ÖGPB

Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie

Österreichische Konsensus-Dokumente Psychopharmakologie

Sammelband 2005–2018

ÖGPB
Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie

Vorwort

O. Univ.-Prof. Dr. h.c. mult. Dr. Siegfried Kasper
ÖGPB Wissenschaftlicher Leiter der Fortbildung und der Konsensusdokumente

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

Psychiatrische Erkrankungen gehören zu den häufigsten Erkrankungen in der Medizin, und die daraus resultierenden Behinderungen werden von der WHO als substanziell eingeschätzt. Für die Behandlung dieser Erkrankungen stehen heute zunehmend Daten der evidenzbasierten Medizin (evidence based medicine – EBM) zur Verfügung, die jedoch nur in Zusammenschau mit den Erfahrungen, die in der klinischen Praxis gewonnen wurden, auch bei den PatientInnen umgesetzt werden können.

Die vorliegende Serie der österreichischen Konsensus-Dokumente fasst die wichtigsten Erkrankungen bzw. Syndrome und deren Behandlungsmöglichkeiten nach dem neuesten Wissensstand der internationalen Literatur zusammen. Die darin festgehaltenen Diagnose- und Therapieschemata sollen nicht nur evidenzbasierte Entscheidungsgrundlagen für die tägliche Praxis geben, sondern auch entsprechenden politischen Gremien als Ausgangspunkt für einen effektiven und kostengünstigen Umgang mit psychiatrischen Erkrankungen dienen.

Im vorliegenden Sammelband wurden die bestehenden Konsensus-Publikationen „Therapieresistente Depression“ und „Schizophrenie – Medikamentöse Therapie“ aktualisiert, neu dazugekommen sind die Konsensus-Statements „ADHS“ und „ADHS in der Transitionsphase“.

Das in diesen österreichischen Konsensus-Dokumenten zusammengetragene Wissen sollte für die in der Praxis tätigen KollegInnen als Mindestanforderung der Kenntnis zu den Erkrankungen und deren Behandlungsmethoden dienen und zeigt auch kritische Bereiche auf, bei denen unterschiedliche Sichtweisen möglich sind.

Erfreulicherweise werden diese Konsensus-Publikationen auch gerne für die Vorbereitungen zur Facharztprüfung „Psychiatrie und psychotherapeutische Medizin“ herangezogen.

Mit der Erstellung dieser „Guidelines“ kommen wir dem Gründungsauftrag der Österreichischen Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie (ÖGPB) aus dem Jahr 1998 nach, in dem wir festgelegt haben, dass die ÖGPB versucht, alle ÄrztInnen zu erreichen, denen Weiterbildung und Forschung auf dem Gebiet der Neuropsychopharmakologie und Biologischen Psychiatrie zum besseren Verständnis der ihnen anvertrauten PatientInnen ein Anliegen ist. Weiters war und ist es eine wichtige Zielsetzung der ÖGPB, die Fortbildung in diesem Bereich zu stimulieren und zu organisieren und durch die Herausgabe von wissenschaftlichen Publikationen und Informationen die interessierte Öffentlichkeit zu erreichen.

Es würde uns freuen, wenn dieser Sammelband einen festen Platz in Ihrer praxisnahen Bibliothek finden würde und als Nachschlagwerk Ihren Alltag bereichern könnte.

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 Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie

Zitierung der Arbeit wie folgt: *Kasper S, Sachs GM (2018) Österreichische Konsensus-Dokumente – Psychopharmakologie. Sammelband der ÖGPB 2005–2018. CliniCum neuropsy*

Fotos: Archiv, MedUni Wien Matern

Impressum

Offenlegung nach §25 Mediengesetz: Medizin Medien Austria GmbH DVR-Nr.: 4007613 **Verlagsanschrift:** Forum Schönbrunn, Grünbergstraße 15, 1120 Wien, Tel.: 01/54 600-0, Fax: DW 50 670 **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 Letz **Prokuristen:** Mag. (FH) Andreas Eder, Mag. Magdalena Paulnsteiner, Dr. Christine Zwinger, Malte Wagner **Alleinige Gesellschafterin der Medizin Medien Austria GmbH** ist Süddeutscher Verlag Hüthig Fachinformationen GmbH (SVHFI). Gesellschafter der Süddeutscher Verlag Hüthig GmbH sind die Süddeutscher Verlag GmbH mit 99,81%, Herr Holger Hüthig mit 0,10% und Frau Ruth Hüthig mit 0,09% **Für den Inhalt verantwortlich:** O. Univ.-Prof. Dr. h.c. mult. Dr. Siegfried Kasper, Ao. Univ.-Prof. DDr. Gabriele-Maria Sachs **Projektverantwortung:** Jutta Kaufmann **Art Direction:** Karl J. Kuba **Layout und DTP:** MMA-DTP **Lektorat:** Karl Heinz Javorsky **Herstellung:** Friedrich Druck & Medien GmbH, A-4020 Linz, Zamenhofstraße 43–45, www.friedrichdruck.com **Auflage:** 800. 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.

Datenschutzerklärung: Wenn Sie diese Publikation als adressierte Zustellung erhalten, ohne diese bestellt zu haben, bedeutet dies, dass wir Sie aufgrund Ihrer beruflichen Tätigkeit als zur fachlichen Zielgruppe zugehörig identifiziert haben. Wir verarbeiten ausschließlich berufsbezogene Daten zu Ihrer Person und erheben Ihr Privatleben betreffend keinerlei Daten. Erhobene Daten verarbeiten wir zur Vertragserfüllung, zur Erfüllung gesetzlicher Verpflichtungen sowie zur Bereitstellung berufsbezogener Informationen einschließlich (Fach-)Werbung. In unserer, unter [www.medizin-medien.at/datenschutzerklaerung/] abrufbaren, vollständigen Datenschutzerklärung informieren wir Sie ausführlich darüber, welche Kategorien personenbezogener Daten wir verarbeiten, aus welchen Quellen wir diese Daten beziehen, und zu welchen Zwecken sowie auf welcher Rechtsgrundlage wir dies tun. Ebenso erfahren Sie dort, wie lange wir personenbezogene Daten speichern, an wen wir personenbezogene Daten übermitteln und welche Rechte Ihnen in Bezug auf die von uns verarbeiteten Daten betreffend Ihre Person zukommen. Gerne übermitteln wir Ihnen die vollständige Datenschutzerklärung auch per Post oder E-Mail – geben Sie uns einfach per Telefon, E-Mail oder Post Bescheid, wie und wohin wir Ihnen diese übermitteln dürfen. Uns erreichen sie hierzu wie folgt: **Per Post:** Medizin Medien Austria GmbH, Grünbergstraße 15 / Stiege 1, 1120 Wien Österreich. **Per Telefon:** +43 1 54 600-689. **Per E-Mail:** datenschutz@medizin-medien.at.

Inhaltsverzeichnis

Epidemiologie – Häufigkeit und Folgen seelischer Erkrankungen 4

Depression – Medikamentöse Therapie 9

Antidepressive Therapie bei somatischen Erkrankungen 33

Therapieresistente Depression 49

Schmerz bei psychiatrischen Erkrankungen 73

Bipolare Störungen – Medikamentöse Therapie 97

Suizidalität 117

Schlafstörungen bei psychiatrischen Erkrankungen 137

Angststörungen – Medikamentöse Therapie 157

Schizophrenie – Medikamentöse Therapie 173

Depot-Antipsychotika/-Neuroleptika 205

ADHS 221

ADHS in der Transitionsphase 237

Demenzerkrankungen – Medikamentöse Therapie 245

Psychopharmakotherapie beim älteren und hochbetagten Menschen 269

Substanzbezogene Störungen und psychiatrische Erkrankungen 293

Metabolisches Syndrom bei Patienten mit seelischen Erkrankungen 317

Die Behandlung der Agitation beim psychiatrischen Notfall 329

Generika und Originalpräparate in der Psychiatrie 345

Code of Conduct – Richtlinien der ÖGPB 357

Coverabbildungen/-fotos: Margot Holzapfel (6), Mag. Andrea Budin (4), Tamara Rennhofer (1), John Foxx ImagesTM (2), iStockPhoto (2), brandXpictures (1), Corbis – Digital Stock – Modern Medicine (1)

Epidemiologie

Häufigkeit und Folgen seelischer Erkrankungen

Die Erhebung des Auftretens und der Folgen psychischer Erkrankungen steht im Mittelpunkt der psychiatrisch-epidemiologischen Forschung. Demnach leidet etwa ein Viertel der Erwachsenen zwischen 18 und 65 Jahren im Laufe eines Jahres unter einer psychischen Erkrankung. Obwohl die Erkrankungen häufig zu Arbeitsausfall führen und hohe Kosten verursachen, erhält nur ein Teil der betroffenen Personen eine entsprechende Behandlung.

Von Univ.-Prof. Dr. Johannes Wancata, Dr. Fabian Friedrich und Dr. Gero Cerny

Foto: iStockphoto/Andrew Johnson

Die psychiatrische Epidemiologie befasst sich mit der Untersuchung der Verteilung von Krankheiten, physiologischen Variablen und sozialen Krankheitsfolgen in Bevölkerungsgruppen sowie mit den Faktoren, die diese Verteilung beeinflussen. Im Wesentlichen werden dafür die Kennzahlen Inzidenz und Prävalenz verwendet.

Inzidenz. Die Inzidenz ist ein Maß für das Neuauftreten einer bestimmten Krankheit in einer bestimmten Bevölkerung während eines bestimmten Zeitraums (zumeist ein Jahr), also die Häufigkeit, wie oft Menschen in einer gewissen Zeitspanne eine Erkrankung entwickeln. In Studien zur Inzidenz kann untersucht werden, welche Risikofaktoren zur Entstehung einer Erkrankung beitragen. Diese Information hilft dabei, die Ursachen von Erkrankungen zu verstehen. Daraus können Hinweise für mögliche präventive Maßnahmen gewonnen werden.

Prävalenz. Als Prävalenz wird die Anzahl von Fällen einer bestimmten Krankheit oder eines Zustands in einer bestimmten Bevölkerung zu einem bestimmten Zeitpunkt definiert, wobei es nicht von Bedeutung ist, ob diese Krankheit erst kürzlich begonnen hat oder schon seit Langem andauert. Dabei wird üblicherweise unterschieden zwischen:

- Punktprävalenz (Stichtagprävalenz): wie viele Menschen sind an einem bestimmten Tag krank, und
- Streckenprävalenz: wie viele Menschen sind irgendwann in einer gewissen Zeitspanne, zumeist innerhalb einer Jahres, krank (Ein-Jahres-Prävalenz).

Die Information, wie viele Menschen zu einem bestimmten Zeitpunkt oder im Laufe eines Jahres unter einer bestimmten Erkrankung leiden, ist vor allem für die Planung der Versorgung hilfreich.

Häufig wird auch die Lebenszeitprävalenz berichtet, also wie häufig irgendwann im Laufe des bisherigen Lebens eine bestimmte Krankheit aufgetreten ist. Da hier aber von den Studienteilnehmern üblicherweise erfragt wird, ob sie irgendwelche Symptome irgendwann in ihrem bisherigen Leben gehabt haben, ist es leicht möglich, dass Ungenauigkeiten in der Erinnerung die Antworten verfälschen. Daher ist es nicht verwunderlich, dass die Angaben zur Lebenszeitprävalenz häufig stark variieren. Da die Lebenszeitprävalenz wenig zum wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn beiträgt, halten mittlerweile zahlreiche Forscher die Lebenszeiprävalenz für eine eher wertlose Information. In der öffentlichen Darstellung, wo noch immer häufig angenommen wird, psychische Erkrankungen würden nur ganz wenige Menschen betreffen, kann es aber hilfreich sein zu zeigen, dass beispielsweise sehr viele Menschen irgendwann im Laufe ihres Lebens von einer Depression oder Angststörung betroffen sind. (Die Raten der Lebenszeitprävalenz sind natürlich um vieles höher als jene der Stichtagprävalenz oder Ein-Jahres-Prävalenz.)

Warum finden wir unterschiedliche Raten?

Die Grundlage der Epidemiologie bilden Raten. Um bestimmte Raten vergleichen zu können, müssen die Personengruppen, auf die sich diese Raten beziehen, vergleichbar sein. So verwundert es nicht, dass beispielsweise die Alterszusammensetzung der untersuchten Personengruppen einen relevanten Einfluss auf die Sterblichkeit oder die Prävalenz der Demenz hat.

Im klinischen Alltag besteht oft der Eindruck, dass die beiden in der psychiatrischen Forschung verwendeten Diagnosesysteme ICD (International Classification of Diseases) und DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) identisch sind. Mittlerweile zeigen zahlreiche Studien, dass die unterschiedlichen Definitionen, die hier verwendet werden, zu Unterschieden in der Prävalenz führen. Aber auch die Weiterentwicklung von Diagnosesystemen führt dazu, dass manche Krankheitsbilder früher eine andere diagnostische Zuordnung als heute bekommen hätten.

Da nicht alle Menschen, die unter einer psychischen Erkrankung leiden, einen Arzt oder eine Behandlungseinrichtung aufsuchen, sind Daten von Krankenversicherungen, Ärzten oder Spitälern nicht brauchbar, wenn man feststellen will, wie hoch die Prävalenz oder die Inzidenz ist. In epidemiologischen Studien muss daher eine sehr große Zahl von Menschen aus der Allgemeinbevölkerung direkt untersucht werden, um festzustellen, ob eine bestimmte Krankheit vorhanden ist oder nicht. Früher haben zumeist Psychiater diese großen Stichproben in persönlichen Interviews untersucht. Um Geld zu sparen, wurden in den letzten Jahren sehr häufig Laien (zumeist Mitarbeiter von Meinungsforschungsinstituten) zur Befragung eingesetzt. Es verwundert nicht, dass die Ergebnisse von solchen Studien, die auf Befragungen von Laien basieren, sich von jenen unterscheiden, die Psychiater durchgeführt haben. Noch problematischer ist es, wenn Fragebögen von den Studienteilnehmern selbst ausgefüllt werden sollen. Die meisten dieser Fragebögen sind Screening-Instrumente, die nur einen ersten Hinweis auf eine Erkrankung geben können, aber nicht dafür gedacht waren, eine genaue ärztliche Untersuchung und Diagnose zu ersetzen.

Manche psychische Erkrankungen sind selten. So gibt es z.B. Erkrankungen, die nur bei fünf von 1.000 Personen vorkommen. Auch wenn man beispielsweise 1.500 Personen untersucht und diese Stichprobe dann nach Geschlecht und drei verschiedene Altersgruppen in sechs Subgruppen unterteilt, besteht die einzelne Substichprobe nur mehr aus 300 Personen. Da kann dann der in einer Substichprobe gefundene Prozentsatz relevant beeinflusst werden, abhängig davon, ob eine einzelne Person mit einer bestimmten Erkrankung gefunden wird oder nicht.

Ausgewählte Ergebnisse zur Ein-Jahres-Prävalenz

Im Folgenden werden ausgewählte Ergebnisse epidemiologischer Forschung dargestellt, wobei vor allem Metaanalysen sowie Ergebnisse aus den umliegenden europäischen Ländern berücksichtigt werden.

Im Rahmen der deutschen GHS-MHS-(German Health Survey – Mental Health Supplement)-Studie wurde die Ein-Jahres-Prävalenz bei 18- bis 65-Jährigen unter- •••

Tabelle 1

Ein-Jahres-Prävalenz psychischer Erkrankungen bei 18- bis 65-Jährigen

Diagnose nach DSM-IV	18–34 Jahre	35–49 Jahre	50–65 Jahre	gesamt
Frauen (%)	35,1	33,5	31	33,2
Männer (%)	23,3	22	19,4	21,7
Beide Geschlechter				27,4

Quelle: GHS-MHS-Studie

Tabelle 2

Ein-Jahres-Prävalenzen in der EU, Island, Norwegen und der Schweiz

Diagnose nach DSM-IV	%
Alkoholabhängigkeit	2,4
Drogenabhängigkeit	0,5
Schizophrenie	0,8
Major Depression	6,9
Bipolare Erkrankung	0,9
Panikstörung	1,8
Agoraphobie	1,3
Sozialphobie	2,3
Generalisierte Angststörung	1,7
Spezifische Phobie	6,4
Zwangsstörung	0,7
Somatoforme Störung	6,3
Essstörung	0,4

Quelle: nach einer Metaanalyse von Wittchen und Jacobi (2005)

Tabelle 3

Ein-Jahres-Prävalenzen in Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, den Niederlanden und Spanien

Erkrankungen	Verhältnis Frauen zu Männern
Irgendeine affektive Erkrankung	2
Major Depression	1,9
Dysthymie	1,9
Irgendeine Angststörung	2,3
Generalisierte Angststörung	2,6
Sozialphobie	1,6
Spezifische Phobie	2,6
Posttraumatische Belastungsstörung	3,3
Agoraphobie	3
Panikstörung	1,7
Irgendeine Alkoholkrankheit	0,2
Alkoholmissbrauch	0,2
Alkoholabhängigkeit	0,3

Quelle: nach Alonso et al., 2004

••• sucht. Es zeigte sich, dass rund ein Viertel der erwachsenen Bevölkerung irgendwann im letzten Jahr unter einer psychischen Erkrankung gelitten hat (siehe Tabelle 1 auf der vorigen Seite). So wie in zahlreichen anderen Studien zeigte sich, dass die Prävalenz für alle psychischen Erkrankungen bei Frauen deutlich höher als bei Männern ist. In der vorliegenden Studie litt etwa jede dritte Frau und jeder fünfte Mann im letzten Jahr unter einer psychischen Erkrankung. Bezogen auf die 18- bis 65-Jährigen fanden sich im Altersverlauf weder bei den Frauen noch bei den Männern relevante Unterschiede der Ein-Jahres-Prävalenz für alle psychischen Erkrankungen gemeinsam.

In einer kürzlich durchgeführten Metaanalyse europäischer Studien (siehe Tabelle 2) waren Depressionen, spezifische Phobien und somatoforme Störungen die drei häufigsten psychischen Erkrankungen, jeweils in der Größenordnung einer Ein-Jahres-Prävalenz von sechs bis sieben Prozent. Im Gegensatz dazu waren Essstörungen, Zwangsstörungen, Schizophrenie, Drogenabhängigkeit und bipolare Erkrankungen relativ selten, im Laufe eines Jahres litten weniger als jeweils ein Prozent unter diesen Erkrankungen. Bei der Interpretation dieser Daten darf man aber die Komorbidität zwischen verschiedenen psychischen Erkrankungen nicht vergessen, nämlich dass ein beträchtlicher Teil dieser Personen im letzten Jahr nicht nur unter einer, sondern unter zwei oder sogar drei psychischen Erkrankungen gleichzeitig litt. Beispielsweise zeigten einige Studien, dass rund 40 Prozent der Personen mit affektiven Störungen auch unter Angststörungen wie einer Panikstörung oder einer Phobie leiden.

Bei einigen psychischen Erkrankungen finden sich beträchtliche Unterschiede in der Prävalenz zwischen den Geschlechtern. Affektive Erkrankungen und Angststörungen (siehe Tabelle 3) finden sich weitaus häufiger bei Frauen. So kommen beispielsweise generalisierte Angststörungen oder Agoraphobie zwei- bis dreimal so häufig bei Frauen als bei Männern vor. Im Gegensatz dazu leiden Männer drei bis fünfmal häufiger an Alkoholmissbrauch oder Alkoholabhängigkeit.

Demenzerkrankungen kommen nahezu ausschließlich in der älteren Bevölkerung vor, spielen aber angesichts der älter werdenden Bevölkerung vor allem in Europa und Nordamerika eine zunehmend wichtigere Rolle. Während nur etwa ein Prozent der 60- bis 65-Jährigen unter einer Demenz leidet, sind dies bei den über 90-Jährigen mehr als ein Drittel (siehe Tabelle 4). Da gerade die Zahl der Hochbetagten in den nächsten Jahrzehnten zunehmen wird, müssen wir in Österreich mit einer Zunahme von derzeit etwa 108.000 Demenzkranken auf etwa 234.000 Erkrankte im Jahr 2050 rechnen.

Tabelle 4

Punktprävalenzraten (%) von Demenzerkrankungen (beide Geschlechter)*

Alter (Jahre)	Hofman (1991)	Ritchie (1995)
60–65	1	
65–70	1,4	1,5
70–75	4,1	3,5
75–80	5,7	7,3
80–85	13	13,4
85–90	21,6	22,2
90–95	32,2	33
95+	34,7	44,8

** nach Metaanalysen*

Folgen psychischer Erkrankungen

In dem vor einigen Jahren veröffentlichten Bericht „Global Burden of Disease" wird dargestellt, dass Einschränkungen und Behinderungen aufgrund psychischer Erkrankungen durchaus mit jenen vergleichbar sind, die durch körperliche Krankheiten verursacht werden. In den entwickelten Weltregionen gehören psychische Krankheiten zu den füh-

renden Ursachen der krankheitsbedingten Behinderungen, gemessen in Disability Adjusted Life Years, einer globalen Maßeinheit für Behinderungen.
In der Gruppe der 15- bis 44-Jährigen in den entwickelten Ländern sind sieben psychiatrische Erkrankungen unter den zehn führenden Ursachen für Disability Adjusted Life Years, wobei Depression und Alkoholabhängigkeit die Liste anführen. Bei Männern ist Alkoholabhängigkeit die häufigste Ursache, bei Frauen ist es die Depression. Es fällt auf, dass zwei Krankheitsbilder, die eine eher niedrige Prävalenz haben – Schizophrenie und bipolare Erkrankungen – unter den sechs führenden Ursachen für Disability Adjusted Life Years zu finden sind.
Konkreter als mittels abstrakter Maßzahlen wurden diese krankheitsbedingten Einschränkungen in einer kürzlich in mehreren europäischen Ländern durchgeführten Prävalenzstudie erfasst. In dieser Studie wurde die Zahl der Tage von Arbeitsunfähigkeit bzw. eingeschränkter Arbeitsfähigkeit in den letzten 30 Tagen erfasst (siehe Tabelle 5). Es zeigte sich, dass viele psychischen Erkrankungen öfter zu Einschränkungen der Arbeitsfähigkeit führen als häufige körperliche Erkrankungen wie beispielsweise Diabetes, Arthritis oder Herzerkrankungen. Am stärksten war die Arbeitsfähigkeit bei Agoraphobie und posttraumatischer Belastungsstörung beeinträchtigt. Hier war die Arbeitsfähigkeit an fast einem Drittel der Tage des letzten Monats vermindert.

Behandlung psychischer Erkrankungen

Noch immer bekommt ein beträchtlicher Teil psychisch Kranker nicht die entsprechenden Behandlungen und Hilfsangebote. Nur ein Viertel jener Personen, die unter irgendeiner psychischen Erkrankung litten, hatte im letzten Jahr wegen psychischer Beschwerden einen Arzt oder eine andere Gesundheitseinrichtung aufgesucht, wobei Personen mit affektiven Erkrankungen am häufigsten Hilfe gesucht hatten (siehe Tabelle 6, zweite Spalte von links). Wenn im letzten Jahr zwei oder mehrere psychische Erkrankungen aufgetreten waren, suchten 40 Prozent einen Arzt oder eine andere Gesundheitseinrichtung auf. Von jenen Personen, die unter einer psychischen Erkrankung litten und deshalb Hilfe gesucht hatten, waren 33,4 Prozent ausschließlich beim praktischen Arzt, 5,5 Prozent waren ausschließlich in anderen nicht-psychiatrischen Einrichtungen in Behandlung, und 61,1 Prozent waren bei Psychiatern oder in psychiatrischen bzw. psychologischen Einrichtungen in Betreuung (siehe Tabelle 6, Spalten drei bis fünf). Personen mit einer Alkoholkrankheit suchten zwar insgesamt selten Hilfe (8,3 Prozent), waren dann aber sehr häufig (92,7 Prozent) bei Spezialisten wie Psychiatern, Psychologen oder psychosozialen Einrichtungen in Behandlung.
Es ist aber bemerkenswert, dass auch 4,3 Prozent jener, die im letzten Jahr keine psychische Erkrankung hatten, ...

Tabelle 5

Anzahl der Tage mit Arbeitsunfähigkeit oder eingeschränkter Arbeitsfähigkeit

Erkrankungen, letzte 12 Monate	mittlerer Anteil, letzte 30 Tage
Keine Erkrankung	0,07
Irgendeine affektive Erkrankung	0,24
Irgendeine Angststörung	0,24
Major Depression	0,25
Dysthymie	0,28
Spezifische Phobie	0,24
Sozialphobie	0,24
Agoraphobie	0,32
Generalisierte Angststörung	0,28
Panikstörung	0,29
Posttraumatische Belastungsstörung	0,3
Alkoholmissbrauch	0,18
Alkoholabhängigkeit	0,23
Arthritis/Rheuma	0,15
Herzerkrankung	0,18
Lungenerkrankung	0,13
Diabetes mellitus	0,12

Quelle: nach Alonso et al., 2004

Tabelle 6

Versorgung von Personen (%) mit psychischen Beschwerden in den letzten 12 Monaten

Erkrankung	insgesamt in Kontakt mit Gesundheitsdiensten	davon in Kontakt mit:		
		nur praktischer Arzt	nur nicht psychiatrische Ärzte oder Einrichtungen	Psychiater oder psychiatrische bzw. psychologische Einrichtungen
Keine psychische Erkrankung	4,3	38,5	8,1	53,4
Irgendeine psychische Erkrankung	25,7	33,4	5,5	61,1
Nur 1 Krankheit	19,6	37,3	7,9	54,8
Mehr als 1 Krankheit	40	28,9	2,8	68,2
Irgendeine affektive Erkrankung	36,5	34,6	2,6	62,8
Irgendeine Angststörung	26,1	31,1	6,7	62,2
Irgendeine Alkoholkrankheit	8,3	7,2	0	92,7

Quelle: nach Alonso et al., 2004

Tabelle 7

Behandlung von Personen (%) mit Kontakt zu Gesundheitsdiensten in den letzten 12 Monaten

Erkrankung	insgesamt in Kontakt mit Gesundheitsdiensten wegen psychischer Beschwerden	davon erhielten:			
		nur Psychopharmaka	nur psychologisch-psychotherapeutische Interventionen	Psychopharmaka und psychologisch-psychotherapeutische Interventionen	keine Therapie
Keine psychische Erkrankung	4,3	28,4	20,6	10,9	40,1
Irgendeine psychische Erkrankung	25,7	34	18,3	26,5	21,2
Nur 1 psychische Krankheit	19,6	34,3	19,4	17,2	29,1
Mehr als 1 psychische Krankheit	40	33,5	17	37,3	12,1
Affektive Erkrankung	36,5	37,9	13,8	33,1	15,1
Angststörung	26,1	30,8	19,6	26,5	23,2
Alkoholkrankheit	8,3	19,5	34	31,7	14,9

Quelle: nach Alonso et al., 2004

••• Hilfe wegen psychischer Beschwerden suchten (siehe Tabelle 7, Spalte 2). Mehr als die Hälfte dieser Personen war bei Psychiatern, Psychologen oder anderen psychosozialen Einrichtungen in Betreuung. Ähnliches zeigte sich in einer kürzlich veröffentlichten US-amerikanischen Studie, wo etwa die Hälfte aller psychiatrischen bzw. psychosozialen Behandlungsformen von psychisch Gesunden in Anspruch genommen worden waren. Es stellt sich die Frage, ob Personen von ihren nicht psychiatrischen Ärzten fälschlich als psychisch krank klassifiziert worden waren oder ob Personen selbst psychiatrisch-psychosoziale Hilfe gesucht hatten, weil sie ihren körperlichen Zustand fälschlich als psychisch bedingt interpretieren.

Von jenen Personen, die unter psychischen Erkrankungen litten und deshalb Hilfe gesucht hatten, waren 34 Prozent ausschließlich mit Psychopharmaka behandelt worden, 18,3 Prozent erhielten ausschließlich psychologisch-psychotherapeutische Behandlungen und 26,5 Prozent eine Kombination dieser Behandlungen (siehe Tabelle 7, Spalten drei bis sechs). Allerdings erhielten 21,2 Prozent keinerlei Behandlung, wobei die Ursachen dafür unklar sind. Auch hier zeigt sich, dass von jenen 4,3 Prozent, die im letzten Jahr keine psychische Erkrankung hatten, aber trotzdem Hilfe wegen psychischer Beschwerden suchten, knapp 60 Prozent Psychopharmaka oder psychologisch-psychotherapeutische Behandlungen erhalten hatten. Ob es sich dabei um Rückfallsprophylaxe bei mittlerweile abgeklungener psychischer Erkrankung oder um eine fälschliche Behandlung psychisch Gesunder handelte, ist unklar.

Tabelle 8

Gesamtkosten von psychischen Erkrankungen in Österreich 2004

Erkrankung	Milliarden Euro
Demenz	1,1
Sucht	1,4
Affektive Erkrankungen	2,5
Angsterkrankungen	0,9
Psychosen	1,3
Alle	7,2

Quelle: Wancata et al. 2007

Kosten durch psychische Erkrankungen

Seit Langem ist bekannt, dass psychische Erkrankungen hohe Kosten verursachen. Eine kürzliche durchgeführte Berechnung der Kosten einiger ausgewählter Krankheitsbilder zeigte, dass nur fünf psychiatrische Krankheitsgruppen jährlich mehr als sieben Milliarden Euro an Kosten verursachen (siehe Tabelle 8). Die höchsten Kosten wurden durch affektive Erkrankungen (2,46 Milliarden Euro), gefolgt von Suchterkrankungen (1,44 Milliarden Euro) und Psychosen (1,30 Milliarden Euro) verursacht. Es ist allerdings bemerkenswert, dass die direkten medizinischen Kosten (beispielsweise für Medikamente, Psychotherapie oder Spitalsaufenthalte) nur 38 Prozent der Gesamtkosten verursachten. Die direkten nicht medizinischen Kosten (z.B. für soziale Dienste und Einrichtungen) betrugen 15 und die indirekten Kosten (z.B. Arbeitsausfall durch Krankenstand) 46 Prozent. Die Ausgaben für Medikamente machten insgesamt nur etwa drei Prozent der Gesamtkosten aus.

Implikation für Österreich

Die vorliegenden Daten beruhen alle auf ausländischen Studien oder Metaanalysen. Während viele andere Länder in Europa psychiatrisch-epidemiologische Studien haben, die für Planungszwecke geeignet sind, fehlt eine solche Datenbasis für Österreich. Hier wäre es dringend notwendig, eine psychiatrisch-epidemiologische Studie durchzuführen.

Literatur bei den Autoren

Univ.-Prof. Dr. Johannes Wancata, Dr. Fabian Friedrich, Dr. Gero Cerny
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien

Lecture Board: Univ.-Prof. Dr. Hartmann Hinterhuber, Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer, O. Univ.-Prof. Dr. DDr. h.c. Siegfried Kasper, Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter König

sonderausgabe november 2012

CliniCum neuropsy
Das Medium für Psychiatrie und Neurologie

Depression

Medikamentöse Therapie

Konsensus-Statement – State of the art 2012

Editorial Board: O. Univ.-Prof. Dr. Stephan Doering,
Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Geretsegger, Prim. Dr. Helmut Jelem,
O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer, Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Claudia Klier,
Chefarzt Prim. Dr. Georg Psota, Priv.-Doz. Dr. Michael Rainer,
Dir. Univ.-Prof. DDr. Gabriele-Maria Sachs

Lecture Board: Univ.-Prof. Dr. Richard Frey, Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Haring,
Univ.-Prof. Dr. Armand Hausmann, Univ.-Prof. Dr. Peter Hofmann,
Dir. Dr. Marion Kalousek, Prim. Mag. Dr. Herwig Oberlerchner,
Univ.-Prof. Dr. Nicole Praschak-Rieder, Prim. Dr. Christa Rados,
Univ.-Doz. Dr. Hans-Bernd Rothenhäusler, Prim. Dr. Elmar Windhager,
Assoc.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Dietmar Winkler, Prim. Dr. Margit Wrobel

Vorsitz: O. Univ.-Prof. Dr. h.c. mult. Dr. Siegfried Kasper
Prim. Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer

Unter der Patronanz:

ÖGPB

Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie

P.b.b. Verlagspostamt 1120 Wien, Zulassungsnummer: GZ 02Z032080 M

Vorwort

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

Prim. Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer
Univ.-Klinik für Psychiatrie, Graz

In der Diagnostik, Behandlung und dem Verständnis depressiver Erkrankungen haben sich in den vergangenen zehn Jahren verschiedene Neuerungen ergeben, so dass nun die dritte revidierte Fassung des ursprünglich im Jahr 2001 erstmals herausgegebenen ÖGPB-Konsensus-Statements zur Depression, das im Jahr 2007 revidiert wurde, vorliegt. Wie zuvor wurde dieses Konsensus-Statement sowohl im persönlichen Gespräch als auch im schriftlichen Austausch mit den teilnehmenden Kolleginnen und Kollegen durchgeführt.

Nach wie vor zählen Depressionen nicht nur zu den häufigsten Erkrankungen der Psychiatrie, sondern werden auch bei verschiedenen organmedizinischen Erkrankungen, z.B. kardiovaskulären Erkrankungen, neuroendokrinologischen Erkrankungen, rheumatischen Erkrankungen, und in der Onkologie beobachtet. In den 90er Jahren hat sich durch die Einführung moderner Therapieprinzipien, die vorwiegend durch die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) gegeben waren, eine therapeutische Akzeptanz von Antidepressiva entwickelt, die in den letzten zehn Jahren noch verfeinert wurden. Insbesondere hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils haben sich dabei deutliche Fortschritte ergeben. Zusätzlich wurden weitere syndromspezifische, psychotherapeutische und biologisch fundierte Therapiemethoden zur Depressionsbehandlung entwickelt, die als komplementär anzusehen sind.

Das Krankheitsmodell der Depressionen ist mit dem verschiedener internistischer Erkrankungen zu vergleichen, so z.B. Hypertonus, Diabetes mellitus bzw. Asthma bronchiale. Bei diesen Erkrankungen stehen auch biopsychosoziale Gesichtspunkte im Vordergrund, ohne deren Beachtung sich kein adäquater Behandlungserfolg einstellt. Der moderne Umgang mit Depressionen trägt zur Entmystifizierung depressiver Erkrankungen bei, und im Sinne der Adhärenz werden die Patienten und Patientinnen in einem partnerschaftlichen Umgang über Entstehung, Verlauf und verschiedene Therapiemöglichkeiten aufgeklärt. Dies ist insbesondere für die meist notwendige Langzeittherapie wichtig. Die in diesem Konsensus-Statement festgehaltenen Grundzüge der Diagnose und Therapiemöglichkeiten depressiver Erkrankungen soll nicht nur einen Anhalt für die tägliche Praxis geben, sondern auch entsprechenden politischen Gremien als Ausgangspunkt für einen effektiven und kostengünstigen Umgang mit Depressionen dienen. Die dargestellten Empfehlungen unterscheiden sich zum Teil von den zugelassenen Indikationen. Bitte beachten Sie die aktuellen Fachinformationen.

Wir hoffen sehr, dass Ihnen das Konsensus-Dokument Depression für die Behandlung und das Verständnis depressiver Erkrankungen nützlich ist.

In diesem Sinne zeichnen

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

Prim. Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer

ÖGPB

Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie

Zitierung der Arbeit wie folgt:
Kasper S, Lehofer M, Doering S, Geretsegger C, Frey R, Haring C, Hausmann A, Hofmann P, Jelem H, Kalousek M, Kapfhammer HP, Klier C, Oberlerchner H, Rados C, Rothenhäusler HB, Sachs GM, Praschak-Rieder N, Psota G, Rainer M, Windhager E, Winkler D, Wrobel M. Depression – Medikamentöse Therapie. CliniCum neuropsy. Sonderausgabe November 2012

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

Fotos: MedUni Wien-Matern (1), LSF (1)

Depression

1. Einleitung

1.1. Depression als besondere medizinische Herausforderung

Die sozialmedizinische und die epidemiologische Forschung gehen von einem kontinuierlichen Ansteigen der Depressionsinzidenz aus. Es wird daher damit gerechnet, dass diese Erkrankung in nicht allzu langer Zeit insgesamt die häufigste sein wird. Depressive Erkrankungen treten bei Menschen aller sozialen Schichten, Kulturen und Nationalitäten auf.

Weltweit sind depressive Erkrankungen die häufigste Ursache für Erwerbsunfähigkeit (siehe Tabelle 1). In der Epidemiologie wird die Belastung durch einzelne Erkrankungen in Form von DALYs (Disability Adjusted Life Years) berechnet. Diese Maßzahl setzt sich zusammen aus den durch vorzeitigen Tod verlorenen Jahren sowie den Lebensjahren, die mit krankheitsbedingter Beeinträchtigung gelebt wurden. Bezüglich DALYs steht die unipolare Depression in einer WHO-Statistik aus dem Jahr 2004 weltweit an dritter Stelle, in den Industrienationen sogar an erster Stelle (siehe Tabelle 2). Laut einer Berechnung der WHO wird die unipolare Depression 2030 weltweit die meisten DALYs verursachen.

Depressionen stellen außerdem die Hauptursache für Suizide dar, da 70 Prozent der Suizide im Rahmen einer Depression erfolgen. Im Vergleich zu anderen Todesursachen versterben weltweit etwa dreimal so häufig Menschen an Suiziden als an AIDS und etwa achtmal so häufig als an Malaria.

Depressionen repräsentieren quantitativ einen großen Anteil an psychiatrischen Erkrankungen. In der allgemeinmedizinischen Praxis sind sie jene Krankheit, mit der Ärzte – meist im Rahmen von Multimorbidität – am häufigsten konfrontiert sind. Laut epidemiologischen Studien erkrankt etwa ein Sechstel bis ein Fünftel aller Menschen im Laufe ihres Lebens an einer Depression. Mehr als die Hälfte davon, so weitere Studienergebnisse, bleiben unbehandelt.

Entsprechend der jüngsten epidemiologischen Untersuchungen zum Ausmaß und zu den negativen Auswirkungen psychischer und neurologischer Störungen in Europa aus dem Jahr 2010 muss weiterhin von einer stabil hohen Ein-Jahres-Prävalenz der Major Depression ausgegangen werden. Diese Rate lag sowohl für das Jahr 2005 als auch 2010 bei 6,9 Prozent (Wittchen et al. 2011). Das in dieser Studie geschätzte Ranking gemäß DALYs wies nach der führenden Rubrik „Alkohol-assoziierte Störungen" die unipolare Depression an zweiter Stelle aus mit 70,9 DALYs auf 10.000 Personen.

Epidemiologische Felduntersuchungen in der Versorgung durch Allgemeinmediziner zeigen eine Prävalenz der Depression von zwölf bis 25 Prozent bei Personen, die ihren Hausarzt aufsuchen. Der Schweregrad variiert dabei. Mehrere Studien haben ergeben, dass bei einem Großteil der depressiven Patienten das Krankheitsbild der Depression – auch unabhängig vom Schweregrad – unerkannt bleibt. Zudem erhalten Patienten, die in nicht psychiatrischen Settings behandelt werden, meist keine ausreichende Dosierung der verordneten Antidepressiva.

1.2. Entwicklung der Inzidenz von Depressionen aus medizinhistorischer Sicht

Die Inzidenz depressiver Erkrankungen hat – epidemiologischen Studien zufolge – im Laufe des 20. Jahrhunderts stark zugenommen. Nur während der großen Kriege wird eine Reduktion des Auftretens angenommen (z.B. Lester D. 1994). Als Gründe für dieses scheinbare Paradoxon wird die geringere Selbstbezogenheit im Rahmen großer gesellschaftlicher Krisen, die niedrigere Schwelle, zu Tode zu kommen, die innere Aktivierung im Rahmen existenzieller Herausforderungen und anderes vermutet. Die zunehmende Häufung der Depression wird mit den veränderten Lebensumständen in Zusammenhang gebracht, etwa mit dem Zerfall der Großfamilien und der zunehmenden Beschleunigung des Informationsprozesses, der nicht selten ein überforderndes Ausmaß an Coping-Strategien von einzelnen Individuen fordert. In einem bestimmten Ausmaß können zur heute häufigeren Diagnosestellung auch eine zunehmende Sensitivität in der Ärzteschaft wie auch in der Bevölkerung und – hoffentlich – eine gewisse Entstigmatisierung der Krankheit „Depression" beigetragen haben.

1.3. Behandlungsbedürftigkeit versus Versorgungsrealität

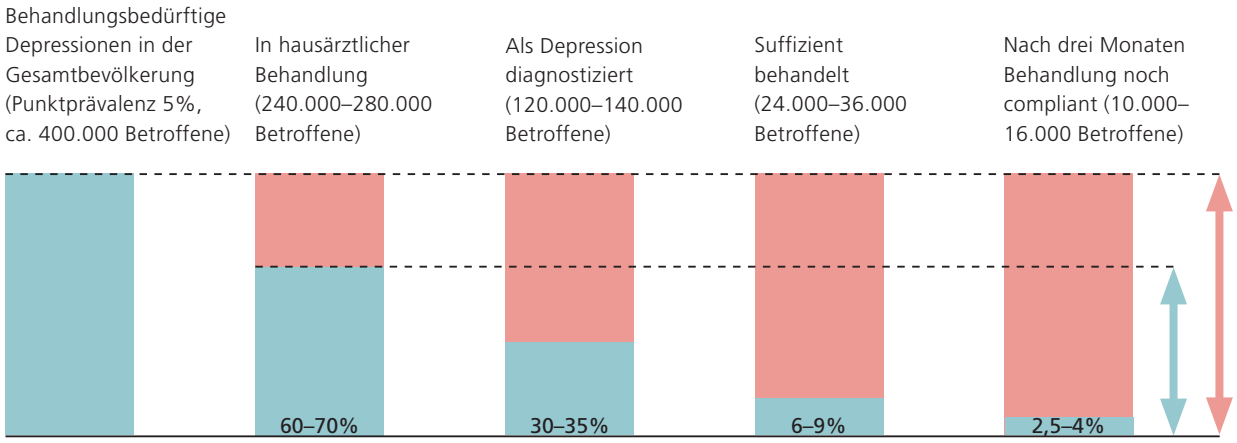
Nur ein geringer Prozentsatz der Patienten in der Allgemeinbevölkerung, die an einer depressiven Erkrankung leiden, wird medikamentös mit einer adäquaten antidepressiven Therapie behandelt. Studien zeigen, dass von diagnostizierten depressiven Patienten nur etwa 20 Prozent eine medikamentöse Behandlung erhalten und von diesen 20 Prozent wiederum nur etwa 17 Prozent eine antidepressive Thera-

Tabelle 1
Die häufigsten Gründe von Erwerbsunfähigkeit weltweit

	Fälle	in Millionen	in %
	Alle Fälle	472,7	
1	Unipolare Major Depression	50,8	10,7
2	Eisenmangelanämie	22,0	4,7
3	Stürze	22,0	4,6
4	Alkoholmissbrauch	15,8	3,3
5	COPD	14,7	3,1
6	Bipolare Störungen	14,1	3,0
7	Kongenitale Anomalien	13,5	2,9
8	Osteoarthritis	13,3	2,8
9	Schizophrenie	12,1	2,6
10	Zwangserkrankungen	10,2	2,2

Quelle: Murray CJL, Lopez AD eds.1996

Abbildung 1
Behandlungsbedürftigkeit versus tatsächliche Behandlung (Zahl der Betroffenen auf Österreich adaptiert)



Quelle: nach: Hegerl et al. 2001

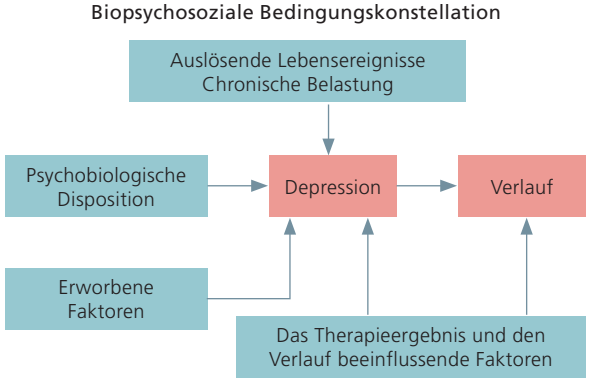
pie, die von den jeweiligen Zulassungsbehörden anerkannt wird bzw. der aktuellen Lehrmeinung entspricht. Für Österreich kann eine ähnlich niedrige Behandlungswirksamkeit des medizinischen Systems angenommen werden, wenn man Zahlen einer deutschen Untersuchung auf Österreich extrapoliert (siehe dazu auch Abbildung 1).

1.4. Biopsychosoziale Genese der Depression

Die Frage nach Ursachen depressiver Erkrankungen wird heute mit dem Konzept der multifaktoriellen Ätiologie beantwortet. Ausschließlich biologische, psychologische oder soziale Erklärungsansätze werden als obsolet angesehen. Das bedeutet nicht, dass man in einzelnen Fällen einen organischen Faktor (z.B. Enzephalitis oder Hypothyreose), einen sogenannten „psychobiologischen Faktor" (Gehirnstoffwechsel, einschließlich dysfunktioneller Schaltkreise bzw. genetischer Komponenten) bzw. einen entwicklungsgeschichtlich situativ-psychologischen Faktor in das Zentrum ursächlicher Betrachtung stellen kann.

In empirischen Untersuchungen wurden im Wesentlichen folgende Faktoren als Ursachen für depressive Erkrankungen identifiziert: genetische Faktoren, Störungen der Neurotransmission und der neurohormonalen Regulation (insbesondere von Monoaminen), neuroendokrinologische Störungen (insbesondere der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse), chronobiologische, psychophysiologische, soziale und psychologische Faktoren, wie z.B. plötzlicher unerwarteter oder chronischer Stress bzw. Traumata. Diese Faktoren zeigen untereinander Wechselwirkungen, so können genetische Faktoren die Auswirkungen von Umweltbedingungen modulieren, was als Gen-Umwelt-Interaktion bezeichnet wird.

Abbildung 2
Ätiologie der Depression



Psychologische Betrachtungsweisen haben häufig einen psychodynamischen oder einen lerntheoretisch orientierten Ansatz als Grundlage für Modellvorstellungen. Aus psychodynamischer Sicht sind frühe Verlusterlebnisse und ein in der frühen Kindheit wurzelnder Autonomie-Dependenz-Konflikt mit Schwierigkeiten, aggressive Gefühle auszudrücken, als Disposition zur depressiven Persönlichkeit bzw. zur Depression anzusehen.

Kognitiv-behaviorale Modellvorstellungen gehen von unterschiedlichen psychologischen Theorien aus. Nach dem derzeitigen Stand der Forschung wird ein multifaktorieller Ansatz der Depressionsentstehung am ehesten gerecht. Die Modellvorstellungen umfassen unter anderem das Depressionsmodell dysfunktionaler Schemata, das Verstärker-Verlust-Modell sowie das Modell der erlernten Hilflosigkeit.

In Abbildung 2 sind die biopsychosozialen Bedingungen für die Entstehung und den Verlauf einer depressiven Erkrankung skizziert. Dabei ist das multifaktorielle Modell erkennbar, das sowohl konstitutionelle Dispositionen, im weiteren Leben erworbene Vulnerabilitätsfaktoren als auch auslösende chronische Belastungen bzw. Lebensereignisse für die akute Episode, aber auch für das Therapieergebnis und den Verlauf beeinflussende Faktoren berücksichtigt. Aus diesem Modell ist ableitbar, dass die antidepressive Wirkung ein Resultat unterschiedlichster therapeutischer Interventionen ist, seien sie biologisch, sozial oder psychologisch. Es ist ein agonistisches bzw. antagonistisches Zusammenwirken im Einzelfall denkbar.

Eine Monopsychotherapie ohne eine begleitende medikamentöse Therapie ist bei Vorliegen entsprechenden Leidensdrucks in der Pragmatik des klinischen Alltags nicht sinnvoll. Häufig ist eine psychopharmakologische Basisbehandlung Voraussetzung für die Psychotherapie. Umgekehrt bedeutet eine Pharmakotherapie ohne eine begleitende psychotherapeutische Maßnahme (siehe Kapitel 12),

Tabelle 2
Krankheiten und die von ihnen verursachten DALYs nach Ländern und Einkommensverhältnissen

	Erkrankung oder Verletzung	DALYs (Mio.)	DALYs (%)
Welt			
1	Infektionen der unteren Atemwege	94,5	6,2
2	Durchfallerkrankungen	72,8	4,8
3	Unipolare depressive Erkrankungen	65,5	4,3
4	Ischämische Herzerkrankung	62,6	4,1
5	HIV/AIDS	58,5	3,8
6	Zerebrovaskuläre Erkrankung	46,6	3,1
7	Frühgeburten, niedriges Geburtsgewicht	44,3	2,9
8	Neugeborenenasphyxie, Geburtstrauma	41,7	2,7
9	Unfälle im Straßenverkehr	41,2	2,7
10	Infektionen bei Neugeborenen u.a.[1]	40,4	2,7
Länder mit hohem Einkommen			
1	Unipolare depressive Erkrankungen	10,0	8,2
2	Ischämische Herzerkrankung	7,7	6,3
3	Zerebrovaskuläre Erkrankung	4,8	3,9
4	Alzheimer u.a. Demenzerkrankungen	4,4	3,6
5	Alkohol-assoziierte Erkrankungen	4,2	3,4
6	Gehörverlust im Erwachsenenalter	4,2	3,4
7	COPD	3,7	3,0
8	Diabetes mellitus	3,6	3,0
9	Luftröhren-, Bronchial-, Lungenkrebs	3,6	3,0
10	Unfälle im Straßenverkehr	3,1	2,6
Länder mit mittlerem Einkommen			
1	Unipolare depressive Erkrankungen	29,0	5,1
2	Ischämische Herzerkrankung	28,9	5,0
3	Zerebrovaskuläre Erkrankung	27,5	4,8
4	Unfälle im Straßenverkehr	21,4	3,7
5	Infektionen der unteren Atemwege	16,3	2,8
6	COPD	16,1	2,8
7	HIV/AIDS	15,0	2,6
8	Alkohol-assoziierte Erkrankungen	14,9	2,6
9	Fehlsichtigkeit	13,7	2,4
10	Durchfallerkrankungen	13,1	2,3
Länder mit niedrigem Einkommen			
1	Infektionen der unteren Atemwege	76,9	9,3
2	Durchfallerkrankungen	59,2	7,2
3	HIV/AIDS	42,9	5,2
4	Malaria	32,8	4,0
5	Frühgeburten, niedriges Geburtsgewicht	32,1	3,9
6	Infektionen bei Neugeborenen u.a.[1]	31,4	3,8
7	Neugeborenenasphyxie, Geburtstrauma	29,8	3,6
8	Unipolare depressive Erkrankungen	26,5	3,2
9	Ischämische Herzerkrankung	26,0	3,1
10	Tuberkulose	22,4	2,7

[1] Diese Kategorie beinhaltet auch andere nicht infektiöse perinatale Erkrankungen, abgesehen von Frühgeburten, niedrigem Geburtsgewicht, Geburtstrauma und Asphyxie. Diese nicht infektiösen Erkrankungen sind für etwa 20% der in dieser Kategorie dargestellten DALYs verantwortlich.

dass eine zusätzliche nachgewiesenermaßen effektive Therapieoption nicht genützt wird. Pharmakologisch-psychotherapeutische Kombinationsbehandlungen sind daher das Mittel der Wahl. Den jeweiligen Schwerpunkt, abhängig vom Verlauf der Erkrankung, zu finden, ist eine therapeutische Herausforderung.

Tabelle 3 stellt eine Übersicht zu Substanzen und somatischen Erkrankungen dar, die ebenfalls zu einer Depression führen können.

