mit 0,045%. **Für den Inhalt verantwortlich:** O. Univ.-Prof. Dr. h.c. mult. Dr. Siegfried Kasper, Ao. Univ.-Prof. DDr. Gabriele-Maria Sachs (Vorsitz), Prof. Priv.-Doz. Dr. Michael Bach, Prim. Priv.-Doz. Dr. Andreas Erfurth, Ao. Univ.-Prof. Dr. Richard Frey, Prim. Dr. Gerhard Fruhwürth, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Geretsegger, Prim. Dr. Ralf Göbller, Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Alex Hofer, Prim. Dr. Christian Jagsch, O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer, Dr. Christian Kienbacher, Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Claudia Klier, Prim. Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer, Prim., Univ.-Prof. Dr. Josef Marksteiner, Prim. Dr. Eleonore Miller-Reiter, Chefarzt Dr. Georg Psota, Prim. Dr. Christa Rados, Priv.-Doz. Dr. Michael Rainer, Ao. Univ.-Prof. Dr. Matthias Willeit, Prim. Dr. Elmar Windhager **Projektverantwortung:** Christine Kreibich, Martina Tschapka **Titelbild:** Margot Holzapfel **Lektorat:** Karl Heinz Javorsky **Art Direction:** Karl J. Kuba **Druck:** Friedrich VDV, 4020 Linz **Auflage:** 7.750 Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit ausdrücklicher, schriftlicher Genehmigung von Medizin Medien Austria GmbH.

Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden.

Mit freundlicher Unterstützung von Actavis GmbH, Janssen-Cilag Pharma GmbH, Lundbeck Austria GmbH, Pfizer Corporation Austria GmbH

Die unterstützenden Firmen hatten keinen Einfluss auf den Inhalt dieses Konsensus-Statements.