1.5. Geschlechtsspezifische Aspekte in der Prävalenz der Depression

Die Jahresprävalenz für eine Major Depression liegt laut der Weltgesundheitsorganisation zwischen drei und sechs Prozent. Spätestens seit der Publikation einer Studie von Kessler et al. 1993 galt als gesichert, dass Frauen etwa doppelt so häufig an einer Depression erkranken als Männer. So lag das Morbiditätsrisiko für eine Major Depression in dieser Arbeit für Frauen zwischen zehn und 25 Prozent, für Männer dagegen „nur" zwischen fünf und zwölf Prozent. Dabei ergaben sich die höchsten Prävalenzraten bei Männern

Tabelle 3
Psychotrope Substanzen und Erkrankungen, die zu depressiven Symptomen führen können

Psychotrope Substanzen	Endokrine Erkrankungen
Alkohol	Hyperthyreoidismus
Sedativa	Hypothyreoidismus
Phencyclidin	Morbus Cushing
Cannabis	Morbus Addison
Amphetamine	Hyperparathyreoidismus
Kokain	Hypoparathyreoidismus
Opiate	Hypoglykämie
	Phäochromozytom
	Karzinoid
	Diabetes mellitus
Somatische Erkrankungen u.a.	**Infektionskrankheiten**
kardiovaskuläre Erkrankungen	AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome)
Kardiomyopathie	Mononucleose
Myokardinfarkt	Hepatitis
rheumatische Erkrankungen und Erkrankungen des Stütz- und Bewegungsapparates	Encephalitis
Schlaganfall	Lyme-Borreliose
	Syphilis
	Influenza
	Pneumonie
Neurologische Erkrankungen	**Ernährungsdefizite**
Morbus Parkinson	Folatmangel
Multiple Sklerose	Vitamin-B-12-Mangel
Morbus Alzheimer und andere demenzielle Erkrankungen	Eisenmangel
Narkolepsie	B1-, B2-, B6-Mangel
Morbus Wilson	
Tumore des Gehirns	

zwischen 18 und 44 Jahren und bei Frauen zwischen 35 und 45 Jahren. Auch im German Health Interview and Examination Survey (GHS) aus 2004 (Jacobi et al.) wurde für Frauen eine Lebenszeitprävalenz für Major Depression von 23,3 Prozent errechnet, für Männer dagegen lag sie bei 11,1 Prozent. Als Erklärungsmodell wird dafür ein multifaktorieller Ansatz herangezogen. Neben biologischen Faktoren, wie einer Dysfunktion des serotonergen und dopaminergen Neurotransmittersystems, endokrinologischen und zyklischen Veränderungen sowie genetischen Faktoren tragen auch psychosoziale Faktoren zu den unterschiedlichen Prävalenzraten zwischen Frauen und Männern bei.

Neuere Forschungen haben jedoch ergeben, dass sich die männliche Depression durch ein anderes Depressionssysndrom auszeichnet, das lange Zeit nicht ausreichend charakterisiert wurde. Bei Männern bestehen einerseits eine deutliche Unterdiagnostizierung sowie ein mangelndes Hilfesuchverhalten. Die von Rutz und Kollegen durchgeführte sogenannte Gotland-Studie hat die Charakteristika der Depression beim Mann zusammengefasst, wobei die erhöhte Suizidalität, die geringe Stresstoleranz sowie der Substanzmissbrauch besonders hervorhebenswert sind (siehe Tabelle 4). Darüber hinaus weisen Männer auch häufiger sogenannte „Ärger-Attacken" auf als Frauen (Winkler et al. 2005).

2. Diagnostik

2.1. Biopsychosoziale Anamnese

Wie bei jeder Erkrankung, so ist auch bei der Depression eine umfassende biopsychosoziale Anamnese eine Conditio sine qua non für die Diagnosestellung nötig. Neben der spezifischen Symptomebene (psychopathologischer Befund) umfasst diese alle weiteren (auch somatischen) Erkrankungen und alle psychiatrisch-psychotherapeutischen und somatischen Vorbehandlungen inklusive aktueller Medikation. Des Weiteren müssen folgende Faktoren erhoben werden: Suchtmittelkonsum, die aktuelle soziale und berufliche Lebenssituation (Auslösesituation, aktuelle Belastungsfaktoren) und die wichtigsten Aspekte der Lebensgeschichte (Hinweise auf Traumatisierungen, Verlusterfahrungen, Vernachlässigung etc.). Vor dem Hintergrund dieser Informationen kann eine Hypothese über das individuelle Behandlungsgefüge der Depressionsentstehung gebildet und können Empfehlungen für eine psychotherapeutische Behandlung formuliert werden.

2.2. Diagnostisches Vorgehen in der Praxis

Manchmal stehen bei depressiven Menschen nicht so sehr die gedrückte Stimmungslage im Vordergrund, sondern andere Symptome, die vor allem dem somatischen Bereich zugeordnet und als Hauptursache der psychopathologischen Veränderung angesehen werden. Nicht selten ist auch der gestörte Schlaf das Kardinalsymptom. Dieser Umstand macht die Diagnostik einer depressiven Episode mitunter schwierig. Interessanterweise wird häufiger eine Depression bei jenen Patienten mit psychosozialen als bei jenen mit körperlichen Problemen diagnostiziert (siehe Tabelle 5). Die Kodierung verschiedener depressiver Erscheinungsbilder gemäß ICD-10 ist in Tabelle 6 angeführt.

Um die Diagnose einer Depression zu stellen, müssen nach der zehnten Revision der ICD-Diagnostik (ICD-10) zumindest zwei der Grundsymptome über zumindest zwei Wochen vorhanden sein. Je nach Anzahl und Intensität dieser und der übrigen Symptome spricht man dann von einer leichten, mittelschweren oder schweren depressiven Episode. Darüber hinaus kann es auch zum Auftreten psychotischer Symptome kommen (ICD-10 33.3). In Abbildung 3 ist das praktische diagnostische Vorgehen mit nachfolgenden Hand-

Tabelle 4
Diagnostische Charakteristika für Depression beim Mann

Depression beim Mann
- Geringe Stresstoleranz
- Erhöhte Risikobereitschaft
- Ausagieren, d.h. Aktionen setzen
- Geringe Impulskontrolle
- Antisoziales Verhalten
- Irritabilität, Unruhe, Unzufriedenheit
- Depressive Denkinhalte
- Substanzmissbrauch
- Genetik: Depression, Suizid, Alkoholismus
- Aggressivität (Ärgerattacken)

Tabelle 5
Kernsymptome der depressiven Erkrankung nach ICD-10

Hauptsymptome	andere häufige Symptome
1. gedrückte Stimmung	1. Konzentration ↓
2. Interesse-/Freudlosigkeit	2. Selbstwertgefühl ↓
3. Antriebsstörung/Müdigkeit	3. Schuldgefühle
	4. Hemmung/Unruhe
	5. Selbstbeschädigung
	6. Suizid
	7. Schlafstörung
	8. Appetitminderung
zwei oder drei Hauptsymptome müssen vorhanden sein	zwei bis vier andere Symptome müssen vorhanden sein

Dauer mindestens zwei Wochen

Tabelle 6
Die Kodierung verschiedener depressiver Erscheinungsbilder gemäß ICD-10

F00: Organische Störungen
F31: bipolare affektive Störungen
F32: Depressive Episode
F32.0: leichte depressive Episode
F32.1: mittelgradige depressive Episode
F32.2: schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome
F32.3: schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen
F33: rezidivierende depressive Störung
F33.0: gegenwärtig leichte Episode
F33.1: gegenwärtig mittelgradige Episode
F33.2: gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome
F33.3: gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen
F33.4: gegenwärtig remittiert
F34: anhaltende affektive Störungen
F34.0: Zyklothymie
F34.1: Dysthymie
F43: Reaktionen auf schwere Belastungen und Anpassungsstörungen
F43.2: depressive Anpassungsstörung

lungsschritten bei Verdacht einer Depression skizziert. Als weitere Möglichkeit zur Abklärung des Vorliegens einer Depression kann der WHO-Fragebogen Verwendung finden (siehe Tabelle 7). Derartige Fragebögen können aber nur erste Hinweise auf das Vorhandensein einer Depression geben. Eine genaue Abklärung mit Erhebung der aktuellen Psychopathologie und der Anamnese sind die Voraussetzung für eine exakte Diagnose und die darauf folgende Behandlung.

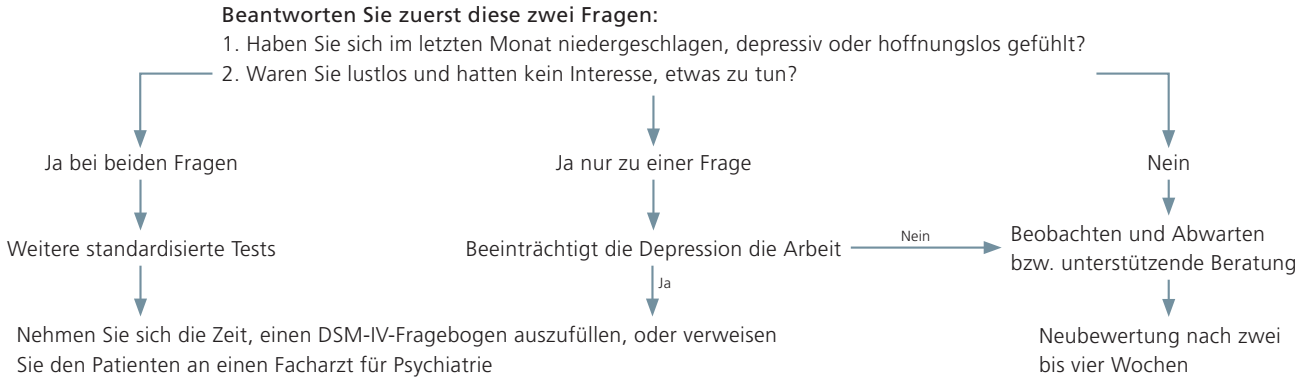
2.3. Biologische Korrelate bei Depression

Unter einem biologischen Aspekt werden Depressionen als systemische Erkrankungen von verschiedenen im zentralen Nervensystem bestehenden Regelkreisen angesehen, die auch weitere Organsysteme wie z.B. die neuroendokrinen bzw. kardiovaskulären mit einbeziehen. Depressionen sind daher als Erkrankungen des Gehirns mit systemischer Auswirkung einschließlich des psychosozialen Umfelds anzusehen. Während früher vorwiegend biochemische und neuroendokrinologische Forschungsansätze favorisiert wurden, hat sich die Forschung in den vergangenen Jahren mehr auf bildgebende Verfahren und molekularbiologische Untersuchungen konzentriert. Bevor die einzelnen Befunde referiert werden, sei festgehalten, dass derzeit keine sogenannten **„biologischen Marker"** bestehen, die abgerufen werden können, um die Diagnose einer Depression im klinischen Alltag zu verifizieren. Der psychopathologische und anamnestische Phänotyp ist nach wie vor aussagekräftiger als verschiedene biologische Korrelate, die in den vorhandenen wissenschaftlichen Untersuchungen jedoch eindeutige statistische Zusammenhänge erkennen lassen. Für die Grundlagenforschung und für die weitere Erforschung depressiver Erkrankungen stellen diese Ergebnisse jedoch wesentliche Ausgangspunkte zum Verständnis dar, die dann in der Erklärung der Erkrankung und im Verständnis im Sinne eines wissenschaftlichen Leitkonstrukts in die tägliche Praxis mit einbezogen werden sollten.

Bei den erhobenen **biochemischen Variablen** konnte man z.B. nachweisen, dass die 5-Hydroxy-Indolessigsäure (5-HIES) im Liquor

Abbildung 3

Fragenkatalog zur Diagnostik von Depressionen



Quelle: nach: Hoffmann MA, Weiner JS, JCO 2007

Tabelle 7

WHO-Fragebogen zum Wohlbefinden

Die folgenden Aussagen betreffen Ihr Wohlbefinden in den letzten zwei Wochen. Bitte markieren Sie bei jeder Aussage die Rubrik, die Ihrer Meinung nach am besten beschreibt, wie Sie sich in den letzten zwei Wochen gefühlt haben:

In den letzten zwei Wochen ...	Die ganze Zeit	Meistens	Etwas mehr als die Hälfte der Zeit	Etwas weniger als die Hälfte der Zeit	Ab und zu	Zu keinem Zeitpunkt
... war ich froh und guter Laune	5	4	3	2	1	0
... habe ich mich ruhig und entspannt gefühlt	5	4	3	2	1	0
... habe ich mich energisch und aktiv gefühlt	5	4	3	2	1	0
... habe ich mich beim Aufwachen frisch und ausgeruht gefühlt	5	4	3	2	1	0
... war mein Alltag voller Dinge, die mich interessieren	5	4	3	2	1	0

Punktberechnung:

Der Rohwert kommt durch einfaches Addieren der Antworten zustande. Der Rohwert erstreckt sich von 0 bis 25, wobei 0 das geringste Wohlbefinden/die niedrigste Lebensqualität und 25 das größtes Wohlbefinden/die höchste Lebensqualität bezeichnen. Den Prozentwert von 0–100 erhält man durch Multiplikation mit 4. Der Prozentwert 0 bezeichnet das schlechteste Befinden, 100 das beste.

Quelle: Psychiatric Research Unit, WHO Collaborating Centre in Mental Health

Cerebrospinalis depressiver, vor allem suizidal impulsiver Patienten als Ausdruck einer reduzierten serotonergen Aktivität im Zentralnervensystem auftritt. Auch der Metabolit von Noradrenalin, das MHPG, wurde bei depressiven Patienten in einer reduzierten Konzentration gefunden.

Die Untersuchungen der **neuroendokrinologischen Parameter** haben sich meist auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse (HPA-Achse) konzentriert. Es ist durchgängig in den vergangenen 30 Jahren dargestellt worden, dass eine Überfunktion der HPA-Achse mit resultierendem Hyperkortisolismus im Tagesverlauf bei akut erkrankten depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen und auch im Vergleich zu Patienten in Remission besteht. Schizophrene Patienten zeigen im Vergleich dazu keine Störung der HPA-Achse. Die Hypothalamus/Hypophysen-Schilddrüsen-Achse ist bei depressiven Patienten ebenso im Sinne einer Unterfunktion verändert. Aus den biochemischen und neuroendokrinologischen Parametern kann man jedoch nicht entnehmen, dass eine einmalige Messung von z.B. Hormonen bzw. Neurotransmittern im Blut eine Aussagekraft hinsichtlich der Diagnostik der Depression und der nachzufolgenden Behandlung hat. Dies wird jedoch immer wieder von verschiedenen Laboratorien suggeriert, wenn z.B. Serotoninkonzentrationen oder Lithiumkonzentrationen (ohne die gegebene Lithiummedikation) gemessen werden und daraus Diagnose- und Therapieempfehlungen abgeleitet werden.

An **bildgebenden Verfahren** stehen heute die strukturelle Magnetresonanztomographie (MRT), die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT), die Positronenemissionstomographie (PET) sowie die Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (Single Photon Emission Computed Tomography = SPECT) zur Verfügung. Den fMRT-Ergebnissen kann man z.B. entnehmen, dass es bei der Depression Gehirnbezirke mit einer Hypoaktivität, wie z.B. im anterioren cingulären Cortex, aber auch eine Hyperaktivität, z.B. im Mandelkern, gibt. Wenn man nun weiß, dass durch spezifische Antidepressiva diese Hyperaktivität im Mandelkern verringert werden kann, kann dies für die Erklärung des Therapiemechanismus auch als kausale, direkt in die Pathophysiologie eingreifende Maßnahme verdeutlicht und den Patienten bzw. deren Angehörigen, abhängig vom Krankheitsstadium entsprechend erklärt werden. Durch standardisierte, kontrollierte PET-Untersuchungen konnte z.B. weithin dargestellt werden, dass die Konzentration des Serotonintransporters in den Raphe-Kernen mit dem Ansprechen auf eine antidepressive serotonerge Medikation korreliert. In Zukunft werden Netzwerkanalysen der komplexen neuronalen Abläufe weiter zum Verständnis beitragen. Für die Depression haben neben dem Serotonintransporter auch weitere serotonerge Rezeptorstrukturen eine wichtige Bedeutung, z.B. der inhibitorische Serotonin-1A- und der exzitatorische Serotonin-2A-Rezeptor.

Die Rolle der **Genetik bei Depressionen** wird seit Jahren intensiv untersucht. Kausal scheint eine Beteiligung mehrerer Gene und deren Interaktion mit nicht genetischen Umweltfaktoren vorzuliegen, d.h., es besteht bei Depressionen eine multifaktorielle Genese. Die verschiedenen pharmakogenetischen Untersuchungen haben aufgezeigt, dass Polymorphismen wie z.B. der Serotonintransporter-Polymorphismus für das Auftreten einer Depression bedeutsam sind. Weitere sogenannte Kandidatengene werden zurzeit ebenso ausführlich untersucht, wobei jedoch festzuhalten ist, dass in den vorliegenden wissenschaftlichen Untersuchungen lediglich drei bis fünf Prozent der Varianz durch die vorliegenden Befunde erklärt werden können, sodass der Einsatz in der täglichen Routine dadurch limitiert ist.

Die zurzeit durchgeführten Untersuchungen zur Bildgebung und Molekularbiologie lassen erhoffen, dass in den nächsten Jahren weitere Einsichten in die Pathophysiologie psychiatrischer Erkrankungen gewonnen werden mit dem Ziel, eine patientengerechte Charakterisierung und Individualisierung für das Ansprechen auf eine spezifische Therapie zur Verfügung zu haben.

2.4. Sozialanamnese

Bei jedem Patienten in der Psychiatrie und Psychotherapeutischen Medizin ist es unabdingbar, sich vor Beginn der Behandlung ein Bild von dessen sozialer Situation zu machen. Dies dient zum einen dazu, die therapeutische Beziehung zu festigen, und zum anderen dazu, Informationen über potenzielle psychosoziale Belastungen zu gewinnen, die auslösend oder verlaufsbestimmend für die Depression sein können, was für Prognose und Indikationsstellung von Relevanz ist. Folgende Lebensbereiche sollten exploriert werden:

1. Familiäre Situation: Gibt es Partnerschaft/Familie? Wer sind die Familienmitglieder? Wie ist die Qualität der Beziehungen? Liegen familiäre oder partnerschaftliche Belastungen vor?
2. Berufliche Situation: Ist der Patient berufstätig? Wenn ja, was tut er? Ist die Tätigkeit zufriedenstellend? Gibt es berufliche Belastungen?
3. Soziales Umfeld: Gibt es freundschaftliche Beziehungen oder Engagement in Gruppen/Vereinen etc.? Welche Hobbys und Freizeitbeschäftigungen gibt es? Ist der Patient sozial isoliert? Gibt es Belastungen, die aus dem sozialen Umfeld herrühren?

Des Weiteren ist es sinnvoll, sich einen groben Überblick über die Biografie des Patienten zu verschaffen: Wie waren die Beziehungen in der Herkunftsfamilie? Gab es Traumatisierungen (Missbrauch, Misshandlung, Vernachlässigung)? Wie war die schulische/berufliche Entwicklung? Wie war die partnerschaftliche/familiäre Entwicklung? Aus der Zusammenschau der biografischen und aktuellen sozialen Informationen lassen sich Hypothesen über die Persönlichkeit des Patienten und die Krankheitsentstehung ableiten. Diese dienen neben der Indikationsstellung auch dazu, den Patien-

Editorial Board

O. Univ.-Prof. Dr. Stephan Doering
Univ.-Klinik für Psychoanalyse und Psychotherapie, Wien

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

Prim. Dr. Helmut Jelem
Landesklinikum Thermenregion Neunkirchen

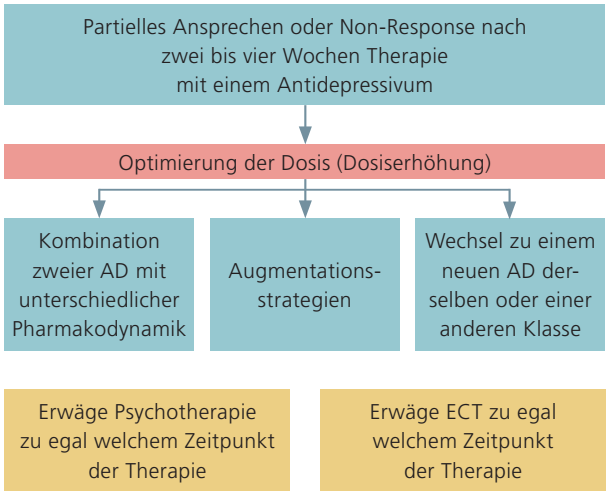
O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer
Univ.-Klinik für Psychiatrie, Graz

Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Claudia Klier
Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Wien

Chefarzt Prim. Dr. Georg Psota
Psychosoziale Dienste, PSD, Wien

Fotos: Archiv (4), privat (4)

Abbildung 4
Therapiealgorithmus bei Depression: WFSBP-Guidelines



Quelle: nach: Bauer et al 2007, World Fed. of Societies of Biolog. Psych. (WFSBP)

ten gegebenenfalls zu einer Psychotherapie zu motivieren, indem die psychodynamischen bzw. lerngeschichtlichen Zusammenhänge erläutert werden.

3. Medikamentöse Behandlung

3.1. Antidepressiver Therapiealgorithmus

Nach sorgfältiger Diagnose, insbesondere dem Ausschluss anderer Pathologien, welche einen unterschiedlichen therapeutischen Zugang erforderlich machen würden (Dysthymia, bipolare Depression, Angststörung, somatoforme Störung, schizodepressive Episode, depressives Syndrom bei Schizophrenie, depressives Syndrom bei organischer Erkrankung oder Suchterkrankung), dient das verständnisvolle, stützende ärztliche Gespräch zur Erstellung eines Gesamtbehandlungsplanes.

Der Schwerpunkt der Therapiemaßnahmen orientiert sich zum einen am syndromalen klinischen Zustandsbild, zum anderen am Subtyp der Depression (im Sinne der DSM specifier). Nach korrekter Diagnosestellung kann nach dem in Abbildung 4 dargestellten Diagramm vorgegangen werden. Abweichungen von dieser Vorgangsweise sollten nur mit ausreichender klinischer Argumentation geschehen.

Früher dachte man, dass, wenn mit zwei Antidepressiva mit unterschiedlichen Wirkmechanismen (gegeben über mindestens vier bis sechs Wochen in ausreichender Dosierung) kein Therapieerfolg zu erzielen ist, von einer Therapieresistenz gesprochen werden kann. Neuere Studien haben diese auf dem Reißbrett erstellten Empfehlungen nicht bestätigen können, sodass nun die Therapieresistenz als unabhängig vom Wirkmechanismus angesehen wird (siehe Kapitel 10. „Therapieresistente Depression").

Nach der **Akutbehandlung** einer ersten depressiven Episode sollte die weitere medikamentöse Behandlungsdauer im Sinne einer **Erhaltungstherapie** etwa vier bis sechs Monate ab dem Zeitpunkt der Remission betragen. Danach kann man die Medikation langsam ausschleichen, wenn keine Indikation für eine **prophylaktische Therapie** besteht (siehe Abbildung 5). Der Zeitpunkt der optimalen Länge eines Rückfallschutzes wurde z.B. bereits von Reimherr et al. 1998 systematisch untersucht. Die Autoren fanden, dass bei Patienten, die in zwölf bis 14 Wochen unter Fluoxetin remittiert waren, eine weitere 38-wöchige Behandlung mit Fluoxetin einer 14-wöchigen Therapie signifikant überlegen war.

3.2. Stationäres Setting

Bei Vorliegen einer mittelschweren oder schweren Depression (insbesondere mit folgenden Risikofaktoren: Suizidgefahr, psychotische Symptomatik, Therapieresistenz, signifikante soziale oder berufliche Funktionsstörungen) ist eine stationäre Behandlung indiziert. Dies gilt ebenso bei nachfolgenden Komorbiditäten: Suchterkrankungen, andere psychiatrische Erkrankungen und relevante somatische Erkrankungen. Auch die Art der Behandlung kann eine Indikation zur stationären Aufnahme darstellen (z.B. bei Elektrokrampftherapie).

3.3. Einflussgrößen auf die Therapie

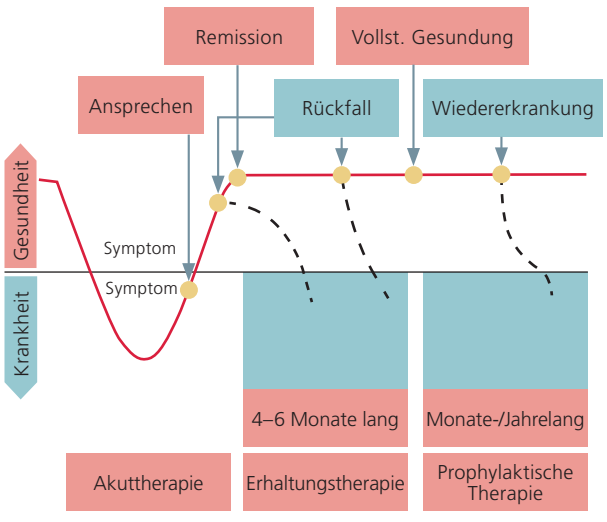
- Arzt-Patient-Beziehung
- Kompetenz des Arztes
- Kenntnis der Erkrankung durch den Patienten, Therapieakzeptanz
- Verständnis für die Erkrankung durch die Angehörigen, soziale Unterstützung

3.4. Auswahlkriterien für ein Psychopharmakon

3.4.1 Schweregrade. Antidepressiva, die sich als klinisch effektiv erwiesen haben (und von der österreichischen Zulassungsbehörde für die Indikation „Depression" zugelassen sind), sind in Tabelle 8 aufgelistet.

Die Auswahl der Substanzen richtet sich weitgehend nach dem jeweiligen Nebenwirkungsprofil, der individuellen Verträglichkeit,

Abbildung 5
Verlaufsstadien der Depression



Priv.-Doz. Dr. Michael Rainer
Donauspital im SMZ Ost, Landsteiner Institut, Wien

Dir. Univ.-Prof. DDr. Gabriele-Maria Sachs
Landesnervenklinik Wagner-Jauregg, Linz

Vorerfahrungen der Patienten, der eigenen Erfahrung und der aktuellen wissenschaftlichen Datenlage. Die klinische Wirksamkeit der verschiedenen Substanzen ist sowohl zwischen den verschiedenen Substanzgruppen als auch innerhalb der Gruppen statistisch vergleichbar, sodass sich die Auswahl der Substanz weitgehend nach dem jeweiligen Nebenwirkungsprofil, der individuellen Verträglichkeit, Vorerfahrungen der Patienten, der eigenen Erfahrung und der aktuellen wissenschaftlichen Datenlage richtet. Einzig die Johanniskrautpräparate eignen sich nur zur Behandlung leichter bis mittelschwerer Depressionen. Prinzipiell sollten bei suizidalen Patienten wegen der bestehenden Toxizität möglichst keine tri- oder tetrazyklischen Antidepressiva gegeben werden. Eine pharmakotherapeutische Augmentation mit einem atypischen Antipsychotikum, einem modernen Hypnotikum oder einem Stimmungsstabilisierer kann sich bei Therapieresistenz (siehe auch Kapitel 10) oft als zielführend erweisen. Psychotherapie und andere nicht pharmakologische Methoden, wie etwa Lichttherapie und Schlafentzug, können den Behandlungserfolg weiterhin verbessern.

Die Auswahl des Antidepressivums erfolgt nach:

- syndromalen Kriterien, dem Nebenwirkungsprofil und möglichen Wechselwirkungen,

Tabelle 8

Klinisch effektive Antidepressiva bei der Behandlung der Depression

Antidepressiva		Dosis mg/Tag		
Freiname	**Handelsname**	**Start**	**Bereich**	**Standardtagesdosis**
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmeinhibitoren (SSRI)				
Citalopram	Seropram® div. Generika	20	20–40	20
Fluoxetin	Fluctine® div. Generika	20	20–80	20
Fluvoxamin	Floxyfral®	50	100–300	100
Paroxetin	Seroxat® div. Generika	20	20–50	20
Sertralin	Gladem® Tresleen® div. Generika	50	50–200	50
Allosterischer Serotonin-Wiederaufnahmeinhibitor (ASRI)				
Escitalopram	Cipralex®	10	10–20	10
Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmeinhibitoren (SNRI)				
Milnacipran	Ixel®	50	100	100
Venlafaxin	Efectin®, div. Generika	50	75–375	100
Duloxetin	Cymbalta®	60	60–120	60
Glutamat-Modulator (GM)				
Tianeptin	Stablon®	37,5	37,5	37,5
Noradrenalin- und Serotonin-spezifisches Antidepressivum (NaSSA)				
Mirtazapin	Remeron® div. Generika	30	15–45	30
Noradrenalin-Wiederaufnahmeinhibitor (NARI)				
Reboxetin	Edronax®	4	4–10	8
Reversibler Monoaminooxidase-A-Hemmer (RIMA)				
Moclobemid	Aurorix®	300	300–600	300
Phytopharmaka				
Johanniskraut	z.B. Jarsin®	900	900	900
Serotonin-5-HT_2-Antagonist und Wiederaufnahmeinhibitor (SARI)				
Trazodon	Trittico®	50	75–600	200
Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmeinhibitor (NDRI)				
Bupropion	Wellbutrin®	150	150–300	150
Andere Antidepressiva				
Agomelatin	Valdoxan®	25	25–50	25
Mianserin	Tolvon®	30	30–90	60
Trizyklika	z.B. Amitriptylin, Clomipramin	25	75–250	150

- der individuellen Verträglichkeit (Alter, Komorbidität, Verkehrstauglichkeit, vorhandene organische Erkrankungen),
- den Vorerfahrungen und Erwartungen des Patienten,
- „Evidence based"-Daten,
- Vorerfahrungen des Arztes,
- Applikationsform (Saft, i.v. etc.).

Die Monotherapie mit einer antidepressiven Substanz ist zu Beginn einer Behandlung grundsätzlich einer Kombinationsbehandlung vorzuziehen. Wenn mit einer Monotherapie kein Erfolg erzielt werden kann, erscheint die Kombination zweier AD mit unterschiedlichem Wirkmechanismus aufgrund der vorliegenden Daten günstiger als der Wechsel auf ein anderes AD. Hochselektive 5-HT_{2a} Rezeptorantagonisten wie z.B. Trazodon oder Mirtazapin tragen zu einer Verbesserung der antidepressiven Eigenschaften bei einer gleichzeitigen Gabe mit SSRI bei (Maes et al. 1996). Bei Bestehen von psychotischen Symptomen ist die Kombination eines Antidepressivums mit einem atypischen Antipsychotikum zu empfehlen. Patienten mit einer schweren Depression, psychotischen Symptomen oder Suizidalität sollten fachärztlich-psychiatrisch behandelt werden.

Was bringt die Zukunft? Die Beeinflussung glutamaterger Strukturen wird zurzeit intensiv untersucht, ein Wirkmechanismus, der uns von der bereits erhältlichen Substanz Tianeptin bekannt ist. Die Blockade von NMDA-Rezeptoren, wie durch Ketamin, ist in präklinischen, aber auch in klinischen Studien durch eine robuste und schnell wirksame antidepressive Wirksamkeit gekennzeichnet. Es fehlen aber immer noch große kontrollierte Studien, die die Frage der Langzeitanwendung sowie die der Nebenwirkungen zuverlässig beantworten können. Aber auch modulatorische Interventionen an metabotropen Glutamatzeptoren befinden sich derzeit in Phase-II-Erprobung. Am vielversprechendsten scheinen die negativen allosterischen Modulatoren der glutamatergen Rezeptorengruppe I (mGlu1 und mGlu5) sowie die positiven allosterischen Modulatoren der Gruppe II (mGlu2 und mGlu3) sowie der Gruppe III (mGlu4/7/8) zu sein. Phase-II-Studien zielen derzeit auch auf eine Add-on-Gabe zu bestender antidepressiver Medikation hin, um so bei wenig Nebenwirkung die antidepressive Wirksamkeit zu beschleunigen. Bitopertin, ein Glycin-Wiederaufnahmeinhibitor, der in der Therapie der Schizophrenie bereits erprobt wurde, wird in den nächsten Jahren sowohl in der akuten Depression als auch in der Phasenprophylaxe bipolarer Störungen in einer sehr frühen Phase zum Einsatz kommen. Aber auch die sogenannte AMPA-kine sowie nicht glutamaterge Strategien, wie die Modulation des Endocannabinodsystems, zählen zu den neue pharmakologischen Strategien bei affektiven Erkrankungen.

3.4.2. Phasenprophylaxe. Bei unipolaren Depressionen soll nach dem Abklingen der depressiven Symptomatik im Sinne eines Rückfallschutzes etwa neun bis zwölf Monate mit dem Antidepressivum weiterbehandelt werden, das zum Abklingen der Symptomatik geführt hat **(Erhaltungstherapie)**. Die Dosis soll jener der Akutbehandlung entsprechen, eine Dosisreduktion erhöht das Risiko eines Rückfalles. Eine **prophylaktische Langzeittherapie** über Jahre (oder lebensbegleitend) zur Verhinderung neuer depressiver Episoden kann bei Patienten mit komplexen Verläufen angezeigt sein. Es eignen sich alle neueren Antidepressiva zur Langzeitbehandlung. Von anticholinerg wirkenden Substanzen ist eher abzuraten, da gerade in der Langzeitbehandlung die individuelle Verträglichkeit, einfache Dosierung und die Arzneimittelsicherheit (Toxizität, Interaktionen u.a.) eine wesentliche Rolle spielen: In dieser Hinsicht entsprechen die meisten der älteren Substanzen nicht mehr den modernen Anforderungen. Auch bei neueren Substanzen (TZA) sollten die Interaktionen (Cytochrom-System, siehe Tabelle 9 auf Seite 15) als auch andere unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Agranulozytose, Gewichtszunahme, Hyponatriämie, Transaminasenerhöhung, sexuelle Dysfunktion, Leberfunktionsstörungen) beachtet werden, um die langfristige Compliance zu gewährleisten.

Nicht geeignet ist die alleinige Gabe von Antidepressiva in der Langzeitbehandlung bipolarer Erkrankungen. Hier sollten Stimmungsstabilisierer **(„Mood Stabilizer")** wie Lithium, Lamotrigin bzw. Valproinsäure oder Carbamazepin zum Einsatz kommen. Auch moderne atypische Antipsychotika kommen für eine Rückfallprävention bei bipolaren Patienten zur Anwendung. Mit Quetiapin bzw. Quetiapin XR ist auch ein atypisches Antipsychotikum für die Indikation der Langzeitbehandlung zur Prävention von depressiven Episoden innerhalb der bipolaren Erkrankung zugelassen.

3.4.3. Wirkprofil. Grundsätzlich sind Antidepressiva, unabhängig von ihrem klinischen Wirkprofil, für alle Formen der „Major Depression" zugelassen. In der klinischen Praxis hat sich die Wahl eines Antidepressivums gemäß der syndromalen Anforderungen der Therapie bewährt: Eine atypische Depression mit relevanter Hyperphagie und Hypersomnie etwa sollte wohl nicht primär mit einer antihistaminergen (also zusätzlich schlafinduzierenden, appetitsteigernden und damit meist gewichtssteigernden) Substanz behandelt werden. Agitiertheit, psychomotorische Hemmung oder psychotische Elemente führen des Weiteren oft zu einer differenziellen Zusatzmedikation, z.B. Clonazepam bzw. atypische Antipsychotika.

So kann die Kombination mit einem atypischen Antipsychotikum bei einer agitierten Depression bzw. bei einer Behandlungsresistenz ebenso sinnvoll erscheinen wie die Kombination mit einem modernen Hypnotikum (z.B. Zolpidem) bei ausgeprägten Schlafstörungen. Hinsichtlich der sedierenden Wirkung und demnach auch der Wirkung auf den Schlaf sollte zwischen sedierenden und nicht sedierenden Antidepressiva unterschieden werden, was auch durch quantitative EEG-Analysen und polysomnographische Studien, z.B. für Trazodon, das die Schlafarchitektur normalisiert, belegt ist.

3.4.4. Nebenwirkungsprofil. Die wesentlichsten Nebenwirkungsprofile der modernen Antidepressiva können der Überblickstabelle im Mittelaufschlag entnommen werden. Ältere Medikamente wie z.B. Trizyklika weisen wesentlich mehr und schwerwiegendere Nebenwirkungen auf als die neueren Antidepressiva. Nachdem die Indikationsstellung für den Einsatz eines bestimmten Präparats nach wie vor nebenwirkungsgeleitet sein muss, ergibt sich die sehr geringe Bedeutung der „alten" Substanzen in der klinischen Praxis.

3.4.5. Rezeptorprofil. Die wesentlichen Rezeptorprofile können ebenfalls der Übersichtstabelle im Mittelaufschlag entnommen werden und sind insofern von klinischer Relevanz, da sie auf ein spezifisches Wirkprofil, aber auch auf mögliche Nebenwirkungen hinweisen.

Den folgenden Neurotransmittersystemen werden differenzierte **Wirkungen** zugeordnet:
- Serotonin (5-HT): Regulation von Appetit und Schlaf, Vorteile bei komorbiden Angst- und Zwangssymptomen, Impulskontrolle
- Noradrenalin (NA): Aktivität
- Dopamin (DA): Therapie der anergischen Depression, Kognition
- Histamin (H): Appetit
- Melatonin (M): Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus

Antidepressiva*

Substanzgruppen	ASRI	SSRI				SNRI		
Wirkstoffe	Escitalopram	Citalopram	Fluoxetin	Paroxetin	Sertralin	Duloxetin	Milnacipran	Venlafaxin retard
Pharmakodynamik								
Serotonin (5-HT)	+++[1]	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Noradrenalin (NA)	0	0	0	0	0	+++	+++	+++
Monoaminooxidase (MAO)	0	0	0	0	0	0	0	0
Anticholinerg (mACH)	0	0	0	+	0	0	0	0
Antihistaminerg (H_1)	0	0	0	0	0	0	0	0
Serotonin-2-Rezeptorblocker ($5\text{-}HT_2$)	0	0	0	0	0	0	0	+
Dopamin (DA)	0	0	0	0	+	0	0	+
α_1-Blocker (α_1)	0	0	0	0	0	0	0	0
α_2-Blocker (α_2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Glutamat	–	–	–	–	–	–	–	–
Melatonin (MT_1, MT_2)	–	–	–	–	–	–	–	–
Pharmakokinetik								
Metabolit	Desmethyl-Escitalopram	Didemethyl-Citalopram	Norfluoxetin	Paroxetin-Metaboliten I-III	N-Desmethyl-Sertralin	4-Hydroxy-Dul., 5-Hydroxy-6-Methoxy-Duloxetin (beide inaktiv)	–	O-Desmethyl-Venlafaxin (ODV)
Halbwertszeit (h)	30	35	96	24	22–36	12	8–10	15
Bioverfügbarkeit (%)	80	80	85	65	88	50	85	45
Plasmaeiweißbindung (%)	80	80	75	95	98	96	13	27
Dosierung (mg/Tag)[5]								
Soziale Phobie	10–20	–	–	20–50	25–200	–	–	75–225
Panikstörung	5–20	10–40	–	10–60	25–200	–	–	–
Zwangsstörungen	10–20	20–40	10–80	20–60	50–200	–	–	–
Zwangsstörungen Kinder	–	–	–	–	50 (25–200)[9]	–	–	–
Posttraumat. Belastungsstörungen	–	–	–	20–50	25–200	–	–	–
Generalisierte Angststörung	10–20	–	–	20–50	–	30–120	–	75–225
Depression	10–20	20–40	10–80	20–50	50–200	60–120	25–100 aufgeteilt in 2 Einzelgaben	75–375
Nebenwirkungen								
Anticholinerge Wirkung	0	0	0	+	0	0[3]	0[3]	0[3]
Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe	++	++	++	++	++	++	+	++
Sedierung	0	0	0	0	0	0	0	0
Agitation, Schlafstörungen	+	+	++	+	++	+	+	+
Sexuelle Funktionsstörungen	+	+	++	++	+	0	0	+
Orthostatische Hypotonie	0	0	0	0	0	0	0	0
Gewichtszunahme	0	0	0	0/+	0	0	0	0
EKG-Veränderungen	0	0	0	0	0	0	0	+[2]
Thrombozytenaggregationshemmung	++	++	++	++	++	0	0	0

** Die Angaben beziehen sich auf mögliche Anfangsdosierung bei Einstellung der Patienten bis zur maximal empfohlenen Tagesdosis.*

Fußnoten:

1) Selektive allosterische Bindung
2) Nur in Depressionsstudien mit Kapseln, bei anderen Indikationen und Tabletten nicht vorgekommen
3) Pseudoanticholinerge, noradrenerge Wirkung wie z.B. Mundtrockenheit, Obstipation, Schwitzen
4) Klinisch wahrscheinlich unbedeutsame Serotonin-Wiederaufnahmevermehrung
5) Dosierungen beziehen sich auf die „Indikation"
6) Antagonistische Wirkung auf $5\text{-}HT_{2c}$-Rezeptoren
7) Stationär bis 600mg
8) Stationär bis 600mg, ab 75mg für geriatrische Patienten
9) 25–200mg beziehen sich auf das Alter 6–12 Jahre, 50mg initial auf 13–17 Jahre
10) Zusätzliche Indikation: Chronischer Schmerz
11) Transaminasenkontrollen sind laut Fachinformation erforderlich.

GM	NaSSA	SARI	NARI	NDRI	RIMA	Andere		Trizyklika
Tianeptin	Mirtazapin	Trazodon	Reboxetin	Bupropion	Moclobemid	Agomelatin[11]	Quetiapin XR	z.B. Amitriptylin
++[4]	+++	+	+	0	0	+++[6]	+	++
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	0	0	0	++	0
–	+++	+	0	0	0	0	+	0
+++	–	–	–	–	–	0	–	0
–	–	–	–	–	–	+++	–	0
extensiv metabolisiert, 2 Haupt-metaboliten	Desmethyl-Mirtazapin	Metachloro-phenyl-Piperazin	O-Desethyl-reboxetin	Hydroxybupropion, Threohydrobupropion, Erythrohydrobupropion	geringe Nach-weisbarkeit pharm. aktiver Metaboliten	hydroxyliertes und demethyliertes Agomelatin (beide inaktiv)	Norquetiapin	Nortriptylin
2,5–7,2	20–40	9,1	13	Bupropion 20, Hydroxybupropion 20, Threohydrobupropion 37, Erythrohydrobu-propion 33	2–4	1–2	7–12	25
99	50	100	60	–	50–80	<5	–	50
95	85	85–95	92–97	Bupropion 84, Hydroxybupropion 77, Threohydrobupropion 42	50	95	83	95
–	–	–	–	–	600	–	–	–
–	–	–	–	–	–	–	–	–
–	–	–	–	–	–	–	–	–
–	–	–	–	–	–	–	–	–
–	–	150–300[7]	–	–	–	–	–	–
–	–	150–300[7]	–	–	–	–	–	–
3x12,5	15–45	150–300[8]	8–12 aufgeteilt in 2 Einzelgaben	150–300	300–600 aufgeteilt in 2 Einzelgaben	25–50	150–300	20–150[10]
0	0	0	0[3]	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	0	0	0	+	++
0	0	0	0	0	0	0	0	0

Abkürzungen:
ASRI: Allosterischer Serotonin-Wiederaufnahmeinhibitor
SSRI: Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmeinhibitor
SNRI: Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmeinhibitor
GM: Glutamat-Modulator
NaSSA: Noradrenalin- und Serotonin-spezifisches Antidepressivum
SARI: Serotoninantagonist und Wiederaufnahmeinhibitor
NARI: Noradrenalin-Wiederaufnahmeinhibitor
NDRI: Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer
RIMA: Reversibler Monoaminooxidase-A-Inhibitor

Legende:
– keine Daten verfügbar bzw. keine Indikation
0 keine Wirkung
+ geringe Wirkung
++ moderate Wirkung
+++ starke Wirkung

Stand November 2012

Die **Nebenwirkungen** stehen in folgendem Zusammenhang:

- Serotonin (5-HT): gastrointestinale Beschwerden, sexuelle Störungen
- Noradrenalin (NA): Unruhe, kardiale Nebenwirkungen
- Anticholinerg (mACH): kognitive Störungen, Prostatahypertrophie, Glaukom, Herzleistungsstörungen, Mundtrockenheit, Miktionsbeschwerden, verschwommenes Sehen
- Histamin (H) : Gewichtszunahme, Sedierung
- Serotonin-2-Blockade (5-HT_2): Sedierung
- α_1-Blockade: orthostatische Hypotension

3.4.6. Metabolismus der Substanz. Ein Großteil der Antidepressiva wird sehr stark hepatisch metabolisiert, d.h., sie werden in eine möglichst hydrophile Substanz übergeführt, um über die Niere ausgeschieden zu werden. Diese Biotransformation von Arznei- und Fremdstoffen in der Leber umfasst Reaktionen der Phase I, wie Oxidation, Hydrolyse, Reduktion sowie Reaktionen der Phase II, die sich als Konjugationsreaktionen mit körpereigenen Liganden wie Glucuronsäure, Schwefelsäure oder einer Aminosäure in der Regel an einen Metabolisierungsschritt der Phase I anschließen. Bei der Phase I kann es auch zur Bildung aktiver Metabolite kommen, die wesentlich die klinische Wirkung, aber auch die Nebenwirkung einer Substanz mitbestimmen können.

Die Cytochrom-P-450-Isoenzyme (CYP-Enzyme) sind als mikrosomale Oxygenasen für die Oxidation von Pharmaka (Phase I) von Bedeutung. Beim Metabolismus von Antidepressiva sind vor allem die Isoenzyme CYP3A4, 2D6, 2C19, 1A2 von Bedeutung: Für das Auftreten von klinisch relevanten Wechselwirkungen ist entscheidend, ob ein Pharmakon nur als Substrat eines Cytochroms ab- bzw. umgebaut wird oder ob es dieses auch hemmt (Inhibitoren) oder induziert (Induktoren) (siehe Tabelle 9).

So bewirkt zum Beispiel die gleichzeitige Verabreichung von Fluoxetin, einem sehr starken Inhibitor von CYP2D6, und des trizyklischen Antidepressivums Amitriptylin eine massive Steigerung des Plasmaspiegels des Trizyklikums. Mit einem verstärkten Auftreten von anticholinergen, sedierenden und kardiotoxischen Nebenwirkungen muss gerechnet werden. Auch Paroxetin hemmt sehr stark CYP2D6, und in Kombinationen mit Betablockern ist auf Bradykardien zu achten.

Wenn auch viele Vertreter der neueren Antidepressiva nur Substrate sind, so ist doch bei der gleichzeitigen Verabreichung von Induktoren wie Phenytoin, Carbamazepin, Hypericin auf unzureichende Wirkkonzentrationen zu achten. In der Kombination eines neueren Antidepressivums mit Inhibitoren wie Clarythromycin, Ketokonazol, Verapamil, Cimetidin, Omeprazol ist dagegen auf eine Erhöhung der Plasmaspiegel bis in den toxischen Bereich (Kumulierung) und ein verstärktes Auftreten von klinisch sichtbaren unerwünschten Arzneimittelwirkungen das Augenmerk zu legen. Auch Nahrungsmittel können das Enzymsystem blockieren. So ist etwa Grapefruitsaft ein starker CYP3A4-, aber auch CYP1A2-Inhibitor und sollte genauso wie Rotwein (CYP1A2-, 3A4-Inhibitor) nicht gleichzeitig mit entsprechenden Arzneimitteln genommen werden. Für einige CYP-Enzyme existieren genetisch bedingte Aktivitätsunterschiede: So sind bezüglich CYP2D6 etwa sieben bis zehn Prozent der mitteleuropäischen Bevölkerung „poor metabolizer" mit fehlender oder reduzierter Funktion, und rund zwei Prozent sind „ultrarapid metabolizer" mit gesteigerter Enzymaktivität. Es ist wichtig zu wissen, dass Menschen mit anderer ethnischer Herkunft deutlich häufiger „ultrarapid metabolizer" sind (dies gilt beispielsweise für rund 33 Prozent aller Äthiopier).

Tianeptin und Milnacipran werden nicht über die CYP-Enzyme metabolisiert und haben daher bei Multimedikation ein geringeres Wechselwirkungspotenzial mit anderen Pharmaka.

Da Fluvoxamin, Milnacipran, Mirtazapin, Sertralin und Venlafaxin zum Großteil über die Niere ausgeschieden werden, sollte bei stark eingeschränkter Nierenfunktion eine Dosisreduktion vorgenommen werden. Im Umkehrschluss erscheint etwa Milnacipran als sinnvolle Therapieoption bei Patienten mit eingeschränkter hepatischer Funktion.

3.4.7. Dosierungsmöglichkeiten. Welche Dosis man wie, wann und wie oft verabreicht, hängt von der jeweiligen Indikationsstellung, der Phase der Therapie (Therapiebeginn, Ausschleichen), der durch entsprechende präklinische und klinische Prüfungen eruierten optimalen Verabreichungsform und der Halbwertszeit (HWZ) ab. Bei Antidepressiva kann der Wirkungseintritt mit einer Latenzzeit von mindestens zwei Wochen erwartet werden. Es empfiehlt sich daher, am Beginn der Therapie eine Standarddosis zu verwenden. Das ist jene Dosis, die bei einer großen Zahl von Patienten eine Wirksamkeit gezeigt und dabei zu möglichst wenigen Nebenwirkungen geführt hat (optimale Wirkungs-Nebenwirkungs-Relation). Bei unangenehmen Nebenwirkungen wird eine reduzierte Dosis verordnet, bei mangelndem Therapieerfolg nach zwei Wochen eine erhöhte Dosis. Bei einigen wenigen Substanzen wird eine Dosis-Wirkungs-Beziehung diskutiert. Auch angesichts der nicht irrelevanten Prozentsätze an „poor" und „ultrarapid metabolizern" ist bei Therapieresistenz an ein Therapeutic Drug Monitoring (=TDM) zu denken (Hiemke et al. 2011).

3.4.8. Evaluierbarkeit durch Blutplasmaspiegel. Die Plasmaspiegel von Psychopharmaka variieren häufig stark. Wirkungslosigkeit, starke Nebenwirkungen oder Compliance-Probleme können über eine Plasmaspiegelbestimmung erfasst werden. Wirksame Metabolite müssen in die Analysen miteinbezogen werden. Plasmaspiegel

Lecture Board

Univ.-Prof. Dr. Richard Frey
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien

Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Haring MSc.
Landeskrankenhaus Hall in Tirol

Univ.-Prof. Dr. Armand Hausmann
Univ.-Klinik für Psychiatrie, Innsbruck

Univ.-Prof. Dr. Peter Hofmann
Univ.-Klinik für Psychiatrie, Graz

Dir. Dr. Marion Kalousek
SMZ Baumgartner Höhe OWS, Wien

Fotos: Archiv (6), privat (2)

Tabelle 9
Beeinflussung von CYP-P-450-Isoenzymen durch neuere Antidepressiva

Antidepressiva		Cytochrom-P-450-Substrat					Cytochrom-P-450-Inhibitor				
Substanz[1]	Handelsname	1A2	3A4	2D6	2C19	2C9	1A2	3A4	2D6	2C19	2C9
Agomelatin	Valdoxan®	+++	0	0	+	+	0	0	0	0	0
Bupropion	Wellbutrin®	+	+	0	0	+	0	0	++	0	0
Citalopram	Seropram® + Generika	0	+	0	++	0	0	0	+	0	0
Duloxetin	Cymbalta®	++	0	+	0	0	0	0	+	0	0
Escitalopram	Cipralex®	0	+	0	++	0	0	0	+	0	0
Fluoxetin	Fluctine® + Generika	0	0	+	0	0	+	++	+++	++	++
Fluvoxamin	Floxyfral®	0	0	0	0	0	+++	++	+	++	++
Milnacipran	Ixel®	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mirtazapin	Remeron® + Generika	+	+	+	0	+	0	0	0	0	0
Paroxetin	Seroxat® + Generika	0	0	+	0	0	+	+	+++	+	0
Reboxetin	Edronax®	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sertralin	Gladem®, Tresleen® + Generika	0	++	0	0	0	0	+	+	0	0
Tianeptin	Stablon®	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Trazodon	Trittico retard®	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0
Venlafaxin	Efectin® ER + Generika	0	0	++	0	+	0	0	+	0	0

[1] *in alphabetischer Reihenfolge*
Legende: 0 = keine Beeinflussung, kein Metabolismus, + = schwache Beeinflussung, ++ = moderate Beeinflussung, +++ = starke Beeinflussung

lassen allerdings nicht immer einen Schluss auf die Konzentration einer Substanz im Zentralnervensystem zu, sind also nur ein mittelbarer Hinweis auf die Präsenz am Wirkort. Zu bedenken ist auch, dass bei Kombinationstherapien eine zusätzliche Beeinflussung im Sinne von Arzneimittelinteraktionen möglich ist.

3.4.9. Sedierung. Da die Sedierung hauptsächlich auf einer Blockade der 5-HT_2-, α_1-adrenergen und Histamin-H_1-Rezeptoren beruht, ist diese bei den meisten der neuen Medikamente wie den SSRI nicht gegeben, vielmehr kann es sogar zu Schlafstörungen (Insomnie) kommen. Ist eine sedierende/schlaffördernde Wirkung gewünscht, kommen Mirtazapin und Trazodon aus der Gruppe der neueren Antidepressiva sowie Amitriptylin von den älteren Antidepressiva nach sorgfältiger Abwägung der potenziellen anticholinergen Nebenwirkungen infrage.

Bei Mirtazapin ist eine initial sedierende Wirkung, die allerdings nach einer etwa zweiwöchigen Gabe abnimmt (Adaptationseffekt), bekannt. Der Sedierungseffekt dieser Substanz ist wegen der sequenziellen dosisgebundenen Rezeptorbindung bei niedriger Dosierung deutlicher als bei höherer. Auch bei Trazodon nimmt die sedierende Wirkung nach der Anfangsphase (ca. 14 Tage) ab (Ceskova 2012) und kann durch die empfohlene langsame initiale Dosissteigerung minimiert werden. Im Unterschied zu Mirtazapin kommt es bei Trazodon zu keiner Gewichtszunahme oder Appetitsteigerung (Watanabe et al. 2010).

Das melatonerge Antidepressivum Agomelatin führt aufgrund seiner Rezeptorwirkungen an den MT_1/MT_2- und 5-HT_{2c}-Rezeptoren zu einer Wiederherstellung des Wach-Schlaf-Rhythmus. Für Agomelatin wurden mehrfach in Studien eine rasche Verbesserung der Schlafqualität, eine Zunahme der Tiefschlafphasen und keine Beeinflussung des Leichtschlafes bei gleichzeitiger Verbesserung der Tageswachsamkeit gezeigt.

3.4.10. Depressionen bei perimenopausalem Syndrom. Für die Behandlung einer Depression in diesem Lebensabschnitt gilt grundsätzlich keine besondere Richtlinie. Eine Behandlung der depressiven Erkrankung mit Hormonen ist nicht zielführend und wissenschaftlich nicht belegt. Eine Hormonmedikation kann in Kooperation mit einer gynäkologischen Expertise als Augmentation in Erwägung gezogen werden.

4. Depressionsbehandlung bei älteren, multimorbiden Patienten

Die Depression ist eine Erkrankung, die in einem hohen Prozentsatz gemeinsam mit anderen somatischen Krankheiten auftritt. Folgende Häufigkeiten sind bei wichtigen internistischen Krankheiten zu finden: koronare Herzkrankheit 18 bis 22 Prozent, Diabetes mellitus 8,5 bis 27,3 Prozent, Krebserkrankungen 4 bis 38 Prozent und chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD) 18 bis 42 Prozent. Ähnliche Zahlen liegen auch für neurologische Erkrankungen (vor allem nach Schlaganfällen und bei Demenz), rheumatoide Arthritis etc. vor. Die Herausforderung besteht einerseits darin, die vielen depressiven Patienten, die in den nicht psychiatrischen Fächern wegen ihrer somatischen Erkrankung therapiert werden, zu identifizieren und sie einer adäquaten Behandlung zuzuführen, andererseits bei der Wahl des Antidepressivums die somatischen Erkrankungen, die

Prim. Mag. Dr.
Herwig Oberlerchner
Klinikum Klagenfurt am Wörthersee

Univ.-Prof. Dr.
Nicole Praschak-Rieder
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien

nicht psychiatrische Pharmakotherapie, allfällige Interaktionen und potenzielle Nebenwirkungen mit zu berücksichtigen. Ein besonderes CAVE gilt hier den anticholinergen Nebenwirkungen älterer trizyklischer Antidepressiva. Die Behandlung des zusätzlich zur depressiven Symptomatik vorliegenden Grundleidens kann eine wichtige antidepressive Maßnahme darstellen (siehe Tabelle 10).

Ein anderer Faktor, der bei Multimorbidität Beachtung finden muss, ist die „Nebenwirkung Depressivität", die bei Gabe zahlreicher Pharmaka auftreten kann (siehe Tabelle 11). Bei multimorbiden, älteren Patienten ist aufgrund der veränderten Physiologie vermehrt auf pharmakodynamische und pharmakokinetische Wechselwirkungen zu achten. Viele Patienten zeigen gleichzeitig mehrere psychiatrische Erkrankungen. Viele depressive Patienten leiden etwa auch unter einer Abhängigkeitserkrankung und umgekehrt viele Suchtpatienten unter einer affektiven Erkrankung. Werden komorbid auftretende Erkrankungen nicht diagnostiziert und behandelt, besteht die Gefahr der Chronifizierung sowie einer ungünstigeren Prognose. Tabelle 12 bringt einen Überblick zu Dosierungen der wichtigsten neuen Antidepressiva im Alter.

5. Depression in der Schwangerschaft

Eine generell sehr hilfreiche Internet-Seite zu diesem Thema ist www.embryotox.de. Die Einnahme von Antidepressiva in der Schwangerschaft kann dann indiziert sein, wenn sich während der Schwangerschaft eine schwere Depression entwickelt oder wenn eine Erhaltungstherapie aufgrund von anamnestisch zu erwartenden Rückfällen nach dem Absetzen unbedingt notwendig ist (siehe Tabelle 13).

5.1. Antidepressiva während der Schwangerschaft

In den ersten 20 Tagen nach Konzeption ist keine pharmakologische Beeinflussung des Embryos durch die Medikamenteneinnahme der Mutter zu erwarten. Die meisten Antidepressiva sind im ersten Trimenon als relativ sicher anzusehen (siehe Tabelle 14).

Tabelle 10
Besonderheiten der antidepressiven Therapie bei älteren Patienten

- Arzneimittelinteraktionen beachten
- Koordination der Therapie (wenn verschiedene Kollegen behandeln)
- Berücksichtigung altersabhängiger, pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Besonderheiten
- Syndromdiagnose mit nosologischer Zuordnung
- körperliche Durchuntersuchung (EKG, Echo etc.)
- besondere Berücksichtigung der QTC-Zeit
- Gesamtbehandlungskonzept (antidepressive Therapie, Psychotherapie, Milieutherapie, internistische Versorgung)
- sorgfältige Nutzen-Risiko-Analyse (klinischer Erfolg und Verträglichkeit früherer antidepressiver Therapie, Nebenwirkungsprofil, individuelle Risikofaktoren)
- Aufklärung über den Wirkungseintritt und mögliche Nebenwirkungen
- Einbindung von Familienangehörigen
- einfaches Dosiskonzept (wenn möglich, psychopharmakologische Monotherapie)
- einschleichende Dosierung
- bei manchen Medikamenten geringere maximale Dosishöhe (ca. 50% der Dosis jüngerer Patienten)
- sorgfältige Suizidalitätsevaluierung
- regelmäßige Therapieüberprüfungen

Werden Antidepressiva in der Schwangerschaft reduziert oder abgesetzt, erhöht dies das Rückfallrisiko um bis zu 70 Prozent. Aufgrund der Induktion des Cytochrom-P-450-2D6-Isoenzyms, einer größeren Volumenverteilung, veränderter Proteinbindung und gastrointestinaler Resorption sowie einer Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate werden Plasmaspiegelbestimmungen in jedem Trimenon zur Dosisanpassung empfohlen.

Zur Verhinderung peripartaler Anpassungsschwierigkeiten können Antidepressiva bei stabilen Patientinnen zwei Wochen vor der Geburt reduziert werden (v.a. Atemschwierigkeiten, Zittern, Hypotonus, Hypoglykämie und Krampfanfälle sind beschrieben, die Häufigkeit dieser passageren Probleme beim Neugeborenen wird mit 20 bis 30 Prozent angegeben) – deshalb sollte die Geburt immer in einem Schwerpunktkrankenhaus geplant werden! Ein Risiko für eine persistierende pulmonale Hypertension (PPH) nach SSRI-Einnahme in der zweiten Schwangerschaftshälfte gilt als nicht gesichert. Neu auf dem Markt befindliche Pharmaka sollten nicht einge-

Tabelle 11
Medikamente mit gehäuftem Auftreten von depressiven Symptomen

- Antikonvulsiva
- Antihypertensiva (Reserpin, Clonidin, Diuretika)
- Antiparkinsonmedikamente (Amantadin, L-Dopa, Bromocriptin
- Tuberkulostatika
- Barbiturate
- Benzodiazepine
- Beta-Blocker (Propranolol)
- Cimetidin, Ranitidin
- orale Kontrazeptiva
- Kortikosteroide
- Interferon

Tabelle 12
Dosierungen der wichtigsten neuen Antidepressiva im Alter[1]

Medikament	Wirkmechanismus	Anfangsdosis in mg	Tagesdosis in mg
Citalopram	5-HT	10–20	20–30
Escitalopram	5-HT	5–10	10–20
Fluoxetin	5-HT	10	20
Fluvoxamin	5-HT	25–100	100–200
Paroxetin	5-HT	10–20	20–30
Sertralin	5-HT	25–50	50–100
Buproprion	NA/DA	37,5–75	75–300
Mianserin	Alpha2	30	30–90
Milnacipran	NA+/5-HT+	25	100
Mirtazapin	Alpha2/5-HT_2	7,5–15	15–30
Moclobemid	RIMA	300	300–400
Duloxetin	NA+/5-HT++	20	20–60
Trazodon	5-HT_2/5-HT	50	150–300
Venlafaxin	NA+/5-HT+++	25–75	75–200

5-HT=5-Hydroxytryptamin=Serotonin,
5-HT_2=Serotonin-2-Rezeptor, NA=Noradrenalin, DA=Dopamin,
RIMA=Reversible Monoaminooxidase-A-Inhibitor
[1] Die Dosierung der wichtigsten Antidepressiva sollte generell niedriger beginnen, aber konsequent bis zur Remission weiter gesteigert werden.

Quelle: nach: Baldwin 2002

setzt werden. Wurde aus zwingendem Grund eine weniger gut untersuchte Substanz verordnet oder versehentlich in eine Frühschwangerschaft hinein behandelt, ist ein Schwangerschaftsabbruch oder eine plötzliche Umstellung nicht erforderlich, allerdings ist dann eine Untersuchung mit hochauflösendem Ultraschall zur Bestätigung einer unauffälligen fetalen Entwicklung indiziert. Als Option bietet sich die EKT an, wie dies z.B. in England häufig gemacht wird.

5.2. Antidepressiva während der Stillperiode

Es besteht keine absolute Kontraindikation gegen die Einnahme von Antidepressiva während des Stillens. Alle Antidepressiva treten zwar in geringen Konzentrationen in die Muttermilch über, wobei aber die pharmakologische Belastung wesentlich geringer ist als intrauterin. Bei früh geborenen oder beeinträchtigten Babys sollte die Entscheidung gemeinsam mit dem Kinderarzt getroffen werden. Im Einzelfall wird eine Nutzen-Risiko-Abwägung zur Entscheidung führen, ob das Antidepressivum während des Stillens weiter verabreicht werden soll oder das Abstillen für Mutter und Kind die bessere Lösung darstellt.

5.3. Welche Präparate sind in der Schwangerschaft und Stillperiode zu bevorzugen?

Eine individuelle Medikamentenanamnese muss bei der Wahl des Antidepressivums entscheidend sein. Generell stellen SSRI die Mittel der ersten Wahl dar, wobei zwar über Fluoxetin die meisten Daten vorliegen, Sertralin oder Citalopram aber wegen geringerer Probleme beim Stillen bevorzugt werden sollte. Problematisch sind Valproinsäure sowie Kombinationsbehandlungen mit Antiepileptika.

Lithium, Carbamazepin und Benzodiazepine weisen selten Teratogenität auf, die durch einen hochauflösenden Ultraschall frühestens in der 16. Schwangerschaftswoche nachgewiesen werden kann (Herzfehlbildung und Spaltbildungen). Zu den Risiken gehören nicht nur die Teratogenität, sondern auch die neonatale Toxizität bzw. das Entzugssyndrom, die Störungen des Schwangerschaftsverlaufes, intrauterine Wachstumsstörungen oder mögliche Entwicklungsdefizite.

6. Depressionen bei Kindern und Jugendlichen

Untersuchungen zur antidepressiven Therapie bei Kindern und Jugendlichen liegen nun deutlich zahlreicher vor. Antidepressiva weisen auch bei dieser Gruppe einen guten therapeutischen Effekt auf, und das Risiko für Suizidideen ist nach den neuen Studien sogar mit einer Risikodifferenz von 0,9 Prozent erniedrigt. Auch ist erwiesen, dass in Ländern mit niedriger Verschreibung von SSRI die Suizidrate – gegenüber jenen Ländern mit höherer Verordnung von SSRI – erhöht ist. Lange Zeit wurden Patienten dieser Altersgruppe die älteren, nebenwirkungsreichen Antidepressiva verordnet. Die klinischen Untersuchungen bzw. Beobachtungen favorisieren jedoch eindeutig die moderneren Antidepressiva bei Kindern und Jugendlichen (siehe Tabelle 15 auf Seite 18).

Die erste Wahl ist Fluoxetin mit den besten Wirksamkeitsdaten, es ist auch der einzige SSRI, der in der Indikation Depression bei Kindern ab dem achten Lebensjahr zugelassen ist. Bei Unwirksamkeit zeigt eine Studie, dass ein Wechsel auf ein anderes Medikament mit Zugabe von Verhaltenstherapie nochmals bei der Hälfte der Kinder zu einer Remission führt. In Bezug auf die Sicherheit der SSRI bei Kindern und Jugendlichen muss eine mögliche Wachstumsverzögerung, Auftreten von Manie oder Hypomanie, Absetzprobleme und sexuelle Entwicklungsstörung in Betracht gezogen werden. Weitere Antidepressiva mit geringem Risiko für Suizidalität sind Mirtazapin und Trazodon, die als Alternative eingesetzt werden können. Dies sind dann allerdings Off-label-Verordnungen.

Das Informationsgespräch mit den Eltern der Kinder über den Nutzen und die Risiken ist sehr ausführlich zu gestalten, zu dokumentieren und eine unterschriebene Einverständniserklärung der Eltern einzuholen. Die Verordnung von Antidepressiva bei Kindern und Jugendlichen sollte den behandelnden Arzt veranlassen, bei Beginn einer medikamentösen Therapie regelmäßige und engmaschige Termine mit dem Patienten und deren Eltern zu vereinbaren. Auch bei Jugendlichen sollten Themen wie Alkohol und Drogenkonsum, mögliche Gewichtszunahme und sexuelle Funktionsstörungen, Sedierung und Fahrtauglichkeit bei Führerscheinwunsch besprochen werden.

Tabelle 13
Auswirkungen einer Depression bei werdenden Müttern

Depression der Mutter führt zu

Intrauterin	Postpartum
• Ev. direkter Einfluss auf die Kindesentwicklung in utero • Versäumen von Mutter-Kind-Pass-Untersuchungen • Frühgeburtlichkeit und vermindertem Geburtsgewicht • Suizidalität	• Gestörte Mutter-Kind-Beziehung • Vernachlässigung • Geringe Förderung des Kindes

Tabelle 14
Risikoeinschätzung von Psychopharmaka in der Schwangerschaft

Geringes Risiko[1]	Mittleres Risiko	Hohes Risiko	Unbekanntes Risiko
SSRI	Benzodiazepine	Kombinationstherapie, v.a. wenn Antiepileptika involviert	Alle neuen Substanzen
Mirtazapin	Venlafaxin	Valproinsäuure	
Trazodon	Lithium	Lamotrigin >200mg	
Trizyklika	Carbamazepin, Oxcarbamazepin		
Lamotrigin <200mg			
Bupropion			

[1] Es wurde keine erhöhte Teratogenität im Prozentbereich beobachtet, Daten für den Promillebereich liegen für die meisten Substanzen nicht vor.

Quelle: nach: www.embryotox.de

Tabelle 15
Zulassung und Indikation von Antidepressiva für Kinder in Österreich

Substanz	Zulassung ab (Alter in Jahren)	Indikation
Clomipramin	5	Zwangsstörungen
Fluoxetin	8	mittelgradige/schwere Depression
Johanniskraut	12	leichte/mittelschwere Depression
Sertralin	6	Zwangsstörungen

Quelle: nach: R. Gössler

Die Off-label-Verordnung von Antidepressiva bei Kindern und Jugendlichen birgt folgende Probleme: Wegen mangelnder Studien ist das Risiko einer unwirksamen Pharmakotherapie und das Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen größer. Das therapeutische drug monitoring (TDM) ist bei Kindern und Jugendlichen ausdrücklich empfohlen. Die medizinische Abklärung vor der Verschreibung sollte eine Routineblutuntersuchung (inklusive Schilddrüsenparameter und Prolaktin), ein EKG und eine eingehende klinische Untersuchung beinhalten.

7. Depression und Suizidalität

Dieser Frage wurde auch in einem speziell zu diesem Thema erstellten österreichischen Konsensus-Statement zur Suizidalität (2011) ausführlich Rechnung getragen. Bei drohender Suizidalität kommt der Auswahl des Behandlungssettings besondere Bedeutung zu. Bei hoher Suizidalität ist eine stationäre Behandlung erforderlich. Trizyklische Antidepressiva sind beim Vorliegen von Risikofaktoren für Suizidalität nur unter Bedacht auf besondere Vorsichtsmaßnahmen anzuwenden. Die neuere Generation von Antidepressiva, SSRI, MAO-A-Hemmer, SNRI, NDRI oder andere Antidepressiva mit mehr als einem neurobiologischen Angriffspunkt sind sehr sichere Präparate hinsichtlich Überdosierung und eignen sich daher gut zum Einsatz bei suizidalen Patienten. Neben der Wahl des richtigen Settings und der Auswahl eines möglichst wenig toxischen Antidepressivums kann es auch nötig sein, in der Akutphase eine sedierende Substanz wie etwa einen Benzodiazepin-Tranquilizer zusätzlich zu verabreichen.

8. Depression und Burn-out

In den letzten Jahren wird für die Konzeptualisierung zahlreicher depressiver Verstimmungen in der ärztlichen Praxis sehr häufig das Alternativkonzept des Burn-out verwendet. Diese Bezeichnung (laut ICD-10 jedoch keine medizinische Erkrankung) wird von Patienten infolge eines geringer ausgeprägten Stigmas in der öffentlichen Wahrnehmung bereitwilliger angenommen. Dies könnte einerseits dazu führen, dass betroffene Personen leichter ohne größere Hemmungen ihren Ärzten über vorliegende seelische und körperliche Symptome berichten. Die vorschnelle und ungeprüfte Übernahme dieses Konzeptes kann andererseits aber dazu beitragen, dass eine zugrunde liegende depressive Verstimmung nicht thematisiert wird und zu unangebrachten Behandlungsempfehlungen führen kann. Burn-out nimmt derzeit nicht den Status einer psychiatrischen Diagnose ein und wird in ICD-10 in der Z-Kategorie kodiert. Burn-out beschreibt ein arbeitspsychologisches Konstrukt, das arbeitsplatzbezogen stressbedingte Erlebens- und Verhaltensveränderungen abbildet, die aus einem Missverhältnis von beruflichen Anforderungen und eigenen Bewältigungsmöglichkeiten resultieren.

Das Burn-out wird in drei Clustern beschrieben, welche eine zentrale Erschöpfung/Müdigkeit, eine zunehmende emotionale Distanzierung in den interpersonalen Beziehungen am Arbeitsplatz sowie eine reduzierte persönliche Leistungsfähigkeit erfassen. Bei Übersetzung in die diagnostische Terminologie liegt am ehesten eine längerfristige Anpassungsstörung vor, die letztendlich in eine mittelschwere bis schwere Depression münden kann. Differenzialdiagnostisch ist auf der einen Seite eine Abgrenzung zu depressiven, Angst- und somatoformen Störungen vorzunehmen, auf der anderen Seite sind auch wichtige somatisch-medizinische Erkrankungen auszuschließen. Eine Persönlichkeitsdiagnostik ist ebenso empfehlenswert.

9. Antidepressiva bei somatischen Erkrankungen

Eine besondere Herausforderung stellen Patienten dar, die sowohl an einer psychischen als auch an einer somatischen Erkrankung leiden. Bei bis zu 35 Prozent aller stationär aufgenommenen Patienten tritt zusätzlich zur somatischen Grunderkrankung auch eine psychische Erkrankung auf. Tabelle 16 zeigt die Prävalenz der Depression bei somatischen Erkrankungen auf.

9.1. Diabetes mellitus Typ II

Rund 18 Prozent aller Patienten mit Typ-II-Diabetes leiden gleichzeitig auch an einer Depression. Das haben Daten aus Metaanalysen ergeben. Die Prävalenz für das Auftreten einer Depression in der Normalbevölkerung liegt um etwa die Hälfte niedriger (9,8 Prozent). Bei gleichzeitigem Vorliegen von Typ-II-Diabetes und einer Depression zeigen sich signifikant häufiger Komplikationen wie Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie sowie vaskuläre Probleme und sexuelle Dysfunktionen.

Studiendaten deuten auf einen ursächlichen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer diabetischen Erkrankung und dem Risi-

Lecture Board

Prim. Dr. Christa Rados
Landeskrankenhaus Villach

Univ.-Doz. Dr. Hans-Bernd Rothenhäusler
Univ.-Klinik für Psychiatrie, Graz

Prim. Dr. Elmar Windhager
Klinikum Wels-Grieskirchen

Univ.-Prof. Dr. Dietmar Winkler
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien

Prim. Dr. Margit Wrobel
SMZ Baumgartner Höhe OWS, Wien

Fotos: Archiv (3), privat (2)

ko des Auftretens einer Depression hin: Liegt ein Typ-II-Diabetes vor, verdoppelt sich – gegenüber der Normalbevölkerung – auch das Risiko für eine Depression. Umgekehrt stellt aber auch die Depression einen unabhängigen Risikofaktor für Diabetes mellitus dar. Das Risiko für Erwachsene, die an einer Depression erkrankt sind, an Typ-II-Diabetes zu erkranken, ist um 37 Prozent höher als bei psychisch gesunden Menschen. Die Ursachen für diese Zusammenhänge werden in Störungen der HPA-Achse und der Ausschüttung proinflammatorischer Enzyme vermutet.

Depressive Symptome treten in der Regel ungefähr acht Jahre vor der klinischen Manifestation eines Typ-II-Diabetes auf. Ein gezieltes Screening auf eine gestörte Glukosetoleranz bei depressiven Patienten ist daher sinnvoll. In diesem Zusammenhang ist erwähnenswert, dass das Mortalitätsrisiko für Patienten mit Typ-II-Diabetes und Depression gegenüber Patienten mit Typ-II-Diabetes ohne Depression um den Faktor 2,3 erhöht ist. Der Nüchternblutzucker bei Patienten mit Typ-II-Diabetes und Depression liegt signifikant höher als bei psychisch gesunden Diabetikern. Dies haben rezente Studien aus Österreich ergeben. Unter einer gut eingestellten antidepressiven Therapie und einem Ansprechen des Patienten auf die Therapie kommt es – so ein weiteres Studienergebnis – innerhalb von sechs Monaten zu einer signifikanten Reduktion des Nüchternblutzuckers, des HbA1c-Wertes, des Gesamtcholesterins, des LDL-Cholesterins und der Triglyzeride. Bei Patienten, die auf die antidepressive Therapie nicht ansprechen, ist dieser positive Effekt nicht gegeben. Die medikamentöse Therapie der Depression beim Patienten mit Typ-II-Diabetes sollte keinen Einfluss auf das Körpergewicht haben, außerdem ist selbstverständlich auf die Interaktionen mit der somatischen Medikation zu achten.

9.2. Kardiovaskuläre Erkrankungen

Auch zwischen kardiovaskulären Erkrankungen und Depressionen besteht ein enger Zusammenhang. Die Interheart-Studie (Rosengren A et al. 2004) an mehr als 12.000 Patienten mit akutem Herzinfarkt zeigte, dass das Risiko, einen Herzinfarkt zu erleiden, für Patienten mit einer Depression um den Faktor 1,56 erhöht war (relatives Risiko). Andere Studien zeigen, dass selbst das Vorliegen einer leichten Depression das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis um die Faktoren 1,2 bis 5,4 erhöht, bei Vorliegen einer Major Depression liegt dieser Faktor zwischen 2,1 und 4,5. Umgekehrt spielt auch die Depression nach einem durchgemachten Myokardinfarkt eine maßgebliche Rolle. Immerhin leiden zwischen 15 und 23 Prozent der Herzinfarktpatienten unter Depressionen. Letztere erhöht das Risiko für eine Angina pectoris (OR 3,1) und kardialen Tod (OR 2,3).

Tabelle 16
Somatische Erkrankungen mit Prävalenz komorbider depressiver Erkrankungen

Erkrankungen	Autoren	Prävalenz
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	Rudisch & Nemeroff 2003	17–27%
Diabetes	Anderson et al. 2001	9–26%
Krebserkrankungen	Ng et al. 2010	11%
Chronische Nierenerkrankung	Kim et al. 2002	20–30%
Morbus Alzheimer	Lee 2003	30–50%
Zerebrovaskuläre Erkrankungen	Robinson 2003	14–19%
Morbus Parkinson	McDonald et al. 2003	4–75%
Schmerz	Campbell et al. 2003	30–54%

Ein besonders hohes Risiko haben Personen, die drei oder mehr depressive Episoden in der Anamnese aufweisen, deren depressive Episoden sechs Monate oder länger dauerten und bei denen die erste Episode nach dem 40. Lebensjahr auftrat. Der Zeitfaktor spielt ebenfalls eine Rolle, so beträgt die Hazard-Ratio für einen letalen Infarkt bei Depression innerhalb der letzten zwölf Monate 2,1 und bei aktueller Depression 3,2.

Depressive Patienten weisen ein erhöhtes Thrombozytenvolumen (mean platelet volume – MPV) und deshalb eine erhöhte Thrombozytenaggregation auf, beides kann durch die Behandlung mit einem Serotonin-Wiederaufnahmehemmer normalisiert werden. Sehr wahrscheinlich ist der inhibitorische Effekt der SSRI auf die Thrombozytenaggregation ein wesentlicher Faktor für diesen Effekt. Umgekehrt kann die Behandlung mit einem SSRI in Kombination mit einem Trombozytenaggregationshemmer mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert sein (Labos C et al. 2011).

9.3. Bösartige Neubildungen

Krebspatienten leiden sehr häufig unter Depressionen, wobei hier die vermehrte Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine bei fortschreitenden onkologischen Erkrankungen neben den psychodynamischen Effekten diskutiert wird. Vermehrte proinflammatorische Zytokine führen zu pathologischen Vorgängen im limbischen System, dies führt wiederum zu einer Verstärkung der depressiven Symptomatik. Die Prävalenzraten für Depressionen bei onkologischen Erkrankungen sind durchwegs hoch, unterscheiden sich jedoch nach der Art des Primärtumors. Neben psychologischer Unterstützung und psychotherapeutischen Maßnahmen erweist sich eine frühzeitige Therapie mit Antidepressiva als sinnvoll und kann sich neben der Wirkung auf die Stimmungslage auch positiv auf die Überlebenszeit auswirken.

Zahlreiche weitere körperliche Erkrankungen und Störungen treten im Zusammenhang mit Depressionen bzw. umgekehrt auf. Zum weiteren Studium darf hier auf das Konsensus-Statement – State of the art 2010 „Antidepressive Therapie bei somatischen Erkrankungen“ verwiesen werden.

10. „Therapieresistente Depression“

Das folgende Kapitel stellt einen kurzen Überblick zu diesem Thema dar. An dieser Stelle möchten wir auf das gleichnamige Konsensus-Statement der ÖGPB aus dem Jahr 2011 hinweisen.

10.1. Definition

Während man früher alle Patienten, die nicht ausreichend auf ein Medikament angesprochen haben, als therapieresistent bezeichnet hat, sollte man nach der heutigen Kenntnis zwischen vier Begriffen unterscheiden:

- Unzureichendes Ansprechen: ungenügendes Ansprechen auf eine Therapieoption
- Therapieresistenz: ungenügendes Ansprechen auf zwei Therapieoptionen unabhängig vom Wirkmechanismus
- Therapierefraktär: ungenügendes Ansprechen auf mehrere Therapieoptionen, eventuell inklusive Elektrokonvulsionstherapie (EKT)
- Chronische Depression: eine Depression die bereits über zwei Jahre andauert

Diese vier genannten Begriffe werden sowohl in der klinischen Praxis als auch zum Teil in der verfügbaren Literatur oft als Gesamtgruppe „Behandlungsresistente Depression" (Treatment Resistant Depression – TRD) zusammengefasst.

10.2. Primäre Maßnahmen

Checkliste bei unzureichendem Ansprechen auf Medikation:

- Dosierung?
- Plasmaspiegel?
- Medikamenteninteraktion?
- Diagnose(n)?
- Zusätzlich psychiatrische Diagnosen?
- Persönlichkeitsstörung?
- Abhängigkeitserkrankung?
- Somatische Erkrankung?
- Psychosoziale Belastung?
- Compliance?
- Krankheitsgewinn?

10.3. Adjuvante Maßnahmen

10.3.1. Add-on-Medikation. Während früher insbesondere in der deutschsprachigen Literatur zwischen einer Kombinationstherapie (mit gleicher Substanz, d.h. Antidepressivum + Antidepressivum) und einer Augmentationstherapie (mit einer anderen Klasse von Medikamenten, z.B. Antidepressiva + Neuroleptika oder Antidepressiva + Lithium) unterschieden wurde, findet man im neueren Schrifttum diese Unterscheidung nicht mehr, sondern bezeichnet sie nüchtern als Add-on-Medikation, da z.B. gezeigt werden konnte, dass sowohl atypische Antipsychotika als auch Lithium selbst antidepressive Eigenschaften aufweisen.

Insbesondere bei Patienten mit einem unzureichenden Therapieansprechen auf ein Antidepressivum, das in ausreichender Dosis und über einen ausreichend langen Zeitraum verabreicht wurde, zeigen atypische Antipsychotika wie Quetiapin XR, Olanzapin und Aripiprazol als additive Therapieintervention sehr gute Behandlungserfolge. Die besten Daten mit einer signifikanten Steigerung der Ansprech- und Remissionsraten liegen für Quetiapin XR vor, welches für Europa von der EMA eine Zulassung für diese Indikationsstellung erhalten hat. In Tabelle 17 sind die verschiedenen Symptom-orientierten Add-on-Medikamente aufgezeigt.

Bei der Add-on-Medikation ist zu beachten, dass diese möglichst erst nach der Dosismaximierung des primären Therapeutikums anzuwenden ist, jedoch bei Vorliegen spezieller Syndrome bereits zuvor Verwendung finden kann. Weiters sollte eine ausreichend lange Therapiedauer von vier bis sechs Wochen bzw. entsprechender Misserfolg der primären Medikation angesehen werden. Schließlich ist auch die Kenntnis der Medikamenteninteraktionen (Erhöhung oder Absenken des Plasmaspiegels) von Bedeutung.

Tabelle 17
Verschiedene Symptom-orientierte Add-on-Medikamente

Ungenügendes Ansprechen	Zusätzlich pharmakodynamisch unterschiedliches AD ohne Interaktionspotenzial oder atypisches Antipsychotikum
Unruhe bzw. Agitation prominent	Atypisches Antipsychotikum
Psychotische Merkmale (z.B.: Wahn)	Atypisches Antipsychotikum
Antriebsschwäche prominent	Trijodthyronin 25–50µg/Tag
Depression in der Postmenopause	Östradiol 21,5mg/Tag
Bipolare Störung in der Anamnese	Lithiumsalz Retardform, Lamotrigin

11. Compliance und Adhärenz

Die Non-Compliance, d.h. das Nichtbefolgen der ärztlichen Empfehlungen, stellt eines großes Problem in der gesamten Medizin dar. Es ist bekannt, dass Kurzzeitmedikation zu 70 bis 80 Prozent wie verschrieben eingenommen wird, Langzeitmedikation nur zu 40 bis 50 Prozent und dass empfohlene Lifestyle-Veränderungen nur von 20 bis 30 Prozent umgesetzt werden. Neben krankheitsimmanenten Faktoren beeinflussen insbesondere die Einstellungen der Patienten zur Behandlung und die Qualität der Arzt-Patient-Beziehung die Compliance. Ein Patient, der gut über die Erkrankung und die Behandlung informiert ist und seine Krankheit als ernst, aber behandelbar ansieht, zeigt eine bessere Compliance. Von größter Bedeutung ist eine wertschätzende, respektvolle und emotional unterstützende therapeutische Beziehung, in der der Patient als gleichwertiger Partner gesehen wird. Der Aufbau einer solchen Beziehung benötigt anfangs Zeit, diese „Investition" am Anfang der Behandlung führt auf lange Sicht jedoch zu einer „problemloseren" Behandlung mit einer besseren Kooperation, wofür der Begriff „Adhärenz" Verwendung findet.

Der Arzt sollte sich in regelmäßigen Abständen von der Adhärenz des Patienten überzeugen. Dies sollte nicht inquisitorisch erfolgen, auch sollte im Falle einer Non-Adhärenz kein Tadel erfolgen. Vielmehr sind Formulierungen wie die Folgenden empfehlenswert: „Wie haben Sie in den letzten zwei Wochen Ihre Medikamente eingenommen? Was hat es für Sie schwer gemacht, die vereinbarte Dosis zu nehmen? Ich finde es sehr gut, dass Sie es schon zehn Tage geschafft haben; was können wir jetzt tun, damit es auch weiterhin gelingt?"

12. Psychotherapeutische Maßnahmen

Da es sich hier um ein Konsensus-Statement zur medikamentösen Therapie der Depression handelt, wird auf die Psychotherapie nur kursorisch eingegangen. Es sei festgehalten, dass die unterschiedlichen Formen der Psychotherapie (siehe weiter unten) abhängig von der Art und dem Stadium der Depression indiziert sind.

Im weiteren Sinn lässt sich die Psychotherapie in vier Bereiche aufteilen:

1. Allgemeine ärztliche Psychotherapie
2. Psychoedukation und Beratung
3. Krisenintervention
4. Fachpsychotherapie

12.1. Allgemeine ärztliche Psychotherapie

Hierbei handelt es sich um eine krankheitsspezifische Form der vertieften Gesprächsführung, des Aufbaus einer stützenden, empathischen Beziehung und des Eingehens auf die Probleme und Bedürfnisse des Patienten. Themenzentrierte Gespräche beziehen sich auf die Entlastung des Patienten, Aufklärung über die Erkrankung und die Behandlungsmöglichkeiten, Motivationsarbeit und Förderung

der Compliance sowie ggf. Einbeziehung und Information von Angehörigen. Wenn Problembereiche des Patienten angesprochen werden, so geschieht dies nicht konflikt- oder lösungsorientiert, sondern eher stabilisierend. Ziel ist es, dem Patienten den Weg zu einer konsequenten Inanspruchnahme der indizierten Pharmako- und gegebenenfalls Psychotherapie zu bereiten. Dieses Vorgehen sollte von Ärzten aller Fachrichtungen genutzt werden und stellt eine wichtige Form der psychotherapeutischen Basisversorgung dar.

12.2. Psychoedukation und Beratung

Psychoedukation steht für eine vertiefte Information und Aufklärung über die Erkrankung, die Therapiemöglichkeiten und die Bewältigung der damit verbundenen Probleme. Es gibt inzwischen für die Depression strukturierte und manualisierte Psychoedukationsprogramme in Buchform, die (aus ökonomischen Gründen) meist im Gruppensetting angeboten werden. Anhand der vorformulierten Inhalte und Arbeitsblätter können Fachärzte, zum Teil aber auch geschultes nicht ärztliches Personal diese Programme anbieten.

12.3. Krisenintervention

Die Krisenintervention kommt zum Tragen, wenn Patienten aufgrund äußerer Ereignisse (z.B. Traumatisierungen, Verlusterfahrungen, schwere psychosoziale Belastungen) und/oder krankheitsimmanenter Entwicklungen (z.B. akute Verschlechterung der Symptomatik, Suizidalität) in eine subjektiv ausweglose Situation geraten sind und schnelle Hilfe benötigen. Krisenintervention wird von ausgebildeten Fachärzten und Psychotherapeuten, meist in spezialisierten Zentren durchgeführt. Die in der Regel kurzen Interventionen zielen auf eine Stabilisierung des Patienten und eine Überwindung der akuten Krise. Bei depressiven Patienten werden in der Regel anschließend Pharmako- und Psychotherapie eingeleitet bzw. fortgesetzt.

12.4. Fachpsychotherapie

Hierbei handelt es sich um die Psychotherapie im engeren Sinne, wie sie von eigens ausgebildeten Fachärzten für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin, Fachärzten mit ÖÄK-Diplom Psychotherapeutische Medizin (PSY-III) oder Fachärzten mit Eintragung in die Psychotherapeutenliste des Bundesministeriums für Gesundheit angeboten wird. In Österreich sind derzeit 22 verschiedene Psychotherapierichtungen anerkannt, die sich vier „Orientierungen" zuordnen lassen: (I) Tiefenpsychologisch-psychodynamisch, (II) Humanistisch-existenziell, (III) Systemisch und (IV) Verhaltenstherapeutisch. Aufgrund der empirischen Datenlage können derzeit kognitiv-verhaltenstherapeutische Verfahren (einschließlich der Interpersonellen Psychotherapie, IPT), psychodynamisch-psychoanalytische Verfahren sowie die Klientenzentrierte Psychotherapie als in ihrer Wirksamkeit bei Depressionen als wirksam angesehen werden, wenngleich methodische Probleme kritisch hinterfragt werden müssen.

Die verhaltenstherapeutischen Verfahren zielen auf ein Verständnis dysfunktionaler Kognitionen bzw. Schemata, die als psychosoziale Ursache der Depression angesehen werden. Ziel ist die Korrektur dieser Überzeugungen und das Erlernen neuer Verhaltensweisen. Die psychodynamisch-psychoanalytischen Verfahren haben eine Bearbeitung von unbewussten intrapsychischen Konflikten und Defiziten basaler Persönlichkeitsfunktionen zum Ziel. In kürzeren Therapien wird fokussiert und lösungsorientiert gearbeitet, in längeren Therapien wird ein grundlegendes Verständnis der Persönlichkeit und ihrer Entwicklung angestrebt, wobei den Manifestationen früherer Beziehungserfahrungen in der therapeutischen Beziehung (Übertragung – Gegenübertragung) besonderes Augenmerk geschenkt wird. Die Klientenzentrierte Psychotherapie orientiert sich an der Mobilisierung des jedem Menschen innewohnenden Entwicklungspotenzials, wobei der therapeutischen Beziehung besondere Bedeutung beigemessen wird.

In jüngerer Zeit wurden vermehrt störungsspezifische Psychotherapien entwickelt, die in Therapiemanualen beschrieben werden. Darin sind spezielle Modifikationen und Spezifizierungen der jeweiligen Behandlungstechnik enthalten, die auf die Besonderheiten der Störung zugeschnitten sind. Diese Manuale sind eine Voraussetzung für Wirksamkeitsstudien, allerdings muss einschränkend darauf hingewiesen werden, dass bislang nur eine geringere Anzahl der im Feld tätigen Ärzte und Psychotherapeuten in solchen störungsspezifischen Methoden ausgebildet wurde.

Die Indikation für eine längerfristige Psychotherapie ergibt sich zum einen aus einem längeren Krankheitsverlauf (Chronifizierung) der Depression – gegebenenfalls mit vorangegangenen erfolglosen Behandlungsversuchen –, zum anderen aus einer Persönlichkeitspathologie, eventuell mit komorbider Persönlichkeitsstörung.

12.5. Vorgehen in der Praxis

Da die meisten Ärzte ihre depressiven Patienten nicht selbst psychotherapeutisch im engeren Sinne (siehe oben) behandeln, kann ihre Aufgabe in der Vorbereitung und gezielten Zuweisung der Patienten liegen. Zunächst sollte im Rahmen der allgemeinen ärztlichen Psychotherapie eine Motivation für die Psychotherapie und gegebenenfalls die Indikation dafür geschaffen werden. Ist dies geschehen, so sollte der Patienten nach Möglichkeit ad personam an einen Psychotherapeuten oder eine entsprechende Institution überwiesen werden, da die Patienten oft davon überfordert sind, sich selbst „am freien Markt" einen Psychotherapeuten zu suchen. Hilfreich können hier Ambulanzen von Fachkliniken oder psychotherapeutischen Ausbildungsinstituten sein. Sind solche vor Ort nicht vorhanden, so ist zu empfehlen, dass der behandelnde Arzt Kontakt zu einigen regionalen Psychotherapeuten aufbaut und diesen gezielt Patienten zuweist.

13. Nicht medikamentöse, biologisch fundierte therapeutische Maßnahmen

Zu den nicht medikamentösen, biologisch fundierten therapeutischen Maßnahmen zählen die Schlafentzugsbehandlung (SE), die Lichttherapie (LT), die Elektrokrampftherapie (EKT), die repetitive transkranielle Magnetstimulation (r-TMS), die Vagusnervstimulation (VNS), die Tiefe Hirnstimulation (THS), wobei Letztere im neurologischen Bereich (Morbus Parkinson) weltweit etabliert ist, sich im psychiatrischen Bereich jedoch eher noch im Forschungsstadium befindet.

13.1. Schlafentzugsbehandlung (SE)

Die Schlafentzugsbehandlung ist eine schon lange in der Psychiatrie erfolgreich eingeführte Therapie. Sie versteht sich üblicherweise als additive Therapiemaßnahme. Am wirkungsvollsten ist die totale Schlafentzugstherapie. Diese beginnt am Morgen vor dem nächtlichen Schlafentzug und dauert bis zum darauffolgenden Abend (maximal 40 Stunden). Der Patient sollte während dieser 40 Stunden für ihn machbare und sinnvolle Aufgaben bewältigen, sich eventuell auch körperlich betätigen, nicht vor- oder nachschlafen und sich nicht hinlegen, um kurzfristiges Einschlafen zu vermeiden. Die Schlafentzugstherapie kann ein- bis zweimal in der Woche wie-

derholt werden. Sedierende Medikamente müssen während der Schlafentzugstherapie abgesetzt werden.

13.2. Lichttherapie (LT)

Verwendet werden Therapielampen, deren helles Licht im Tageslichtspektrum liegt. Dabei muss das Licht direkt auf die Netzhaut fallen, um die zentralnervösen Strukturen zu beeinflussen. Da sich bei depressiven Patienten, insbesondere bei Patienten mit saisonal abhängiger Depression, eine melatonerge Dysfunktion mit Phasenverschiebung der Ausschüttung und höheren Plasmaspiegeln nachweisen ließ, scheint die Wirkung der Lichttherapie gleich nach dem Aufstehen am wirkungsvollsten zu sein, wobei idealerweise Therapielampen mit 10.000 Lux verwendet werden sollten. Die Dauer der Behandlung beträgt zwischen 30 und 60 Minuten pro Sitzung.

Die Hauptindikation ist die saisonal abhängige Winterdepression (SAD), wobei eine Therapie beim Erstauftreten der typischen Symptome wie Hypersomnie und/oder Hyperphagie mit Kohlehydratheißhunger begonnen werden soll. Bei nicht saisonal abhängigen Depressionsformen erweist sich die Lichttherapie oft adjuvant zur psychopharmakologischen Therapie als hilfreich, auch sinnvoll ist die Anwendung im Anschluss an eine Schlafentzugstherapie. Weitere Indikationen sind Jetlag, Schichtarbeit, das prämenstruelle Syndrom und Schlafstörungen. Bei Patienten mit Durchschlafstörungen erweist sich die abendliche Lichttherapie häufig als hilfreich.

13.3. Elektrokrampftherapie (EKT)

Bei der EKT wird in Kurznarkose unter Muskelrelaxation durch einen kontrollierten Stromstoß ein zerebraler Krampfanfall ausgelöst. Die EKT ist seit den 50er Jahren eine etablierte Therapie in der Psychiatrie. Allerdings nahm diese Art der Behandlung in den 70er Jahren des 20. Jahrhunderts ab. Das lag zum einen an der Einführung neuer wirksamer Antidepressiva, zum anderen sprach sich die Antipsychiatriebewegung ohne Kenntniss der medizinische Datenlage gegen diese Art der Therapie aus. In den 80er Jahren kam es zu einer Renaissance der EKT, insbesondere bei Depressionen, die nicht auf eine andere Art der Therapie ansprechen, konnten damit gute Erfolge erzielt werden.

Die Hauptindikation der EKT ist die therapieresistente bzw. therapierefraktäre Depression. Liegen jedoch Symptomkomplexe wie eine wahnhafte Depression, Suizidalität und ein gutes Ansprechen auf die EKT in der Vergangenheit vor, sollte bereits frühzeitig eine solche Behandlung in Erwägung gezogen werden. Auch in Fällen, wo eine völlige Remission durch antidepressive Medikation nicht erreicht werden kann, erweist sich die EKT häufig als zusätzlich wirksam, um eine Chronifizierung zu vermeiden. Eine weitere Indikation ist die behandlungsbedürftige Depression in der Schwangerschaft, in England ist die EKT in dieser Indikation die Therapie der ersten Wahl. Im Lichte mangelhaften Ansprechens auf die medikamentöse Langzeittherapie oder Unverträglichkeiten bzw. Interaktionen mit anderen Medikamenten gewinnt die Erhaltungs-EKT immer mehr an Bedeutung, wenn ihr Anteil derzeit allerdings zahlenmäßig noch gering ist. Weitere Indikationsgebiete sind die akut febrile (lebensbedrohliche) Katatonie im Rahmen schizophrener und affektiver Erkrankungen (hier Methode erster Wahl), das maligne neuroleptische Syndrom und das Serotonin-Syndrom.

Durch die EKT kommt es u.a. zu einer im Vergleich zur medikamentösen antidepressiven Therapie stärkeren Expression des „Brain-derived neurotrophic factor" (BDNF) und somit zu einer vermehrten Synapto- und Neurogenese im Hippocampus. Ebenso verändert sich auch die Rezeptorempfindlichkeit verschiedener zentralnervöser Strukturen (Lanzenberger et al. 2012). Vor allem bei älteren Patienten sind als häufigste Nebenwirkungen kurz andauernde kognitive Störungen nach der EKT zu berichten. Gleichzeitig allerdings bessern sich die depressionsbedingten Einschränkungen durch eine erfolgreiche EKT sehr rasch. Die EKT ist mittlerweile durch nationale und internationale Konsensus-Statements abgesichert und standardisiert.

13.4. Repetitive transkranielle Magnetstimulation (r-TMS)

Die Magnetstimulation führt im Gehirn zur Auslösung von Aktionspotenzialen. Zahlreiche randomisierte kontrollierte Studien und auch einige Metaanalysen zeigen einen positiven Effekt der TMS auf die depressiven Symptome, eine nach den COCHRANE-Kriterien durchgeführte Metaanalyse aus dem Jahr 2002 findet diesen Effekt jedoch nicht. Aufgrund der aktuellen klinischen Erfahrungen scheint die r-TMS als Zusatztherapie bei der Depression sinnvoll zu sein. Es wurde auch versucht, mittels r-TMS epileptische Anfälle auszulösen (analog der EKT). Über ein frühes Versuchsstadium ist diese Methode bisher nicht hinaus gekommen.

13.5. Vagusnervstimulation (VNS)

Die Vagusnervstimulation ist in der Neurologie seit Längerem als adjuvante Therapie bei der refraktären Epilepsie im Einsatz und seit einigen Jahren auch in der Psychiatrie für die schwere therapieresistente Depression zugelassen. Patienten mit Depressionen haben einen verminderten Vagotonus. Durch die Stimulation afferenter Fasern im Halsbereich wird der zerebrale Blutfluss und Metabolismus ähnlich verändert wie unter Antidepressiva. Zudem werden verschiedene kortikale und subkortikale Areale beeinflusst, die bei der Affektregulation eine wichtige Rolle spielen. Außerdem inhibiert der Vagus die Produktion proinflammatorischer Zytokine. Dies spielt insofern eine Rolle, als depressive Patienten einen erhöhten Zytokinspiegel aufweisen. Es werden zwei Elektroden um den linken Vagusnerv im Halsbereich installiert und mit einem subklavikulär in der Brustwand implantierten Stimulator verbunden. Die Behandlung benötigt allerdings Geduld, signifikante therapeutische Effekte zeigen sich meist erst nach einem Jahr.

13.6. Tiefe Hirnstimulation (THS)

Wie die VNS kommt die THS aus der Neurologie zur Behandlung verschiedener Bewegungsstörungen im Rahmen eines Morbus Parkinson und beim Cluster-Kopfschmerz. Es werden dabei unter stereotaktischem Neuroimaging zwei Elektroden implantiert (Capsula interna, Nucleus accumbens, Brodman area Cg 25), wobei sich verschiedene Forschergruppen jeweils auf eines dieser Areale spezialisiert haben. Es ist derzeit noch unklar, welches Areal stimuliert werden soll, weil es unterschiedliche Daten zur Wirksamkeit gibt. Die ersten durchaus erfolgreichen Studien konzentrierten sich auf die Indikation Depression, es zeigten sich jedoch nahezu bessere Ergebnisse bei der Behandlung von Zwangsstörungen und beim Alkoholabhängigkeitssyndrom. Derzeit erfolgt die Anwendung überwiegend in klinischen Studien, von der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA ist die THS für die behandlungsrefaktäre Depression zugelassen.

14. Therapieevaluation

Vor allem im Rahmen klinischer Studien, aber auch außerhalb derart spezieller Settings, erweist es sich als sinnvoll, den Therapiefortschritt mit standardisierten Methoden festzuhalten. Sowohl der therapeutische Effekt als auch Nebenwirkungen können auf diese Weise erfasst werden. Zur Evaluation des Therapieeffekts stehen sowohl Fremdbeurteilungs- als auch Selbstbeurteilungsskalen zur Verfügung.

14.1. Evaluationsskalen

Fremdbeurteilungsskalen:
- MADRS: Montgomery Åsberg Depression Rating Scale
- HAMD: Hamilton Depression Rating Scale

Selbstbeurteilungsskalen:
- BDI: Beck Depression Inventary
- WHO-5-Fragebögen zum Wohbefinden (siehe Tabelle 7 auf Seite 7)
- HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale).

Eine sehr verkürzte Form zur Erfassung von Wirkungen und Nebenwirkungen stellt die CGI (Clinical Global Impression) dar. Bei Patienten mit depressiven Störungen und Komorbidität mit somatischen Erkrankungen bieten die angeführten Fragebögen keine ausreichende Validität (unzureichende Trennschärfe einzelner Items). Hier wird speziell die PHQ-(Patient Health Questionnaire 9-Item Depressionsmodul)-Skala empfohlen.

15. Langzeittherapie

15.1. Langzeittherapie der unipolaren Depression

Hinsichtlich der Langzeittherapie wurde von internationalen Expertengremien nachfolgendes Drei-Phasen-Schema erarbeitet:
- Akuttherapie
- Erhaltungstherapie
- prophylaktische Therapie

Für den Zeitraum von sechs bis zwölf Monaten nach der Akuttherapie soll die antidepressive Medikation in jener Dosierung beibehalten werden, mit der die Remission erzielt wurde (bei der ersten depressiven Episode etwa vier bis sechs Monate). Bei Vorliegen spezieller Prädiktoren (siehe Tabelle 18) sollte an eine über mehrere Jahre andauernde prophylaktische Therapie gedacht werden. Empirische Studien haben ergeben, dass eine Dosisreduktion bzw. ein zu frühes Absetzen der antidepressiven Medikation jeweils mit einer Verschlechterung der Symptomatik bzw. mit einem Wiederauftreten der Depression verbunden war. Die längerfristige Behandlung ist auch im Rahmen der Synapto- und der Neurogenese biologisch erklärbar, wie neuere Forschungsarbeiten ergeben haben.

Entscheidend für das Gelingen einer Langzeittherapie sind der Aufbau einer vertrauensvollen Arzt-Patienten-Beziehung und die umfassende Information des Patienten über das Wesen seiner Erkrankung und die Möglichkeiten seines Krankheitsmanagements.

Bei wiederholten klinisch relevanten Depressionen ist eine Fortführung der antidepressiven Medikation über mehrere Jahre angezeigt. Studien zeigen, dass selbst nach guter symptomatischer Remission über mehrere Jahre hinweg ein Absetzen der Antidepressiva mit einem bedeutsamen Rückfallrisiko einhergeht. Störungsorientierte Psychotherapien können dieses Risiko vermutlich reduzieren helfen. Die beabsichtigte Beendigung einer antidepressiven Pharmakotherapie ist stets in einem auf eine partnerschaftlich getroffene Entscheidung zwischen Arzt und Patient zielenden Gespräch differenziert zu erörtern.

15.2. Langzeittherapie der bipolaren Störung

Bipolare Erkrankungen wurden in einem speziellen Konsensus-Statement der ÖGPB detailliert abgehandelt (2008), für 2013 ist eine Neuauflage geplant. Die bipolare Störung bedarf als phasenhafte Erkrankung einer Langzeittherapie. Bei einer bipolaren Depression sollte vor allem in der Phase der prophylaktischen Therapie zum Antidepressivum ein Stimmungsstabilisierer verordnet werden.

Tabelle 18
Indikationen für eine Langzeittherapie der unipolaren Depression

- Drei oder mehr Episoden (innerhalb von fünf Jahren)
- Zwei Episoden (innerhalb von fünf Jahren) und folgende Risikofaktoren:
  - Spätes Erkrankungsalter (über 60 Jahre)
  - Frühes Erkrankungsalter (unter 40 Jahre)
  - Kurzes Intervall zwischen Episoden
  - Rasche Symptomentwicklung bei Episoden
  - Positive Familienanamnese mit affektiven Erkrankungen
  - Komorbidität Dysthymie, Angsterkrankungen, Missbrauch von Alkohol und/oder Medikamenten
  - Schwere der Indexepisode (inklusive Suizidalität)
  - Schlechtere Behandelbarkeit in der Erhaltungstherapie
  - Geringeres Maß an Arbeitsfähigkeit

Tabelle 19
Medikamente zur prophylaktischen Therapie bei bipolaren und ev. bei unipol. Störungen

Stimmungsstabilisatoren

Wirksubstanz	Dosierung[1] mg/Tag	Blutspiegel
Lithiumcarbonat	400–800	0,6–1mmol/l
Lamotrigin	100–200	nicht notwendig
Carbamazepin	400–1200	4–10µg/ml
Valproinsäure Na-Valproat	750–1250	50–120µ/ml

[1] Initialdosis deutlich geringer (einschleichend dosieren)

Zur Auswahl stehen dabei:
- Lithium
- Lamotrigin oder
- ein modernes Antipsychotikum (z.B. Quetiapin ist für die Phasenprophylaxe zugelassen)

Ein Mood Stabilizer kann entweder als Monotherapie oder als Add-on-Behandlung zum Antidepressivum gegeben werden. Derzeit stehen die in Tabelle 19 angeführten Medikamente für diese Indikation zur Verfügung. ■

Literatur

Kasper S, Bach M, Frey R, Geretsegger C, Haring C, Hausmann A, Hofmann P, Jelem H, Kapfhammer HP, Klier C, Konstantinidis A, Lentner S, Marksteiner J, Oberlerchner H, Praschak-Rieder N, Psota G, Rados C, Rainer M, Schosser-Haupt A, Spindelegger C, Windhager E, Winkler D, Wrobel M (2011) Therapieresistente Depression. Klinik und Behandlungsoptionen. Konsensus-Statement – State of the art 2011. CliniCum neuropsy Sonderausgabe November 2011

Kasper S, Kapfhammer HP, Bach M, Butterfield-Meissl C, Danzinger R, Erfurth A, Friedl EJ, Friedrich MH, Haring C, Hausmann A, Kalousek M, Klier C, König P, Lehofer M, Lentner S, Platz T, Sachs GM, Schubert H, Simhandl C, Stuppäck C, Windhager E, Wolf W, Wrobel M (2007) Bipolare Störungen. Konsensus-Statement – State of the art 2007. CliniCum neuropsy Sonderausgabe November 2007

Kasper S, Psota G, Aigner M, Bach M, Fruhwürth G, Geretsegger C, Gößler R, Hausmann A, Hofmann P, Kapfhammer HP, Klier C, Lehofer M, Lentner S, Ludwig H, Musalek M, Praschak-Rieder N, Rainer M, Sachs GM, Schernthaner G, Toplak H, Wancata J, Windhager E, Wrobel M (2010) Antidepressive Therapie bei somatischen Erkrankungen. Konsensus-Statement – State of the art 2010. CliniCum neuropsy Sonderausgabe November 2010

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, Gynäkologie, Kinderheilkunde sowie Krankenhauspsychologen und Mitglieder der ÖGPB. **Geschäftsführung:** Thomas Zembacher **Beteiligung:** Alleinige Gesellschafterin der Medizin Medien Austria GmbH ist die Süddeutscher Verlag Hüthig GmbH. Gesellschafter der Süddeutscher Verlag Hüthig GmbH sind die Süddeutscher Verlag GmbH mit 91,98%, Herr Holger Hüthig mit 7,02%, Frau Ruth Hüthig mit 0,45%, Frau Beatrice Hüthig mit 0,28% und Herr Sebastian Hüthig mit 0,28 %. **Für den Inhalt verantwortlich:** O. Univ.-Prof. Dr. h.c. mult. Dr. Siegfried Kasper, Prim. Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer (Vorsitz), O. Univ.-Prof. Dr. Stephan Doering, Univ.-Prof. Dr. Richard Frey, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Geretsegger, Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Haring MSc., Univ.-Prof. Dr. Armand Hausmann, Prim. Dr. Helmut Jelem, Dir. Dr. Marion Kalousek, O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer, Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Claudia Klier, Prim. Mag. Dr. Herwig Oberlerchner, Univ.-Prof. Dr. Nicole Praschak-Rieder, Chefarzt Prim. Dr. Georg Psota, Prim. Dr. Christa Rados, Priv.-Doz. Dr. Michael Rainer, Univ.-Doz. Dr. Hans-Bernd Rothenhäusler, Dir. Univ.-Prof. DDr. Gabriele-Maria Sachs, Prim. Dr. Elmar Windhager, Univ.-Prof. Dr. Dietmar Winkler, Prim. Dr. Margit Wrobel **Medical Writer:** Sabine Fisch **Projektverantwortung:** Mag. Andrea Budin **Titelbild:** Mag. Andrea Budin **Lektorat:** Karl Heinz Javorsky **Art Direction:** Karl J. Kuba **Layout und DTP:** Bernadette Brandl **Druck:** Friedrich VDV, 4020 Linz **Auflage:** 17.000 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 der Firmen AstraZeneca, CSC, Eli Lilly, Germania, GlaxoSmithKline, Lundbeck und Servier

6. auflage, sonderausgabe august 2011

CliniCum neuropsy
Das Medium für Psychiatrie und Neurologie

Antidepressive Therapie

bei somatischen Erkrankungen

Konsensus-Statement – State of the art 2010

Editorial Board: Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Bach,
Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Geretsegger, Prim. Dr. Ralf Gößler,
Priv.-Doz. Dr. Claudia Klier, Prim. Dr. Susanne Lentner,
Prim. Univ.-Prof. Dr. Heinz Ludwig, Univ.-Prof. Dr. Nicole Praschak-Rieder,
Univ.-Prof. Dr. Hermann Toplak, Univ.-Prof. Dr. Johannes Wancata

Lecture Board: Univ.-Prof. Dr. Martin Aigner, Prim. Dr. Gerhard Fruhwürth,
Univ.-Prof. Dr. Armand Hausmann, Univ.-Prof. Dr. Peter Hofmann,
O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer, Prim. Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer,
Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Musalek, Prim. Dr. Christa Rados,
Priv.-Doz. Dr. Michael Rainer, Univ.-Prof. DDr. Gabriele-Maria Sachs,
Prim. Univ.-Prof. Dr. Guntram Schernthaner, Prim. Dr. Elmar Windhager,
Prim. Dr. Margit Wrobel

Vorsitz: O. Univ.-Prof. Dr. h.c. mult. Dr. Siegfried Kasper
Chefarzt Dr. Georg Psota

Unter der Patronanz:

ÖGPB

Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie

P.b.b. Verlagspostamt 1050 Wien, Zulassungsnummer: GZ 02Z032080 M

Vorwort

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

Chefarzt Dr. Georg Psota
Psychosoziale Dienste in Wien (PSD), Wien

Depressionen, die in Verbindung mit somatischen Erkrankungen auftreten, wurde lange Zeit kein besonderes Augenmerk geschenkt. Vielmehr wurden Depressionen infolge von schweren Krankheiten als „normal" und als der Situation angemessen und damit erklärbar betrachtet und insofern nicht weiter beachtet. In den letzten Jahren hat entsprechend der sogenannten Vulnerabilitätshypothese (vgl. auch Resilienzforschung) glücklicherweise ein Umdenken eingesetzt. Denn Depressionen, egal in welchem Zusammenhang sie auftreten, belasten die Patienten stark und können – etwa auch wenn die Ursachen in somatischen Erkrankungen zu suchen sind – die Behandlung der somatischen Erkrankung erschweren.

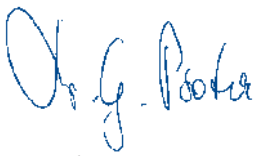
Depressionen werden beispielsweise häufig bei kardiovaskulären, neuroendokrinologischen und rheumatischen Erkrankungen und in der Onkologie beobachtet. Die konsiliarische Begleitung der Patienten durch einen Psychiater und eine optimale Therapie mit modernen Antidepressiva sind immer dann angezeigt, wenn der Leidensdruck des Patienten groß ist bzw. die Auswirkungen einer unbehandelten depressiven Verstimmung auf die somatische Erkrankung negative Folgen zeigen.

Das vorliegende Konsensus-Statement befasst sich umfassend mit den Zusammenhängen zwischen somatischer Erkrankung und Depression, zeigt das diagnostische Vorgehen und die optimale medikamentöse Behandlung auf. In den einzelnen Kapiteln werden die wichtigsten mit Depressionen vergesellschafteten Erkrankungen besprochen und therapeutische Möglichkeiten aufgezeigt.

Wir hoffen, das vorliegende Konsensus-Statement kann Sie in Ihrer täglichen Arbeit unterstützen, und freuen uns über Rückmeldungen.

In diesem Sinne zeichnen

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



Chefarzt Dr. Georg Psota

ÖGPB

Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie

Impressum

Verleger: Medizin Medien Austria GmbH DVR Nr.: 1042475 **Verlags- und Redaktionsadresse:** Wiedner Hauptstraße 120-124, 1050 Wien, Tel.: 01/546 00-0, Fax: DW 730, E-Mail: medizin@medizin-medien.at **Geschäftsführung:** Thomas Zembacher **Für den Inhalt verantwortlich:** O. Univ.-Prof. Dr. h.c. mult. Dr. Siegfried Kasper, Chefarzt Dr. Georg Psota (Vorsitz), Univ.-Prof. Dr. Martin Aigner, Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Bach, Prim. Dr. Gerhard Fruhwürth, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Geretsegger, Prim. Dr. Ralf Gößler, Univ.-Prof. Dr. Armand Hausmann, Univ.-Prof. Dr. Peter Hofmann, O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer, Priv.-Doz. Dr. Claudia Klier, Prim. Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer, Prim. Dr. Susanne Lentner, Prim. Univ.-Prof. Dr. Heinz Ludwig, Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Musalek, Univ.-Prof. Dr. Nicole Praschak-Rieder, Prim. Dr. Christa Rados, Priv.-Doz. Dr. Michael Rainer, Univ.-Prof. DDr. Gabriele-Maria Sachs, Prim. Univ.-Prof. Dr. Guntram Schernthaner, Univ.-Prof. Dr. Hermann Toplak, Univ.-Prof. Dr. Johannes Wancata, Prim. Dr. Elmar Windhager, Prim. Dr. Margit Wrobel **Medical Writer:** Sabine Fisch **Projektverantwortung:** Mag. Andrea Budin **Titelbild:** Tamara Rennhofer (privat) **Lektorat:** Karl Heinz Javorsky **Art Direction:** Karl J. Kuba **Layout und DTP:** Johannes Spandl **Druck:** Friedrich VDV, 4020 Linz **Auflage:** 2.000. 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 der Firmen AstraZeneca, CSC/Angelini, Eli Lilly, Genericon Pharma, GlaxoSmithKline, Lundbeck, Servier.

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

Antidepressive Therapie

1. Einleitung

Bis zu 35 Prozent aller stationären Patienten in Krankenhäusern weisen – zusätzlich zu ihrer somatischen Symptomatik – eine psychiatrische Erkrankung auf. Neben demenziellen Veränderungen zählen Depressionen zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen. Allerdings werden Depressionen häufig nicht erkannt, wohingegen schwere psychiatrische Störungsbilder, wie etwa Schizophrenie und bipolare Erkrankungen, aber auch Alkoholkrankheit und andere Abhängigkeitserkrankungen öfters diagnostiziert werden.

Die höchste Prävalenz für Depressionen insgesamt findet sich im mittleren Lebensalter, insbesondere mit einem weiteren Anstieg mit dem Beginn des Pensionsalters. Auch unter Hochbetagten findet sich ein erheblicher Anteil an depressiven Verstimmungen und Depressionen.

Im Zusammenhang mit somatischen Erkrankungen treten Depressionen häufig auf. Dieser Tatsache muss entsprechendes Augenmerk geschenkt werden, nicht nur weil eine Depression den Krankheitsverlauf der somatischen Erkrankung wesentlich und negativ beeinflussen kann, sondern auch weil in der medikamentösen Behandlung von Depressionen bei gleichzeitigem Vorliegen somatischer Erkrankungen genaue Kenntnisse über Wirkungen, Neben- und Wechselwirkungen der eingesetzten Antidepressiva (AD) beachtet werden müssen.

Es besteht ein enger Zusammenhang zwischen Depression und Myokardinfarkt: So liegt etwa das Risiko einer unter Depression leidenden Person, einen Herzinfarkt zu bekommen, um den Faktor 1,56 höher als bei psychisch gesunden Personen. Und das relative Risiko, nach einem Herzinfarkt zu versterben, liegt bei Patienten mit der Komorbidität einer Depression um den Faktor 3 höher als bei Menschen ohne eine depressive Symptomatik. Die in der Literatur berichteten Häufigkeiten der Vergesellschaftung somatischer Erkrankungen mit Depressionen können der Tabelle 1 entnommen werden.

Tabelle 1
Somatische Erkrankungen mit Prävalenz komorbider depressiver Erkrankungen

Erkrankungen	Autoren	Prävalenz
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	Rudisch & Nemeroff, 2003	17–27%
Diabetes	Anderson et al., 2001	9–26%
Krebserkrankungen	Ng et al., 2010	11%
Chronische Nierenerkrankung	Kim et al., 2002	20–30%
Morbus Alzheimer	Lee, 2003	30–50%
Zerebrovaskuläre Erkrankungen	Robinson, 2003	14–19%
Morbus Parkinson	McDonald et al., 2003	4–75%
Schmerz	Campbell et al., 2003	30–54%

2. Epidemiologie

Depressionen gehören zu den häufigsten psychiatrischen Krankheitsbildern weltweit. Für das Jahr 2020 prognostiziert die Weltgesundheitsorganisation, dass die Depression an die erste Stelle aller aus medizinischen Krankheiten ableitbaren Behinderungen (sogenannte DALYs: Disability Adjusted Life Years) gelangen wird. Dies hat nicht nur Auswirkungen auf den einzelnen Betroffenen, sondern auch auf die Gesellschaft.

Eine Gruppe, die lange Zeit in Bezug auf Depressionen vernachlässigt wurde, sind Patienten mit bekannten somatischen Erkrankungen. Erst in den vergangenen Jahren wurde dieser Problematik verstärkt Augenmerk geschenkt. Die Prävalenz an psychiatrischen Erkrankungen bei Patienten mit somatischen Krankheiten ist nicht gering. Laut einer im Jahr 2000 in Österreich durchgeführten Studie von Johannes Wancata weisen 34,4 Prozent aller stationär aufgenommenen Patienten in nicht psychiatrischen Einrichtungen eine psychiatrische bzw. neurologische Symptomatik auf. Weitaus am häufigsten sind Demenzen, was sich durch die Altersstruktur der stationär aufgenommenen Patienten erklären lässt. Bereits auf Platz zwei folgen allerdings leichte Depressionen, von denen rund acht Prozent aller stationären Patienten betroffen sind. Schwere Ausprägungen der Depressionen werden in etwa drei Prozent dieser Patientengruppe beobachtet.

In der erwähnten Studie hätten rund drei Prozent der Patienten eine stationäre psychiatrische Behandlung benötigt. In immerhin 15 Prozent der Fälle war ein Bedarf an zumindest einem psychiatrischen Konsiliardienst gegeben. Aber nur 28,9 Prozent jener Patienten mit einem solchen Bedarf wurden auch tatsächlich von einem Psychiater untersucht.

3. Diabetes und Depression

Diabetes mellitus Typ 2 geht sehr häufig mit Depressionen einher. Rund 17,6 Prozent aller Patienten mit Typ-2-Diabetes leiden unter Depressionen. In der Normalbevölkerung liegt die Prävalenzzahl bei 9,8 Prozent. Eine ganze Reihe von Metaanalysen zeigt, wie eng das Vorliegen von Depressionen mit dem Auftreten von Komplikationen bei Diabetespatienten verbunden ist. So zeigt etwa eine Metaanalyse von de Groot M et al. aus dem Jahr 2001, für die 27 Studien ausgewertet wurden, dass Patienten mit Depressionen signifikant häufiger an Diabeteskomplikationen wie Retinopathie, Nephropathien, Neuropathien, vaskulären Problemen und sexueller Dysfunktion leiden. Eine weitere Metaanalyse von Anderson RJ et al., ebenfalls aus 2001, zeigt, dass diabetische Frauen wesentlich häufiger von Depressionen betroffen sind als Männer (28 vs. 18 Prozent). Die Studienautoren kommen zum Ergebnis, dass das Vorliegen von Diabetes (Typ 1 und 2) das Risiko, an einer Depression zu erkranken, verdoppelt. Depressionen stellen aber auch einen unabhängigen Risikofaktor für Diabetes mellitus dar. Depressive Erwachsene haben ein um 37 Prozent erhöhtes Risiko für Typ-2-Diabetes. Dies wies auch eine rezente Studie von Demakakos P et al. 2010 nach: Eingeschlossen wurden mehr als 6.000 Patienten ab 50 Jahren ohne Diabetes. Pati-

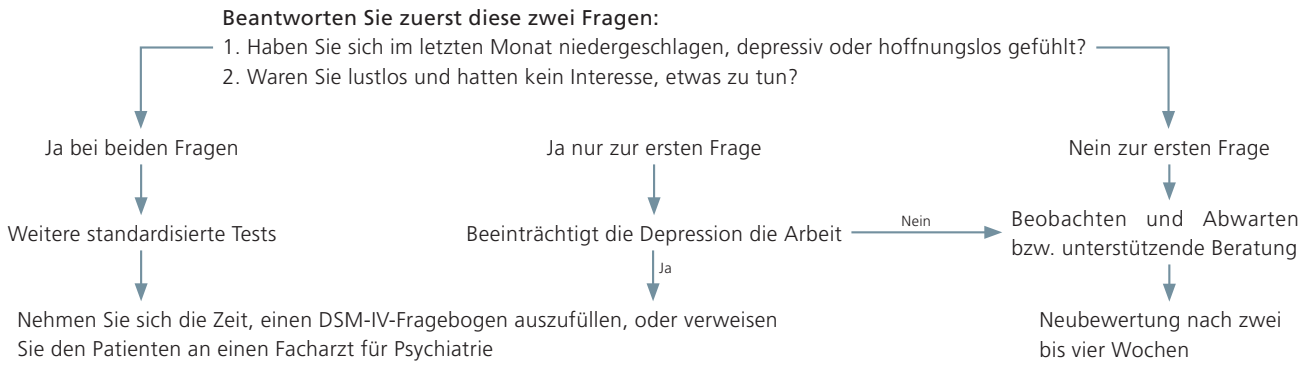
enten mit depressiver Symptomatik zu Beginn des Beobachtungszeitraums hatten ein höheres Risiko, innerhalb von 46 Monaten an Typ-2-Diabetes zu erkranken (HR 1,58, 95 Prozent CI 1,09-2,29). Depressionen treten meist rund acht Jahre vor einem diagnostizierten Typ-2-Diabetes auf. Es ist also zu diskutieren, inwieweit ein gezieltes Screening auf eine gestörte Glukosetoleranz bei depressiven Patienten sinnvoll sein könnte. Denn die Prävalenz für beide Erkrankungen ist sehr hoch: Rund 500.000 Menschen in Österreich leiden unter Typ-2-Diabetes, etwa 400.000 Menschen sind an Depressionen erkrankt und rund 200.000 Menschen leiden sowohl unter Typ-2-Diabetes als auch unter Depressionen. Liegt gleichzeitig ein Typ-2-Diabetes und eine Depression vor, so ist das Mortalitätsrisiko um den Faktor 2,3 erhöht. Hier spielen biologische Faktoren eine wohl deutlich größere Rolle als lange Zeit angenommen. Aufgrund einer Dysfunktion der Hypophysen-Hypothalamus-Nebennierenrindenfunktion (HPA-Achse: Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis) kommt es (auch in der Remission der Depression) zu erhöhten Kortisolkonzentrationen. Dies ist durch eine Hyperaktivität der HPA-Achse begründet. Es kommt zu viszeraler Adipositas und Insulinresistenz. Zudem weisen Menschen, die unter Depressionen leiden, eine niedrigere Herzfrequenzvariabilität und eine höhere Rate an ventrikulären Extrasystolen auf. Das Immunsystem ist aktiviert und schüttet proinflammatorische Enzyme aus. All dies gilt sowohl für die Depression als auch für Diabetes mellitus.
Eine Depression als Komorbidität bei Typ-2-Diabetes weist wesentliche Auswirkungen auf die somatische Erkrankung aus: Das betrifft sowohl die Aufmerksamkeit des Patienten für sich selbst, aber auch die Therapietreue und die Ausbildung möglicher Komplikationen. Dies gilt insbesondere für die Ausbildung einer Retinopathie und makrovaskuläre Komplikationen. Wird die Depression richtig diagnostiziert und therapiert, verbessern sich bei den Patienten auch die metabolischen Parameter. Dies konnte z.B. für den Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Milnacipran in einer österreichischen Studie gezeigt werden.
Die Frage der richtigen antidepressiven Therapie ist wesentlich beim Typ-2-Diabetiker. Üblicherweise wird ein Typ-2-Diabetes rund sieben Jahre nach Krankheitsbeginn diagnostiziert. In sehr vielen Fällen liegen dann bereits mikro- und makrovaskuläre Komplikationen, sexuelle Dysfunktion sowie eine nonalkoholische Steatose der Leber vor. Dies muss in der Verordnung der antidepressiven Therapie berücksichtigt werden. Das ideale Antidepressivum für den Typ-2-Diabetiker hat keinen Einfluss auf das Körpergewicht, interagiert so wenig wie möglich mit der bereits verordneten Medikation, ist nicht hepatotoxisch und zeigt keine Effekte auf das Herz-Kreislauf-System und den Blutdruck. Ebenfalls zu vermeiden sind Auswirkungen auf die sexuelle Funktion (siehe Tabelle im Mittelaufschlag).

Rund 75 Prozent aller Diabetespatienten werden in Österreich von niedergelassenen Medizinern betreut. Aktuellen Zahlen zufolge leidet rund ein Viertel der Betroffenen zusätzlich unter einer Depression. Besonders bei Patienten, die ihre Ernährung nicht umstellen, dem Bewegungsprogramm nicht folgen und insgesamt eine geringe Therapietreue aufweisen, sollte immer auch an das Vorliegen einer Depression gedacht werden. Ein einfacher Fragenkatalog kann helfen, Hinweise auf eine Depression und deren weitere Abklärung zu geben. In Abbildung 1 ist das praktisch diagnostische Vorgehen mit nachfolgender Handlung bei Verdacht einer Depression skizziert. Als weitere Möglichkeit zur Abklärung des Vorliegens einer Depression kann der WHO-Fragebogen Verwendung finden (siehe Tabelle 2). Derartige Fragebögen können aber nur erste Hinweise auf das Vorhandensein einer Depression geben. Eine genaue Abklärung mit Erhebung der aktuellen Psychopathologie und der Anamnese sind die Voraussetzung für eine exakte Diagnose und die darauf folgende Behandlung. Eine umfassende Tabelle mit AD in diesem Konsensus-Statement finden Sie im Mittelaufschlag.

4. Kardiovaskuläre Erkrankungen und Depressionen

Der enge Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Erkrankungen und Depressionen wurde in den vergangenen Jahren intensiv epidemiologisch untersucht. Als Landmark-Studie in diesem Bereich kann die INTERHEART-Study gelten, die 2004 publiziert wurde (Rosengren et al., 2004). In diese Studie wurden mehr als 12.000 Personen eingeschlossen, die akut einen Herzinfarkt erlitten hatten. Im Vergleich mit einer Kontrollgruppe ohne kardiovaskuläre Erkrankung und bereinigt um Faktoren wie Alter, Geschlecht, Region und Rauchverhalten stellte sich heraus, dass das Risiko, an einem Herzinfarkt zu erkranken, bei jenen Personen, die im Jahr vor dem Herzinfarkt unter Depressionen gelitten hatten, um den Faktor 1,56 erhöht war (relatives Risiko).
Bei Vorliegen einer leichten Depression liegt das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis zwischen 1,2 und 5,4. Bei einer schweren Depression liegt das Risiko zwischen 2,1 und 4,5. Aber auch nach einem Infarkt spielt die Depression in vielen Fällen eine maßgebliche Rolle: So leiden zwischen 15 und 23 Prozent aller Herzinfarktpatienten unter Depressionen. Dies wiederum erhöht das Risiko für Angina pectoris (OR 3,1) und kardialen Tod (OR 2,3).
Welchen Stellenwert eine psychiatrische Erkrankung wie die Depression als Prognosefaktor für ein kardiovaskuläres Ereignis einnimmt, zeigte eindrucksvoll die EPIC-Norfolk UK Prospective Cohort Study (Surtees et al., 2008). In diese Studie wurden 19.649 Perso-

Abbildung 1
Fragenkatalog zur Diagnostik von Depressionen



Nach: Hoffmann MA, Weiner JS, JCO 2007

nen eingeschlossen (8.261 Männer und 11.388 Frauen). Das Alter betrug zwischen 41 und 80 Jahren. Patienten mit einem Myokardinfarkt oder Angina pectoris in der Anamnese wurden ausgeschlossen. Von den Studienteilnehmern hatten 3.057 während ihrer bisherigen Lebensspanne an Depression gelitten (2.121 Frauen und 936 Männer). 5,2 Prozent wiesen eine Depression innerhalb der letzten zwölf Monate vor der Rekrutierung auf. Bei drei Prozent bestand zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie eine Depression. Von den 11.388 Frauen erlitten im Verlauf der Studie 102 einen letalen Myokardinfarkt. 172 der 8.261 untersuchten Männer verstarben während der Beobachtungsdauer ebenfalls an einem Herzinfarkt. Eine Depression erhöhte dabei signifikant das kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko. Bereinigt um Geschlecht und Alter betrug die Hazard Ratio (HR) bei den Frauen 2,02 und bei den Männern 3,30. Bereinigt um Alter, Geschlecht, Zigarettenkonsum, systolischen Blutdruck, Gesamtcholesterin, körperliche Aktivität, BMI, Diabetes mellitus, soziale Schicht, erhöhten Alkoholkonsum und AD lag die HR bei den Frauen bei 2,05 und den Männer bei 3,07.

Der Faktor Depression, das zeigen die Studienergebnisse, spielt also beim Risiko, einen letalen Myokardinfarkt zu erleiden, eine wesentliche Rolle. Depressionen sollte als Risikofaktor für einen Myokardinfarkt derselbe Stellenwert eingeräumt werden wie etwa dem Rauchen. Dies bedeutet, dass bei Menschen, die unter Depressionen leiden, regelmäßige Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden sollen. Dies gilt daher insbesondere dann, wenn der Betroffene drei und mehr depressive Episoden in der Anamnese aufweist, wenn die Episodendauer jeweils sechs oder mehr Monate beträgt und die erste Episode nach dem 40. Lebensjahr auftritt.

Diskutiert wird die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung der SSRI, da sie eine protektive Wirkung bei kardiovaskulären Erkrankungen haben könnten. In einer Studie von Pollock et al. (2000) bei depressiven Patienten nach einem Myokardinfarkt wurde gezeigt, dass durch den SSRI Paroxetin die bei diesen Patienten stark erhöhte Thrombozytenaggregation normalisiert werden konnte, hingegen nicht durch das Trizyklikum Nortriptylin. Dies zeigte auch die ENRICHD-Study (Berkman et al., 2003), in die 2.841 Personen mit Myokardinfarkt eingeschlossen wurden, die unter Depressionen litten. Die Patienten wurden ein halbes Jahr lang mit kognitiver Verhaltenstherapie behandelt. Zusätzlich erhielten jene Teilnehmer, die einen HAMD >24 aufwiesen, als medikamentöse antidepressive Therapie einen SSRI. In der Nachbeobachtung zeigte die Verhaltenstherapie keine Auswirkungen auf die Überlebenskurve. Jedoch hatten jene Patienten, die zur Behandlung ihrer Depression einen SSRI erhielten, ein geringeres Risiko für einen nonfatalen Reinfarkt oder Tod. Sehr wahrscheinlich ist der inhibitorische Effekt der SSRI auf die Thrombozytenaggregation ein wesentlicher Faktor für dieses Ergebnis.

5. Krebs und Depression

Krebspatienten leiden sehr häufig unter Depressionen, insbesondere jene Patienten, deren Krebserkrankung progredient ist. Beide Krankheiten sind – wie ebenso bei kardiovaskulären Erkrankungen und Depression beobachtet werden kann – stark vergesellschaftet: Bei einer fortschreitenden onkologischen Erkrankung kommt es zur vermehrten Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine, was zu pathologischen Vorgängen im limbischen System im Gehirn führt, was wiederum eine Verstärkung der depressiven Symptomatik triggert. Natürlich erkrankt nicht jeder Krebspatient auch an einer Depression. Eine ganze Reihe von physiologischen Risikofaktoren muss zusammenkommen, damit eine Depression bei gleichzeitigem Vorliegen einer onkologischen Erkrankung ausgelöst wird:

- genetische Prädisposition und erhöhte Expression proinflammatorischer Zytokine (z.B. IL-1, IL-6 TNF) und möglicherweise andere, bis dato nicht bekannte Risikofaktoren,
- Zerstörung oder Abschaltung von Neuronen im Hippocampus und der Amygdala,
- Verminderung von Neurotransmittern,
- Zunahme der Aktivitäten im limbischen System.

Tabelle 2

WHO-Fragebogen zum Wohlbefinden

Die folgenden Aussagen betreffen Ihr Wohlbefinden in den letzten zwei Wochen. Bitte markieren Sie bei jeder Aussage die Rubrik, die Ihrer Meinung nach am besten beschreibt, wie Sie sich in den letzten zwei Wochen gefühlt haben;

In den letzten zwei Wochen …	Die ganze Zeit	Meistens	Etwas mehr als die Hälfte der Zeit	Etwas weniger als die Hälfte der Zeit	Ab und zu	Zu keinem Zeitpunkt
… war ich froh und guter Laune	5	4	3	2	1	0
… habe ich mich ruhig und entspannt gefühlt	5	4	3	2	1	0
… habe ich mich energisch und aktiv gefühlt	5	4	3	2	1	0
… habe ich mich beim Aufwachen frisch und ausgeruht gefühlt	5	4	3	2	1	0
… war mein Alltag voller Dinge, die mich interessieren	5	4	3	2	1	0

Punktberechnung:

Der Rohwert kommt durch einfaches Addieren der Antworten zustande. Der Rohwert erstreckt sich von 0 bis 25, wobei 0 das geringste Wohlbefinden/die niedrigste Lebensqualität und 25 das größtes Wohlbefinden/die höchste Lebensqualität bezeichnen. Den Prozentwert von 0–100 erhält man durch Multiplikation mit 4. Der Prozentwert 0 bezeichnet das schlechteste Befinden, 100 das beste.

Quelle: Psychiatric Research Unit, WHO Collaborating Centre in Mental Health

Tabelle 3
Prävalenz der Depression im Zusammenhang mit onkologischen Erkrankungen

Primärtumor	Prävalenz in Prozent
Gehirn	41 bis 93
Pankreas	bis zu 50
Kopf und Schulter	bis zu 42
Brust	4,5 bis 37
Uterus, Zervix, Tuben	23
Lunge	11

Quelle: Massie MJ et al. The prevalence of depression in people with cancer. In: Depression and Cancer. Kissane D, Maj M, Sartorius N (eds). Chichester: Wiley, 2010.

Weitere Risikofaktoren, die bis dato bekannt sind:
- Depression in der Anamnese
- schlecht kontrollierter Schmerz
- Substanzmissbrauch
- geringe soziale Unterstützung
- Entzündungsgeschehen
- fortschreitende Krebserkrankung
- Infektionen
- Medikamente, wie etwa Interferon
- gestörtes Gleichgewicht von Hormonen und Mineralien

Ein klarer Zusammenhang bei onkologischen Patienten besteht zwischen dem zusätzlichen Vorliegen einer Depression und einer reduzierten Überlebenszeit. Die Prävalenzraten für Depressionen bei onkologischen Erkrankungen sind durchwegs hoch, unterscheiden sich allerdings je nach onkologischem Zustandsbild (siehe Tabelle 3).
Zur Diagnostik einer depressiven Erkrankung im Rahmen einer onkologischen Erkrankung ist ein rasch zu beantwortender Fragenalgorithmus sinnvoll (siehe Abbildung 1 auf Seite 4).

Die Therapie von Depressionen im Rahmen von Tumorerkrankungen stützt sich auf drei Säulen:
1. Psychologische Unterstützung
2. Psychotherapie
3. Pharmakotherapie

Eine medikamentöse Therapie sollte vor allem in der Anfangsphase der Behandlung durch spezifische Psychotherapie oder Copingstrategien unterstützt werden. AD brauchen einige Wochen, bis die volle Wirkung einsetzt. Insgesamt ist den modernen AD aufgrund des besseren Nebenwirkungsprofils im Vergleich zu den älteren AD der Vorzug zu geben, und speziell für über 80-jährige Patienten gilt dies ganz besonders (auch im Hinblick auf die potenzielle delirogene Wirkung der älteren AD). Zusammenfassend kann gesagt werden: Depressionen finden sich bei Krebspatienten häufig als Komorbidität. Dies führt zu einer schweren Beeinträchtigung der Lebensqualität. Nicht selten wird die Depression nicht diagnostiziert und demzufolge auch nicht behandelt, was sich negativ auf die Überlebenszeit der Patienten auswirkt. Eine rasche Diagnostik mithilfe einfachster Fragebögen ermöglicht eine auf den Patienten abgestimmte psychologische und medikamentöse Therapie.

6. Endokrinologie und Depressionen

Verschiedene Arten von Stress wie akute negative Lebensereignisse, chronischer Stress, auch Traumatisierungen in der frühen Kindheit können die Vulnerabilität für Depressionen erhöhen. Veränderungen der Stressachse (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse, HPA-Achse) sind auch ein Charakteristikum depressiver Episoden. Die Effekte von Glucocorticoiden werden über intrazelluläre Glucocorticoidrezeptoren (GR) vermittelt. Zahlreiche Studien haben daher Anzahl und Funktion der Glucocorticoidrezeptoren bei medikationsfreien depressiven Patienten untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass die GR-Funktion während depressiver Episoden gestört und dass die GR-mediierte negative Rückkopplung auf die Corticotropin-Releasing-Hormon-(CRH)-Freisetzung herabgesetzt ist. Die resultierende erhöhte Produktion und Sekretion von CRH in verschiedenen Hirnregionen wird als ein wesentlicher Faktor für die Pathogenese einer depressiven Episode gesehen.
Die Hyperaktivität der HPA-Achse ist, neben den Hinweisen auf eine monoaminerge Dysfunktion, der konstanteste Marker, den man bei unbehandelten depressiven Patienten gefunden hat. Ein weiterer Hinweis, dass die Hyperaktivität der HPA-Achse mit Depression assoziiert ist, ist die hohe Depressionsinzidenz bei Patienten mit Cushing-Syndrom (Hypercortisolismus). Neuere Studien zeigen auch, dass CRH-Antagonisten die klinischen Symptome Angst und Depression bessern können. CRH-Antagonisten reduzieren auch die Hormonantwort auf psychosozialen Stress. Individuelle Unterschiede in der HPA-Achsen-Regulation könnten auch dafür verantwortlich sein, ob jemand infolge von psychosozialem Stress oder nach einem schweren Trauma eine depressive Episode oder die Symptome einer posttraumatischen Belastungsstörung entwickelt oder nicht. Genetische Polymorphismen im GR-Gen, die einen Einfluss auf die GR-Expression und Funktion haben, könnten für die Vulnerabilität, eine depressive Episode zu erleiden, eine Rolle spielen.
Andere wichtige Faktoren, die einen Einfluss auf die HPA-Achsen-Regulation haben, sind Geschlechtshormone, aber auch immunologische Parameter wie Interleukine und Cytokine. Auch das Vasopressinsystem spielt eine Rolle für die Hyperaktivität der HPA-Achse: Bei depressiven Menschen wurden öfters erhöhte Vasopressinspiegel gefunden, die in einigen Studien auch mit dem Schweregrad der Depression korrelierten.
Nicht nur die CRH-Antagonisten, auch die gängigen auf monoaminerge Systeme wirkenden AD können die gestörte HPA-Achsen-Funktion wieder normalisieren. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass AD zu einer zunehmenden Expression von GR führen, wodurch es zu einer Sensitivierung der HPA-Achse für die Rückkopplung durch Glucocorticoide kommen dürfte. Inwieweit CRH-Antagonisten oder andere neue Substanzen, die auf bestimmte Zielmoleküle der HPA-Achse wirken, eine Rolle in der Zukunft der Depressionsbehandlung haben und ob diese Substanzen eine weitere Individualisierung der antidepressiven Behandlung ermöglichen, ist noch unklar.

7. Gynäkologie und Depression

Depression ist die häufigste psychiatrische Erkrankung bei Frauen. Der Unterschied beginnt sich bereits in der Jugend zu manifestieren: In der Pubertät beginnt die Prävalenz für die Depression bei Mädchen anzusteigen, was bei Burschen nicht beobachtet wurde. Nachfolgend ein kurzer Abriss, der beschreibt, in welchen Lebenszusammenhängen bei Frauen häufiger Depressionen beobachtet werden.

7.1. Schwangerschaft und postpartale Phase

Depressionen treten in der Schwangerschaft häufiger auf als postpartal. Die Prävalenzzahlen für Depressionen in der Schwangerschaft liegen bei bis zu 29 Prozent, die Rate an postpartalen De-

pressionen bei 16 Prozent. Die höchsten Prävalenzzahlen in dieser Kohorte finden sich bei vorbelasteten adoleszenten Mädchen. Infolge einer Depression kommt es in der Phase der postpartalen Anpassung zu vermehrtem Stress durch die Elternschaft. Bei Kindern von Frauen mit Depression während der Schwangerschaft oder postpartal zeigen sich vermehrt Verhaltensauffälligkeiten. Eine depressive Symptomatik in der Schwangerschaft führt zu einem verlängerten stationären Aufenthalt nach der Geburt.
Umgekehrt ist bei Frauen, die eine Frühgeburt erleiden, an Gestationsdiabetes oder arterieller Hypertension erkranken, häufiger ein Auftreten depressiver Symptome zu beobachten. Eine erneute Schwangerschaft nach Fehlgeburten, Früh- oder Totgeburten führt bei den betroffenen Schwangeren vermehrt zu depressiven und Angstsymptomen und einer verminderten Lebensqualität. Ein großer Teil der Schwangeren mit Hyperemesis gravidarum leidet unter depressiven und Angstsymptomen (46 bzw. 84 Prozent). Liegen derartige Symptome vor, so sind damit gleichzeitig die Symptome der Hyperemesis verstärkt. Problematisch ist, dass nur ein kleiner Teil der perinatal depressiven Frauen eine empfohlene Behandlung annimmt.

7.2. Menstruation

Der Menstruationszyklus zeichnet sich durch ständige Fluktuation in den gonadalen Hormonen aus, und in der zweiten Zyklushälfte kann das leichtere und häufige prämenstruelle Syndrom (PMS) oder das schwere prämenstruelle dysphorische Syndrom (PMDD) auftreten. Letzteres sollte vom Psychiater behandelt werden.

7.3. Menopause

Menopause ist eine Zeit des komplexen Zusammenspiels von biologischen, sozialen und psychischen Umstellungen. Depressionen treten in dieser Phase häufig auf. Die Behandlung all dieser Faktoren umfasst neben der biologischen Behandlung auch AD, die eine bessere Ansprechrate aufweisen als Hormonersatztherapie.

7.4. Inkontinenz

Der Stressinkontinenz geht häufig eine depressive Episode voraus, umgekehrt ist dies nicht der Fall. Im Zuge einer interstitiellen Cystitis wird oft auch eine Depression beobachtet – auch das Thema des sexuellen Missbrauchs muss hier immer mitbedacht werden. Die psychische Komponente bei interstitieller Cystitis sollte immer mitbehandelt werden.

7.5. Polyzystisches Ovar

Frauen, die ein polyzystisches Ovar aufweisen, sind häufiger adipös und insulinresistent. Die Erkrankung führt zudem zu einem erhöhten Risiko von emotionalem Stress und Depression.

7.6. Schmerzen

Etwa zehn Prozent aller gynäkologischen Patientinnen leiden unter Schmerzen und Depressionen. Bei Vorliegen dieser Komorbidität zeigen sich häufiger Ängste, Suizidgedanken sowie Gedanken an den Tod, interpersonelle Probleme sowie körperliche Misshandlung und sexueller Missbrauch in der Anamnese. Bei Vorliegen eines Chronic-Pelvic-Pain-Syndroms müssen daher Angst und Depression immer mitbehandelt werden.
Es sollte also bei gynäkologischen Erkrankungen an die hohe Prävalenz von psychiatrischen Begleiterkrankungen gedacht und diese auch effizient behandelt werden. Psychopharmakologische Behandlungen sind mit den psychosozialen Interventionen die beiden wichtigsten Strategien für psychisches Wohlbefinden und Lebensqualität bei betroffenen Frauen.

8. Dermatologische Erkrankungen und Depressionen

Bei der Durchsicht der internationalen Literatur zeigt sich ein großes Interesse am Thema Psyche und Dermatologie, immer wieder werden die mannigfaltigen Zusammenhänge zwischen psychiatrischen Erkrankungen und gleichzeitig bestehenden dermatologischen Erkrankungen beschrieben. Diskutiert werden dabei Zusammenhänge zwischen psychischen und dermatologischen Erkrankungen, die unabhängig voneinander entstanden sind, sowie dermatologische Reaktionen, deren Ursprung auf psychosoziale Belastungen oder psychiatrische Erkrankungen zurückzuführen sind.
Cotterill (1981, 1996) beschrieb darüber hinaus Anfang der 80er Jahre eine Gruppe von Erkrankungen, die von ihm unter dem Begriff „Dermatologic non-diseases" zusammengefasst wurden. Es handelt sich dabei um Erkrankungen, bei denen Patienten über eine Vielfalt von dermatologischen Symptomen klagen, obwohl keine objektiv fassbare dermatologische Erkrankung diagnostiziert werden kann. Die Ursachen für diese Symptome liegen im psychischen Bereich.
Bei der Literaturrecherche findet man zur Epidemiologie psychiatrischer Erkrankungen bei dermatologischen Patienten keine Studien, die methodisch ausreichend fundiert sind, um einem wissenschaftlichen Anspruch gerecht zu werden. Die Prävalenz psychiatrischer Erkrankungen an dermatologischen Abteilungen ist darüber hinaus in der Vergangenheit nur in wenigen Aspekten erforscht worden. Bei der Frage der Einsatzhäufigkeit und der Form der Interventionen stellen die Psychopharmaka die mit Abstand häufigste Therapieform dar. Die Pharmakotherapie beinhaltet vor allem den Einsatz von AD. Tranquilizer und Hypnotika werden vornehmlich zur Schlafinduktion eingesetzt. Dabei ist festzustellen, dass nur ein Bruchteil der psychiatrischen Erkrankungen von den Stationsärztinnen und -ärzten als solche erkannt wird. Eine adäquate psychiatrische Versorgung kommt daher nur in wenigen Fällen zum Einsatz.
Die Forderung nach psychodermatologischen Ambulanzen, die auch die Konsiliartätigkeit an stationären Abteilungen übernehmen, steht daher im Raum. Dies könnte vor allem zur Verbesserung der Lebensqualität führen sowie in weiterer Folge zum positiven Einfluss einer antidepressiven Behandlung auf die dermatologische Problematik.

9. Chronischer Schmerz und Depression

Rund 50 Prozent aller chronischen Schmerzpatienten leiden auch unter Depressionen, Angst- und Schlafstörungen. Im WHO-Stufenplan zur medikamentösen Schmerztherapie wird der Einsatz von AD daher als Adjuvantien bzw. Koanalgetika empfohlen. Die analgetische Wirkung der AD wird heute als weitgehend unabhängig von der antidepressiven Wirkung dieser Medikamente angesehen. Neben dem direkt analgetischen Effekt besteht der Vorteil einer (zusätzlichen) Gabe von AD in einer effizienten Behandlungsform für die, wie bereits erwähnt, sehr häufig in Komorbidität vorliegenden depressiven Erkrankungen, Angststörungen oder Schlafstörungen.

Folgende neurobiologisch untermauerte analgetische Wirkmechanismen der AD finden sich in der Literatur:

- Wirkungsverstärkung deszendierender schmerzhemmender Bahnen (Locus coeruleus, Nucleus raphe medianus) durch Wiederaufnahmehemmung von Serotonin und vor allem Noradrenalin
- Antagonisierung vermehrt exprimierter nozizeptiver NMDA-Rezeptoren (Antagonisierung der neuronalen Sensibilisierung)
- Indirekte Aktivierung der opioidinduzierten Antinozizeption
- Membranstabilisierung durch Natriumkanalblockade
- Erhöhung der affektiven Schmerztoleranz (Schmerzdistanzierung) im vorderen Teil des Gyrus cinguli

Antidepressiva*

Substanzgruppen	ASRI	SSRI					SNRI		
Wirkstoffe	Escitalopram	Citalopram	Fluoxetin	Fluvoxamin	Paroxetin	Sertralin	Duloxetin	Milnacipran	Venlafaxin retard
Pharmakodynamik									
Serotonin (5-HT)	+++[1]	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Noradrenalin (NA)	0	0	0	0	0	0	+++	+++	+++
Monoaminooxidase (MAO)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anticholinerg (mACH)	0	0	0	0	+	0	0	0	0
Antihistaminerg (H_1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Serotonin-2-Rezeptorblocker ($5\text{-}HT_2$)	0	0	0	0	0	0	0	0	+
Dopamin (DA)	0	0	0	0	0	+	0	0	+
α_1-Blocker (α_1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
α_2-Blocker (α_2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Glutamat	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Melatonin (MT_1, MT_2)	–	–	–	–	–	–	–	–	–
$\alpha_2\delta$-Ligand von spannungsabhängigen Ca-Kanälen	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Pharmakokinetik									
Metabolit	Desmethyl-Escitalopram	Didemethyl-Citalopram	Norfluoxetin	–	–	N-Desmethyl-Sertralin	4-Hydroxy-Dul., 5-Hydroxy-6-Methoxy-Duloxetin (beide inaktiv)	–	O-Desmethyl-Venlafaxin (ODV)
Halbwertszeit (h)	30	35	96	13–22	24	22–36	12	8–10	15
Bioverfügbarkeit (%)	80	80	85	53	65	88	50	85	45
Plasmaeiweißbindung (%)	80	80	75	80	95	98	96	13	27
Dosierung (mg/Tag)[5]									
Soziale Phobie	10–20	–	–	–	20–50	25–200	–	–	75–225
Panikstörung	5–20	5–30	–	–	10–60	25–200	–	–	–
Zwangsstörungen	10–20	5–60	10–80	50–300	20–60	50–200	–	–	–
Zwangsstörungen Kinder	–	–	–	–	–	50 (25–200)[9]	–	–	–
Postraumat. Belastungsstörungen	–	–	–	–	20–50	25–200	–	–	–
Generalisierte Angststörung	10–20	–	–	–	20–50	–	30–120	–	75–225
Depression	10–20	5–40	10–80	50–300	20–50	50–200	60–120	25–100 aufgeteilt in 2 Einzelgaben	75–375
Nebenwirkungen									
Anticholinerge Wirkung	0	0	0	0	+	0	0[3]	0[3]	0[3]
Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe	++	++	++	++	++	++	++	+	++
Sedierung	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Agitation, Schlafstörungen	+	+	++	++	+	++	+	+	+
Sexuelle Funktionsstörungen	+	+	++	+	++	+	0	0	+
Orthostatische Hypotonie	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gewichtszunahme	0	0	0	+	0/+	0	0	0	0
EKG-Veränderungen	0	0	0	0	0	0	0	0	+[2]
Thrombozytenaggregationshemmung	++	++	++	++	++	++	0	0	0

** Die Angaben beziehen sich auf mögliche Anfangsdosierung bei Einstellung der Patienten bis zur maximal empfohlenen Tagesdosis.*

Fußnoten:

1) *Selektive allosterische Bindung*
2) *Nur in Depressionsstudien mit Kapseln, bei anderen Indikationen und Tabletten nicht vorgekommen*
3) *Pseudoanticholinerge, noradrenerge Wirkung wie z.B. Mundtrockenheit, Obstipation, Schwitzen*
4) *Klinisch wahrscheinlich unbedeutsame Serotonin-Wiederaufnahmevermehrung*
5) *Dosierungen beziehen sich auf die „Indikation"*
6) *Antagonistische Wirkung auf $5\text{-}HT_{2c}$-Rezeptoren*
7) *Stationär bis 600mg*
8) *Stationär bis 600mg, ab 75mg für geriatrische Patienten*
9) *25–200mg beziehen sich auf das Alter 6–12 Jahre, 50mg initial auf 13–17 Jahre*
10) *Zusätzliche Indikation: Chronischer Schmerz*

GM	NaSSA	SARI	NARI	NDRI	RIMA	Andere	Trizyklika
Tianeptin	Mirtazapin	Trazodon	Reboxetin	Bupropion	Moclobemid	Agomelatin	z.B. Amitriptylin
++[4]	+++	+	+	0	0	+++[6]	++
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	0	0
–	+++	+	0	0	0	0	0
+++	–	–	–	–	–	0	0
–	–	–	–	–	–	+++	0
–	–	–	–	–	–	–	–
extensiv metabolisiert, 2 Haupt-metaboliten	Desmethyl-Mirtazapin	Metachloro-phenyl-Piperazin	–	Hydroxybupropion, Threohydrobupropion, Erythrohydrobupropion	geringe Nach-weisbarkeit pharm. aktiver Meta-boliten	hydroxyliertes und demethyliertes Agomelatin (beide inaktiv)	Nortriptylin
2,5–7,2	20–40	9,1	13	Bupropion 20, Hydroxybupropion 20, Threohydrobupropion 37, Erythrohydrobu-propion 33	2–4	1–2	25
99	50	100	60	–	50–80	<5	50
95	85	85–95	92–97	Bupropion 84, Hydroxybupropion 77, Threohydrobupropion 42	50	95	95
–	–	–	–	–	600	–	–
–	–	–	–	–	–	–	–
–	–	–	–	–	–	–	–
–	–	–	–	–	–	–	–
–	–	150–300[7]	–	–	–	–	–
–	–	150–300[7]	–	–	–	–	–
3x12,5	15–45	150–300[8]	8–12 aufgeteilt in 2 Einzelgaben	150–300	300–600 aufgeteilt in 2 Einzelgaben	25–50	20–150[10]
0	0	0	0[3]	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	0	0	0	0	0	0	0

Abkürzungen:
ASRI: Allosterischer Serotonin-Wiederaufnahmeinhibitor
SSRI: Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmeinhibitor
SNRI: Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmeinhibitor
GM: Glutamat-Modulator

NaSSA: Noradrenalin- und Serotonin-spezifisches Antidepressivum
SARI: Serotonin-Antagonist und Wiederaufnahmeinhibitor
NARI: Noradrenalin-Wiederaufnahmeinhibitor
NDRI: Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer
RIMA: Reversibler Monoaminooxidase-A-Inhibitor

Legende:
– keine Daten verfügbar bzw. keine Indikation
0 keine Wirkung
+ geringe Wirkung
++ moderate Wirkung
+++ starke Wirkung

Stand Jänner 2011

Zahlreiche klinische Studien belegen eine zuverlässige Effektivität von AD in der Therapie chronischer Schmerzen. Aus den veröffentlichten Metaanalysen und Übersichtsarbeiten geht hervor, dass AD bei rund 50 bis 90 Prozent aller Schmerzpatienten zu einer Schmerzreduktion um mindestens 50 Prozent führen, während sich eine vergleichbare Analgesie unter Plazebogabe im Durchschnitt bei etwa 30 Prozent der Behandelten findet. Bei den unterschiedlichsten Schmerzsyndromen finden sich vergleichbare Effektstärken für AD und Opioide. AD als Co-Analgetika bieten weiters die Möglichkeit, klassische Analgetika einzusparen und damit unangenehme Nebenwirkungen zu minimieren, und das bei einer komplementierenden (sich summierenden) analgetischen Wirkung.
Überblickt man die bisherigen Effektivitätsstudien, so zeigen dual (serotonerg-noradrenerg) wirksame AD eine bessere analgetische Wirkung als selektive (serotonerge oder noradrenerge) AD. Eine Erklärung dafür ist die gleichzeitig modulierende Wirkung auf beide Transmittersysteme im Bereich des deszendierenden schmerzhemmenden Systems im Rückenmark, die auf segmentaler Ebene die Weiterleitung des nozizeptiven Inputs dämpfen kann. Die Effektivität dualer AD ließ sich sowohl tierexperimentell als auch in klinischen Studien an Patienten mit unterschiedlichen Schmerzsyndromen nachweisen.
Beurteilt man die derzeitige Studienlage streng nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin, so weisen die klassischen Trizyklika – nicht zuletzt aufgrund der langjährigen und reichhaltigen Daten – die beste Studienevidenz auf, sodass sie in der Indikation chronischer Schmerz weiterhin als Substanzen der ersten Wahl gelten. In den vergangenen Jahren wurden vergleichbare Studienergebnisse auch für die neueren dual wirksamen AD, wie Duloxetin, Venlafaxin und Milnacipran, veröffentlicht. Inzwischen liegt für Duloxetin auch eine Zulassung in der Indikation der diabetischen Polyneuropathie vor.
Patienten mit somatoformer Schmerzstörung weisen eine hohe Komorbidität mit anderen psychiatrischen Erkrankungen (Aigner et al., 2003) wie Schlafstörungen (über 80 Prozent), Angststörungen, Persönlichkeitsstörungen und Substanzmissbrauch auf. Diese Patienten weisen einen verringerten Tiefschlaf, ein Ansteigen der Schlafstadienwechsel und der Aufwachanzahl auf. Studiendaten zeigen, dass sich Schlaf- und Schmerzparameter durch die Einnahme von Trazodon verbessern. Unter Einnahme von Trizyklika bei älteren Patienten ist die potenziell delirogene Wirkung zu bedenken.
Bei der Dosierung der AD orientiert man sich an den Dosisempfehlungen für eine ambulante Depressionsbehandlung, teilweise liegen die mittleren Dosierungen in den Studien eher in einem höheren Bereich (Duloxetin 60 bis 120mg/Tag, Venlafaxin 150 bis 225mg/Tag, Milnacipran 100 bis 200mg/Tag). Die früher vertretene Auffassung, dass AD in niedrigerer Dosierung analgetisch und in höherer Dosierung antidepressiv wirksam sind, gilt folglich heute als überholt.

Vor Beginn einer antidepressiven Medikation muss eine ausführliche Patientenberatung und Informationsvermittlung erfolgen, um falsche Befürchtungen zu korrigieren (Suchtgefahr oder Persönlichkeitsänderung durch AD) und die Compliance zu erhöhen.
Viele chronische Schmerzpatienten lehnen aufgrund eines überwiegend somatisch ausgerichteten subjektiven Krankheitsmodells und oft fehlender Kenntnis über das Wesen psychophysiologischer Zusammenhänge bei chronischem Schmerz eine psychopharmakologische (Mit-)Behandlung zunächst ab. Es wird ein Therapiebeginn mit einer niedrigen Tagesdosis empfohlen (z.B. Duloxetin 30mg, Venlafaxin 75mg retard, Milnacipran 25 bis 50mg sowie eine langsame Steigerung bis zu einer durchschnittlichen ambulanten Dosierung (wie oben beschrieben) innerhalb von einer bis drei Wochen.
Bisherige Studien zeigen widersprüchliche Ergebnisse zur Wirklatenz in der Schmerztherapie. Empfohlen wird eine Effektivitätsbeurteilung der AD nach einer Behandlungsdauer von vier bis sechs Wochen in ausreichender Dosierung. Bei unzureichender Wirkung wird eine Dosissteigerung empfohlen, bei neuerlicher Wirkungslosigkeit der Wechsel auf ein Alternativpräparat.
Bislang liegen keine gesicherten Ergebnisse über Rückfallraten im Rahmen von Absetzstudien vor. Die Entscheidung über Fortführung oder Absetzen der AD bleibt folglich ein gemeinsames Abwägung von Vorteilen (effektive Behandlung) gegenüber möglichen Nachteilen (Nebenwirkungen und Kontraindikationen, Fragen der Compliance) zwischen Arzt und Patienten. Bei positivem Ansprechen sollte die Behandlung über mindestens sechs Monate fortgesetzt werden. Mehrjährige Therapien sind grundsätzlich möglich, da kein Suchtrisiko besteht. Empfohlen werden in diesem Fall ein- bis zweimal jährlich Routinelaborkontrollen.

10. Aspekte bei Kindern und Jugendlichen

Das Beachten von psychiatrischen Erkrankungen – wie etwa Depressionen – bei somatischen Erkrankungen von Kindern und Jugendlichen ist essenziell. Durch das mannigfaltige, durch Entwicklungsaspekte geprägte klinische Bild sowie durch das Fokussieren auf die somatische Grundkrankheit wird die psychische Situation der erkrankten Kinder und Jugendlichen häufig wenig beachtet bzw. nicht erkannt. Das unterschiedliche „Krankheitserleben" im Kindes- und Jugendalter mit geringem berichtetem Leidensdruck erschwert dies zusätzlich.
Neben den reaktiven depressiven Zustandsbildern nach akuten Traumata („life-events") wie nach Unfällen oder akuten Erkrankungen können Depressionen bei chronischen Erkrankungen unterschieden werden. Bei Ersteren treten depressive Symptome oft im Rahmen einer PTSD oder Anpassungsstörung auf und sollten, um Spätfolgen zu verhindern, rasch therapiert werden. Problematisch ist hier die alleinige psychologische Diagnostik, eine psychiatrische

Editorial Board

Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Bach
Landeskrankenhaus Steyr

Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Geretsegger
Paracelsus PMU Salzburg

Prim. Dr. Ralf Gößler
Neurologisches Zentrum Rosenhügel, Wien

Priv.-Doz. Dr. Claudia Klier
Univ.-Klinik des Kindes- und Jugendalters, Wien

Prim. Dr. Susanne Lentner
API SKH für Alk., Medikam.- und Drogenabhängige, Wien

Prim. Univ.-Prof. Dr. Heinz Ludwig
Wilhelminenspital, Wien

Untersuchung sollte unbedingt ebenfalls durchgeführt werden, um Fehldiagnosen wie etwa „Krisen der Adoleszenz" zu vermeiden. Werden Depressionen im Kindes- und Jugendalter fehl- oder gar nicht diagnostiziert, kann dies zu einer Chronifizierung der Erkrankung führen, die den Betroffenen möglicherweise lebenslang begleitet. Bei chronischen Erkrankungen wie Asthma bronchiale, atopischer Dermatitis, Epilepsie, Diabetes mellitus, juveniler rheumatoider Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, zystischer Fibrose und ähnlichen Krankheitsbildern werden Depressionen als komorbide, konsekutive oder iatrogene Störungen gesehen.

Während komorbide depressive Zustandsbilder als eigenständige Krankheitsbilder (neben der somatischen Erkrankung) auftreten, stehen konsekutive depressive Erkrankungen in möglichem Zusammenhang mit der Grunderkrankung (z.B. erhöhte Inzidenz von Depressionen bei temporo-lateraler Epilepsie). Iatrogene depressive Verstimmungszustände können z.B. durch den Einsatz von depressiogen wirkenden Medikamenten (z.B. Reserpin, Alphamethyldopa, Propranolol, Prednisolon, Kalziumantagonisten, bestehende Antibiotika, Aknemittel etc.) verursacht werden.

Das rasche Erkennen und Therapieren der depressiven Verstimmung ist wesentlich, um psychische Spätfolgen zu verhindern (prolongierte schwere Anpassungsstörungen, Persönlichkeitsentwicklungsstörungen mit der Entwicklung einer „Krankheitsidentität" etc.). Nicht selten entsteht bei den Eltern ein (nachvollziehbares) „überfürsorgliches Verhalten", das jedoch ungünstigen Einfluss auf die innerfamiliäre Dynamik und die weitere Entwicklung des erkrankten Kindes haben kann.

Es gibt österreichweit keine ausreichenden Untersuchungen über die Prävalenz von somatischen Erkrankungen bei Kindern und deren psychiatrische Auswirkungen. Auch international gibt es dazu wenige repräsentative Studien: In der National Health Interview Survey (NHIS) on Child Health Study, die Ende der 90er Jahre in den USA über 17.000 Kinder erfasste, wurde bei 15 bis 31 Prozent der Kinder und Jugendlichen unter 18 Jahren mindestens eine chronische Erkrankung festgestellt. Für Deutschland liegen zu einzelnen somatischen Krankheitsbildern zuverlässige Daten seit 2007 durch die KiGGS-Studie des Robert-Koch-Instituts vor, die die Lebenszeitprävalenz von somatischen chronischen Erkrankungen bei 17.641 Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 17 Jahren im Zeitraum von 2003 bis 2006 erfasste (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4
Lebenszeitprävalenz somatischer chronischer Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 17 Jahren 2003 bis 2006:

Krankheit	Prozent
obstruktive Bronchitis	13,3
Neurodermitis	13,2
Skoliose	5,2
Asthma	4,7
Epilepsie	3,6
Diabetes mellitus	0,14
onkologische Erkrankungen	0,2

Quelle: Hölling H, Schlack R, 2007

Zahlen hinsichtlich psychiatrischer Auffälligkeiten (und somit depressiver Zustandsbilder) liegen jedoch nicht vor! Ein beträchtliches Ausmaß an Kindern und Jugendlichen mit Depressionen ist allerdings anzunehmen. Zu beachten ist, dass bei Erkrankungen eines Kindes die Kompensationskapazitäten von Eltern – mit entsprechender Wechselwirkung auf das Kind – überschritten werden können. In einer prospektiven Studie von Landolt et al. 2005 entwickelten bei an Diabetes mellitus erkrankten Kindern 20 Prozent der Mütter und acht Prozent der Väter eine posttraumatische Belastungsstörung. Bei an Krebs erkrankten Kindern konnte dies in zehn bis 30 Prozent der Fälle beobachtet werden. Ist die depressive Symptomatik leicht bis mittelgradig ausgeprägt, ist Psychotherapie die Behandlungsmethode der ersten Wahl. Bei ungenügender Wirkung der psychotherapeutischen Verfahren oder bei schweren Störungsbildern wird eine Kombination aus Psychotherapie und medikamentöser Behandlung empfohlen (siehe Tabelle 5), wobei von

Tabelle 5
In Österreich zugelassene Antidepressiva für Kinder und Jugendliche:

Substanz	Klasse	angewendet ab	angewendet bei
Fluoxetin	SSRI	8. LJ	mittelgradige/schwere Episode einer Major Depression
Clomipramin, Imipramin*	TZA der ersten Generation	8. LJ bzw. 5. LJ	Depression
Johanniskraut**	Phytopräparat	12. LJ	leichte/mittelschwere Depression

** jedoch keine Zulassung für Depression*
*** Zum Johanniskraut liegen hinsichtlich Wirksamkeit keine validen Studien für Patienten unter 18 Jahren vor.*

Lecture Board

Univ.-Prof. Dr. Nicole Praschak-Rieder
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien

Univ.-Prof. Dr. Hermann Toplak
Univ.-Klinik für Innere Medizin, Graz

Univ.-Prof. Dr. Johannes Wancata
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien

Univ.-Prof. Dr. Martin Aigner
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien

Prim. Dr. Gerhard Fruhwürth
Psych. Abt., KH der Barmherzigen Brüder, Eisenstadt

Univ.-Prof. Dr. Armand Hausmann
Univ.-Klinik für Psychiatrie, Innsbruck

den modernen Substanzen lediglich Fluoxetin die Zulassung für die Indikation einer Depression im Kindes- und Jugendalter aufweist. Signifikante antidepressive Effekte im Vergleich zu Plazebo konnten weiters für Citalopram und Sertralin nachgewiesen werden. Diese Substanzen sind jedoch für Kinder und Jugendliche nicht zugelassen und können daher nur „off label" im Rahmen eines individuellen Heilversuchs eingesetzt werden. In einer Metaanalyse (Hammad et al., 2006) wurden bei Therapie mit diesen Substanzen Hinweise auf ein erhöhtes Ausmaß an Suizidgedanken („suicidal ideation") bei depressiven Kindern- und Jugendlichen gefunden; allgemein und vor allem bei Einsatz dieser Substanzen ist eine engmaschige (ein- bis zweimal wöchentliche) Kontrolle zu Beginn der Therapie zu empfehlen. Generell wird aufgrund des Nebenwirkungsprofils und der geringen Toxizität den modernen AD der Vorzug gegeben. Depressive Zustandsbilder und somatische Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen werden häufig gesehen, aber auch übersehen. Exakte Zahlen existieren bis dato nicht. Eine hohe Dunkelziffer ist anzunehmen. Die entsprechende notwendige Therapie beinhaltet neben Psychotherapie auch den Einsatz von Psychopharmaka. Aufgrund der weiterhin sehr eingeschränkten Zulassungssituation in Österreich sowie der notwendigen engmaschigen Kontrollen sollte die Behandlung dem kinder- und jugendpsychiatrischen Facharzt vorbehalten bleiben.

11. Alter und Depressionen

Rund 13,5 Prozent aller älteren Menschen leiden unter behandlungsbedürftigen Depressionen. Ältere Frauen sind deutlich häufiger von Depressionen betroffen als ältere Männer. Beim Arzt präsentieren sich diese Patienten allerdings häufig mit somatischen Beschwerden, die mit einer depressiven Symptomatik einhergehen.

Die häufigsten körperlichen Beschwerden im Rahmen einer depressiven Verstimmung, die von älteren Patienten beim Arzt geäußert werden, sind:

- Kopfschmerzen
- Rückenschmerzen
- Erschöpfung
- Nackenverspannungen
- Herzklopfen
- Muskelschmerzen
- Magenbeschwerden
- abdominelle Beschwerden
- allgemeine Schwäche
- Schwindel
- Sehnenschmerzen
- Beklemmungen in der Brust
- Benommenheit

Psychopathologisch präsentieren sich ältere Menschen mit Depressionen häufig mit:

- den bereits erwähnten somatischen und mit hypochondrischen Symptomen
- Angst, klagsam dysphorischem Affekt
- kognitiven Störungen
- paranoiden Symptomen
- Schmerzen

Die Depression wird bei der Präsentation vorwiegend somatischer Beschwerden häufig nicht erkannt oder als „typische Alterserscheinung" abgetan. Was ebenfalls – insbesondere bei der Therapie von Depressionen im Alter – in Betracht gezogen werden muss, ist die Multimorbidität und damit auch die Anzahl der Medikamente, die der alte Mensch bereits einnehmen muss (siehe Abbildung 2). Wesentlich in der Therapie der Depression beim Älteren sind auch die Abklärung von Schmerzen und der Blick auf Delir und Sturzproblematik. Eine antidepressive Medikation benötigt daher im Vorfeld eine genaue Abklärung, um eine Verschlechterung einer anderen Erkrankung oder der bereits erwähnten Sturzproblematik zu vermeiden.

Ein Cochrane-Review aus dem Jahr 2006 hat die Wirksamkeit und Nebenwirkungsrate von AD verschiedener Klassen beim älteren Depressionspatienten untersucht. 29 Studien konnten zur Untersuchung herangezogen werden. Fünf Substanzklassen wurden untersucht: trizyklische AD (TZA), TZA-ähnliche Substanzen, SSRI, MAO-Hemmer und atypische AD. Es wurde, was die Wirksamkeit betrifft, kein Unterschied zwischen den einzelnen Substanzklassen gefunden. Allerdings wurden SSRI besser vertragen als TZA und TZA-ähnliche Medikamente. TZA und SSRI waren gesichert effektiv.

Eine Metaanalyse zum gleichen Thema, die 2009 publiziert wurde, kam zu ähnlichen Ergebnissen (Mukai Y, Tampi RR, 2009). Für die Analyse wurden 108 Studien recherchiert, 58 waren für die Metaanalyse geeignet. Es zeigte sich, dass alle Substanzklassen effektiv waren, dual wirksame Medikamente zeigten keinen signifikanten Vorteil gegenüber SSRI.

Wie bereits mehrfach erwähnt, sind ältere Menschen oft multimorbid und nehmen eine ganze Reihe von Medikamenten ein. Aber auch der Stoffwechsel des Älteren verändert sich, sodass Medikamente etwa langsamer abgebaut werden können. Zudem haben ältere Patienten ein erhöhtes Delirrisiko, das auch mit der Anzahl verschiedener Medikamente zunimmt. Darauf ist im Rahmen der Verordnung von AD ebenfalls Rücksicht zu nehmen. Auch ist bekannt, dass eine Reihe von unterschiedlichen Medikamenten (u.a. Levodopa, Enalapril, Nifedipin, Clonidin, Kortikosteroide, Cimetidin, Isoniazid und Flunarizin) sowohl Depressionen auslösen als auch verstärken können, worauf in den jeweiligen Fachinformationen hingewiesen wird.

Die Resorption beim älteren Menschen verändert sich nicht wesentlich. Auch die Bioverfügbarkeit ist beim Älteren mit der beim Jün-

Lecture Board

Univ.-Prof. Dr.
Peter Hofmann
Univ.-Klinik für Psychiatrie, Graz

O. Univ.-Prof. DDr.
Hans-Peter Kapfhammer
Univ.-Klinik für Psychiatrie, Graz

Prim. Univ.-Prof. DDr.
Michael Lehofer
Landesnervenklinik Sigmund Freud, Graz

Prim. Univ.-Prof. Dr.
Michael Musalek
API SKH für Alk., Medikam.- und Drogenabhängige, Wien

Prim. Dr. Christa Rados
Landeskrankenhaus Villach

Priv.-Doz. Dr.
Michael Rainer
Donauspital im SMZ Ost, Wien

geren vergleichbar. Die größte Veränderung beim älteren Menschen erfährt die Eliminationszeit – diese ist deutlich verlängert. Dies erklärt sich aus der altersbedingt verringerten Leistung von Leber und Niere. Bei den Nebenwirkungen liegt das Augenmerk vor allem auf anticholinergen Nebenwirkungen. Aber auch das Sturzrisiko, ein mögliches Serotoninsyndrom und Erregungsleitstörungen des Herzens müssen in Betracht gezogen werden (siehe Mittelaufschlag).

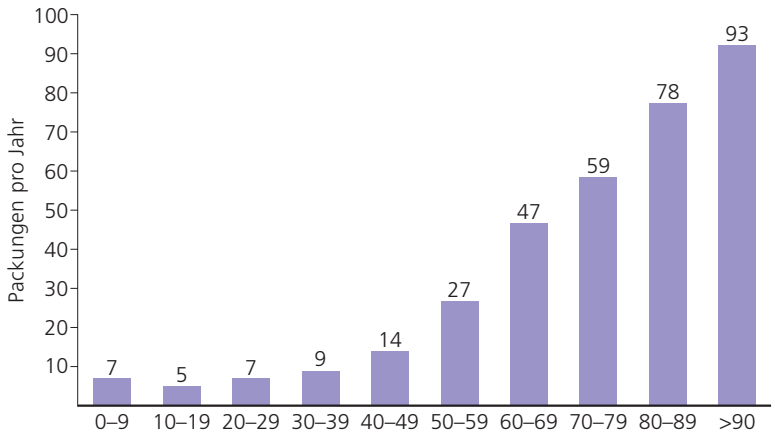
Ein weiterer wesentlicher Punkt sind mögliche Wechselwirkungen von AD mit anderen Medikamenten. Hier ist zu bedenken, dass bei einer Einnahme von täglich acht Medikamenten (und das stellt beim älteren multimorbiden Patienten durchaus die Regel dar) es in 100 Prozent der Fälle zu Wechselwirkungen kommt (siehe Abbildung 3).

So kann es etwa bei gleichzeitiger Gabe von SSRI oder SNRI mit blutverdünnenden Medikamenten (Coumarine, ASS, NSAR) zu einem erhöhten Blutungsrisiko kommen. Besonders hoch ist dieses Risiko bei gleichzeitiger Verabreichung von oralen Antikoagulantien, NSAR und SSRI. Dies konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden.

Eine Kombination von AD, NSAR, Diuretika und Antikonvulsiva kann zur Hyponatriämie führen, was bei älteren Patienten eine relativ häufige Komplikation darstellt. Bedacht werden sollten zudem pharmakokinetische Wechselwirkungen, die zu einer Beeinträchtigung der Resorption und/oder zu einer kompetitiven Verdrängung aus der Plasma-Protein-Bindung führen.

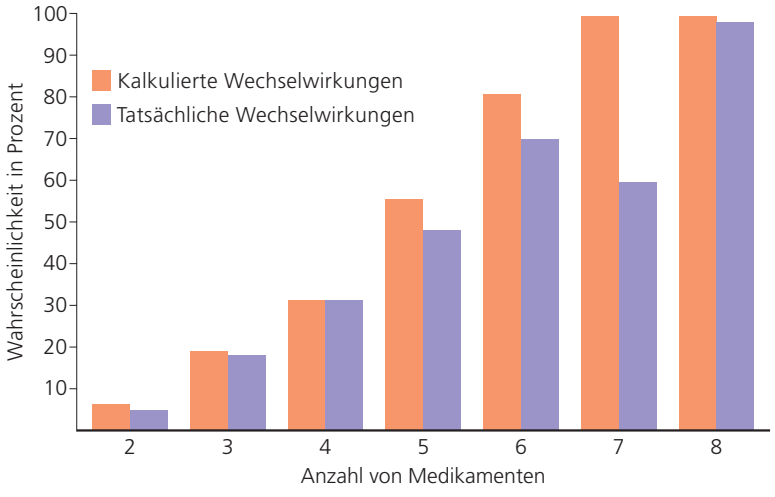
Besonders wichtig ist die mögliche Beeinflussung des Cytochrom-P-450-Systems (siehe Tabelle 6 auf Seite 14).

Abbildung 2
Verwendete Medikamente nach Lebensalter



Quelle: Die Österreichische Apothekerkammer: Die österreichische Apotheke in Zahlen, 2006

Abbildung 3
Wahrscheinlichkeit von möglichen Medikamentenwechselwirkungen



Quelle: Delafuente JC, Critical Reviews in Oncology/Hematology 2003;48:133–143

Das Cytochrom-P-450-System kann beeinflusst werden durch:

a) **Inhibitoren:** hemmen den Abbau des Substrats, wodurch erhöhte Plasmaspiegel und somit verstärkte Nebenwirkungen auftreten können.

b) **Verwendung als Substrate:** Arzneimittel, die von einem oder mehreren verschiedenen Isoenzymen abgebaut werden. Aufgrund des parallelen Abbaus mehrerer Medikamente über die gleichen Isoenzyme kann es zu Verzögerungen in der Metabolisierung und dadurch ebenso zu erhöhten Plasmaspiegeln kommen.

c) **Induktoren:** beschleunigen die Elimination von Substraten und können so Ursache für reduzierte Plasmaspiegel und damit eine mangelnde Wirksamkeit des Arzneimittels sein.

Besondere Vorsicht ist auch bei der Verordnung einiger SSRI geboten, da sehr viele Medikamente dieser Substanzklasse wesentlich über CYP-P-450 verstoffwechselt werden. Keine relevante Hemmung wird bei Citalopram und Escitalopram beobachtet, auch Sertralin hemmt das CYP-P-450 kaum bis gar nicht. Fluoxetin, Paroxetin und Fluvoxamin sind starke Inhibitoren und deshalb beim älteren Menschen eher nicht zu empfehlen. In der antidepressiven Therapie beim älteren Menschen mit chronischen Schmerzen haben sich vor allem dual wirksame AD bewährt, da

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

Prim. Univ.-Prof. Dr. Guntram Schernthaner
Krankenanstalt Rudolfstiftung, Wien

Prim. Dr. Elmar Windhager
Klinikum Wels-Grieskirchen

Prim. Dr. Margit Wrobel
SMZ Baumgartner Höhe, Otto-Wagner-Spital, Wien

die analgetische Wirkung bereits nach wenigen Tagen eintritt. Die antidepressive Wirkung setzt dagegen erst nach einigen Wochen ein. Die Effektivität der Therapie ist also insgesamt erst nach sechs Wochen beurteilbar.

Für die Dosierung von AD beim älteren Patienten gilt die Devise: Start low go slow – die Dosierung sollte einschleichend sein und etwa der halben normalen Erwachsenendosis entsprechen. Die Auswahl des Antidepressivums richtet sich nach dem Wechselwirkungspotenzial, das Dosiskonzept sollte einfach sein. Tabelle 7 zeigt das Vorgehen bei Leber- und Nierenfunktionseinschränkungen.

12. Zusammenfassung

Depressionen im Zusammenhang mit somatischen Erkrankungen wurden lange Zeit stark unterschätzt. Mittlerweile ist allerdings klar, welchen Einfluss Depressionen neben dem subjektiven Leid der Betroffenen und deren Angehörigen auch auf den Krankheitsverlauf selbst aufweisen können. So weisen depressive Diabetiker eine deutlich schlechtere Blutzuckerkontrolle auf als Patienten mit Typ-2-Diabetes ohne Depression.

Die antidepressive Behandlung von Depressionen bei gleichzeitigem Vorliegen einer somatischen Erkrankung erfordert umfassendes Wissen über Pharmakodynamik und Pharmakokinetik der auf dem Markt befindlichen Medikamente. Auch das Neben- und Wechselwirkungsprofil spielt eine wesentliche Rolle; man denke nur an die Kombination von SSRI, NSAR und Antikoagulantien, die das Blutungsrisiko erhöhen können.

Therapeutischer Nihilismus ist heute in der Behandlung von Depressionen, die mit somatischen Erkrankungen einhergehen, nicht mehr angezeigt. Vielmehr gilt auch hier: Die Behandlung sollte so rasch wie möglich einsetzen, um die Depression zu lindern und damit auch den Krankheitsverlauf der somatischen Erkrankung positiv beeinflussen zu können. ■

Tabelle 7

Was tun bei Funktionseinschränkung von Leber und Nieren?

Substanz	Niereninsuffizienz Clearance <30ml/min	Leberinsuffizienz
Agomelatin	Keine Anpassung	Kontraindikation
Bupropion	max. 150mg/Tag	max. 150mg/Tag
Citalopram	Keine Anpassung	max. 30mg/Tag
Duloxetin	Kontraindikation	Kontraindikation
Escitalopram	Dosisanpassung	max. 10mg/Tag
Fluoxetin	Keine Anpassung	20mg alle 2 Tage
Milnacipran	Dosisanpassung	Keine Anpassung
Mirtazapin	Reduktion um 44%	Dosisanpassung
Paroxetin	Dosisanpassung	Dosisanpassung
Sertralin	Keine Anpassung	Dosisanpassung
Venlafaxin	Reduktion um 50%	Reduktion um 50%

Quelle: Fachinformation, drugdex 2008, Arzneimittelpocket 2009

***Weiterführende Literatur** (in alphabethischer Reihenfolge):*

- *Abrahamian H et al. Diabetes mellitus and co-morbid depression: treatment with Milnacipran results in significant improvement of both diseases (results from the Austrian MDDM study group). Neuropsychiatric Disease and Treatment 2009; 5:261-266*
- *Aigner et al. Sleep disorder in somatoform pain. Psychopathology 2003; 36:324-328*
- *Anderson RJ et al. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. Diabetes Care 2001 Jun; 24(6):1069-78*
- *Bauer M, Bschor T, Pfennig A, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Möller HJ on behalf of the WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Unipolar Depressive Disorders (2007) World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care. World Journal of Biological Psychiatry 8: 67-104*

Tabelle 6

Beeinflussung von CYP-P-450-Isoenzymen durch neuere Antidepressiva

Antidepressiva		Cytochrom-P-450-Substrat					Cytochrom-P-450-Inhibitor				
Substanz*	Handelsname	1A2	3A4	2D6	2C19	2C9	1A2	3A4	2D6	2C19	2C9
Agomelatin	Valdoxan®	+++	0	0	+	+	0	0	0	0	0
Bupropion	Wellbutrin®	+	+	0	0	+	0	0	++	0	0
Citalopram	Seropram® + Generika	0	+	0	++	0	0	0	+	0	0
Duloxetin	Cymbalta®	++	0	++	0	0	0	0	+	0	0
Escitalopram	Cipralex®	0	+	0	++	0	0	0	+	0	0
Fluoxetin	Fluctine® + Generika	0	0	+	0	0	+	++	+++	++	++
Fluvoxamin	Floxyfral®	0	0	0	0	0	+++	++	+	++	++
Milnacipran	Ixel®	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mirtazapin	Remeron® + Generika	+	+	+	0	+	0	0	0	0	0
Paroxetin	Seroxat® + Generika	0	0	+	0	0	+	+	+++	+	0
Reboxetin	Edronax®	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sertralin	Gladem®, Tresleen® + Generika	0	++	0	0	0	0	+	+	0	0
Tianeptin	Stablon®	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Trazodon	Trittico retard®	0	+	0	0	0	0	+	+	0	0
Venlafaxin	Efectin® ER + Generika	0	0	++	0	+	0	0	+	0	0

** in alphabetischer Reihenfolge*

Legende: 0 = keine Beeinflussung, kein Metabolismus, + = schwache Beeinflussung, ++ = moderate Beeinflussung, +++ = starke Beeinflussung

- *Barry LC et al. Higher burden of depression among older women: the effect of onset, persistence and mortality over time. Arch Gen Psychiatry 2008 Feb; 65(2):172-8*
- *Berkman LF et al. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICHD) Randomized Trial. JAMA 2003 Jun 18; 289(23):3106-16*
- *Blackwell DL, Tonthat L. Summary health statistics for U.S. children: National Health Interview Survey. Vital Health Stat 10. 2003 Jul; (210):1-50*
- *Campbell et al. Persistent pain and depression: a biopsychosocial perspective. Biol Psychiatry 2003; 54(3):399-409*
- *Carney RM et al. Am J Cardiol., 2003*
- *Claes S. Glucocorticoid receptor polymorphisms in major depression. Ann. N.Y. Acad. Sci 2009; 1179:216-228*
- *Cotterill JA. Dermatological non-disease. A common and potentially fatal disturbance of cutaneous body image. British Journal of Dermatology 1981; 104:611-19*
- *Cotterill JA. Dermatologic non-disease. Psychodermatology 1996; Vol 14, no 3:439-445*
- *Couto ER, Couto E, Vian B, Gregório Z, Nomura ML, Zaccaria R, Passini R Jr. Quality of life, depression and anxiety among pregnant women with previous adverse pregnancy outcomes. Sao Paulo Med J. 2009 Jul; 127(4):185-9*
- *De Groot M et al. Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. Psychosom Med 2001 Jul-Aug; 63(4):619-30*
- *Delafuente JC. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2003; 48:133-143*
- *Demakakos P et al. Depressive symptoms and risk of type 2 diabetes in a national sample of middle-aged and older adults: the English longitudinal study of aging. Diabetes Care 2010 Apr; 33(4):792-7*
- *Djernes JK. Prevalence and predictors of depression in populations of elderly: a review. Acta Psychiatr Scand 2006 May; 113(5):372-87*
- *Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. Pain 2010 Sep; 150(3):573-581*
- *Garcia-Cebrian A, Gandhi P, Demyttenaere K, Peveler R. The association of depression and painful symptoms – a review of the European literature. European Psychiatry 2006; 21(6):379-388*
- *Gureje O, Von Korff M, Kola L, Demyttenaere K, He Y, Posada-Villa J, Lepine JP, Angermeyer MC, Levinson D, de Girolamo G, Iwata N, Karam A, Guimaraes Borges GL, de Graaf R, Browne MO, Stein DJ, Haro JM, Bromet EJ, Kessler RC, Alonso J. The relation between multiple pains and mental disorders: results from the World Mental Health Surveys. Pain 2008 Mar;135(1-2):82-91 (Epub 2007 ahead Jun 13)*
- *Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in Pediatric Patients Treated With Antidepressant Drugs Arch Gen Psychiatry 2006; 63:332-339*
- *Hanel G. Depression, anxiety, and somatoform disorders: Vague or distinct categories in primary care? Results from a large cross-sectional study. Journal of Psychosomatic Research 2009; 67:189-197*
- *Hoffmann MA, Weiner JS. Is Mrs. S depressed? Diagnosing depression in the cancer patient. JCO 2007; Vol 25 no 19:2853-2856*
- *Hölling H, Schlack R. Psychische Gesundheit und soziale Lage von Kindern und Jugendlichen. Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheitssurvey (KiGGS). Impulse-Newsletter zur Gesundheitsförderung 2007; (57): 8-9*
- *Holsboer F und Ising. Stress hormone regulation: biological role and translation into therapy. Annu Rev Psychol 2010; 61:81-109*
- *Kasper S. The psychiatrist confronted with a fibromyalgia patient. Human Psychopharmacology 2009; 24 (Suppl.1): S25-S30*
- *Kasper S, Jung B. Psychiatrisch relevante Nebenwirkungen der nichtpsychopharmakologischen Pharmakotherapie. Nervenarzt 1995; 66: 649-661*
- *Kasper S, Lehofer M (Hrsg.) Anditsch M, Bach M, Butterfield-Meissl C, Conca A, Danzinger R, Deisenhammer EA, Friedrich MH, Geretsegger C, Haring C, Haushofer M, Hofmann P, Kalousek M, Kapfhammer HP, Klier C, Lingg A, Markstein J, Meißel T, Miller H, Musalek M, Naderi-Heiden A, Platz T, Purtscher AK, Rießland-Seifert, Rittmannsberger H, Saletu B, Schubert H, Simhandl C, Stamenkovic M, Stuppäck C, Windhager E, Whitwort A, Wolf W, Wrobel M Depression - Medikamentöse Therapie. Konsensus-Statement - State of the art 2007." Clinicum psy Sonderausgabe Jänner 2007*
- *Kasper S, Möller HJ, Müller-Spahn F. Depression. Diagnose und Pharmakotherapie. 2., überarbeitete Auflage 1995; Stuttgart-New York: Thieme*
- *Kazak AE et al. Predicting posttraumatic stress symptoms in mothers and fathers of survivors of childhood cancers. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1998 Aug; 37(8):823-31*
- *Kazak AE, Alderfer M, Rourke MT, Simms S, Streisand R, Grossmam JR. Posttraumatic stress disorder (PTSD) and posttraumatic stress symptoms (PTSS) in families of adolescent childhood cancer survivors. J Pediatr Psychol 2004; 29(3): 211-9*
- *Krautgartner M, Alexandrowicz R, Benda N, Wancata J: Need and utilization of psychiatric services among general hospital inpatients. Social Psychiatry Psychiatric Epidemiology 2006; 41: 294-301*
- *Landolt MA, Vollrath M, Laimbacher J, Gnehm HE, Sennhauser FH. Prospective study of posttraumatic stress disorder in parents of children with newly diagnosed type 1 diabetes . Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2005; 44(7): 682-9*
- *Lee HB, Lyketsos CG. Depression in Alzheimer's disease: heterogeneity and related issues. Biol Psychiatry 2003; 54(3):353-62*
- *Massie MJ et al. The prevalence of depression in people with cancer. In: Depression and Cancer. Kissane D, Maj M, Sartorius N (eds). Chichester: Wiley, 2010*
- *Mautner E, Greimel E, Trutnovsky G, Daghofer F, Egger JW, Lang U. Quality of life outcomes in pregnancy and postpartum complicated by hypertensive disorders, gestational diabetes, and preterm birth. J Psychosom Obstet Gynaecol 2009 Dec; 30(4):231-7*
- *McDonald WM et al. Prevalence, etiology and treatment of depression in Parkinson´s disease. Biol Psychiatry 2003; 54(3):363-75*
- *Mottram et al. Antidepressants for depressed elderly. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; Issue 1*
- *Mukai Y, Tampi RR. Treatment of depression in the eldery: a review of the recent literature on the efficacy of single - versus dual - action antidepressants. Clin Ther 2009 May; 31(5):945-61*
- *Nikisch G. Involvement and role of antidepressant drugs of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and glucocorticoid receptor function. Neuro Endocrinol Lett 2009 Mar; 30(1):11-16*
- *Ng CG et al. The prevalence and pharmacotherapy of depression in cancer patients. J Affect Disord 2010*
- *Pollock BG, Laghrissi-Thode F, Wagner WR. Evaluation of platelet activation in depressed patients with ischemic heart disease after paroxetine or nortriptyline treatment. J Clin Psychopharmacol 2000 Apr: 20(2):137-140*
- *Robinson RG. Poststroke depression: prevalence, diagnosis, treatment and disease progression. Biol Psychiatry 2003; 54(3):376-87*
- *Rosengren A et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. The Lancet 2004; Vol 364(9438):953-62*
- *Rudisch B, Nemeroff CB. Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression. Biol Psychiatry 2003; 54(3):227-240*
- *Sachs et al. Glykosyliertes Hämoglobin und Glukose – Selbstmonitoring (Compliance) bei depressiven und nicht depressiven Typ I-Diabetikern. Psychother Psychosom med Psychol 1991; 41:306-312*
- *Sachs et al. Lytic effector cell activity and major depressive disorder in patients with breast cancer. A prospective study. J Neuroimmunology 1995; 59: 83-89*
- *Surtees PG et al. Depression and ischemic heart disease mortality: evidence from the EPIC-Norfolk United Kingdom prospective cohort study. Am J Psychiatry 2008 Apr; 165(4):515-23*
- *Toplak H, Abrahamian H. Impact of depression on diabetes mellitus. Obes Facts 2009; 2(4):211-5. Epub 2009 Aug 21*
- *Wancata J, Benda N, Bach M, Meise U: Recognition of psychiatric disorders in nonpsychiatric hospital wards. Journal of Psychosomatic Research 2000; 48: 149-155*

Mit freundlicher Unterstützung von:

AstraZeneca NEUROSCIENCE

CSC ANGELINI TRITTICO retard

Lilly

Genericon

gsk GlaxoSmithKline

Lundbeck

SERVIER Partner in neuroscience

Valdoxan

sonderausgabe november 2017

CliniCum neuropsy
Das Medium für Psychiatrie und Neurologie

„Therapieresistente Depression“

Klinik und Behandlungsoptionen

Konsensus-Statement – State of the art 2017

Aktualisiert von: Dr. Lucie Bartova, Dr. med. Markus Dold, Univ.-Prof. Dr. Richard Frey, O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer, Dr. Alexander Kautzky, Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Claudia Klier, Dr. Anastasios Konstantinidis, MSc, Priv.-Doz. Mag. Dr. Georg Kranz, Dr. Christoph Kraus, Prof. Priv.-Doz. Dr. Michael Rainer, Ao. Univ.-Prof. Dr. Gabriele-Maria Sachs, Prim. Priv.-Doz. Dr. Alexandra Schosser

Editorial Board: Univ.-Doz. Dr. Christian Geretsegger, Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Haring, Univ.-Prof. Dr. Armand Hausmann, Prim. Dr. Helmut Jelem, Assoc. Prof. Priv-Doz. Dr. Rupert Lanzenberger, Prim. Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Marksteiner, Prim. Mag. Dr. Herwig Oberlerchner, MAS, Univ.-Prof. Dr. Nicole Praschak-Rieder, Chefarzt Dr. Georg Psota, Prim. Dr. Christa Rados, Leo Silberbauer, CM, Dr. Marie Spies, Prim. Dr. Elmar Windhager, Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Dietmar Winkler, Prim. Dr. Margit Wrobel

Vorsitz: O. Univ.-Prof. Dr. h.c. mult. Dr. Siegfried Kasper
Prof. Priv.-Doz. Dr. Michael Bach

Unter der Patronanz:

ÖGPB

Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie

Vorwort

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

Prof. Priv.-Doz. Dr. Michael Bach
APR – Ambulante Psychosoziale Rehabilitation Salzburg

Das Nichtansprechen auf eine antidepressive Therapie ist ein relevantes klinisches Problem und eine therapeutische Herausforderung für jede behandelnde Ärztin und jeden behandelnden Arzt.

Es wird zurzeit zwischen unterschiedlichen Formen des Ansprechens auf eine antidepressive Therapie unterschieden, die sich unter dem gemeinsamen Begriff der „komplexen Depression" zusammenfassen lassen. Neben dem ungenügenden Ansprechen auf eine Therapie kann zusätzlich eine therapieresistente Depression und in weiterer Folge eine therapierefraktäre bzw. auch eine chronische Depression unterschieden werden.

In dem vorliegenden Konsensus-Dokument werden aufgrund der praktischen Bedeutung die therapeutischen Implikationen bearbeitet. Die Behandlung dieser komplexen Depression kann auf verschiedene Arten erfolgen, wobei Algorithmen eine Hilfestellung geben und auch nicht pharmakologische Therapieverfahren einen fixen Stellenwert in der Behandlung aufweisen. Das partnerschaftliche, offene Gespräch zwischen Ärztin/Arzt und Patient/in, die sogenannte Adhärenz, ist dabei besonders wichtig.

In dem vorliegenden Konsensus-Statement werden die verschiedenen Begrifflichkeiten dargestellt und in diesem Zusammenhang auch die Rolle der Genetik und insbesondere die therapeutischen Möglichkeiten der medikamentösen und der nicht medikamentösen Behandlung besprochen. Den Besonderheiten im Kindes- und Jugendalter und beim älteren Menschen wird in zwei weiteren Kapiteln besondere Aufmerksamkeit geschenkt.

Wir hoffen, dass das vorliegende Konsensus-Statement Ihre tägliche Arbeit bereichert und die dabei aufgeworfenen Gedanken und Empfehlungen Ihre Arbeit unterstützen. Mit Freude sehen wir Ihren Rückmeldungen entgegen.

In diesem Sinne zeichnen

ÖGPB

Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie

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

Prof. Priv.-Doz. Dr. Michael Bach

Zitierung der Arbeit wie folgt: *Kasper S, Bach M, Bartova L, Dold M, Frey R, Geretsegger C, Haring C, Hausmann A, Jelem H, Kapfhammer H-P, Kautzky A, Klier C, Konstantinidis A, Kranz GS, Kraus C, Lanzenberger R, Lehofer M, Marksteiner J, Oberlerchner H, Praschak-Rieder N, Psota G, Rados C, Rainer M, Sachs G-M, Schosser A, Silberbauer L, Spies M, Windhager E, Winkler D, Wrobel M (2017), Therapieresistente Depression. Konsensus-Statement – State of the art 2017. CliniCum neuropsy Sonderausgabe November 2017*

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

Coverbild: Martina Tschapka; Fotos: Archiv (8), Barbara Krobath (6), Foto Wilke (1), MedUniWien (1), Privat (13), Weiss Photography (1)

Therapieresistente Depression

Inhalt

1. Einleitung ____ 3

2. Definitionen ____ 3

3. Ist die komplexe TRD eine eigenständige Krankheitsentität? ____ 5

4. Genetik und Epigenetik ____ 5

4.1. Kandidatengenuntersuchungen
4.2. Genomweite Assoziationsstudien
4.3. Epigenetik
4.4. Multifaktorielle Genuntersuchungen

5. Plasmaspiegel und Arzneimittelinteraktionen ____ 7

6. State of the Art in der Psychopharmakotherapie der therapieresistenten Depression ____ 8

6.1. Psychopharmakotherapie mit Antidepressiva
6.2. Augmentationstherapie mit Antipsychotika der zweiten Generation und Lithium
6.2.1. Augmentationstherapie mit Antipsychotika der zweiten Generation
6.2.2. Augmentationstherapie mit Lithium
6.3. Kombinationstherapie
6.4. Dosiseskalation
6.5. Switching
6.6. Weitere Add-on-Strategien bei TRD
6.7. Benzodiazepine bei TRD
6.8. Off-Label-Use von Ketamin

7. Nicht pharmakologische, biologisch orientierte Interventionen ____ 11

7.1. Elektrokonvulsionstherapie
7.2. Transkranielle Magnetstimulation
7.3. Vagusnervstimulation (VNS)
7.4. Deep Brain Stimulation

8. Psychotherapie bei therapieresistenter Depression ____ 17

9. Behandlungsalgorithmus ____ 17

10. TRD bei älteren Patienten ____ 18

11. Behandlungsresistente Depression im Kindes- und Jugendalter ____ 19

12. Zusammenfassung ____ 20

1. Einleitung

Depressionen, die nur unzureichend oder gar nicht auf therapeutische Interventionen ansprechen, stellen Behandler vor eine Reihe von Herausforderungen. Der Begriff der „therapieresistenten Depression" (TRD) ist in diesem Zusammenhang insofern problematisch, da bis dato unterschiedlichste Definitionen dieses Begriffs existieren und zudem Überlappungen mit dem Terminus „therapierefraktäre Depression" bzw. „chronische Depression" häufig anzutreffen sind. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, werden wir daher in diesem Konsensus-Statement häufig den Begriff der „komplexen Depression" verwenden, der die verschiedenen im Folgenden besprochenen Untertypen einschließt. Komplexe Depressionen sind klinische Zustandsbilder, die die Medizin in zunehmendem Maß beschäftigen. Laut zahlreicher Studien (Dold and Kasper, 2017) zeigt sich eine Prävalenz zwischen 15 und 30 Prozent aller depressiven Patienten, die an komplexen Depressionen erkrankt sind. Allerdings gestaltet sich die Abgrenzung einer komplexen Depression aufgrund der im Folgenden genannten Aspekte zum Teil schwierig:

- Fehldiagnose einer anderen psychiatrischen Erkrankung (z.B. bipolare Erkrankung) als Depression
- Nicht-Diagnose einer zugrunde liegenden somatischen Erkrankung
- Unerkannte Komorbidität (z.B. zusätzliche Angsterkrankung)
- Pharmakologische Ursachen
- Adhärenz

Erschwerend kommt hinzu, dass medikamentöse antidepressive Therapien auch heute noch häufig in zu geringer Dosis und zu wenig lang verabreicht werden, wodurch der Eindruck einer „Therapieresistenz" auf ein Antidepressivum vermittelt wird. Nicht zuletzt ist die Compliance/Adhärenz des Patienten von wesentlicher Bedeutung in der psychiatrischen Behandlungsstrategie. Daraus folgend kann nicht von einer komplexen Depression ausgegangen werden, wenn der Patient die Behandlung selbstständig verändert oder absetzt.

2. Definitionen

Etwa 60% aller Patienten, die an einer Depression erkrankt sind, sprechen nicht oder nur unzureichend auf die initiale antidepressive Medikation an (Dold and Kasper, 2017). Allerdings kann nicht immer von einer „therapieresistenten" Depression gesprochen werden. Im Falle eines unzureichenden Therapieansprechens sollte als allererster Schritt die sogenannte „Pseudoresistenz" ausgeschlossen werden (Dold and Kasper, 2017).

Pseudoresistenz beschreibt einen mangelnden Behandlungserfolg, welcher meistens durch ungenügende Dosierung oder Behandlungsdauer verursacht wird. Außerdem können Non-Adhärenz, unzureichende Plasmaspiegel, Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen, aktuelle psychosoziale Belastungen sowie relevante

und ev. nicht entsprechend behandelte psychiatrische und/oder somatische Komorbiditäten auf eine Pseudoresistenz hinweisend sein (Dold and Kasper, 2017). In diesem Zusammenhang ist die wichtige Rolle der genauen psychiatrischen Exploration zu erwähnen. Weiters können durch Medikamentenspiegelbestimmungen im Blut (Therapeutic Drug Monitoring = TDM) (Hiemke et al., 2017) mögliche Abweichungen in der Metabolisierung aufgrund von Enzymvarianten (v.a. im Cytochrom-P450-System der Leber) aufgedeckt werden, welche mit insuffizienten Plasmaspiegeln einhergehen können. Die Evaluierungsschritte einer Pseudoresistenz sind in Tabelle 4 auf Seite 14 dargestellt.

Bei Ausbleiben eines Behandlungserfolgs und nach Ausschluss einer Pseudoresistenz sollte das Ausmaß des unzureichenden Therapieansprechens genau exploriert werden. Ein praktischer Ansatz für die Beurteilung einer insuffizienten Therapieresponse wurde im Jahr 2013 beschrieben (Kasper and Akimova, 2013), wobei vier Begriffe genauer unterschieden werden (Tabelle 1):

Tabelle 1
Definitionen für die Beurteilung von ungenügendem Therapieansprechen

Inadäquate Response	Ungenügendes Ansprechen auf eine adäquate antidepressive Therapie
Non-Response	Ungenügendes Ansprechen auf zwei adäquate antidepressive Therapien
Therapierefraktäre Depression	Ungenügendes Ansprechen auf mehrere adäquate antidepressive Therapien
Chronische Depression	Depressive Episode mit Dauer über 2 Jahre

Adaptiert nach: Bartova et al., 2017, Die behandlungsresistente Depression, CliniCum neuropsy

- **Inadäquate Response**
  Patient spricht auf eine adäquate antidepressive Therapie nur ungenügend an. Eine adäquate antidepressive Therapie ist durch eine ausreichende Tagesdosis (Tabelle 5) und eine ausreichende Behandlungsdauer des verordneten Antidepressivums (mindestens 4 Wochen) definiert.

- **Therapieresistenz**
  Patient spricht auf zwei adäquate antidepressive Therapien mit gleich oder unterschiedlich wirkenden Antidepressiva nur ungenügend an.

- **Therapierefraktäre Depression**
  Patient spricht nur ungenügend auf mehrere unterschiedliche adäquate antidepressive Therapieoptionen, inklusive Elektrokonvulsionstherapie, an.

- **Chronische Depression**
  Patient leidet trotz adäquater therapeutischer Interventionen seit mindestens zwei Jahren unter einer depressiven Episode, wobei mindestens an der Hälfte aller Tage die Symptomatik einer Major Depression vorhanden sein muss.

Bei einer chronifizierten Depression sollten weiters folgende differenzialdiagnostische Begriffe unterschieden werden:

1. **Dysthymie**
   (Mindestens zwei Jahre milde bis mittelgradige depressive Symptome)
2. **Double-Depression**
   (Dysthymie mit zusätzlichen depressiven Episoden)
3. **Chronische schwere depressive Störung**
   (Kriterien einer schweren depressiven Episode durchgängig erfüllt über zwei Jahre)
4. **Rezidivierende schwere depressive Episoden ohne vollständige Remission.**

Alle vier Begriffe (Tabelle 1) werden in der Praxis häufig unter dem Terminus „therapieresistente Depression" (TRD) zusammengefasst. Um die möglichen, gerade in letzter Zeit erarbeiteten Behandlungsoptionen für jeden Patienten optimal einsetzen zu können, kann allerdings auf die genaue Abgrenzung der einzelnen Begriffe nicht verzichtet werden.

In den von internationalen psychiatrischen Fachgesellschaften wie der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) erstellten Kriterien (Bauer et al., 2017) für Therapieansprechen finden die Montgomery-Åsberg-Depressionsskala (MADRS) (Montgomery and Asberg, 1979) oder die Hamilton-Depressionsskala (HAMD) (Hamilton, 1960) Verwendung. Hierbei wird von einer Remission gesprochen, wenn der HAMD-Gesamtscore einen Wert von ≤7 erreicht hat. Eine Response wird als eine Reduktion der Symptomschwere von ≥ 50% charakterisiert, eine partielle Response als eine Reduktion der depressiven Symptomatik von 26–49%. Eine Non-Response wird als eine Symptomreduktion von ≤25% bezeichnet.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass der Begriff „Therapieresistenz" im Regelfall nach dem Scheitern von zwei adäquaten Therapieversuchen verwendet wird. Historisch gesehen wurde eine Therapieresistenz anhand der Anzahl von gescheiterten Medikationsversuchen mit Antidepressiva aus verschiedenen Substanzklassen definiert, was indirekt eine Art Hierarchie hinsichtlich deren Wirksamkeit impliziert (Thase & Rush, 1997). Die

Vorsitz

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

Prof. Priv.-Doz. Dr. Michael Bach
APR – Ambulante Psychosoziale Rehabilitation Salzburg

Aktualisiert von:

Dr. Lucie Bartova
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien

Dr. med. Markus Dold
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien

Univ.-Prof. Dr. Richard Frey
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien

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

fünf Level von Therapieresistenz nach Thase and Rush (1997) z.B. suggerieren, dass Monoamin-Oxidase-Hemmer prinzipiell effektiver sind als trizyklische Antidepressiva, welche wiederum wirksamer als SSRIs sind (Thase & Rush, 1997). 1999 wurde vom europäischen Forschungskonsortium „European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD)" ein Staging-Modell implementiert, demzufolge ein Patient als therapieresistent angesehen werden kann, der auf mindestens zwei hintereinanderfolgende adäquate pharmakologische Behandlungsmaßnahmen nicht ausreichend angesprochen hat; und zwar unabhängig von der Substanzgruppe des verschriebenen Antidepressivums (Souery et al., 1999). Die verschiedenen Unterstufen der Therapieresistenz entsprechen dabei der Anzahl verabreichter antidepressiver Substanzklassen (Souery et al., 1999).

3. Ist die komplexe TRD eine eigenständige Krankheitsentität?

Nur rund ein Drittel der Patienten mit Depressionen erreicht unter einer pharmakologischen Behandlung mit einem Antidepressivum eine vollständige Remission. Ein partielles Ansprechen zeigt sich, wie in zahlreichen Studien beschrieben, bei ca. 20 bis 30 Prozent der Patienten. Etwa 30 Prozent der Patienten zeigen kein Ansprechen auf die erste angewendete antidepressive Substanz.
Die komplexe therapieresistente Depression ist – beachtet man die vorhandene Datenlage – ein häufiges Phänomen und kann als eigenständiges Krankheitsbild betrachtet werden. Bezüglich der Wirksamkeit von Psychotherapie in der Behandlung depressiver Erkrankungen liegen inzwischen zahlreiche empirische Belege vor. Obwohl derzeit kein Konsens für den Einbezug der Psychotherapie in die Definition einer komplexen therapieresistenten Depression besteht, sehen wir eine lege artis durchgeführte störungsspezifische Psychotherapie ohne entscheidende Besserung der Depression als einen weiteren Faktor an, der bei der Diagnose einer komplexen (therapieresistenten) Depression mitberücksichtigt werden sollte.
Um eine TRD zu diagnostizieren und dementsprechend behandeln zu können, müssen mehrere Faktoren Berücksichtigung finden. So hat 2007 (Souery et al., 2007) die GSRD aufgrund einer empirischen Untersuchung an etwa 1.000 Patienten mit einer therapieresistenten Depression, die in verschiedenen Zentren in Europa, u.a. in Wien, untersucht wurden, mehrere Faktoren erarbeitet, die die Entwicklung einer therapieresistenten Depression begünstigen:

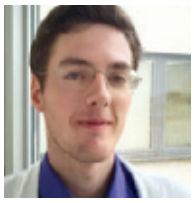
- Komorbidität mit Angsterkrankungen allgemein
- Komorbidität mit Panikstörung
- Komorbidität mit sozialer Phobie
- Komorbidität mit Persönlichkeitsstörung
- Suizidrisiko
- Schwere der Erkrankung
- Anzahl der Hospitalisierungen
- Wiederkehrende Episoden
- Früher Krankheitsbeginn (18 vs. 45 Jahre)
- Nichtansprechen auf die erste antidepressive Therapie

4. Genetik und Epigenetik

Die maßgebliche Beteiligung genetischer Faktoren an der Depression sowie dem Ansprechen auf Psychopharmaka gilt nach zahlreichen grundlagenwissenschaftlichen, Tiermodell-, klinischen sowie Familien- und Zwillingsstudien als erwiesen. Zudem scheint die Genetik eine nicht unwesentliche Rolle im Auftreten von Nebenwirkungen bzw. durch Arzneimittel hervorgerufene unerwünschte Ereignisse (Adverse Drug Reactions, ADRs) zu spielen. Genetische Merkmale wurden auch wiederholt als prädiktive Biomarker zur Erleichterung der Diagnostik und Verlaufsprognose der depressiven Störung vorgeschlagen. Die meisten bisherigen Studien zur genetischen Grundlage der depressiven Störung erfolgten dabei hypothesenbasiert und untersuchten die Rolle vorab definierter „Kandidatengene", während genomweite, hypothesenunabhängige Untersuchungen erst in den letzten Jahrzehnten mittels „Microarrays" möglich wurden. Einen Überblick über bisherige pharmakogenetische Forschungsarbeiten zu antidepressivem Therapieansprechen bei Depressionen bietet die Abbildung 1 auf Seite 6.

4.1. Kandidatengenuntersuchungen

Zahlreiche Gene waren durch ihre Beteiligung in Neurotransmittersystemen oder als krankheitsrelevant vermuteten Prozessen wie Neuroplastizität naheliegende „Kandidaten" für psychopharmakologische Assoziationsstudien. Insbesondere genetische Polymorphismen des serotonergen Systems wie der Längenpolymorphismus des Serotonintransportergens (5-HTTLPR in SLC6A4) oder ein funktionaler Polymorphismus des Serotoninrezeptor-1A-Gens (rs6295 in 5HTR1A), welcher für die Regulierung prä- und postsynaptischer Rezeptoraktivität verantwortlich sein soll, sowie für den Serotoninabbau verantwortliche Gene wie COMT wurden intensiv untersucht. Unter den für Neuroplastizität und Transkriptionsregulierung verantwortlichen Genen wurden insbesondere BDNF, CREB1 und MAPK1 häufig mit Depression assoziiert, in den letzten Jahren haben ausgedehnte Kandidatengenuntersuchungen und „Pathway"-Analysen der assoziierten Rezeptorkaskaden in Hinblick auf die TRD auch erstmalig die Beteiligung anderer solcher Gene wie PPP3CC, ST8SIA2 oder CHL1 zeigen können. Andere naheliegende Kandidaten, wie beispielsweise die für den Abbau zahlreicher Psychopharmaka verantwortlichen Cytochrom-P450-Enzyme, konnten bislang nicht eindeutig mit dem Ansprechen auf psychopharmakologische Therapie der TRD assoziiert werden (Schosser et al., 2012).


Dr. Alexander Kautzky
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien

Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Claudia Klier
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Wien

Dr. Anastasios Konstantinidis, MSc
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien

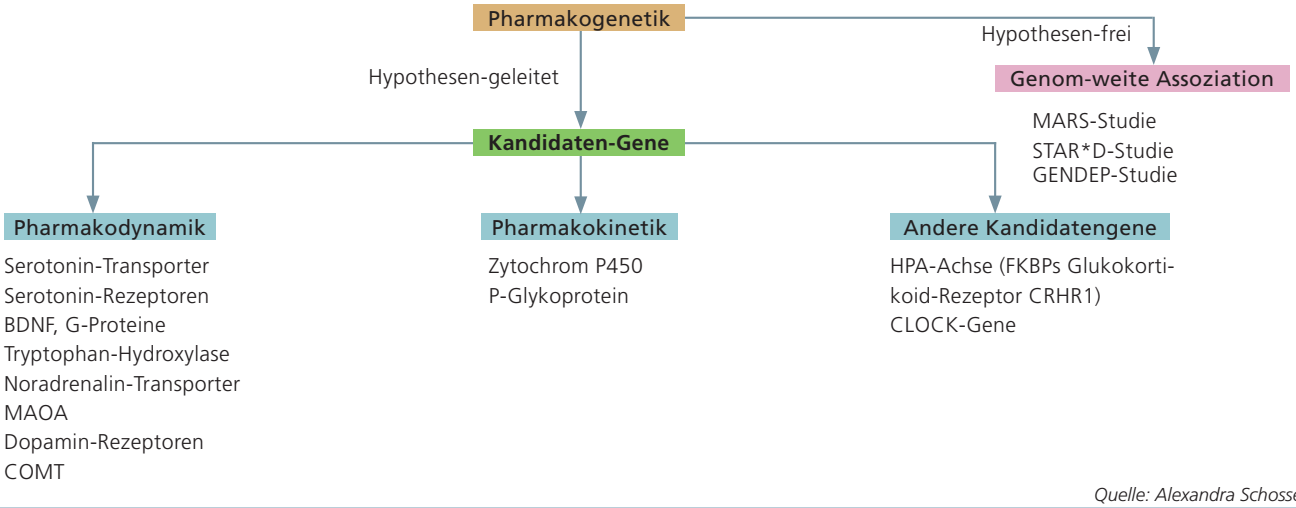
Priv.-Doz. Mag. Dr. Georg Kranz
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien

Dr. Christoph Kraus
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien

Prof. Priv.-Doz. Dr. Michael Rainer
Donauspital im SMZ Ost, Karl-Landsteiner-Institut, Wien

Abbildung 1
Pharmakogenetische Studien

Überblick über pharmakogenetische Studien von Antidepressiva (Kandidaten-Gen-Ansatz versus Genom-weite Assoziation) und Beispiele für bisher untersuchte und in mehreren Studien replizierte Kandidaten-Gene.



Quelle: Alexandra Schosser

4.2. Genomweite Assoziationsstudien

Während die hypothesenbasierten Genanalysen zahlreiche Assoziationen genetischer Marker mit der depressiven Störung lieferten, blieb die Suche nach einem verlässlichen Biomarker bislang weitgehend erfolglos. Aufgrund der komplexen, multifaktoriellen Natur der TRD wird der Einfluss einzelner genetischer Polymorphismen auf Krankheitsentwicklung und -verlauf als gering eingeschätzt. In Hinblick auf diese Limitation erlaubte die Entwicklung der sogenannten Microarray-Technologien das Screening genetischer Variationen über das gesamte Genom eines Individuums. Durch diese genomweiten Assoziationsstudien konnte das menschliche Genom im Gegensatz zu den Kandidatengenanalysen erstmals hypothesenfrei und auf eine exponentiell größere Anzahl genetischer Marker untersucht werden, wodurch neue ätiologische Faktoren bzw. mögliche Ansatzpunkte für antidepressives Therapieansprechen identifiziert werden könnten. Aufgrund der geringen Effektgrößen der einzelnen Gene werden jedoch sehr große Samples benötigt, was bislang nur im Rahmen von internationalen Kooperationen wie STAR*D, GENDEP, MARS und aktuell durch das europäische Forschungskonsortium der GSRD bewerkstelligt werden konnte. Erste Auswertungen solcher genomweiten Assoziationsstudien erbrachten oft widersprüchliche Resultate, wobei überraschenderweise bisher unbekannte, nicht in die hypothesenbasierte Forschungsarbeit integrierte Gene die vielversprechendsten Ergebnisse lieferten. Allerdings müssen bisher gefundene Assoziationen noch repliziert und dadurch verifiziert werden. Auch die untersuchten Sample-Größen sind bisher zu gering, um tatsächlich Rückschlüsse auf Zusammenhänge zwischen einzelnen genetischen Varianten und TRD festzuschreiben.

4.3. Epigenetik

In den letzten Jahren konnten Forschungsergebnisse den Einfluss epigenetischer Faktoren deutlich machen. Die Miteinbeziehung der DNA-Methylierung, also des Aktivitätsstatus einzelner Gene, könnte bisherige widersprüchliche Resultate genetischer Assoziationsstudien erklären und einen maßgeblichen Gewinn in Präzision und Reproduzierbarkeit solcher Studien bedeuten. Allerdings wurde die Methylierung in Hinblick auf die TRD bislang kaum untersucht, und die Einbeziehung in genomweite Genanalysen wird Aufgabe der Forschung der näheren Zukunft sein.

4.4. Multifaktorielle Genuntersuchungen

Eine weitere Limitation der Kandidatengen- als auch genomweiten Untersuchungen ist, dass die Assoziation einzelner Gene mit der TRD und dem Therapieansprechen das vermutlich entscheidende Zusammenspiel einer Vielzahl genetischer und anderer epigenetischer oder klinischer und soziodemografischer Faktoren außer Acht lässt. In den letzten Jahren wurde daher ein Forschungsschwerpunkt auf multifaktorielle Modelle gesetzt, welche geneti-

Editorial Board

Ao. Univ.-Prof. Dr. Gabriele-Maria Sachs
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien

Prim. Priv.-Doz. Dr. Alexandra Schosser
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Zentren für Seelische Gesundheit, Wien

Univ.-Doz. Dr. Christian Geretsegger
Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin, Salzburg

Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Haring
Landeskrankenhaus Hall in Tirol

Univ.-Prof. Dr. Armand Hausmann
Department für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Medizinische Universität Innsbruck

Prim. Dr. Helmut Jelem
Landesklinikum Neunkirchen

sche und andere Prädiktoren in ein komplementäres System integrieren und Interaktionen besser berücksichtigen sollen. Gleichzeitig erlaubten sogenannte Pathway-Analysen über kandidatenbasierte Assoziationen hinausgehende Untersuchungen der vor- und nachgeschalteten Rezeptorkaskaden und ermöglichten so tiefergehende Rückschlüsse über die Beteiligung komplexer Systemabläufe an der TRD.
In Zusammenschau ist die Charakterisierung genetischer Marker der TRD nach wie vor ein notwendiger Schwerpunkt der Depressionsforschung. Erste Ergebnisse genomweiter und multifaktorieller Studien lassen jedoch auf das Potenzial genetischer Marker für Präzessionsdiagnostik und Therapievorhersage hoffen.

5. Plasmaspiegel und Arzneimittelinteraktionen

Besonders bei TRD-Patienten empfiehlt es sich, Dosisoptimierungen, durch Quantifizierung von Medikamentenkonzentrationen im Blutserum oder -plasma, durchzuführen und somit ein aktives therapeutisches Drug Monitoring und eine individualisierte Psychopharmakotherapie auszuüben (Hiemke et al., 2017).

Plasmaspiegelmessungen werden heutzutage für die meisten Psychopharmaka angeboten. Diese können auf eine mögliche Non-Adhärenz des Patienten verweisen, sowie auf das mögliche Vorliegen eines genetischen Polymorphismus oder einer relevanten pharmakokinetischen Interaktion. Weiters können diese ein unzureichendes Ansprechen auf die Medikation, oder eine schlechte Verträglichkeit der Medikation, erklären. Normalerweise werden hierfür Talspiegelmessungen, unter Steady-State-Bedingungen, verwendet. Praktisch bedeutet dies, dass bei den meisten Psychopharmaka eine Plasmaspiegelmessung, erst eine Woche nach Erreichen einer stabilen täglichen Dosierung und unmittelbar vor Einnahme der morgendlichen Dosis, stattfindet. Beim Vorkommen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) könnte eine Plasmaspiegelbestimmung zu jedem Zeitpunkt durchgeführt werden, wobei aber das Dosierungsschema für die Interpretation der Ergebnisse von Bedeutung wäre (Hiemke et al., 2012).

Bei jeglicher Kombination von Medikamenten kann es zu Interaktionen zwischen den einzelnen Substanzen kommen. Die Anzahl von möglichen Interaktionen steigt exponentiell zur Anzahl der eingenommenen Arzneimittel. Somit kann es bei einer Kombinationsbehandlung mit fünf Medikamenten, zu zehn möglichen Interaktionen kommen; während bei zehn Medikamenten, 45 Interaktionen möglich sind. Trotzdem haben mehrere Untersuchungen aufgezeigt, dass nicht alle potenziellen Arzneimittelinteraktionen auch klinisch relevant wären.

Pharmakodynamische Interaktionen sind Prozesse, bei denen ein Medikament durch ein anderes Medikament in seiner Wirkung (synergistisch oder antagonistisch) unmittelbar beeinflusst wird. Relevante Phänomene, welche auf einer möglichen pharmakodynamischen Interaktion beruhen können, sind in der Psychiatrie u.a. folgende: Hypertonie/hypertensive Krisen; Serotonin-Syndrom; Sedierung; extrapyramidale Symptomatik; Arrhythmien oder QTc-Zeit-Verlängerung (Gören und Tewksbury, 2013).

Pharmakokinetische Interaktionen sind Prozesse, bei denen sich zwei gleichzeitig eingenommene Medikamente gegenseitig in ihrer Aufnahme, Verteilung, Metabolisierung oder Ausscheidung so beeinflussen, dass es zu einer Veränderung der Konzentration von einem der beiden Medikamente kommt (Cascorbi, 2012). Veränderungen der Konzentration eines Medikamentes können zu Verlust der Wirkung oder auch zu UAW führen.

Grundsätzlich erfolgt die Katalysierung der meisten Psychopharmaka durch Isoenzyme des Cytochrom-P450(CYP450)-Systems. Veränderungen in dieser Metabolisierung, durch pharmakokinetische Interaktionen, führen zu einer Veränderung des Plasmaspiegels der jeweiligen Substanz. In Tabelle 2 sind alle sechs möglich vorkommenden Szenarien einer pharmakokinetischen Interaktion in Bezug auf das CYP-450-Enzymsystem aufgelistet. Die wichtigsten CYP450-Isoenzyme sind folgende: CYP1A2; CYP2B6; CYP2C8; CYP2C9; CYP2C19; CYP2D6; CYP2E1 und CYP 3A4/5 (Hiemke et al., 2017). Duloxetin, Fluoxetin (und Norfluoxetin) sowie Paroxetin sind starke Inhibitoren für CYP2D6. Dagegen ist Johanniskraut ein Induktor für CYP2C19, CYP3A4; und Carbamazepin ist ein Induktor für CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 sowie CYP3A4. In Tabelle 3 sind einige Psychopharmaka sowie deren Metabolisierung ersichtlich.

Zusätzlich können genetisch bedingte Polymorphismen zu einer großen Variabilität in der Ausstattung und Leistungsfähigkeit der CYP-Enzyme bei den einzelnen Personen führen. In diesem Zusammenhang werden auch die Begriffe „poor", „ultrarapid" oder „extensive metabolizer" benutzt (Greiner, 2009). Pharmakogenetische Testungen können über das Vorliegen von möglichen Polymorphismen Auskunft geben. „Poor metabolizer" für ein bestimmtes Isoenzym weisen höhere Plasmaspiegel für Substrate des betroffenen Isoenzyms auf, während „ultrarapid metabolizer" einen niedrigen Plasmaspiegel für Substrate des betroffenen Isoenzyms aufweisen.

Allgemein kann es im Laufe des Lebens zu Veränderungen der Enzymaktivität kommen, wie z.B. aufgrund von Alter (im Alter sinkende Enzymaktivität) oder aufgrund von Nieren- oder Lebererkrankungen. Auch Rauchen oder die Einnahme von Phytopharmaka kann zu relevanten Interaktionen führen. Rauchen wirkt als Induk-

Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Rupert Lanzenberger
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien

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

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

Prim. Mag. Dr. Herwig Oberlerchner, MAS
Klinikum Klagenfurt am Wörthersee

Univ.-Prof. Dr. Nicole Praschak-Rieder
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien

Chefarzt Dr. Georg Psota
Psychosoziale Dienste (PSD) in Wien

Tabelle 2
Mögliche Szenarien für eine medikamentöse Interaktion im CYP-450-Enzymsystem

Inhibitor wird zu einem Substrat addiert	**Erhöhung** des Plasmaspiegels des **Substrates** (dadurch kann es bei geringem therapeutischen Index des Substrates zur Toxizität kommen).
Substrat wird zum Inhibitor zugefügt	Trotz Auftitrierung des Substrates, nach üblichem Therapieplan, kommt es zu rascher deutlicher **Steigerung** des Plasmaspiegels des **Substrates**.
Induktor wird zu einem Substrat verordnet	**Verminderung** des Plasmaspiegels des **Substrates**. Dadurch eventuell Wirkverlust des Substrates.
Substrat wird zu einem Induktor addiert	Trotz Befolgung des üblichen Aufdosierungsschemas kommt es zu nur einem geringen oder keinem therapeutischen Effekt, da der Plasmaspiegel vom **Substrat niedrig** ist.
Entfall eines Inhibitors	Das betroffene Isoenzym erlangt seine Normalfunktion; dadurch kommt es zu einer **Reduktion** des Plasmaspiegels eines **Substrates** für dieses Isoenzym und gleichzeitig zu einer **Erhöhung** der **Metaboliten des Substrates**.
Entfall eines Induktors	Das betroffene Isoenzym wird in seiner Funktion gedrosselt. Dadurch kommt es zu einer **Erhöhung** des Plasmaspiegels des **Substrates**, aber zu einer **Reduktion** des **Metaboliten des Substrates**.
Wichtige Begriffe:	**Substrat:** Substanz, welche durch das jeweilige Isoenzym metabolisiert wird **Inhibitor:** Substanz, welche das jeweilige Isoenzym in seiner Funktion behindert/ blockiert **Induktor:** Substanz, welche das jeweilige Isoenzym in seiner Funktion fördert

Quelle: nach Sandson, 2003

tor für CYP1A2-Isoenzym. Die Isoenzymaktivität steigt bei 1–5, 6–10 bzw. über zehn Zigaretten jeweils um das 1,2-, 1,5- bzw. 1,7-fache (Hiemke et al., 2012). Dadurch kommt es beim Rauchen bei Medikamenten, welche als Substrat für dieses Isoenzym fungieren, zu einer Reduktion dessen Plasmaspiegel (z.B. Clozapin, Duloxetin oder Olanzapin). (Tabelle 2 und 3)

6. State of the Art in der Psychopharmakotherapie der therapieresistenten Depression

Die TRD ist eine Herausforderung für die Behandelnden. Die optimale Behandlung sollte entsprechend der individuellen Bedürfnisse der Betroffenen neben der Psychopharmakotherapie auch weitere nicht pharmakologische und soziale Interventionen miteinbeziehen, auf welche in den folgenden Kapiteln eingegangen wird. Während des gesamten Therapieprozesses ist der hohe Stellenwert von Psychoedukation sowie einer funktionierenden Arzt-Patienten-Beziehung zu beachten, welche sich positiv auf die Aufrechterhaltung von Therapieadhärenz und somit auch auf den Therapieerfolg auswirken und daher von essenzieller Bedeutung sind (Bartova et al., 2017).

Um den gesamten Behandlungsprozess möglichst effektiv zu gestalten und das Therapieansprechen zu optimieren, wurde in den letzten Jahren intensiv geforscht, wobei von internationalen psychiatrischen Fachgesellschaften wie der WFSBP (Bauer et al., 2017) sowie zahlreichen internationalen Forschungskonsortien wie z.B. der GSRD (Schosser et al., 2012) Therapiealgorithmen erarbeitet wurden (Souery et al., 2007; Kasper et al., 2012; Dold and Kasper 2017). Die derzeit empfohlenen Behandlungsschritte in der medikamentösen Therapie der unipolaren Depression sind in Tabelle 4 auf Seite 14 angeführt.

Im Rahmen der Psychopharmakotherapie sollte die Evaluierung der Effektivität der initialen antidepressiven Behandlung in der Regel zwei bis vier Wochen nach Erreichen der Zieldosis erfolgen (Kasper et al., 2012; DGPPN, BÄK et al., 2015; Bauer et al., 2017). Da jedoch ein Nichtansprechen bereits nach zwei Wochen einen hohen negativen prädiktiven Wert aufzuweisen scheint, wird daher eine Anpassung der antidepressiven Therapie bereits nach zwei Wochen empfohlen (Bauer et al., 2017).

Nach Ausschluss der im Kapitel 2 beschriebenen Pseudoresistenz sollte bei insuffizientem Therapieansprechen im ersten Schritt immer (1.) Optimierung der bestehenden antidepressiven Behandlung erfolgen. Als eine weitere Behandlungsoption hat sich (2.) Augmentationstherapie (Verabreichung einer zusätzlichen Substanz zur laufenden antidepressiven Therapie) mit Antipsychotika der zweiten Generation bzw. Lithium als sehr effektiv erwiesen (DGPPN, BÄK et al., 2015; Bauer et al., 2017; Dold and Kasper, 2017). Außerdem wird

Prim. Dr. Christa Rados
Landeskrankenhaus Villach

Leo Silberbauer, CM
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien

Dr. Marie Spies
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien

Prim. Dr. Elmar Windhager
Klinikum Wels-Grieskirchen

Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Dietmar Winkler
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien

Prim. Dr. Margit Wrobel
Fachärztin für Psychiatrie und Neurologie, Prim. i.R., Wien

Tabelle 3
CYP450-Isoenzym-Beteiligung und therapeutischer Bereich einiger Psychopharmaka

Substanz	CYP450-Metabolisierung	Therapeutischer Referenzbereich
Agomelatin	CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4	7–300ng/ml (1–2h nach Einnahme von 50mg)
Aripiprazol	CYP2D6, CYP3A4	100–350ng/ml
Bupropion	CYP2B6, CYP2C19	10–100ng/ml
Citalopram	CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	50–110ng/ml
Duloxetin	CYP1A2, CYP2D6	30–120ng/ml
Escitalopram	CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	15–80ng/ml
Fluoxetin (plus Norfluoxetin)	CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6	120–500ng/ml
Mirtazapin	CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6	30–80ng/ml
Olanzapin	CYP1A2, CYP2D6	20–80ng/ml
Paroxetin	CYP2D6, CYP3A4	20–65ng/ml
Quetiapin	CYP3A4, CYP2D6	100–500ng/ml
Risperidon (und Hydroxyrisperidon)	CYP2D6, CYP3A4	20–60ng/ml
Sertralin	CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4	10–150ng/ml
Trazodon	CYP3A4, CYP2D6	700–1000ng/ml
Venlafaxin (und O-Desmethylvenlafaxin)	CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	100–400ng/ml
Ziprasidon	CYP3A4	50–200ng/ml

Quelle: nach Hiemke et al., 2017, Konsensus TDM

Bei der Auswahl des Antidepressivums sollten die klinische Symptomatik, Komorbiditäten und die Nebenwirkungsprofile der jeweiligen Substanzen sowie die bisherige Therapieerfahrung der Patienten (Ansprechen, Verträglichkeit) berücksichtigt werden (Bauer et al., 2017).

Aufgrund ihrer mehrfach nachgewiesenen Effektivität und guten Verträglichkeit werden SSRIs als Antidepressiva der ersten Wahl betrachtet. Für Patienten mit Ein- und Durchschlafstörungen sind Antidepressiva mit sedierenden Eigenschaften wie z.B. das NaSSA Mirtazapin oder das SARI Trazodon geeignet. Bei Patienten mit einer ausgeprägten Antriebslosigkeit stellen wiederum Antidepressiva mit einem noradrenergen Wirkmechanismus wie z.B. die SNRIs Venlafaxin, Milnacipran oder Duloxetin eine sinnvolle Therapieoption dar. Duloxetin hat sich sehr gut als ein duales Antidepressivum etabliert. Komorbide Symptome wie Angst oder depressionsassoziierte Schmerzen können mit Duloxetin, welches auch für die Behandlung älterer Patienten gut geeignet ist, besonders wirksam behandelt werden. Agomelatin verfügt als ein MT1-, MT2-Rezeptoragonist und ein 5-HT2c-Rezeptorantagonist über gute antidepressive Effekte und wirkt sich sehr positiv auf die Schlafqualität aus.

(3.) Kombinationstherapie von Antidepressiva mit verschiedenen Wirkungsmechanismen (z.B. Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRIs) bzw. Serotonin-Noradrenalin Wiederaufnahme-Hemmer (SNRIs) in Kombination mit Mirtazapin bzw. Trazodon) als eine effektive Behandlungsmethode bei Nichtansprechen empfohlen. Hingegen können weitere in der klinischen Routine häufig angewendete Therapieansätze, wie zum Beispiel (4.) Dosiseskalation (= Hochdosistherapie) oder (5.) Switching (= Umstellung eines Antidepressivums auf ein anderes, im Rahmen einer antidepressiven Monotherapie) generell nicht als evidenzbasierte Strategien für die Behandlung der TRD angesehen werden (Souery, et al., 2011; Dold et al., 2017; Dold and Kasper, 2017).

6.1. Psychopharmakotherapie mit Antidepressiva

Antidepressiva stellen die Therapieoption der ersten Wahl in der Behandlung der unipolaren Depression dar (DGPPN, BÄK et al.; 2015; Holsboer-Trachsler et al., 2016; Bauer et al., 2017; Dold and Kasper, 2017). Die Effektivität konnte in einer Vielzahl von international durchgeführten klinischen Studien und Metaanalysen gezeigt werden. Derzeit werden in Europa und in den USA am häufigsten Antidepressiva aus der Substanzgruppe der SSRIs verordnet, gefolgt von SNRIs, noradrenergen und spezifisch serotonergen Antidepressiva (NaSSAs), Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahme-Hemmern (NDRIs), Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern und Rezeptorantagonisten (SARIs), Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmern (NARIs), reversiblen und irreversiblen Monoamin-Oxidase-Hemmern (MAO-I), Trizyklika (TZAs) sowie melatonergen Antidepressiva und dem multimodalen Serotoninmodulator Vortioxetin.

Im Vergleich zu den moderneren Substanzen wie z.B. SSRIs, SNRIs, NaSSAs, NDRIs, SARIs sowie Agomelatin und Vortioxetin, welche über ein günstiges Nebenwirkungsprofil verfügen, weisen TZAs wesentlich mehr unerwünschte Wirkungen auf (Spindelegger et al., 2014), wobei das cholinerge Spektrum besonders erwähnenswert ist. Daher stellen TZAs eine „Second-line"-Therapieoption dar. Im Rahmen einer antidepressiven Behandlung mit dem irreversiblen MAO-I Tranylcypromin ist auf die Einhaltung einer Tyramin-armen Diät seitens der Patienten sowie auf das Risiko eines Serotonin-Syndroms im Falle einer Kombination mit Antidepressiva, die ihre Wirksamkeit über eine Monoamin-Wiederaufnahmehemmung ausüben, hinzuweisen. Tranylcypromin sollte daher vorzugsweise als ein sogenanntes Reserve-Antidepressivum eingesetzt werden (Dold and Kasper, 2017).

Hinsichtlich antidepressiver Wirksamkeit konnte in Metaanalysen gezeigt werden, dass sich SSRIs von TZAs nicht wesentlich unterscheiden (Bauer et al., 2017). Aufgrund der günstigeren Nebenwirkungsprofile und der besseren Tolerabilität der SSRIs, welche mit einer besseren Therapieadhärenz und weniger Therapieabbrüchen einhergehen, sollten diese bevorzugt verordnet werden.

Die empfohlenen Start- und Zieldosierungen für die am häufigsten verordneten Antidepressiva sind in Tabelle 5 auf Seite 15 dargestellt. Hierbei ist zu beachten, dass bei älteren Patienten oder bei Vorhandensein somatischer Komorbiditäten eine Dosisadaptierung ev. notwendig ist (Bauer et al., 2017; Dold and Kasper, 2017). Zur Dosisoptimierung kann TDM herangezogen werden. Erwähnenswert ist jedoch, dass für die meisten Antidepressiva keine eindeutige Dosis-Wirkungs-Beziehung nachgewiesen werden konnte. Eine Dosis-

titration nach medikamentösen Spiegeln im Blut wird gegenwärtig am ehesten für TZAs empfohlen (Hiemke et al., 2011). Die auf den Konsensus-Richtlinien der „Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP)" basierenden Empfehlungsgrade für die Anwendung von TDM (Hiemke et al., 2017) sind ebenfalls in Tabelle 5 angeführt.

6.2. Augmentationstherapie mit Antipsychotika der zweiten Generation und Lithium

Die Wirksamkeit beider Behandlungsstrategien konnte in zahlreichen klinischen Studien und Metaanalysen bestätigt werden. Auch wenn sich die Effektstärken sowie das Nebenwirkungsprofil für Antipsychotika- und Lithium-Augmentation als vergleichbar zeigten, sollte beachtet werden, dass insgesamt mehr Augmentationsstudien mit Antipsychotika durchgeführt worden sind, wobei vordergründig modernere Antidepressiva (v.a. SSRIs/SNRIs) augmentiert wurden (Nelson and Papakostas, 2009), während Lithium vorwiegend in Kombination mit TZAs untersucht wurde (Crossley and Bauer, 2007).
Bezüglich der Wahl einer geeigneten Augmentationstherapie empfehlen die internationalen Therapierichtlinien einen individuellen Behandlungsansatz. Bei Patienten mit zusätzlichen psychotischen Symptomen erscheint der Einsatz von Antipsychotika der zweiten Generation besonders sinnvoll, während bei Patienten mit einer bipolaren Depression wiederum von Lithium eine hohe Effektivität zu erwarten ist (Bauer et al., 2017, Dold and Kasper, 2017). Darüber hinaus verfügt Lithium über eine sehr gute antisuizidale Wirksamkeit, welche unabhängig von der Grunderkrankung beobachtet werden konnte. Außerdem sind bei der Wahl einer optimalen Augmentationstherapie ev. Wechselwirkungen sowie die jeweiligen Nebenwirkungsspektren zu berücksichtigen.

6.2.1. Augmentationstherapie mit Antipsychotika der zweiten Generation

Im Rahmen einer Augmentationstherapie verstärken Antipsychotika der zweiten Generation, die als Add-on zusätzlich zu Antidepressiva verabreicht werden, die antidepressive Wirksamkeit. Die meisten Daten existieren hierbei für Quetiapin, Aripiprazol, Olanzapin und Risperidon (Bauer et al., 2017). Während in den USA von der FDA (= Food and Drug Administration) eine Indikation für Quetiapin XR, Aripiprazol und Olanzapin in Kombination mit Fluoxetin erteilt wurde, liegt für Europa durch die EMA (= European Medicines Agency) lediglich diese Indikation für Quetiapin XR vor. Die nicht retardierte Variante von Quetiapin hat für die unipolare Depression derzeit keine Zulassung. Der Unterschied zwischen diesen beiden bedeutenden Zulassungsbehörden liegt u.a. darin, dass die FDA keine Langzeitstudien hinsichtlich der Effektivität fordert, was bei der EMA Grundbedingung ist, damit für ein Präparat die Zulassung für die Behandlung einer Depression erteilt wird.

Im Rahmen einer Augmentationstherapie mit Antipsychotika der zweiten Generation sind in der Regel geringere Dosierungen notwendig (z.B. Quetiapin XR 50–300mg tgl., Aripiprazol 2,5–10mg tgl., Olanzapin 2,5–10mg tgl.) als in der Behandlung schizophrener Erkrankungen (Kasper et al., 2011). Es sollte jedoch auf die höhere Vulnerabilität für das Auftreten von ev. Nebenwirkungen (metabolische Veränderungen, extrapyramidal-motorische Symptomatik) geachtet werden (Bauer et al., 2017; Dold and Kasper, 2017).

6.2.2. Augmentationstherapie mit Lithium

Vorteile einer Augmentationstherapie mit Lithium bestehen u.a. in seiner nachgewiesen antisuizidalen Wirkung, welche unabhängig von den antidepressiven Effekten auftritt (Bauer et al., 2017, Dold and Kasper, 2017).

Im Rahmen einer Augmentationstherapie mit Lithium empfehlen die meisten Behandlungsleitlinien einen niedrigeren Lithium-Spiegel als in der Behandlung einer akuten Manie, welcher im Zielbereich von 0,6–0,8mmol/l liegen sollte. Mit einem Behandlungseffekt kann nach etwa zwei bis vier Wochen in der erwünschten Zieldosis gerechnet werden und bei guter Wirksamkeit wird eine Fortführung dieser Add-on-Therapie für mindestens zwölf Monate empfohlen (Bauer et al., 2017). Aufgrund einer engen therapeutischen Breite von Lithium sollten im Therapieverlauf regelmäßige Plasmaspiegelkontrollen durchgeführt werden. Bei einer langfristigen Einnahme von Lithium sollte das ev. Risiko für eine Hypothyreose sowie für eine Nierenschädigung beachtet werden (McKnight et al., 2012).

6.3. Kombinationstherapie

Die antidepressive Wirksamkeit einer Kombinationstherapie mit zwei oder mehreren gleichzeitig verordneten Antidepressiva wird derzeit kontrovers diskutiert. Die internationalen Therapierichtlinien empfehlen eine Kombinationstherapie nur dann, wenn zwei antidepressive Substanzen mit verschiedenen Wirkungsprofilen (z.B. SSRIs bzw. SNRIs in Kombination mit Mirtazapin bzw. Trazodon) kombiniert werden. Im Falle einer Kombinationstherapie sollte ein höheres Risiko für das Auftreten von ev. unerwünschten Nebenwirkungen berücksichtigt werden (Bauer et al., 2017; Dold and Kasper, 2017).

6.4. Dosiseskalation

Dosiseskalation wird derzeit ebenfalls kontrovers diskutiert und von den aktuellen internationalen Therapierichtlinien nicht als eine evidenzbasierte Behandlungsstrategie der TRD empfohlen. Die Effektivität einer Dosiseskalation scheint von der jeweiligen Substanzklasse der Antidepressiva abzuhängen (Bauer et al., 2017, Dold and Kasper, 2017). Während eine rezent durchgeführte Metaanalyse für Monoamin-Wiederaufnahme-Hemmer keinen Wirksamkeitsnachweis für eine Dosissteigerung aufzeigen konnte (Dold et al., 2017), existieren positive Studienergebnisse für TZAs und MAO-I (Adli et al., 2005) sowie Venlafaxin (Bauer et al., 2017). Darüber hinaus kann eine Hochdosistherapie bei Patienten mit nachgewiesenen Polymorphismen im Cytochrom-P450-Enzymsystem (rapid bzw. ultra-rapid Metabolisierung) indiziert sein (Bartova et al., 2017).

6.5. Switching

Die Umstellung eines Antidepressivums auf ein anderes im Rahmen einer antidepressiven Monotherapie kann (derzeit) nicht als evidenzbasierte Therapieoption bei TRD angesehen werden.
Laut aktueller internationaler Therapierichtlinien sollte Switching nur bei absoluter Non-Response bzw. bei Auftreten von nicht tolerablen Nebenwirkungen angewendet werden (DGPPN, BÄK et al., 2015).

Die Umstellung von einem SSRI auf ein anderes SSRI wird derzeit kontrovers beurteilt. Laut aktueller Untersuchungen kann die Unverträglichkeit oder das Nichtansprechen auf ein SSRI nicht als Prädiktor für ein schlechtes Ansprechen auf ein anderes SSRI gesehen werden, da die verschiedenen SSRIs eine unterschiedliche Pharmakodynamik und Pharmakokinetik aufweisen. Bei einer Umstellung von einem SSRI oder SNRI auf Tranylcypromin sollte auf die Washout-Periode geachtet werden (Dold and Kasper, 2017).

6.6. Weitere Add-on-Strategien bei TRD

Im Rahmen der konventionellen medikamentösen Behandlung der TRD wurden insgesamt mehrere Substanzen wie z.B. Lamotrigin, Schilddrüsenhormone, Buspiron oder Pindolol als Add-on zur laufenden antidepressiven Monotherapie untersucht, wobei die Evidenz bezüglich ihrer therapeutischen Wirksamkeit derzeit inkonklusiv ist (Dold and Kasper, 2017). Die meisten Daten existieren hierbei für die Augmentationstherapie mit Schilddrüsenhormonen, welche von den WFSBP-Guidelines als legitim erachtet wird, wenn die initiale antidepressive Monotherapie nicht den erwünschten therapeutischen Effekt erbringen konnte. Im Falle einer Augmentationstherapie mit Schilddrüsenhormonen empfehlen die WFSBP-Guidelines jedoch die Beachtung potenzieller unerwünschter Nebenwirkungen (Bauer et al., 2017).

6.7. Benzodiazepine bei TRD

Benzodiazepine haben keine antidepressive Wirkung, und eine Zusatzmedikation erfolgt oft in der Absicht, die Wirklatenz von Antidepressiva bei Vorhandensein von Angst, Unruhe oder Schlaflosigkeit zu überbrücken. Hierbei ist einerseits zu bedenken, dass eine nicht ausreichende Behandlung der komorbiden Angststörung ein bedeutsamer Prädiktor für Chronizität und Therapieresistenz ist (Silberman u. Weiss, 2016, Dold, Bartova et al., 2017). Andererseits wird diskutiert, ob ein prolongierter Einsatz von Benzodiazepinen selbst zur Therapieresistenz der Depression beitragen kann (Parker u. Graham, 2015). Daher muss die Indikation von Benzodiazepinen hinsichtlich möglicher Risiken (z.B. Sedierung, kognitive Beeinträchtigung, Abhängigkeit) geprüft werden. Eine Anwendung sollte nur kurzfristig, d.h. unter vier Wochen, erfolgen und keinesfalls als Dauermedikation dienen (Bauer et al., 2017). Die Verordnung von Benzodiazepinen sollte grundsätzlich nur im Rahmen einer regelmäßigen fachärztlich-psychiatrischen Betreuung erfolgen um ev. nicht indizierte Weiterverordnungen zu vermeiden.

6.8. Off-Label-Use von Ketamin

Als Zielpopulation gelten therapieresistente unipolare bzw. bipolare depressive Patienten, bei denen die Depression die primäre Erkrankung darstellt und bisher versuchte „Ultima Ratio"-Behandlungsoptionen entweder ausgeschöpft oder nicht verfügbar sind (Kraus et al., 2017). Die Wirksamkeit bei Depression als Begleiterkrankung von Persönlichkeitsstörungen, Belastungsstörungen oder schizoaffektiver Depression ist nicht ausreichend untersucht.
Der antidepressive und antisuizidale Wirkeffekt tritt vorwiegend bei subanästhetischen Dosen von 0,5–1mg/kg i.v. KG in Kurzinfusion (100ml NaCl, 0.9%) über 40–60 min ein (Dosierung bezieht sich auf das Razemat, bei Verabreichung von Esketamin ist diese geringer). Höhere Dosen haben sich nicht als effektiver erwiesen. Das Behandlungssetting sollte jedenfalls in einem stationär psychiatrischen Krankenhaus stattfinden, eine ambulante Therapie ist aufgrund potenzieller Vigilanzminderung nach Ketamingabe aktuell nicht empfehlenswert. Neben sorgfältiger psychiatrischer Untersuchung, internistischem Status, Routine-Labor, Harnlabor und EKG empfiehlt sich in der Vorbereitung die Vorlage von Depressionsskalen (HAMD oder MADRS bzw. Beck-Depressions-Inventar). Bei klinischem Ansprechen, d.h. ≥50% Reduktion des Basiswerts einer Skala gemessen z.B. am Abend oder darauffolgenden Tag der Ketamingabe, kann eine Wiederholung zweiwöchentlich bis zur vollständigen Remission erwogen werden. Typischerweise hält die Ketaminwirkung nur wenige Tage bis maximal eine Woche an. Bei Nicht-Ansprechen kann eine Dosiserhöhung auf 1mg/kg KG erfolgen, jedenfalls sollten bei Nichtansprechen nicht mehr als drei bis fünf Therapieversuche durchgeführt werden. Bei der Verabreichung ist auf angenehmes und ruhiges, womöglich ungestörtes Setting und ausreichende Vorbereitung durch die Ärztin bzw. den Arzt zu achten, sodass negatives Erleben der Patienten minimiert wird. Patienten beschreiben den psychoseartigen Zustand unter Ketamin als Entspannung, depressive Gedanken und Anspannung würden kurzfristig verschwinden.
Die Rechtslage verlangt, dass Patienten vor Gabe über die Off-Label-Behandlung aufgeklärt werden müssen. Absolute Kontraindikationen für eine Ketamintherapie sind unbehandelte Hypertonie, instabile koronare Herzerkrankung, erhöhter Hirndruck, Schwangerschaft/Stillen sowie schwere Leber- bzw. Nierenfunktionsstörungen. Sympathomimetika, CYP3A4-Inhibitoren sollten nicht gleichzeitig verabreicht werden, Benzodiazepine, Antipsychotika und L-Thyroxin sollten unmittelbar vor Gabe pausiert werden. Vor Infusionsbeginn sowie ca. 10- bis 15-minütig währenddessen sollten Vitalwerte (RR, sO2, HF) dokumentiert werden, sodass bei einem Blutdruckanstieg über 200mmHg die Ketamininfusion rechtzeitig gestoppt werden kann. Signifikante Sauerstoffsättigungsabfälle sind nicht zu erwarten, da Ketamin kaum atemdepressiv wirkt. Als weitere Nebenwirkungen während Ketamingabe neben hypertoner Auslenkung sind Schwindel, Akkommodationsstörungen, Unruhe, Übelkeit, Kopfschmerz, phobische Reaktionen sowie Konzentrationsstörungen bekannt. Ketamin besitzt einen psychotomimetischen Effekt, sodass es zu kurzfristigen Illusionen, (Pseudo-)Halluzinationen, oneroidartigen Zuständen sowie anderen Symptomen der Ich-Auflösung kommen kann. Diese Nebenwirkungen sind meist völlig reversibel. Als Langzeitnebenwirkungen bei wiederholter Einnahme sind Zystitiden bekannt, sodass regelmäßige Harnbefunde bei wiederholter Gabe notwendig sind. Nachwirkungen wie erhöhte Ängstlichkeit, Konzentrationsstörungen und Müdigkeit können bei wiederholter Gabe während einer Ketaminserie auftreten. Fallberichte dokumentierten Fälle von Ketaminabhängigkeit. Unsorgfältige Indikationsstellung (z.B. Suchtanamnese) oder ungerechtfertigte prolongierte Verschreibung lassen hier auch auf iatrogene Effekte schließen.

7. Nicht pharmakologische, biologisch fundierte Therapieverfahren

Neben den bereits beschriebenen pharmakologischen Therapiestrategien kommen mittlerweile auch diverse nicht pharmakologische Interventionen zur Behandlung der komplexen (therapieresistenten) Depression zum Einsatz. Aus der Gruppe der nicht pharmakologischen Therapieinterventionen in der Behandlung der komplexen TRD werden die folgenden vier Stimulationsverfahren auf Basis ihrer Wirkweisen und Ansprechraten kurz dargestellt:

- Elektrokonvulsionstherapie (EKT)
- Transkranielle Magnetstimulation (TMS)
- Vagusnervstimulation
- Deep Brain Stimulation

7.1. Elektrokonvulsionstherapie

Zu den in Österreich am häufigsten angewendeten nicht pharmakologischen Therapien zur Behandlung der TRD zählt die Elektrokonvulsionstherapie (= Elektrokrampftherapie, EKT). Diese Behandlungsform wird derzeit an psychiatrischen Abteilungen mehrerer österreichischer Universitätskliniken und Krankenhäuser angeboten, nämlich: Medizinische Universität Wien, Medizinische Universität Graz, Medizinische Universität Innsbruck, Kepler Universitätsklinikum Neuromed Campus Linz, Uniklinikum Salzburg, Landeskrankenhaus Rankweil, Landeskrankenhaus Steyr, Landeskrankenhaus Villach, Privatklinik Villach, Salzkammergut-Klinikum Vöcklabruck,

Antidepressiva*

Substanzgruppen	ASRI	SSRI				SNRI			GM
Wirkstoffe	Escitalopram	Citalopram	Fluoxetin	Paroxetin	Sertralin	Duloxetin	Milnacipran	Venlafaxin (ret.)	Tianeptin
Pharmakodynamik									
Serotonin (5-HT)	+++[1]	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++[4]
Noradrenalin (NA)	0	0	0	0	0	+++	+++	+++	0
Monoaminooxidase (MAO)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anticholinerg (mACH)	0	0	0	+	0	0	0	0	0
Antihistaminerg (H_1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Serotonin-2-Rezeptorblocker ($5\text{-}HT_2$)	0	0	0	0	0	0	0	+	–
Dopamin (DA)	0	0	0	0	+	0	0	+	0
α_1-Blocker (α_1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
α_2-Blocker (α_2)	0	0	0	0	0	0	0	0	–
Glutamat	–	–	–	–	–	–	–	–	+++
Melatonin (MT_1, MT_2)	–	–	–	–	–	–	–	–	–
$\alpha_2\delta$-Ligand von spannungsabhängigen Ca-Kanälen	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Pharmakokinetik									
Metabolit	Desmethyl-Escitalopram	Didemethyl-Citalopram	Norfluoxetin	–	N-Desmethyl-Sertralin	4-Hydroxy-Dul., 5-Hydroxy-6-Methoxy-Duloxetin (beide inaktiv)	–	O-Desmethyl-Venlafaxin (ODV)	extensiv metabolisiert, 2 Haupt-metaboliten
Halbwertszeit (h)	30	35	96	24	22–36	12	8–10	15	2,5–7,2
Bioverfügbarkeit (%)	80	80	85	65	88	50	85	45	99
Plasmaeiweißbindung (%)	80	80	75	95	98	96	13	27	95
Dosierung (mg/Tag)[5]									
Soziale Phobie	10–20	–	–	20–50	25–200	–	–	75–225	–
Panikstörung	5–20	5–30	–	10–60	25–200	–	–	–	–
Zwangsstörungen	10–20	5–40	10–80	20–60	50–200	–	–	–	–
Zwangsstörungen Kinder	–	–	–	–	50 (25–200)[9]	–	–	–	–
Posttraumat. Belastungsstörungen	–	–	–	20–50	25–200	–	–	–	–
Generalisierte Angststörung	10–20	–	–	20–50	–	30–120	–	75–225	–
Depression	10–20	5–40	10–80	20–50	50–200	60–120	25–100 aufgeteilt in 2 Einzelgaben	75–375	3x12,5
Nebenwirkungen									
Anticholinerge Wirkung	0	0	0	+	0	0[3]	0[3]	0[3]	0
Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe	++	++	++	++	++	++	+	++	+
Sedierung	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Agitation, Schlafstörungen	+	+	++	+	++	+	+	+	0
Sexuelle Funktionsstörungen	+	+	++	++	+	0	0	+	0
Orthostatische Hypotonie	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gewichtszunahme	0	0	0	0/+	0	0	0	0	0
EKG-Veränderungen	0	+	0	0	0	0	0	+[2]	0
Thrombozytenaggregationshemmung	++	++	++	++	++	0	0	0	0

**Die Angaben beziehen sich auf mögliche Anfangsdosierung bei Einstellung der Patienten bis zur maximal empfohlenen Tagesdosis.*

Fußnoten:

1) *Selektive allosterische Bindung*
2) *Nur in Depressionsstudien mit Kapseln, bei anderen Indikationen und Tabletten nicht vorgekommen*
3) *Pseudoanticholinerge, noradrenerge Wirkung wie z.B. Mundtrockenheit, Obstipation, Schwitzen*
4) *Klinisch wahrscheinlich unbedeutsame Serotonin-Wiederaufnahmevermehrung*
5) *Dosierungen beziehen sich auf die „Indikation"*
6) *Antagonistische Wirkung auf $5\text{-}HT_{2c}$-Rezeptoren*
7) *Stationär bis 600mg*
8) *Stationär bis 600mg, ab 75mg für geriatrische Patienten*
9) *25–200mg beziehen sich auf das Alter 6–12 Jahre, 50mg initial auf 13–17 Jahre*
10) *Zusätzliche Indikation: Chronischer Schmerz*

NaSSA	SARI	NARI	NDRI	RIMA	Andere			Trizyklika
Mirtazapin	Trazodon (ret.)	Reboxetin	Bupropion	Moclobemid	Agomelatin	Quetiapin XR	Vortioxetin	z.B. Amitryptilin (ret.)
+++	+	+	0	0	+++[6]	+	+++	++
++	–	+++	++	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	0	++	0	0
+++	+	0	0	0	0	+	0	0
–	–	–	–	–	0	–	0	0
–	–	–	–	–	+++	–	0	0
–	–	–	–	–	–	–	0	–
Desmethyl-Mirtazapin	Metachloro-phenyl-Piperazin	–	Hydroxybupropion, Threohydrobupropion, Erythrohydrobupropion	geringe Nach-weisbarkeit pharm. aktiver Metaboliten	hydroxyliertes und demethyliertes Agomelatin (beide inaktiv)	Norquetiapin	–	Nortriptylin
20–40	9,1	13	Bupropion 20, Hydroxybupropion 20, Threohydrobupropion 37, Erythrohydrobupropion 33	2–4	1–2	7–12	66	25
50	100	60	–	50–80	<5	–	75	50
85	85–95	92–97	Bupropion 84, Hydroxybupropion 77, Threohydrobupropion 42	50	95	83	98–99	95
–	–	–	–	600	–	–	–	–
–	–	–	–	–	–	–	–	–
–	–	–	–	–	–	–	–	–
–	–	–	–	–	–	–	–	–
–	150–300[7]	–	–	–	–	–	–	–
–	150–300[7]	–	–	–	–	–	–	–
15–45	150–300[8]	8–12 aufgeteilt in 2 Einzelgaben	150–300	300–600 aufgeteilt in 2 Einzelgaben	25–50	150–300	5–20	20–150[10]
0	0	0[3]	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 (5–15mg)	++
+	+	++	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:
ASRI: Allosterischer Serotonin-Wiederaufnahmeinhibitor
SSRI: Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmeinhibitor
SNRI: Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmeinhibitor
GM: Glutamat-Modulator

NaSSA: Noradrenalin- und Serotonin-spezifisches Antidepressivum
SARI: Serotonin-Antagonist und Wiederaufnahmeinhibitor
NARI: Noradrenalin-Wiederaufnahmeinhibitor
NDRI: Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer
RIMA: Reversibler Monoaminooxidase-A-Inhibitor

Legende:
– keine Daten verfügbar bzw. keine Indikation
0 keine Wirkung
+ geringe Wirkung
++ moderate Wirkung
+++ starke Wirkung

Tabelle 4
Empfohlene Behandlungsschritte in der medikamentösen Therapie der unipolaren Depression

1. Optimierung der aktuellen antidepressiven Behandlung und Ausschluss einer Pseudoresistenz	Ausreichende Behandlungsdauer Ausreichende Dosierung Bestimmung der medikamentösen Plasmaspiegeln und ev. des Metabolisierungsstatus im Blut Evaluierung von Therapieadhärenz Exploration hinsichtlich ev. Nebenwirkungen, Komorbiditäten und psychosozialen Belastungen
2. Augmentationstherapie (Verabreichung einer zusätzlichen Substanz zur laufenden antidepressiven Therapie)	Antipsychotika der zweiten Generation Lithium
3. Kombinationstherapie (gleichzeitige Verordnung von zwei oder mehreren Antidepressiva)	Vorzugsweise 2 Antidepressiva mit verschiedenen Wirkungsprofilen (z.B. Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer bzw. Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer in Kombination mit Mirtazapin bzw. Trazodon)
4. Dosiseskalation (Hochdosistherapie)	Ausschließlich bei Patienten mit nachgewiesenen Polymorphismen im Cytochrom-P450-Enzymsystem (rapid bzw. ultra-rapid Metabolisierung) Am ehesten für Trizyklika, Monoamin-Oxidase-Hemmer und Venlafaxin vertretbar
5. Switching (Umstellung eines Antidepressivums auf ein anderes im Rahmen einer Monotherapie)	Ausschließlich bei Auftreten von nicht tolerablen Nebenwirkungen bzw. bei absoluter Non-Response

Quelle: adaptiert nach: Bartova L., Dold M., Weidenauer A., Kasper S., 2017, Die behandlungsresistente Depression, CliniCum neuropsy 3/17: 28–24

Landesklinikum Waidhofen/Thaya, Klinikum Wels-Grieskirchen.
Unter strenger Indikationsstellung wird die EKT in der klinischen Praxis stationär bei schwergradiger affektiver oder schizophrener Störung etwa 1.500- bis 2.000-mal pro Jahr in Österreich durchgeführt, in der Regel mit dem Einverständnis der Patienten, manchmal mit Genehmigung des Unterbringungsgerichts. Die hauptsächlichen Indikationen sind die schwergradige unipolare oder auch bipolare Depression, die TRD und die lebensbedrohliche Katatonie bei Schizophrenie.
Im Rahmen der EKT wird bei Patienten unter intravenöser Kurznarkose (im Allgemeinen mit Maskenbeatmung, aber ohne Intubation) und Muskelrelaxierung durch Anlegen eines Stromflusses (Kurzimpulse in Rechteckschwingung) am frontotemporalen Gehirnschädel (rechts unilateral oder bilateral) ein generalisierter epileptischer Krampfanfall von 20 bis 60 Sekunden Dauer ausgelöst. Die Ansprechraten sind hoch: Bei Patienten mit TRD zeigen sich Response-Raten mit deutlicher klinischer Besserung zwischen 40 und 70 Prozent, bei Patienten mit schwerer unipolarer Depression, die die Kriterien einer Therapieresistenz nicht erfüllen, liegen die Ansprechraten sogar deutlich höher (75 bis 95 Prozent). Bei manchen Patienten ist eine EKT-Erhaltungstherapie (langfristig eine EKT im Monat) notwendig, um die erzielte Remission zu konsolidieren.
In der wissenschaftlichen Literatur finden sich mehrere Hypothesen bezüglich der antidepressiven und antipsychotischen Wirkweise der EKT, bei denen unter anderem von einer Veränderung verschiedener Neurotransmittersysteme ausgegangen wird, welche den therapeutischen Effekt dieser Stimulationsmethode erklären könnte (Lanzenberger et al., 2013; Baldinger et al., 2014). Weiters konnte in einigen Studien eine Zunahme neurotropher Faktoren unter einer EKT beobachtet werden, welche ebenso im Zusammenhang mit den Wirkungsmechanismen bestimmter Antidepressiva diskutiert werden. Der genaue Wirkmechanismus der Elektrokonvulsionstherapie bei Vorliegen einer TRD ist jedoch nach wie vor nicht geklärt. Die EKT wirkt kumulativ, das heißt, eine Serie von sechs bis zwölf Einzelbehandlungen (dreimal pro Woche) ist für das Erreichen eines antidepressiven und/oder antipsychotischen Effekts nötig. Interessanterweise steigt die Krampfschwelle während dieser Behandlungsserie, sodass die Stimulusdosis zumeist sukzessive gesteigert werden muss (max. 1000 milliCoulomb, mC, sind zugelassen).
Die Risiken einer lege artis durchgeführten Elektrokonvulsionstherapie sind als relativ gering einzustufen und entsprechen im Allgemeinen den Risiken einer wiederholten Kurznarkose. Das Mortalitätsrisiko liegt im Narkosevorgang bei ca. 1:30.000. Während der Durchführung der EKT im Behandlungsraum kann es zur Zahnschädigung durch den unvermeidlichen Stimulus-induzierten Kieferschluss, zu hypertensiver Blutdruckauslenkung und zu transienter postiktaler Verwirrtheit (<10 Prozent) kommen. Transiente Kopfschmerzen und Übelkeit treten bei weniger als 50 Prozent der Fälle auf.
Im Laufe der EKT-Serie kommt es bei ca. 50 Prozent der Patienten zu anterograden mnestischen Störungen, die innerhalb von weniger als zwei Monaten nach Behandlungsende remittieren. Ein Switch in eine manische Episode während einer Elektrokrampfbehandlung wurde in weniger als 15 Prozent der Fälle beobachtet.

7.2. Transkranielle Magnetstimulation

Seit 1993 wird die Transkranielle Magnetstimulation (TMS), ausgehend von der Arbeitsgruppe von Kasper und Möller in Bonn (Kolbinger et al., 1995), in der Behandlung der Depression bei verschiedenen Schweregraden sowie bei TRD eingesetzt. Bei diesem nicht invasiven Stimulationsverfahren wird, mittels wechselnder Magnetfelder, ein Stromfluss in den kortikalen Arealen induziert. Hierzu wird beim wachen Patienten eine Magnetspule direkt über den zu stimulierenden kortikalen Bereichen platziert und mittels eines repetitiv induzierten Stromimpulses die neuronale Aktivität dieser kortikalen Areale verändert. Der zugrunde liegende Wirkmechanismus der TMS ist bisher noch nicht vollends geklärt, jedoch wird angenommen, dass durch die Veränderung der Aktivität kortikaler Bereiche (hier vor allem der sogenannte präfrontale Kortex) deren Einfluss auf tiefer liegende Strukturen, wie z.B. das limbische System, verändert und somit eine Reduktion der depressiven Symptomatik erreicht wird.
Während Responder- und Remissionsraten in älteren Studien noch zwischen 24 und 30 bzw. 14 und 20 Prozent lagen (z.B. O'Readon et al., 2007), zeigen rezente Studien deutlich höhere Werte von 38

Tabelle 5
Therapieleitlinien und Empfehlungsgrade für TDM laut WFSBP und AGNP

Antidepressive Wirkstoffklasse	Wirksubstanz	Empfohlene Startdosis (in mg tgl.)	Empfohlene Zieldosis (in mg tgl.)	Empfehlungsgrade für Therapy Drug Monitoring (TDM)
Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRIs)	Citalopram	20	20–40	2
	Escitalopram	10	10–20	2
	Fluoxetin	20	20–60	2
	Fluvoxamin	50	100–200	2
	Paroxetin	20	20–60	3
	Sertralin	50	50–150	2
Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRIs)	Duloxetin	30–60	60–120	2
	Milnacipran	50–100	100–200	2
	Venlafaxin	37,5–75	75–375	2
Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahme-Hemmer (NDRIs)	Bupropion	150	150–450	3
Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva (NaSSAs)	Mirtazapin	15	15–45	2
	Mianserin	30	60–120	3
Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer und Rezeptorantagonist (SARI)	Trazodon	50–100	200–600	2
Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (NARI)	Reboxetin	4–8	8–12	3
Monoamin-Oxidase-Hemmer (MAO-I)	Moclobemid	150	300–600	3
	Tranylcypromin	10	20–60	4
Trizyklika (TZAs)	Amitriptylin	25–50	100–300	1
	Clomipramin	25–50	100–250	1
	Desipramin	25–50	100–300	2
	Imipramin	25–50	100–300	1
	Nortriptylin	25–50	75–200	1
	Trimipramin	25–50	100–300	2
Andere Antidepressiva	Agomelatin	25	25–50	4
	Tianeptin	12,5	25–37,5	–
	Vortioxetin	5–10	10–20	–

*Legende (TDM): **1** dringend empfohlen; **2** emfohlen; **3** nützlich; **4** potenziell nützlich; **–** nicht untersucht*

Quelle: Bauer et al., 2017, World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP); Hiemke, Baumann et al., 2011, Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP)

Adaptiert nach: Bartova et al., 2017; Dold und Kasper, 2017

bis 50 bzw. 32 bis 38 Prozent (Levkovitz et al.; 2015; Bakker et al., 2015). Dieser Anstieg ist auf eine Reihe von Optimierungen in den Behandlungsprotokollen zurückzuführen. Mittlerweile werden regelmäßig internationale Konsensus-Statements und Guidelines veröffentlicht (z.B. Lefaucheur et al., 2014; Rossini et al., 2015; Perera et al., 2016), die den rasant wachsenden Wissensstand der TMS-Behandlung widerspiegeln und darauf basierende Behandlungsrichtlinien empfehlen. Eine TMS-Behandlung wird heute bei erwachsenen PatientInnen mit moderater bis schwerer therapieresistenter Depression in einer akuten depressiven Episode empfohlen. Die Behandlung kann dabei mit oder ohne begleitende Pharmakotherapie erfolgen. Die Behandlung sollte in einem klinischen Setting von einem geschulten Team und unter Supervision eines Psychiaters erfolgen. Die aktuelle Erkenntnis ist, dass tendenziell höhere Stimulationsintensitäten (z.B. 120% der motorischen Ruheschwelle) sowie längere Behandlungen (über mindestens vier Wochen, bei einmaliger Behandlung pro Tag) die Erfolgsrate steigen lassen. Eine anschließende Erhaltungs-TMS kann ebenfalls empfohlen werden, wenn in der akuten Behandlungsphase ein zufriedenstellender Behandlungserfolg zu verzeichnen ist. Schließlich kann bei Rückfällen von PatientInnen, die bereits auf eine TMS-Behandlung angesprochen haben, eine erneute Behandlung empfohlen werden.

Obwohl eine Vielzahl an Neuentwicklungen von Spulen, Stimulationsparametern und Behandlungsprotokollen vorliegen und vielversprechend erscheinen, wird als Standard-Behandlungsprotokoll nach wie vor die hochfrequente rTMS (repetitive TMS) über dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (lokalisiert etwa mithilfe des 10–20 Systems der Elektrodenapplikation) über vier bis sechs Wochen empfohlen. Weitere Empfehlungen für die Routinebehandlung sind die objektive Dokumentation des klinischen Effekts mit geeigneten psychometrischen Skalen.

Die TMS ist tendenziell als nebenwirkungsarm anzusehen. Insbesondere der nicht invasive Charakter und die Behandlung an wachen Patienten sind gegenüber anderen Stimulationsverfahren hervorzuheben. So treten im Rahmen von TMS-Behandlungen in 30

Prozent der Fälle Kopfschmerzen und in acht Prozent Schlafstörungen auf. Die Beschwerden verschwinden jedoch kurze Zeit nach Beendigung der Therapie restlos. In weniger als 0,1 Prozent der Fälle wurden nach einer TMS epileptische Anfälle beobachtet.
Trotzdem ist es essenziell, dass das TMS-Behandlungsteam auf den unwahrscheinlichen Fall eines Anfalls vorbereitet ist und Verhaltensrichtlinien beim Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen festgelegt und allen Beteiligten bewusst sind.
Obwohl eine tägliche präfrontale rTMS einen mit der pharmakologischen Behandlung vergleichbaren Effekt aufweist, ist festzuhalten, dass laut aktueller Studienlage und klinischer Evidenz die Elektrokonvulsionstherapie der TMS in Bezug auf die Ansprechraten überlegen erscheint.

7.3. Vagusnervstimulation (VNS)

Bei der Depression überwiegt die Parasympatikusaktivität (u.a. Nervus vagus). Sowohl durch die EKT als auch durch die Vagusnervstimulation kommt es zu einer Stimulation der Vagusnerven, dadurch zu einer Verminderung der sympathischen Aktivität und in der Folge zu einer Reduzierung der Cortisol-Produktion.
Seit 2009 ist die Vagusnervstimulation – eine Stimulationsmethode aus der Epilepsietherapie – in einigen Ländern auch zur Behandlung der komplexen (therapieresistenten) Depression zugelassen, auch durch die FDA in den USA. Bei dieser Behandlung wird der linke Vagusnerv mittels eines implantierten Neurostimulators elektrisch stimuliert. Als Erklärungsmodell der antidepressiven Wirkung finden sich vorrangig zwei Hypothesen. Neben dem möglichen Einfluss auf die Cortisolsekretion wird angenommen, dass die Vagusnervstimulation zu einer Veränderung im Metabolismus limbischer Strukturen führt und dadurch ihren antidepressiven Effekt erzielt. Andererseits konnte gezeigt werden, dass diese Stimulationsmethode eine Veränderung der „Feuerrate" serotonerger Neuronen herbeiführt, welche zu einer Vermehrung des Serotonins im synaptischen Spalt führt und somit die Grundlage der antidepressiven Wirkung bilden könnte.
In Studien wurden Response-Raten – abhängig von der Behandlungsdauer – zwischen 30 Prozent (Rush et al., 2000 und 2005) und max. 50 Prozent (Bajbouj et al., 2010) aufgezeigt. Die Remissionsraten wurden in diesen Studien – bei einer Behandlungsdauer zwischen drei und 24 Monaten – mit Werten zwischen 17 und 39 Prozent angegeben, die Remissionsraten liegen niedriger (Sackeim et al., 2000).
Allerdings konnte eine negative Korrelation zwischen der Anzahl der verabreichten Psychopharmaka, die Patienten vor der Vagusnervstimulation erhielten, und den Ansprechraten auf die VNS aufgezeigt werden, sodass Patienten mit komplexer (therapieresistenter) Depression, welche per definitionem eine hohe Anzahl an antidepressiver Vormedikation aufweisen, nur begrenzt von dieser Stimulationsmethode profitieren können.
Zusätzlich sollte die hohe Rate der Nebenwirkungen der Vagusnervstimulation Beachtung finden. Bei bis zu 25 Prozent der Patienten trat eine anhaltende Veränderung der Stimme auf. Weiters klagten 10 bis 20 Prozent über Schmerzen, welche einerseits implantationsbedingt und andererseits durch die Stimulation erklärt wurden. Bei bis zu zehn Prozent der Studienteilnehmer kam es zum Auftreten von Husten und bei bis zu fünf Prozent zu Dyspnoe.

7.4. Deep Brain Stimulation

Die sogenannte Deep Brain Stimulation (DBS) oder auch tiefe Hirnstimulation (THS), welche bisher eine hauptsächlich erfolgreiche klinische Anwendung in der Behandlung von Parkinson-Patienten fand, wird seit einigen Jahren auch experimentell bei Patienten mit TRD angewandt. Bisher wurden weltweit erst etwa 100 bis 200 TRD-Patienten dieser hochinvasiven antidepressiven Behandlungsmethode unterzogen. Im Rahmen der DBS werden dem Patienten in einem neurochirurgischen Eingriff bilateral Elektroden in die Zielregion des Gehirns implantiert. Diese liegt bei TRD im subgenualen Gyrus cinguli oder im Nucleus accumbens/ventralen Striatum/in der Capsula interna. Die Response-Rate liegt bei 40 bis 70 Prozent (Schlaepfer et al., 2010; Höflich et al., 2013). Die positiven Studien haben Beobachtungszeiträume über zwölf Monate und mehr.
Ein Neurostimulator, platziert in einer Hauttasche unterhalb des Schlüsselbeins, stimuliert über vier Stimulationskontakte die implantierten Elektroden kontinuierlich in der Zielregion. In Bezug auf die Wirkung dieser Stimulationsmethode wird ähnlich wie bei den vorher beschriebenen Verfahren von einer Störung im neuronalen Netzwerk, welches affektive Reize verarbeitet, ausgegangen. Eine Stimulation einzelner Gehirnregionen in diesem Netzwerk initiiert eine Veränderung der gesamten Netzwerkaktivität und kann somit eine antidepressive Wirkung entfalten.

Bisher wurden mehrere Zielregionen – Gehirnareale, welche eine zentrale Bedeutung im affektive Reize verarbeitenden System innehaben – in Studien untersucht: Die Stimulation des ventralen Striatums (dort liegt der Nucleus accumbens zwischen Nucleus caudatus und Putamen) mittels DBS ergab eine Response-Rate von 53 Prozent und eine Remissionsrate von 40 Prozent bei Patienten mit TRD (Malone et al., 2009). Weiters konnte bei Stimulation des Nucleus accumbens eine Response-Rate von 50 Prozent erzielt werden (Bewernick et al., 2010). Eine DBS des subgenualen cingulären Kortex brachte eine Response-Rate von 64 Prozent sowie eine Remissionsrate von 43 Prozent (Kennedy et al., 2011). Neben den hier erwähnten Studien finden sich auch Falldarstellungen über Patienten, welche mittels DBS in anderen Gehirnregionen stimuliert wurden und ebenso ein deutliches Ansprechen und somit eine Reduktion der depressiven Symptomatik zeigten. Vielversprechend ist DBS in der lateralen Habenula (Sartorius et al., 2010).
Trotz der deutlichen Ansprechraten sollten die Nebenwirkungen sowie der experimentelle Charakter dieses invasiven Verfahrens nicht unbeachtet bleiben. Tatsächlich hat sich die DBS in den vergangenen fünf Jahren trotz der vielversprechenden Studienergebnisse nicht in der klinischen Routine etabliert. Bei der Implantation der Elektroden können sogenannte implantationsassoziierte Nebenwirkungen wie Blutungen (0,2 bis 5 Prozent) und Infektionen durch das Fremdmaterial (2 bis 25 Prozent) auftreten. Diese zu erwartende Komplikationsrate lässt sich für die psychiatrischen Patienten aufgrund der reichlichen Erfahrungen in der Neurologie (M. Parkinson) sicher abschätzen.
Durch die kontinuierliche Stimulation (die prinzipiell moduliert oder ausgeschaltet werden kann) kann es zu Parästhesien, Muskelkontraktionen, Dysathrie, Diplopie und autonomen Dysfunktionen kommen. An psychiatrischen Nebenwirkungen wurden Agitation, Angst und Hypomanie beobachtet.

Es sei erwähnt, dass DBS auch in zwei anderen psychiatrischen Indikationen eine vielversprechende experimentelle Indikation hat. Bei Psychopharmaka-resistenten Zwangsstörungen liegt das Zielgebiet auch im ventralen Striatum und die Response-Raten liegen noch höher als bei TRD. Bei schweren motorischen Tic-Störungen (Tourette Syndrom) liegen vor allem Publikationen zur Stimulation thalamischer Kerngebiete mit gutem Ausgang vor (Höflich et al., 2013).

8. Psychotherapie bei therapieresistenter Depression

Bezüglich der Wirksamkeit von Psychotherapie in der Behandlung der Depression liegen zahlreiche empirische Belege vor. Es gibt differenzierte evidenzbasierte Behandlungsempfehlungen für psychotherapeutische Behandlungsmaßnahmen. Die Wirksamkeit bei nicht therapieresistenten und nicht chronischen Depressionen ist in kontrollierten Studien vor allem für die kognitive Verhaltenstherapie (KVT) und die interpersonelle Psychotherapie (IPT) nachgewiesen.

Bei schwerer Depression wird nach den S3-Versorgungsleitlinien für „unipolare Depression" (Evidenzbasierte Psychotherapie der Depression) eine Kombinationsbehandlung von Antidepressiva und Psychotherapie empfohlen (Klesse et al., 2010, S3-Leitlinie/Unipolare Depression 2015).

In eine systematische Übersichtsarbeit von Trivedi et al., 2011 wurden sieben Studien inkludiert, in denen Psychotherapie (hauptsächlich KVT) als Ergänzung zur medikamentösen Behandlung bei behandlungsresistenter Depression untersucht wurde. Es zeigte sich, dass Psychotherapie zusätzlich zur medikamentösen Behandlung hilfreich sein kann.

Die Methode der kognitiven Verhaltenstherapie (KVT) wurde für Patienten mit chronischer bzw. therapieresistenter Depression inhaltlich modifiziert und beinhaltet Psychoedukation, den Aufbau positiver Aktivitäten, Veränderung von Kognitionen, Verbesserung sozialer Fertigkeiten sowie eine Rückfallprävention (Hautzinger et al., 2013). In einer randomisierten Studie von Hollon et al. (2014) wurde eine Kombinationsbehandlung von antidepressiver Therapie und KVT mit antidepressiver Therapie alleine verglichen. Im Hinblick auf die Recovery-Rate war die kombinierte Behandlung aus kognitiver Therapie und Pharmakotherapie effektiver als eine alleinige Pharmakotherapie, jedoch nur für Patienten mit schwerer depressiver Symptomatik (Hollon et al., 2014) und ohne Chronizität. Inzwischen existieren erste Ansätze zur stärkeren Spezifizierung von KVT-Konzepten für Patienten mit chronischer bzw. therapieresistenter Depression (Nakagawa et al., 2017).
Eine Studie zur Behandlung von langanhaltenden und therapieresistenten Depressionen unterstützt die Befunde zur langfristigen Wirksamkeit von psychoanalytischer Langzeitbehandlung (Fonagy et al., 2015).
Derzeit kommen bei komplexer (therapieresistenter) Depression vor allem Verfahren zum Einsatz, die sowohl störungsspezifisch als auch integrativ sind. Zu diesen Verfahren gehören zum Beispiel:

- Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP)
- Achtsamkeitsbasierte kognitive Verhaltenstherapie (MBCT)

Das „Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy" (CBASP) ist das derzeit einzige Psychotherapieverfahren, das spezifisch zur Behandlung chronischer depressiver Episoden entwickelt wurde und kognitiv-verhaltenstherapeutische, interpersonelle und psychodynamische Elemente enthält. Bereits in der Studie von Keller et al., (2000) zu CBASP profitierten die Patienten am besten von der Kombinationsbehandlung. Die Kombination von CBASP mit Medikamenten war der Monotherapie mit einem Antidepressivum oder der Psychotherapie alleine überlegen. In der Arbeit von Wiersma et al. (2014) zeigt sich zudem, dass CBASP besonders im langfristigen Verlauf wirksamer ist als eine Behandlung mit KVT, IPT und TP (Tiefenpsychologie), jeweils in Kombination mit Antidepressiva. Insbesondere bei schwerer chronischer und therapieresistenter Depression ist das stationäre CBASP-Programm eine wichtige neue Behandlungsoption. Erste Daten zur Wirksamkeit der stationären CBASP-Behandlung sind vielversprechend (Brakemeier et al., 2015).

Als eine weitere Ergänzung zur Pharmakotherapie bei therapieresistenter Depression kann auch die Achtsamkeitsbasierte kognitive Verhaltenstherapie (MBCT) angewandt werden. Dabei geht es um die kognitive Regulation der Emotionsverarbeitung. Intensivierung der selektiven Aufmerksamkeit und exekutiver Funktionen durch Meditation können zur Abnahme der Grübelneigung und dadurch zur Verbesserung der Depression beitragen (Barnhofer et al., 2009). Bei der therapieresistenten Depression konnte durch diese Methode ein besonders günstiger Effekt in der Rückfallprophylaxe gefunden werden (Eisendrath et al., 2016).

In den letzten Jahren kam vermehrt der sequenzielle Ansatz („sequential approach", Dekker et al., 2013) bzw. das „Stepped care"-Modell (Van Straten et al., 2014) zur Anwendung. Es kommt dabei zu einem sequenziellen Einsatz verschiedener therapeutischer Strategien bzw. Settings in Abhängigkeit von der Symptomatik. Der sequenzielle Ansatz basiert auf der Annahme, dass Pharmakotherapie oder Psychotherapie bei schwer und chronisch depressiv Erkrankten nicht zur Remission der Symptome führen können. Es werden dabei spezifische Therapiestrategien und Settings mit unterschiedlicher Intensität nach genauer Analyse der Symptomatik und der Krankheitsphase ausgewählt (Dekker et al., 2013). Es gibt erste Hinweise für eine erfolgreiche sequenzielle Behandlung mit EKT und CBASP bei Patienten mit einer chronischen Depression (Köhler et al., 2015). Bisherige Untersuchungen legen nahe, dass „Stepped care"-Modelle die Behandlung der Depression optimieren können (Köhler et al., 2016). Weitere Forschung, insbesondere zu Kosten-Nutzen-Aspekten, ist noch notwendig (Van Straten et al., 2014).

Die gegenwärtige Datenlage macht deutlich, dass ein Bedarf an randomisiert-kontrollierten Studien zur Effektivität psychotherapeutischer Verfahren für Patienten mit behandlungsresistenter Depression vorliegt. Bei therapieresistenten Verläufen können als Ergänzung zur Pharmakotherapie auch psychotherapeutische Behandlungsformen mit deutlich erweiterten Behandlungskonzepten erforderlich sein, deren Effektivitätsprüfung bisher noch ausständig ist (Köhler et al., 2016).

9. Behandlungsalgorithmus

Bei komplexer (therapieresistenter) Depression hat sich ein Vorgehen nach einem festgelegten Behandlungsalgorithmus dem „Treatment as usual" (TAU) als deutlich überlegen gezeigt. Dies findet seinen Niederschlag sowohl in europäischen als auch in US-amerikanischen Behandlungsrichtlinien (siehe Tabelle 6).

Die systematische Behandlung von Patienten mit komplexen (therapieresistenten) Depressionen ist sinn- und wirkungsvoll, das hat eine Reihe von Studien belegt. Dies zeigt sich deutlich in Bezug auf die Remissionsraten. Sie liegen einer Studie von Bauer et al. aus dem Jahr 2009 zufolge unter „Treatment as usual" bei 39 Prozent. Eine Arbeit aus Japan von Yoshino et al., 2009 kommt unter TAU zu Remissionsraten von 50 Prozent. In beiden Arbeiten zeigten sich bei einer Behandlung nach einem festgelegten Therapie-Algorithmus deutlich höhere Remissionsraten von 54 Prozent (Bauer et al.) bzw. 60 Prozent (Yoshino et al., 2009).

Tabelle 6
Die Behandlung nach Algorithmen in wichtigen Guidelines in Europa und den USA

Organisation	URL	Publikation	Zielgruppe	Erkrankung
American Psychiatric Association (APA)	http://www.psychiatryonline.com/pracGuide/pracguideTopic_7.aspx	2000; teilweiser Update 2005; Revision 2010	Psychiater	Depression Dysthymie Saisonale Depression
British Association for Psychopharmacology (BAP)	http://www.bap.org.uk/docsbycategory.php?docCatID=2	2008	Psychiater, Ärzte für Allgemeinmedizin	Depression Subklinische Depression
Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)	http://www.bap.org.uk/docsbycategory.php?docCatID=2	2016	Psychiater	Depression
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	http://guidance.nice.org.uk/CG90	2009	Psychiater, Ärzte für Allgemeinmedizin	Depression Dysthymie Leichte Depression
Texas Medication Algorithm Project (TMAP)	http://www.dshs.state.tx.us/mhprograms/TIMA.shtm	2008	Psychiater, Ärzte für Allgemeinmedizin	Depression
World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)	http://www.wfsbp.org/treatment-guidelines/unipolar-depressive-disorder.html	2017	Psychiater, Ärzte für Allgemeinmedizin	Depression Dysthymie

- *Clinical Practice Recommendations for Depression (2009) (Malhi et al., Acta Psychiatr Scand 2009)*
- *Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Healthcare Guideline for Major Depression in Adults in Primary Care (Institute for Clinical System Improvement 2010)*
- *S3 Guidelines (Deutschland 2009)*

Quelle: Armand Hausmann

Drei Faktoren tragen dazu bei, dass der Patient mit Depression nicht auf das erste verordnete Antidepressivum anspricht:

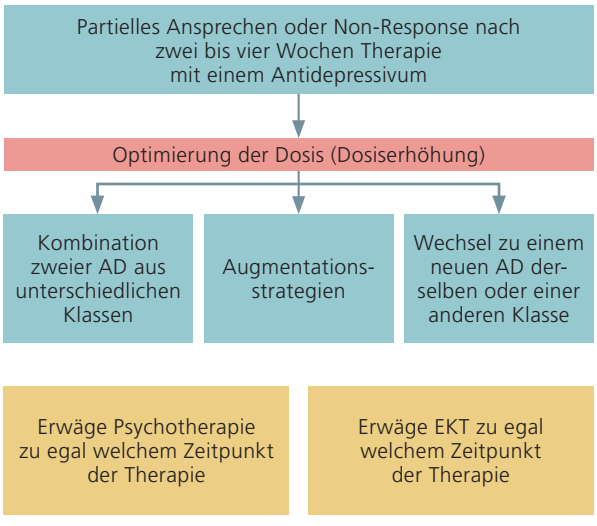
1. **Arztfaktoren:**
   a. Liegt überhaupt eine therapieresistente Depression vor?
   b. Ist die Therapie für den Patienten adäquat?
   c. Liegen nicht erkannte depressive Subformen vor (bipolar/atypisch/psychotisch)?
   d. Setzt die Wirkung des verordneten Antidepressivums verspätet ein?
   e. Gibt es Probleme in der Erhaltungstherapie?
2. **Patientenfaktoren:**
   a. Unterschätzung der biologischen Komplexität der Erkrankung
   b. Komorbiditäten (sowohl psychiatrisch als auch somatisch)
   c. Persönlichkeitsstörung
3. **Soziale und Interaktionsfaktoren:**
   a. Stressoren für den Patienten
   b. Interaktion mit dem Patienten
   c. Adhärenz

Ein leitlinienorientiertes Vorgehen berücksichtigt die genannten Faktoren in der Behandlung der komplexen (therapieresistenten) Depression, was das Ansprechen und die Remissionsraten erhöhen kann. Die komplexe Depression stellt eine Herausforderung für Behandler wie Patienten dar. Offenheit und Ehrlichkeit gegenüber den Patienten sind dabei oberstes Gebot, um keine unhaltbaren Hoffnungen zu schüren, die – bei einem nicht adäquaten Therapieerfolg – in Enttäuschung (und damit möglicherweise Non-Adhärenz) umschlagen könnten.
Die World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) hat 2017 den in Abbildung 2 dargestellten Behandlungsalgorithmus erarbeitet. Dieser Algorithmus kann nach wie vor als aktuell angesehen werden, lediglich der Wechsel zu einem anderen Wirkmechanismus muss aufgrund der vorliegenden Datenlage infrage gestellt werden.

10. TRD bei älteren Patienten

Die Wirkbeurteilung bei älteren Patienten darf erst nach sechs Wochen erfolgen. Der Grundsatz „one must be patient with patient" ist aus klinischer Sicht unbedingt zu beachten. Vor allem bei Alterspatienten wird die wahllose und inadäquat dosierte, unkontrollierte Aneinanderreihung von Antidepressiva für die TRD verantwortlich gemacht. Systematische Übersichtsarbeiten (Adlim et al., 2005) zeigen, dass eine Hochdosis-Therapie nur für einen Teil der Antidepressiva zutrifft, gerade bei den SSRIs jedoch keine zusätzliche Wirkung zu erwarten ist und nur wertvolle Zeit mit der Aufdosierung verloren wird (Bschor et al., 2014). SNRIs, MAO-Hemmer und TZA sind in hoch therapeutischen Dosierungen jedoch wirksam.

Abbildung 2
Therapie-Algorithmus bei Depression: WFSBP-Guidelines



Quelle: Bauer et al., 2017

Tabelle 7
Augmentationsstrategien in der Depressionstherapie (WFSBP-Empfehlungen)

Substanz	Evidenz-Level
Lithium	A
Atypische Antipsychotika (Quetiapin XR)	A
Schilddrüsenhormon (Trijodthyronin T3)	B
Schilddrüsenhormon (L-Thyroxin)	C
Antikonvulsiva (Lamotrigin, Valproat)	C
MAO-Inhibitor Hochdosistherapie	C
Östrogen (F) – Testosteron (M)	C
Dopaminagonisten (Pramipexol)	C
Psychostimulanzien (Methylphenidat)	C

Legende: A=Höchste Evidenz; C=Niedrigste Evidenz

Quelle: nach: World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, Part 1: Acute and continuation treatment of major depressive disorder (2002). Bauer, Whybrow, Angst, Versiani, Möller World J Biol Psychiatr 2: 59–69

Leider herrscht bezüglich Depression im Alter immer noch die Hypothese vor, diese sei „reaktiv", eine Folge der Begleitumstände des Alterungsprozesses und zudem – etwa im Gegensatz zu Betroffenen, die im Erwerbsleben stehen – mit einer schlechteren Prognose versehen. Eine Remission sei daher aufgrund der altersbedingten Veränderungen des individuellen somatischen Systems bei älteren Menschen nicht zu erreichen. Diese Annahmen entsprechen nicht der Realität. Auch Depressionen bei älteren Menschen sind behandelbar, eine Remission ist – eine lege artis durchgeführte Therapie vorausgesetzt – auch im höheren Lebensalter erreichbar und daher nachdrücklich anzustreben. Dazu müssen allerdings vier typische Fehleinschätzungen korrigiert werden:

- Depression ist keine „medizinische" Erkrankung
- Angst vor der Abhängigkeit von Antidepressiva
- Antidepressiva verhindern „natürliche" Traurigkeit
- Frühere negative Erfahrungen mit Antidepressiva

Eines der größten Probleme in der Behandlung von komplexen (therapieresistenten) Depressionen im höheren Lebensalter ist die Adhärenz. Eine Überblicksarbeit von Lingham and Scott (2002), die 97 Studien eingeschlossen hat, kam zu wenig ermutigenden Zahlen. Weniger als 50 Prozent der Patienten nehmen die ihnen verordneten Medikamente regelmäßig ein (Adhärenz-Rate 47 Prozent). Werden die Betroffenen allerdings in Studien betreut, steigt die Adhärenz deutlich auf Werte zwischen 65 und 79 Prozent an, liegt jedoch interessanterweise auch in diesem strikten Setting deutlich von völliger Adhärenz entfernt.
Rund 16 Prozent der Patienten setzen die verordnete antidepressive Medikation nach einer Woche ab. Nach zwei Wochen steigt diese Zahl auf alarmierende 41 Prozent, 59 Prozent brechen die antidepressive Behandlung in der dritten Woche und 68 Prozent in der vierten Woche ab. Das ist extrem problematisch, erhöht doch ein vorzeitiges Absetzen der antidepressiven Medikation das Rückfallsrisiko auf 77 Prozent.
Welche Therapieoptionen in der Behandlung der komplexen (therapieresistenten) Depression beim älteren Patienten sind also wirksam? Die Antwort auf diese Frage versuchte 2011 ein systematischer Review von Cooper et al., zu finden. Dafür wurden nach einer elektronischen Datenbankrecherche 14 Studien herausgefiltert. Fast alle Studien waren in einer offenen Untersuchungsanordnung durchgeführt worden, es fanden sich keine doppelblind randomisierten, plazebokontrollierten Arbeiten. Die Gesamtansprechrate auf eine medikamentöse Therapie betrug 52 Prozent. Die wirksamste Augmentationstherapie war Lithium mit einer Response-Rate von 42 Prozent. In einzelnen randomisierten Studien zeigte sich Venlafaxin XR besser wirksam als Paroxetin. Eine Augmentation mit Lithium war besser wirksam als Phenelzine (in Österreich nicht verfügbar). Eine sequenzielle Behandlungsstrategie des älteren Patienten mit komplexer (therapieresistenter) Depression stellt eine erfolgversprechende Option dar, wie Studiendaten von z.B. Kok et al., 2009, belegen.
81 Patienten mit komplexer (therapieresistenter) Depression, die zuvor an einer zwölfwöchigen Vergleichsstudie (Venlafaxin vs. Nortriptylin) teilgenommen hatten, wurden zu einer Follow-up-Studie aufgefordert, die ein sequenzielles Behandlungsprotokoll vorgab. 32 Patienten, die in der Vergleichsstudie keine Remission erreicht hatten, erhielten in einem offenen Therapiearm nacheinander folgende Therapieoptionen: zusätzlich eine Augmentation mit Lithium, eine Umstellung auf einen MAO-Hemmer oder eine Elektrokonvulsionstherapie.
Das Ergebnis der Studie war vielversprechend: 84 Prozent der Studienteilnehmer erreichten mit einer der gewählten Therapieoptionen im Untersuchungszeitraum von drei Jahren eine Remission. Eine Augmentation mit Lithium bei zuvor therapieresistenten Patienten erbrachte eine Remissionsrate von immerhin fast 64 Prozent.
Insgesamt ist allerdings die Studienlage zur Behandlung komplexer (therapieresistenter) Depressionen beim älteren Patienten eher als gering zu bezeichnen. Die Auswahl der antidepressiven Medikation sollte daher – neben der in Studien nachgewiesenen Wirksamkeit – vor allem nebenwirkungsgeleitet sein (siehe Tabelle 8).
Zum Einsatz von atypischen Antipsychotika zur Therapie der komplexen (therapieresistenten) Depression im höheren Lebensalter sind kaum Daten vorhanden. Ihr Einsatz sollte daher eher zurückhaltend und unter regelmäßiger Reevaluierung erfolgen. Bei der Anwendung von Quetiapin XR bei älteren depressiven Patienten wird eine deutlich verlangsamte Auftitration in der Anfangsphase der Therapie empfohlen. Nach sechs Wochen sollte zudem ein Reduktions- bzw. Absetzversuch unternommen werden. Da bei einer Langzeitanwendung von atypischen Antipsychotika bei älteren Patienten, die an einer Demenz litten, zerebrovaskuläre Ereignisse aufgetreten waren, sollte die Indikation dazu regelmäßig überprüft werden. (Tabelle 8 auf Seite 20)

11. Behandlungsresistente Depression im Kindes- und Jugendalter

Mit der Einführung der SSRI erfolgte zunehmend eine pharmakologische Behandlung, die nach Berichten über eine mögliche Erhöhung von Suizidalität wieder zurückging. Die aktuellen Daten zeigen jedoch keine Suizidzunahme, und so ist diese Therapieoption wieder rehabilitiert. An psychotherapeutischen Verfahren stehen ebenso wirksame Verfahren zur Auswahl, die kognitiven verhaltenstherapeutischen Verfahren (KVT) und die interpersonelle Psychotherapie.

Der therapeutische Algorithmus ist bei depressiven Störungen im Kindes- und Jugendalter weniger gut empirisch abgesichert als im Erwachsenenalter. Medikamentöse First-line-Therapie ist Fluoxetin, in den USA ist nun auch Escitalopram zugelassen. Nur 40–60% der Kinder und Jugendlichen zeigen ein ausreichendes Ansprechen auf eine Behandlung mit einem SSRI. In der größten pharma-

Tabelle 8

Relative Nebenwirkungsstärke selektiver Antidepressiva beim älteren Patienten

Substanz-gruppe	Wirkstoff	Anticholinerge Wirkung	Sedierung	Insomnie/ Agitation	Ortho-stase	EKG-Veränderung	GIT-Störung	Gewichts-zunahme	Sexual-störung
SSRI	Citalopram	0,5	0,5	0,5	0	0,5	1,5	0	2
	Fluoxetin	0	0,5	2	0	0,5	3	0	3
	Paroxetin	2	0,5	1	0	0,5	3	0–0,5	3
	Sertralin	0	0,5	1	0	0,5	3	0	2
ASRI	Escitalopram	0,5	0,5	0,5	0	0	1	0	2
SNRI	Duloxetin	0,5[1]	0	2	0	0,5	2	0	1
	Milnacipran	0,5[1]	0	2	0	0,5	2	0	0
	Venlafaxin retard	0,5[1]	0,5	2	0	0,5	3	0	1
Andere	Agomelatin	0	0	0	0	0	2[2]	0	0
	Bupropion	0	0	2	0	0,5	1	0	0
	Mirtazapin	0,5–1	4	0,5	0,5	0	0	4	0
	Trazodon	0	3	0	2	0,5	1	0	0
	Venlafaxin	0,5	0,5	2	0	0,5	3	0	1
TCA	Amitriptylin	4	4	0,5	4	3	0,5	4	2
	Nortriptylin	1	2	0,5	1	2	0,5	2	2

1) Pseudocholinerge noradrenerge Wirkung (Mundtrockenheit, Obstipation, Schwitzen); 2) Transaminasenerhöhung

Legende: 0=nicht vorhanden; 0,5=minimal; 1=mäßig; 1,5=mittelmäßig; 2=signifikant; 3=mäßig erhöht; 4=hoch

Adaptiert nach: Rainer M, Anditsch M; nach: Pies RW „Antidepressants", Handbook of Ess. Psychopharmacology, 2005

industrieunabhängigen Studie zur Therapieresistenz (TORDIA Studie N=334 Patienten) konnten folgende Erkenntnisse gewonnen werden (Therapieoptionen waren Switch auf andere SSRI, Fluoxetin, Escitalopram oder Venlafaxin mit oder ohne Kognitiver Verhaltenstherapie):

Schon nach sechs Wochen zeigte sich, ob ein Patient auf den Therapiewechsel respondierte, sodass die derzeit empfohlene Wartezeit von zwölf Wochen vor neuerlicher Therapieanpassung kritisch betrachtet werden muss. Jeweils 50% respondierten auf einen Switch auf SSRI oder andere Klasse (Venlafaxin), das jedoch durch ausgeprägtere Nebenwirkungen auffiel und nun nicht mehr empfohlen wird.

Positive Prädiktoren für Remission bei Therapieresistenz waren Patienten mit leichterer Depression, weniger Hoffnungslosigkeit und Angststörung am Beginn der Studie, weniger Familienkonflikt und das Fehlen von Alkohol- und Drogenabusus im Verlauf der Behandlung.

Die kombinierte Behandlung von SSRI und Kognitiver Verhaltenstherapie brachte eine erhöhte Ansprechrate im Vergleich zur Medikationsmonotherapie, weniger Tage mit Depression, aber höhere Kosten. Das Ansprechen von Fluoxetin und Citalopram ist mit einem höheren Plasmaspiegel korreliert.

Zu den bei Erwachsenen verwendeten Augmentationsstrategien sowie Kombination von AD aus zwei Klassen gibt es noch keine Daten für Kinder und Jugendliche.

Zukünftig könnten Lichttherapie, Add-on-Strategien und verbesserte Psychotherapieverfahren, die für Kinder weiterentwickelt werden sollten, wie z.B. Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASB), zum Einsatz kommen. Das größte Problem ist jedoch wie auch bei Erwachsenen die hohe Rate an unentdeckter und unbehandelter Depression.

12. Zusammenfassung

Die komplexe TRD ist kein seltenes Phänomen und stellt Behandler wie Patienten vor eine ganze Reihe von Herausforderungen. Besonderes Augenmerk ist dabei auf die Adhärenz des Patienten, aber auch auf das offene Gespräch zwischen Behandler und Patient zu legen: Nur wenn die potenziellen Chancen einer Therapie offen kommuniziert werden, ist auch die Adhärenz gewährleistet.

Bewährt hat sich eine Behandlung mithilfe von Algorithmen, weil diese eine genaue Überwachung der Therapie ermöglichen und auf Grundlage von Studien sinnvolle Dosisoptimierungen, den Switch auf andere Medikamente sowie mögliche Augmentationsstrategien aufzeigen. Nicht pharmakologische Therapieverfahren, wie etwa die Elektrokonvulsionstherapie, haben einen fixen Stellenwert in der Behandlung der komplexen (therapieresistenten) Depression.

Zum Einsatz einer Psychotherapie bei diesem Erkrankungsbild zeigen die vorliegenden Studien, dass vor allem die kognitive Verhaltenstherapie und Weiterentwicklungen dieser Therapieform als Zusatz zu einer medikamentösen antidepressiven Therapie wirksam sein können. Zu anderen Psychotherapierichtungen bei therapieresistenter oder chronischer Depression fehlen bislang verlässliche Daten.

Beim älteren Patienten hat sich das Vorgehen nach einem sequenziellen Behandlungsschema als sinnvoll herausgestellt. Hier ist vor allem auf potenzielle Neben- und Wechselwirkungen der verordneten Psychopharmaka zu achten. ■

Weiterführende Literatur (in alphabetischer Reihenfolge):

- Bartova L, Dold M, Weidenauer A, Kasper S (2017) Die behandlungsresistente Depression. CliniCum neuropsy 3: 28–34.
- Bauer M, Severus E, Möller HJ, Young A & WFSBP Task Force on Unipolar Depressive Disorders (Adli M, Akkaya C, Anderson I, Ayuso-Gutierrez J, Baldwin D, Bech P, Berk M, Bitter I, Bschor T, Cetkovich-Bakmas M, Cipriani A, Demyttenaere K, Dinan T, Fagiolini A, Geddes J, Grunze H, Hasler G, Höschl C, Holsboer-Trachsler E, Ising M, Kasper S, Kennedy S, Kessing LV, Kulhara P, Lam R, Licht R, Liu CY, Mitchell P, Möller HJ, Nolen WA, Paik P, Papakostas P, Park YC, Rush AJ, Rybakowski JK, Serretti A, Souery D, Thase M, Unützer J, Vieta E, Whybrow PC, Yamada K, Yaziki A) (2017) Pharmacological treatment of unipolar depressive disorders in primary care: Summary of WFSBP guidelines. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice, epub ahead of print 3 April 2017, DOI: 10.1080/13651501.2017.1306082.
- DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, BPtK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs & DGRW (2015) S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung.
- Dold M, Kasper S (2017) Evidence-based pharmacotherapy of treatment-resistant unipolar depression. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice 21: 13–23.
- Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, Eckermann G, Egberts K, Gerlach M, Greiner C, Gründer G, Haen E, Havemann-Reinecke U, Hefner G, Helmer R, Janssen G, Jaquenoud E, Laux G, Messer T, Mössner R, Müller M, Paulzen M, Pfuhlmann B22, Riederer P6, Saria A23, Schoppek B24, Schoretsanitis G25, Schwarz M26, Gracia MS, Stegmann B, Steimer W, Stingl JC, Uhr M, Ulrich S, Unterecker S, Waschgler R, Zernig G, Zurek G, Baumann P (2017) Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. Pharmacopsychiatry, epub ahead of print 14 Sep 2017, DOI: 10.1055/s-0043-116492
- Holsboer-Trachsler, E., Haettenschwiler, J., Beck, J., Brand, S., Hemmeter, U., Keck, M., Rennhard, S., Hatzinger, M., Merlo, M., Bondolfi, G., Preisig, M., Gehret, A., Bielinski, D. & Seifritz, E. (2016) Die Akutbehandlung depressiver Episoden. Swiss Medical Forum – Schweizerisches Medizin-Forum, 16, 716–724.
- Kasper S, Montgomery S. 2013. Treatment-resistant depression. Chichester: Wiley-Blackwell.
- Kolbinger HM, Höflich G, Hufnagel A, Möller HJ, Kasper S (1995) Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in the Treatment of Major Depression – a Pilot Study. Human Psychopharmacology 10: 305–310
- Kraus C, Rabl U, Vanicek T, Carlberg L, Weidenauer A, Spies M, Bartova L, Gryglewski G, Papageorgiou K, Lanzenberger R, Willeit M, Winkler D, Rybakowski JK, Kasper S (2017) Administration of ketamine for unipolar and bipolar depression. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice 21: 2–12
- Leucht, S., Hierl, S., Kissling, W., Dold, M. & Davis, J.M. (2012) Putting the efficacy of psychiatric and general medicine medication into perspective: review of meta-analyses. The British Journal of Psychiatry, 200, 97–106.
- Schosser A, Serretti A, Souery D, Mendlewicz J, Montgomery S, Kasper S (2012) European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD) – where have we gone so far: review of clinical and genetic findings. European Neuropsychopharmacology 22 (7): 453–468.
- Souery D, Oswald P, Massat I, Bailer U, Bollen J, Demyttenaere K, Kasper S, Lecrubier Y, Montgomery S, Serretti A, Zohar J, Menlewicz J, 2007. Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. J Clin Psychiatry 68: 1062–1070.
- Souery D, Amsterdam J, de Montigny C, Lecrubier Y, Montgomery S, Lipp O, Racagni G, Zohar J, Mendlewicz J, 1999. Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria. Eur Neuropsychopharmacol 9: 83–91.
- Thase ME, Rush AJ. 1997. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. J Clin Psychiatry 58 (Suppl 13): 23–9.

Weitere zitierte Literaturstellen finden Sie online unter:
http://oegpb.at/forschung/state-of-the-art-konsensus/

Nebenstehend: Vorschlag für eine Einverständniserklärung zur Ketamintherapie
(nach Kraus et al., 2017)

EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG
FÜR DIE BEHANDLUNG VON DEPRESSION MIT KETAMIN

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie sind aufgrund einer Depression in stationärer Behandlung. Diese Erkrankung ist in den meisten Fällen gut therapierbar, jedoch gibt es einen gewissen Anteil an depressiven PatientInnen, der nicht ausreichend auf Standardtherapien anspricht. Dieses Nichtansprechen erfordert daher eine Änderung der Behandlungsstrategien.

Die antidepressive Wirksamkeit von Ketamin wurde in einer Vielzahl von klinischen Studien gezeigt. Die Substanz ist seit 40 Jahren für den Bereich der Anästhesie zugelassen, wo sie in der Notfallmedizin oder bei Kindern in höheren Dosen verabreicht wird.

Die antidepressive Wirkung von Ketamin setzt nach einer intravenösen Einzelgabe innerhalb von einigen Minuten ein. Diese Wirkung hält gewöhnlich für mehrere Tage an, jedoch können bei PatientInnen Rückfälle auftreten, so dass wiederholte Einzelgaben verabreicht werden können, bis es zu einer deutlichen Verbesserung kommt. Zum Beispiel kann Ketamin jeden Montag, Mittwoch und Freitag über einen Zeitraum von zwei Wochen verabreicht werden. Die Einwilligungserklärung wird nur vor der ersten Behandlung vorgelegt und kann selbstverständlich jederzeit zurückgezogen werden. Falls mehrere Ketamingaben keinen Erfolg zeigen sollten, wird die Behandlung nach der Einschätzung der behandelnden ÄrztInnen beendet.

Die aktuelle Forschung zeigt, dass die antidepressive Wirkung von Ketamin auf dem Neurotransmitter Glutamat basiert und Veränderungen in den Neurotransmitter-Systemen von Serotonin und Dopamin hervorruft. Diese Neurotransmitter sind nachweislich bei Depressionen verändert.

Während oder kurz nach einer Ketamininfusion können Schwindel, verschwommenes Sehen, Übelkeit, Kopfschmerzen, trockener Mund, Konzentrations- und Koordinationsprobleme, Schläfrigkeit oder auch Rastlosigkeit auftreten. Vereinzelt kann es auch zu einer durch Ketamin verursachten nicht-bakteriellen Blasenreizung kommen, die sich jedoch nach Absetzen von Ketamin zurückbildet. Gelegentlich kann ein Gefühl von Befremdung oder erhöhter Angst, Herzrasen, Zittern, erhöhtes Schwitzen oder Erschöpfung auftreten. In seltenen Fällen wurden Hautausschläge oder allergische Reaktionen beobachtet.

Weiters können lokale Hautreizungen oder Blutergüsse an der Einstichstelle auftreten. Aufgrund von möglichen Blutdruck- und Herzfrequenz-Anstiegen (oder auch Schwankungen) sowie seltenen Abfällen der Sauerstoffsättigung erfolgt eine apparative und personelle Überwachung als Sicherheitsmaßnahme. Am Tag der Ketamingabe dürfen PatientInnen kein Auto fahren oder schwere Maschinen bedienen. Alle diese möglichen Nebenwirkungen klingen gewöhnlich nach Absetzen von Ketamin ab und bedürfen keiner weiteren Maßnahmen. Obwohl Ketamin als Freizeitdroge verwendet wird, ist die Wahrscheinlichkeit einer Abhängigkeit bei PatientInnen, die Ketamin erhalten, gering. In einzelnen Studien wurde berichtet, dass unkontrollierte Langzeitanwendungen von Ketamin Nervenschäden verursachen können.

Nach Abwägung dieser Vor- und Nachteile können Ihre behandelnden ÄrztInnen die Behandlung mit Ketamin empfehlen. Ketamin ist zurzeit als Antidepressivum von den Bundesagenturen nicht zugelassen. Die Anwendung erfolgt daher außerhalb des von den Behörden zugelassenen Gebrauchs.

Die Ketamindosis, die Sie erhalten werden, richtet sich nach Ihrem Körpergewicht und beträgt ca. 0,2 bis 0,5 mg/kg (Dosierung bezieht sich auf das Razemat, bei Verabreichung von Esketamin ist diese geringer). Dies entspricht bei Erwachsenen einer Dosierung von 25 bis 50 mg, die in einer physiologischen Salzlösung verdünnt wird. Die Infusion wird über einen Zeitraum von 40 Minuten intravenös verabreicht. Während dieser Zeit werden Herzfrequenz, Blutdruck und Sauerstoffsättigung gemessen.

Einwilligungserklärung

Ich wurde über den Gebrauch von Ketamin als Heilversuch mit zulassungsüberschreitender Anwendung von Dr. ..... informiert. Ich wurde von der behandelnden Ärztin/dem behandelnden Arzt sowohl über Ziele, Dauer und Behandlungsablauf als auch über den Nutzen und die Risiken einer intravenösen Ketaminbehandlung informiert.

Ich willige hiermit zu einem Heilversuch mit zulassungsüberschreitender Anwendung ein. Ich wurde ausführlich über die Wirkungen und Nebenwirkungen und die Art der Anwendung informiert. Alle meine Fragen betreffend der Ketaminbehandlung wurden beantwortet. Unklarheiten wurden geklärt und ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

(Ort)	(Datum, Unterschrift und Name Patientin/Patient)
(Ort)	(Datum, Unterschrift und Name Ärztin/Arzt)

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 50-670, 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 Krankenhaus-psychologen und Mitglieder der ÖGPB. **Geschäftsführung:** Thomas Zembacher **Beteiligung:** Alleinige Gesellschafterin der Medizin Medien Austria GmbH ist die Süddeutscher Verlag Hüthig GmbH. Gesellschafter der Süddeutscher Verlag Hüthig GmbH sind die Süddeutscher Verlag GmbH mit 91,98%, Herr Holger Hüthig mit 7,02%, Frau Ruth Hüthig mit 0,45%, Frau Beatrice Hüthig mit 0,28% und Herr Sebastian Hüthig mit 0,28 %. **Für den Inhalt verantwortlich:** O.Univ.-Prof. Dr.h.c.mult. Dr. Siegfried Kasper, Prof. Priv.-Doz. Dr. Michael Bach (Vorsitz), Dr. Lucie Bartova, Dr. Markus Dold, Univ.-Prof. Dr. Richard Frey, Univ.-Doz. Dr. Christian Geretsegger, Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Haring, Univ.-Prof. Dr. Armand Hausmann, Prim. Dr. Helmut Jelem, O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer, Dr. Alexander Kautzky, Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Claudia Klier, Dr. Anastasios Konstantinidis, MSc, Priv.-Doz. Mag. Dr. Georg Kranz, Dr. Christoph Kraus, Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Rupert Lanzenberger, Prim. Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Marksteiner, Prim. Mag. Dr. Herwig Oberlerchner, MAS, Univ.-Prof. Dr. Nicole Praschak-Rieder, Chefarzt Dr. Georg Psota, Prim. Dr. Christa Rados, Prof. Priv.-Doz. Dr. Michael Rainer, Ao. Univ.-Prof. Dr. Gabriele Maria Sachs, Prim. Priv.-Doz. Dr. Alexandra Schosser, Leo Silberbauer, CM, Dr. Marie Spies, Prim. Dr. Elmar Windhager, Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Dietmar Winkler, Prim. Dr. Margit Wrobel **Projektverantwortung:** Martina Tschapka **Titelbild:** Martina Tschapka **Lektorat:** Karl Heinz Javorsky **Art Direction:** Karl J. Kuba **Herstellung:** Friedrich Druck & Medien GmbH, A-4020 Linz, Zamenhofstraße 43–45, www.friedrichdruck.com **Auflage:** 8.000.

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, Angelini, Glaxo SmithKline, Janssen-Cilag, Lundbeck und TEVA/ratiopharm

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

sonderausgabe november 2015

CliniCum neuropsy
Das Medium für Psychiatrie und Neurologie

Schmerz bei psychiatrischen Erkrankungen

Konsensus-Statement – State of the art 2015

Editorial Board: Prim. Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Martin Aigner, Prim. Priv.-Doz. Dr. Andreas Erfurth, Dr. Reinhold Glehr, Dr. Anastasios Konstantinidis, MSc, Prim. Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer, Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Henriette Löffler-Stastka, Ao. Univ.-Prof. Dr. Dr.habil. Stefan Quasthoff, Prim. Dr. Christa Radoš, Prim. Dr. Angelika Rießland-Seifert, Prim. Dr. Elmar Windhager

Lecture Board: Prim. Univ.-Prof. DDr. Peter Fischer, Ao. Univ.-Prof. Dr. Richard Frey, Prim. Univ.-Prof. Dr. Heinz Grunze, O.Univ.-Prof. DDr. Hans Georg Kress, Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Lampl, Prim. Dr. Ingrid Leuteritz, Prim. Dr. Manfred Stelzig, Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Dietmar Winkler

Vorsitz: O.Univ.-Prof. Dr.h.c.mult. Dr.med. Siegfried Kasper
Prof. Priv.-Doz. Dr. Michael Bach
Univ.-Prof. DDr. Gabriele-Maria Sachs

Unter der Patronanz:

ÖGPB

Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie

Vorwort

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

Prof. Priv.-Doz. Dr.
Michael Bach
Ambulante psychosoziale Rehabilitation pro mente reha, Salzburg

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

Schmerzgeschehen ist mit einer Reihe von psychiatrischen Diagnosen vergesellschaftet. Häufig ist der körperlich wahrgenommene chronische Schmerz oft erst der Anlass, um ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen. Am häufigsten besteht der Zusammenhang zwischen Schmerz und depressiven Erkrankungen.

Für das Jahr 2015 wird in Österreich davon ausgegangen, dass rund 1,7 Millionen Menschen an chronischen Schmerzen leiden, die wiederum aufgrund der hohen individuellen Stressbelastung zu psychischen Folgeerscheinungen führen können.

Das vorliegende Konsensus-Statement befasst sich mit verschiedenen Aspekten der Schmerzsyndrome einschließlich Diagnostik und Differenzialdiagnostik und legt den Schwerpunkt auf die medikamentöse Therapie und das physiologische Verständnis. Es soll ein Fortbildungsangebot an ÄrztInnen – FachärztInnen für Psychiatrie und/oder Neurologie/Psychotherapeutische Medizin, AllgemeinmedizinerInnen, InternistInnen und andere Fachbereiche –, aber auch eine Information für Angehörigengruppen und in der Gesundheitspolitik Tätige sein und ein besseres Verständnis sowie ein vertieftes Wissen um den Einsatz verschiedener Psychopharmaka, die Indikationsstellung der Medikamente und die Therapieplanung ermöglichen.

Wie bei den vorangegangenen Konsensus-Statements der ÖGPB wurde das nun vorliegende Konsensus-Dokument mit österreichischen ExpertInnen im schriftlichen Austausch erarbeitet.

Das hier vorgestellte Statement stellt die konsensuelle Meinung der TeilnehmerInnen dieser Arbeitsgruppe dar. Diese Arbeit wurde auch durch die finanzielle Unterstützung verschiedener Firmen ermöglicht, denen wir an dieser Stelle recht herzlich danken möchten.

Wir hoffen sehr, dass Ihnen dieses Konsensus-Statement „Schmerz bei psychiatrischen Erkrankungen" bei der Behandlung von PatientInnen nützlich ist, und wie immer würden wir uns über Rückmeldungen für die nächste geplante Auflage freuen. In diesem Sinne zeichnen

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

Prof. Priv.-Doz. Dr. Michael Bach

Univ.-Prof. DDr. Gabriele-Maria Sachs

Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie

Zitierung der Arbeit wie folgt:
Kasper S, Bach M, Sachs GM, Aigner M, Erfurth A, Glehr R, Konstantinidis A, Lehofer M, Löffler-Stastka H, Quasthoff S, Radoš C, Rießland-Seifert A, Windhager E. Schmerz bei psychiatrischen Erkrankungen. Konsensus-Statement – State of the art 2015. CliniCum neuropsy Sonderausgabe November 2015

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

Coverbild Margot Holzapfel; Fotos: Archiv (9), Privat (7), MedUniWien Matern (2), MedUniWien (1), Christian Jungwirthh (1), Veigl (1)

Schmerz bei psychiatrischen Erkrankungen

Inhalt

1. Einleitung 3

2. Definitionen 3

3. Ätiopathogenese 4
   - 3.1 Pathophysiologie 4
   - 3.2 Ätiologiemodelle 6

4. Diagnostik 6
   - 4.1 Nicht apparative Diagnostik 6
   - 4.2 Apparative Diagnostik 8
   - 4.3 Psychometrische Diagnostik 9

5. Schmerz bei psychiatrischen Erkrankungen 10

6. Schmerz in unterschiedlichen Behandlungssettings 13
   - 6.1 Schmerz in der Allgemeinpraxis 13
   - 6.2 Schmerz im psychiatrischen Konsiliar-Liaison-(CL)-Dienst 13

7. Medikamentöse Therapie 13
   - 7.1 Der Einsatz von Antidepressiva, Antikonvulsiva und Opiaten 13
   - 7.2 Interaktionen der Psychopharmaka mit Schmerzmitteln 15

8. Nicht medikamentöse Therapie 16

Anhang 18
   - Anhang 1 18
   - Anhang 2 20
   - Auszug aus der Literatur und Empfehlungen 21

1. Einleitung

Fachärzte für Psychiatrie sind in der Praxis sehr häufig mit dem Thema Schmerz konfrontiert. Schmerzsyndrome spielen etwa bei somatoformen Schmerzstörungen eine zentrale Rolle genauso wie bei Schmerzen und körperlichen Symptomen im Rahmen anderer psychiatrischer Erkrankungen. Auch im psychiatrischen Konsiliar-Liaison-Dienst besteht die Herausforderung, Patienten mit Schmerzerkrankungen und komorbiden psychiatrischen Erkrankungen zu behandeln. Nicht zuletzt ist psychiatrisches Fachwissen im Hinblick auf die Versorgungsplanung – Stichwort Einrichtung interdisziplinärer Schmerzambulanzen oder -zentren – gefragt.
Es ist erwiesen, dass eine Reihe psychiatrischer Diagnosen mit einem komplexen Schmerzgeschehen vergesellschaftet sind bzw. ist der körperlich wahrgenommene chronische Schmerz oft erst der Anlass, um überhaupt ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen. Der enge Zusammenhang zwischen Schmerz und depressiven Störungen ist dabei wohl am besten untersucht und bekannt, doch auch bei Angststörungen oder Suchterkrankungen zum Beispiel gehören Schmerzen zu den häufigen von Patienten genannten (Begleit-) Symptomen. Schmerzen treten genauso bei anderen psychiatrischen Erkrankungen auf, etwa bei akuten Belastungsreaktionen, Posttraumatischen Belastungsstörungen oder bei schizophrenen Erkrankungen.
Darüber hinaus wird im Jahr 2015 in Österreich davon ausgegangen, dass rund 1,7 Millionen Menschen an chronischen Schmerzen leiden, die wiederum aufgrund der hohen individuellen Stressbelastung zu psychischen Folgeerscheinungen führen können. Der Zustand der Schmerzfreiheit bildet dabei nicht das primäre Behandlungsziel, wie Schmerzmediziner übereinstimmend festhalten; vielmehr wird bei chronischen Schmerzen eine Schmerzlinderung – auch im Sinne eines „Schmerzmanagements" – angestrebt, wobei nach dem „State of the art" multimodale Behandlungskonzepte erarbeitet werden. In diesen Konzepten spielen sowohl psychopharmakologische wie auch psychologische und/oder psychotherapeutische Maßnahmen – neben einer Reihe weiterer Therapiebausteine – eine wichtige Rolle.

Im vorliegenden Konsensus-Statement „Schmerz bei psychiatrischen Erkrankungen" wird daher zunächst die Pathophysiologie des Schmerzgeschehens beleuchtet und auf die Besonderheiten der Diagnose und Behandlung von Schmerzen in der Psychiatrie eingegangen. Ein wesentliches Augenmerk liegt dabei auf medikamentösen und nicht medikamentösen Therapieoptionen, die auf Basis aktueller wissenschaftlicher Standards sowie aufgrund der klinischen Erfahrungen heimischer Experten zusammengefasst sind.

2. Definitionen

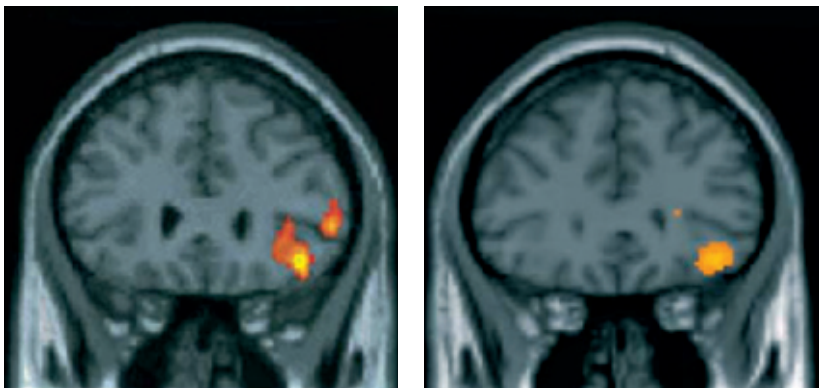
Die Definition der Internationalen Schmerzgesellschaft (IASP) liefert die Grundlage für ein modernes, mehrdimensionales Schmerzverständnis: Gemäß dieser Definition ist Schmerz „ein unangenehmes

Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potenzieller Gewebsschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird." Schmerz wird somit als bio-psycho-soziales Gesamtphänomen aufgefasst, an dessen Entstehung und Aufrechterhaltung neben der biologisch-physiologischen (sensorischen) Ebene auch emotionale, motivationale und kognitive Faktoren beteiligt sind.

Definition „Schmerz":
Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potenzieller Gewebsschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird. *Quelle: IASP 1979*

Ausgehend von diesem ganzheitlichen bio-psycho-sozialen Krankheitsverständnis ist die Frage, ob Schmerzen „somatogen" bzw. „psychogen" bedingt seien, heute nicht mehr als sinnvoll anzusehen. Die Wurzeln des lange Zeit als gültig angesehenen dichotomen Modells gehen zurück auf René Descartes, der bereits im 17. Jahrhundert in seinem dualistischen Modell der Schmerzverarbeitung zwischen „körperlichen" (z.B. Gelenksschmerzen) und „seelischen" (z.B. Sehnsuchtsschmerz) unterschied. Abgebildet wurde das dualistische Modell noch bis in die 80er Jahre des 20. Jahrhunderts in den Diagnosemanualen durch Begriffe wie „Psychogenes Schmerzsyndrom" (American Psychiatric Association – APA, 1980) oder „Anhaltende Somatoforme Schmerzstörung" (APA, 1987), die jedoch im DSM-5 in dieser Form nicht mehr vorkommen.

Abbildung 1
Psychischer/sozialer Schmerz und körperlicher Schmerz erzeugen ähnliche neurobiologische Veränderungen im ZNS



Aktivitätsmuster im rechten ventralen präfrontalen Cortex (RVPFC) bei psychischer/sozialer (y=27; links) und physischer (y=30; rechts) Schmerzregulation.

Quelle: Trends in Cognitive Sciences 2004; 8(7): 294. Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier B.V

Nach dem bio-psycho-sozialen Schmerzverständnis steht also nicht mehr die Frage nach einer „somatischen" oder „psychischen" Ursache im Vordergrund, sondern die Frage, in welchem Umfang biologische und psychosoziale Faktoren im Einzelfall für die Schmerzentstehung und -verarbeitung wirksam sind.
Einen weiteren Beleg dafür, dass die Trennung in „somatischen" und „psychischen" Schmerz gemäß dem heutigen neurobiologischen Verständnis als nicht mehr gültig angesehen werden kann, geben Befunde aus der funktionalen Magnetresonanztomographie (fMRT): So löst soziale Zurückweisung im rechten vorderen cingulären Cortex (ACC) die gleichen Aktivitätsanreicherungen aus wie eindeutige organische Schmerzursachen (Abbildung 1). Primär psychisch bzw. sozial verursachte Schmerzen haben die gleichen neurobiologischen Korrelate im Gehirn wie körperliche Auslöser.

3. Ätiopathogenese

3.1 Pathophysiologie

Die **„Gate-Control-Theorie"** (Melzack R, Wall PD, 1965) liefert ein multidimensionales Schmerzmodell, in dem biologische und psychologische Mechanismen zusammengefasst sind. Ein wesentliches Element dieser Schmerzmodulationstheorie ist ein neuronaler Tormechanismus im Hinterhorn des Rückenmarks, der die Übertragung einlangender Schmerzimpulse von den peripheren Schmerzbahnen auf Bahnen des Rückenmarks steuert. Das ZNS hat dabei eine aktive Rolle in der Modulation dieses nozizeptiven Erregungsmusters durch absteigende antinozizeptive Kontrollmechanismen. Diese Theorie berücksichtigt zudem die Rolle zentralnervöser Netzwerke – u.a. subkortikaler Motivations- und Emotionssysteme – für die Schmerzverarbeitung. Auch Angst (z.B. bedingt durch den Anblick einer Spritze) kann eine Schmerzwahrnehmung auslösen, wie Abbildung 2 darstellt.

Die Schmerzverarbeitung mit ihren kompetitiven aszendierenden und deszendierenden Modulationsmechanismen bis hin zur bewussten Wahrnehmung ist demnach kein „Alles oder nichts"-Vorgang – es handelt sich vielmehr um ein komplexes Geschehen, in das auch steuernd eingegriffen werden kann.

In der somatischen Medizin werden grundsätzlich zwei Schmerzentitäten unterschieden: **Nozizeptive Schmerzen** entstehen, wenn Schmerzrezeptoren (Nozizeptoren) durch mechanische, thermische, chemische

Editorial Board

Prim. Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Martin Aigner
Universitätsklinikum Tulln, Karl Landsteiner Privatuniversität für Gesundheitswissenschaften

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

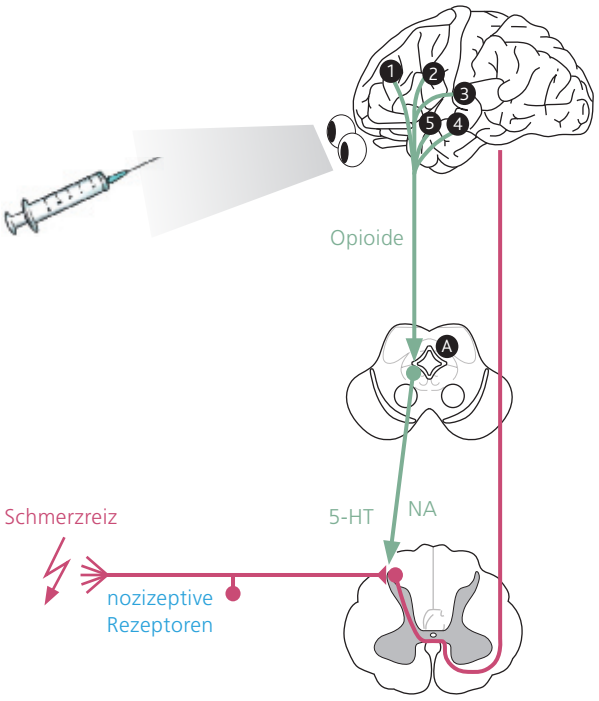
Dr. Reinhold Glehr
Arzt für Allgemeinmedizin, Hartberg

Dr. Anastasios Konstantinidis, MSc
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien; BBRZ-Med, Linz

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

Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Henriette Löffler-Stastka
Universitätsklinik für Psychoanalyse und Psychotherapie, Wien

Abbildung 2
Nozizeption und Anti-Nozizeption



1=präfrontaler Cortex, 2=ACC, 3=Insula, 4=Amygdala, 5=Hypothalamus, A=PAG

Quelle: nach Valet M et al., Pain 2004;109:399

oder elektrische Reize stimuliert werden. Beispiele dafür sind Verletzungen, Entzündungen oder postoperativer Schmerz. Demgegenüber entstehen **neuropathische Schmerzen** als direkte Folge einer Schädigung oder Läsion im somatosensorischen System. Beispiele dafür sind etwa Mono- oder Polyneuropathien. Dabei gibt es auch **Mischformen** von nozizeptiven und neuropathischen Schmerzen, etwa beim Diskektomie-Syndrom.

Akuter und chronischer Schmerz

Die Ergebnisse der modernen Schmerzforschung legen nahe, akuten und chronischen Schmerz als **zwei grundlegend unterschiedliche Arten von Schmerz** zu differenzieren.

Akuter Schmerz ist in der Regel kurz andauernd und besitzt eine biologische Warnfunktion, indem er auf zugrunde liegende (organ-)pathologische Prozesse hinweist und damit zur Begrenzung der potenziellen Gewebsschädigung führt. Gleichzeitig haben akute Schmerzen eine rehabilitative Funktion, indem sie Ruhe und Schonung veranlassen.

Mit zunehmender Schmerzdauer finden auf somatischer und psychosozialer Ebene Chronifizierungsvorgänge statt, die eine sekundäre Kausalkette für die weitere Aufrechterhaltung des Schmerzes darstellen. Der **chronische Schmerz** „verselbstständigt" sich zunehmend von seiner auslösenden Ursache und verliert seine Warnfunktion: er ist zu einer eigenständigen Erkrankung geworden, wobei ab einer **Schmerzdauer von mehr als drei Monaten** von chronischem Schmerz gesprochen wird. Mit zunehmender Chronifizierung erlangen **psychosoziale Aspekte des Schmerzerlebens und der Schmerzverarbeitung** zunehmende Bedeutung. Bei vielen Betroffenen ist das Ausmaß erlebter Schmerzen und die subjektive Beeinträchtigung bzw. Behinderung durch die Schmerzen nicht linear zum organmedizinischen Befund (siehe Abbildung 3). Die Behandlung chronischer Schmerzen mit dem vorrangigen Ziel der Schmerzlinderung erfordert – im Sinne eines multimodalen Therapiekonzeptes – in der Regel auch psychopharmakologische und psychotherapeutische Interventionsmaßnahmen.

Aus neurobiologischer Sicht sind jene Prozesse von Interesse, die bei der Chronifizierung des Schmerzgeschehens eine Rolle spielen. Die wesentlichen präsynaptischen Neurotransmitter in den langen aufsteigenden Bahnen sind Glutamat und Substanz P, die postsynaptisch verschiedene Mechanismen auslösen. Die Schmerzchronifizierung erfolgt durch neuronale **Sensibilisierung** in diesen Transmittersystemen (das sogenannte „Schmerzgedächtnis"). So führt beispielsweise die Aktivierung von postsynaptischen NMDA-Rezeptoren zur Langzeitpotenzierung der Nervenzelle. In der Folge kommt es im Zellkern zu vermehrter **Genexpression und Proteinsynthese**, die funktionelle und strukturelle Veränderungen der Zelle nach sich zieht: die Nervenzelle wird gleichsam zur „Schmerzzelle". Auch werden neue Rezeptoren an der Zellwand ausgebildet, die zusätzlich die Reagibilität erhöhen.

Abbildung 3
Akuter Schmerz vs. chronischer Schmerz

Akuter Schmerz		Chronischer Schmerz
nur kurz anhaltend	Dauer	lang anhaltend (mehr als 3 Monate) bzw. wiederkehrend
bekannt (z.B. Verletzung, Krankheit)	Ursache/Auslöser	nicht bekannt, komplex, therapieresistent (z.B. Kopf-, Rückenschmerz, Ganzkörperschmerz)
Warnfunktion	Funktion	meist keine Warnfunktion
Akutbehandlung der Schädigung (z.B. Medikamente)	Behandlung	Behandlung der Krankheit „Schmerz" nach dem bio-psycho-sozialen Ansatz
Beseitigung der Ursachen, Schmerzfreiheit	Behandlungsziele	Schmerzlinderung, verbesserter Umgang mit Schmerzen, Verbesserung der Lebensqualität

Quelle: nach Basler HD & Kröner-Herwig B, 2005

Ao.Univ.-Prof. Dr. Dr. habil. Stefan Quasthoff
Medizinische Universität Graz

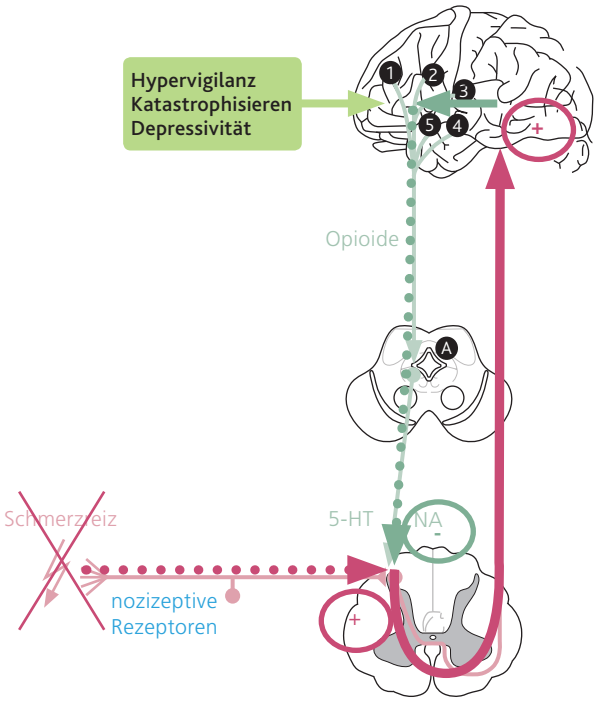
Prim. Dr. Christa Radoš
Landeskrankenhaus Villach

Prim. Dr. Angelika Rießland-Seifert
SMZ Baumgartner Höhe Otto-Wagner-Spital, Wien

Prim. Dr. Elmar Windhager
Klinikum Wels-Grieskirchen

Auch die Konditionierung von Schmerz und Angst wird über NMDA-Rezeptoren neuronal gesteuert, wie sich in Konditionierungsexperimenten zeigen lässt (z.B. die Koppelung einer Schmerzreaktion beim Anblick einer Spritze). Bei lang anhaltenden Schmerzen kommt es darüber hinaus zu **neuroplastischen Veränderungen im ZNS**: Chronischer Schmerz wird in anderen Hirnarealen verarbeitet als akuter Schmerz, wobei in der Verarbeitung chronischer Schmerzen ganz ähnliche Hirnregionen involviert sind wie bei einigen psychiatrischen Störungsbildern, z.B. bei Depressionen oder posttraumatischen Belastungsstörungen.
Im Hinblick auf eine therapeutische, neurobiologische Behandlung ist zu beachten, dass in den absteigenden, antinozizeptiven (schmerzhemmenden) Bahnen Serotonin und Noradrenalin die wichtigsten Botenstoffe sind. Emotionale Veränderungen (z.B. Angst, Depressivität) führen zu Aktivitätsminderungen in den deszendierenden schmerzhemmenden Bahnen, gefolgt von einer geschwächten Filterfunktion am Hinterhorn des Rückenmarks („Gate-Control").

Abbildung 4
Schmerzchronifizierung: Psychobiologisches Modell



1=präfrontaler Cortex, 2=ACC, 3=Insula, 4=Amygdala, 5=Hypothalamus
A=PAG (periaquäduktale Grau)

Quelle: Bach M, 2015

Aus neurobiologischer Sicht lässt sich die Schmerzchronifizierung nun als ein zunehmendes Ungleichgewicht zwischen einerseits neuronaler Sensibilisierung und Aktivitätssteigerung in den aufsteigenden nozizeptiven Systemen und gleichzeitig einer Aktivitätsminderung in den deszendierenden antinozizeptiven Systemen erklären (siehe Abbildung 4). Die zunehmende „Zentralisierung" der Schmerzchronifizierung lässt außerdem periphere nozizeptive Schmerzreize in weiterer Folge in den Hintergrund rücken.

3.2 Ätiologiemodelle

Nach heutigem Verständnis greifen bei der Entstehung und Chronifizierung von Schmerzen biologische und psychosoziale Faktoren ineinander und beeinflussen sich wechselseitig. Das Konzept eines ausschließlich „somatischen" oder ausschließlich „psychischen" Schmerzsyndroms ist daher heute heuristisch nicht mehr sinnvoll. So wird auch z.B. bei somatoformen Schmerzen von einer Interaktion biologischer und psychischer Faktoren ausgegangen. Beispielhaft dafür wird hier ein translationales Modell zur Entstehung somatoformer Schmerzen dargestellt (Abbildung 5).

Wie bereits in Kapitel 2 gezeigt, zeigen neueste Forschungen, dass beim Erleben von zwischenmenschlichem Distress die gleichen neuronalen Netzwerke involviert sind wie bei somatisch verursachten Schmerzen. Im Rahmen von Entwicklungsstörungen und bei gegebener genetischer Vulnerabilität kann es gemäß dem in Abbildung 5 gezeigten Ätiologiemodell der somatoformen Schmerzstörung zu einer anhaltenden und somit pathologischen somatischen Reaktion auf Stress kommen: emotionaler bzw. interpersoneller Stress wird als quälender somatischer Schmerz empfunden. Ungünstige frühkindliche Erfahrungen interagieren hierbei mit genetischen Prädispositionen und können zu einer neurobiologischen Dysbalance in den neuronalen Netzwerken beitragen, die für die Affektregulation oder zwischenmenschliche Interaktion von Bedeutung sind. Begünstigt wird dieser Prozess etwa durch traumatische Erfahrungen in jungen Lebensjahren, Überfürsorge oder familiäre emotionale Instabilität. Für die Aufrechterhaltung der somatoformen Schmerzstörung kommt Rückkoppelungsprozessen eine hohe Bedeutung zu: Die Fokussierung der Aufmerksamkeit auf körperliche Vorgänge führt zu einer verstärkten Wahrnehmung körperlicher Empfindungen und erhöht das Risiko für eine Fehlbewertung dieser Empfindungen.

4. Diagnostik

4.1 Nicht apparative Diagnostik

Chronische Schmerzen und psychiatrische Symptome stehen in enger Wechselwirkung, sodass bei Patienten mit Schmerz aus

Lecture Board

Prim. Univ.-Prof. DDr. **Peter Fischer**
SMZ Ost-Donauspital, Wien

Ao. Univ.-Prof. Dr. **Richard Frey**
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien

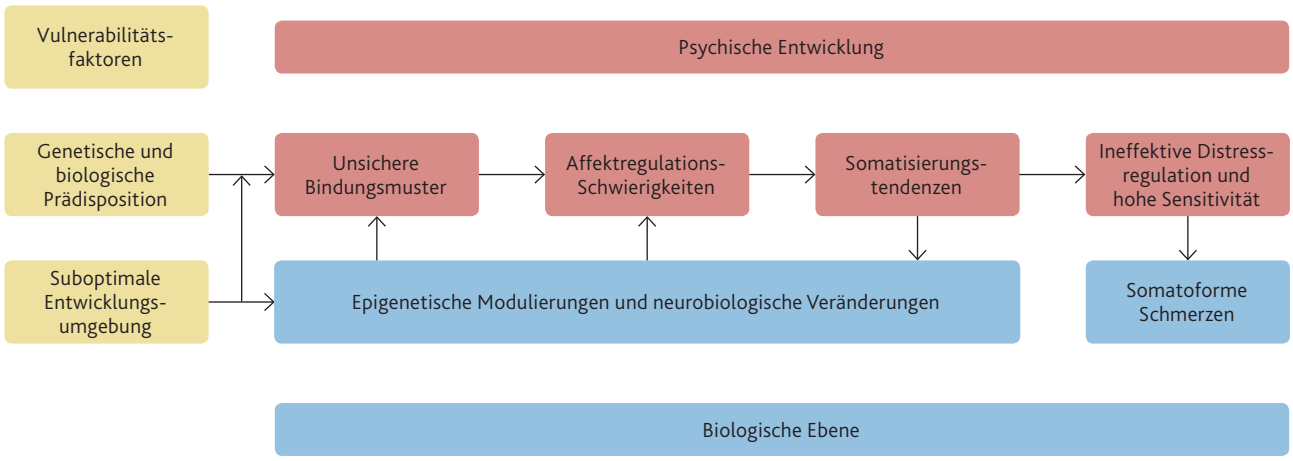
Prim. Univ.-Prof. Dr. **Heinz Grunze**
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Salzburg

O.Univ.-Prof. DDr. **Hans Georg Kress**
Abteilung Spezielle Anästhesie und Schmerztherapie, MedUni Wien

Prim. Univ.-Prof. Dr. **Christian Lampl**
Krankenhaus Barmherzige Schwestern Linz

Prim. Dr. **Ingrid Leuteritz**
Landesklinikum Mauer

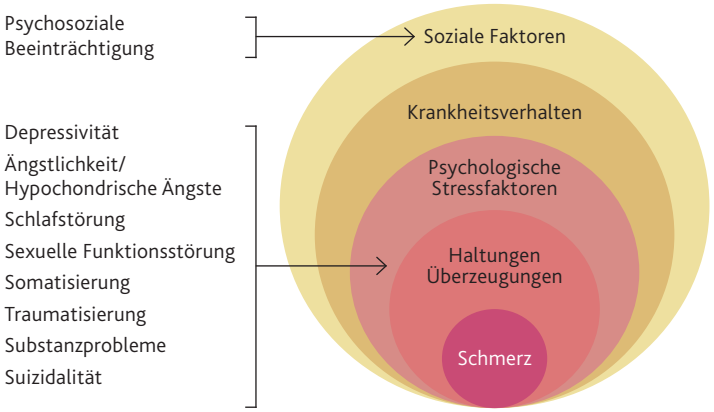
Abbildung 5
Translationales Modell zur Entstehung somatoformer Schmerzen



Quelle: Turk B & Löffler-Stastka H, 2013 nach Landa et al., 2012

psychiatrischer Sicht anamnestisch bzw. diagnostisch eine Reihe von Faktoren zu berücksichtigen ist. Dazu gehören etwa persönliche Haltung und Überzeugungen im Hinblick auf die Entstehung und Bewältigung der Schmerzen sowie individuelle Stressbewältigungsstrategien. In der Zusammenschau sind die in Abbildung 6 angeführten Komorbiditäten bzw. Symptome häufig im Kontext chronischer Schmerzen zu diagnostizieren. Eine genaue Abklärung in diesen Bereichen ist sowohl im Hinblick auf die therapeutische Einstellung als auch in der interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen Schmerzmedizinern und Fachärzten für Psychiatrie/Psychotherapeutische Medizin/Neurologie von essenzieller Bedeutung.

Abbildung 6
Psychiatrische Komorbiditäten chronischer Schmerzen und wichtige Diagnosebereiche



Quelle: Aigner M, 2015

Kommen bei Schmerzpatienten in psychosozialer Hinsicht etwa belastende Lebensereignisse oder Ängstlichkeit hinzu, so erhöht sich das Risiko für Arbeitsunfähigkeit beträchtlich. Zu bedenken ist auch, dass ein **externer Attributionsstil** sowie **Depression und Angst** häufig mit chronischen Schmerzen einhergehen bzw. sehr oft mit Chronifizierung assoziiert sind. Im Sinne des „Angstvermeidungsmodelles" können hypochondrische Ängste nach einer Schmerzerfahrung zu einem negativen Kreislauf aus Katastrophisieren, Vermeidung bzw. Inaktivität und neuerlichen Schmerzempfindungen führen. Im Sinne eines Coping-Mechanismus (siehe Abschnitt 8. Nicht medikamentöse Therapie) gilt es, dem von Beginn an durch adäquate psychologisch vermittelte Strategien entgegenzuwirken.

Sexuelle Funktionsstörungen und **Schlafstörungen** sind ebenfalls zentrale Symptome, die auch über neurohumorale Steuermechanismen vermittelt im Zusammenhang mit chronischen Schmerzen auftreten können. So leiden je nach Schmerzart bis zu 80% der Patienten und mehr an begleitenden Schlafstörungen. Schlaf- und/oder sexuelle Funktionsstörungen können jedoch auch Begleitwirkungen einer psychopharmakologischen oder anderen schmerzspezifischen Therapie sein. Die Medikamenten-induzierte sexuelle Dysfunktion kann neurobiologisch auf

Vorsitz

Prim. Dr. Manfred Stelzig
Universitätsklinikum Salzburg

Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Dietmar Winkler
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien

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

Prof. Priv.-Doz. Dr. Michael Bach
Ambulante psychosoziale Rehabilitation pro mente reha, Salzburg

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

den 5HT2-Agonismus, die Prolaktinveränderung, ebenso auf anticholinerge Wirkungen oder eine Hemmung des Prostaglandinstoffwechsels zurückzuführen sein. Auch die in der Schmerztherapie eingesetzten Opioide können Schlafstörungen und/oder sexuelle Funktionsstörungen im Nebenwirkungsprofil haben.

Ein möglicher **Medikamentenabusus** oder **Substanzmissbrauch** ist im Zusammenhang mit Schmerzen ebenfalls diagnostisch zu berücksichtigen: immerhin sind 40% aller Kopfschmerzen auf die missbräuchliche Verwendung von Schmerzmitteln zurückzuführen. Chronische Schmerzpatienten haben im Vergleich zur Normalbevölkerung ein erhöhtes Risiko für substanzinduzierte Störungen.
Schmerz kann auch Ausdruck einer **Somatisierung** sein, wobei Somatisierung nach Lipowski (1988) als „Tendenz, psychosozialen Stress in Form von körperlichen Symptomen wahrzunehmen, zu kommunizieren und hierfür medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen", verstanden werden kann.
Die Formen der Somatisierung reichen von chronischem Kopfschmerz über das Reizdarmsyndrom bis hin zur abakteriellen Prostatitis.

Suizidalität ist bei Patienten mit chronischen Schmerzen diagnostisch abzuklären: so sind bei Patienten mit chronischen Schmerzen Suizidgedanken bzw. -absichten, aber auch Suizidversuche, relativ häufiger als bei Patienten ohne Schmerzerkrankung. Je nach Schmerzform kann das Risiko um das bis zu Sechsfache erhöht sein (Ilgen MA et al., 2008).

Somatoforme Schmerzstörung (ICD-10) – Somatic Symptom Disorder (DSM-5)

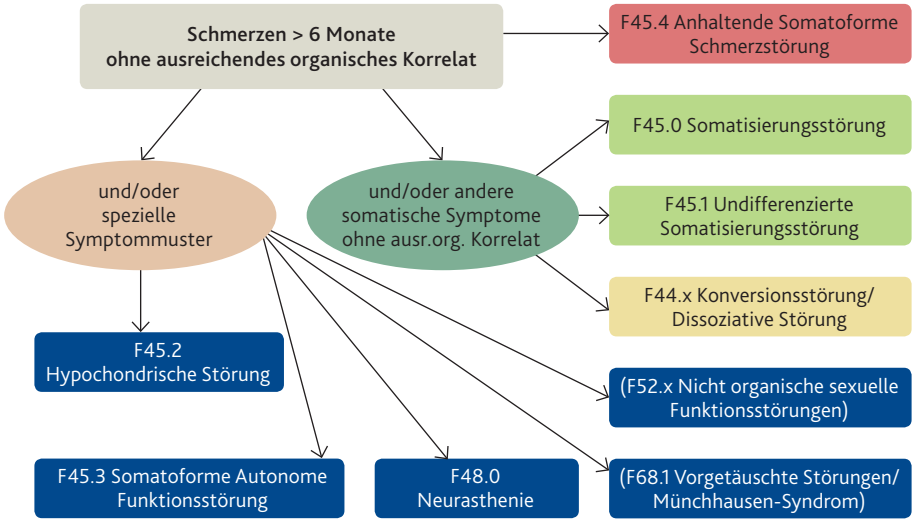
Bestehen bei Patienten länger als sechs Monate Schmerzen ohne ein entsprechendes organisches Korrelat, so kann laut ICD-10 bei entsprechender Symptomatik die Diagnose einer Somatoformen Schmerzstörung (F 45.4) gestellt werden, wobei die in den Abbildungen 7a und 7b angeführten assoziierten psychischen Erkrankungen bzw. Differenzialdiagnosen zu berücksichtigen sind. Mit dem SOMS (Screening für Somatoforme Störungen; siehe Abschnitt 4.3) liegt dafür ein entsprechendes psychometrisches Diagnoseinstrument vor.

Näher an das biopsychosoziale Modell, das Schmerz als komplexes psychisches und somatisches Geschehen betrachtet, rückt die im DSM-5 vorgesehene Diagnose „Somatic Symptom Disorder" (somatische Belastungsstörung), wo die Wechselwirkung zwischen somatischen und psychischen Symptomen bzw. ihre jeweilige Dominanz im Krankheitsverlauf deutlicher abgebildet wird. Eine Gegenüberstellung der Diagnosen der sogenannten „Somatoformen Störungen" von ICD-10 und DSM-5 ist in Tabelle 1 zusammengefasst.

4.2 Apparative Diagnostik

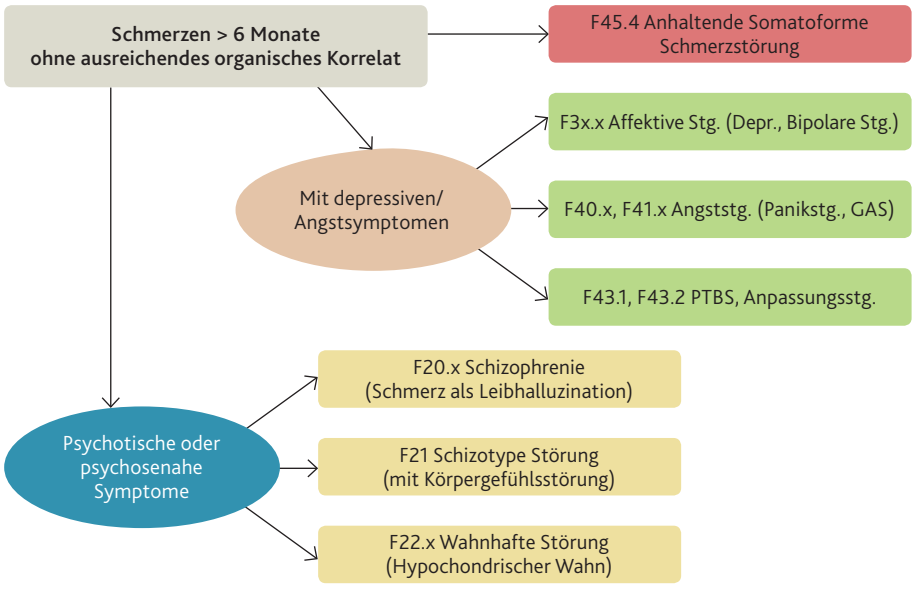
Während es bei akuten Schmerzen aus diagnostischer Sicht als sinnvoll anzusehen ist, eine **gezielte bildgebende Diagnostik** (MRT, CT, PET) zur Abklärung der Ursachen einzusetzen, erfordert der chronische Schmerz eine differenzierte Vorgangsweise. Im Hinblick auf die Entscheidung, wann welche diagnostischen Verfahren einzusetzen sind, existiert ein komplexes Spannungsfeld zwischen Erkenntnisgewinn und eingeschränkter Aussagespezifität der bildbezogenen Befunde sowie zwischen Patientenerwartung und Wirtschaftlichkeit. Auch eine iatrogene Chronifizierung durch eine zu häufige und zu umfangreiche apparative Diagnostik ist mög-

Abbildung 7a
Somatoforme Störungen – assoziierte psychische Störungen



Quelle: Bach M, 2015

Abbildung 7b
Somatoforme Schmerzstörung – DD andere psychische Störungen



Quelle: Bach M, 2015

Tabelle 1
ICD-10 Somatoforme (und assoziierte) Störungen versus DSM-5 Somatische Belastungsstörung und verwandte Störungen

ICD-10 (WHO 1992)		DSM-5 (APA 2015)	
F45.0, F45.1	(Undifferenzierte) Somatisierungsstörung	F45.1	Somatische Belastungsstörung mit überwiegendem Schmerz
F45.40(41)	Anhaltende somatoforme Schmerzstörung		
F45.21	Hypochondrische Störung (exkl.: Körperdysmorphe Störung)	F45.21	Krankheitsangststörung
F44.4,5,6,7	Dissoziative Störung/Konversionsstörung)	F44.4,5,6,7	Konversionsstörung
F54	Psychologische Faktoren und Verhaltensfaktoren bei andernorts klassifizierten Krankheiten	F54	Psychologische Faktoren, die eine körperliche Krankheit beeinflussen
F45.8	Andere spezifische somatoforme Störungen	F45.8	Andere näher bezeichnete somatische Belastungsstörung und verwandte Störungen
F45.9	Unspezifische somatoforme Störungen	F45.9	Nicht näher bezeichnete somatische Belastungsstörung und verwandte Störungen
F48.0	Neurasthenie		
F68.10	Vorgetäuschte Störungen (Münchhausen-Syndrom)	F68.10	Vorgetäuschte Störung

Quellen: WHO. ICD-10, Kapitel V (F): Klinisch-diagnostische Leitlinien. Deutsche Übersetzung: Dilling H, Dilling K, Dittmann V, Freyberger HJ, Schulte-Markwort E. 2. korr. Auflage, Bern, Göttingen, Toronto, Seattle, Huber, 1993; American Psychiatric Association, Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-5., Peter Falkai und Hans-Ulrich Wittchen, Hogrefe, 2015

lich. Im Hinblick auf die Diagnostik von chronischen Kopf- oder Rückenschmerzen bzw. neuropathischen Schmerzen ist eine Vorgehensweise nach den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF, www.awmf.org) zu empfehlen (siehe Tabelle 2 auf der nächsten Seite).

Ähnliches gilt für **standardisierte neurophysiologische Untersuchungen** wie z.B. Nervenleitgeschwindigkeits-Messungen (NLG), die laut den Richtlinien der European Federation of Neurological Societies (EFNS) nur sinnvoll sind, um umschriebene Schäden der peripheren Bahnen zu zeigen. Eine Überprüfung der Funktion der nozizeptiven Bahnen ist damit nicht möglich. Auch die Methode der evozierten Potenziale, mit denen sich umschriebene Schäden an peripheren und zentralen Bahnen zeigen lassen (z.B. neuropathischer Schmerz), kann Schäden an nozizeptiven Bahnen nicht abbilden. Wohl möglich ist dies dagegen mit der Technik der Laser-evozierte Potenziale (LEP); sie sind allerdings nur an wenigen Zentren verfügbar (derzeit nicht in Österreich), zudem zeitaufwändig und teuer. Auch ist ihre Aussagekraft bis dato nicht einheitlich definiert.
Selbst bei etablierten neurophysiologischen Verfahren wie dem EEG ist auch bei häufigen Schmerzerkrankungen wie Migräne keine einheitliche Korrelation zwischen Befund und Schmerzsymptomatik zu erwarten.
Die aktuellen Empfehlungen zur Anwendung der jeweiligen apparativen diagnostischen Verfahren sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Der Einsatz der apparativen Diagnostik bei chronischen Schmerzen sollte demnach gut geplant werden und die Bedeutung der Ergebnisse ist in einem interdisziplinären Konsil zu erörtern. Bei der Befundinterpretation für und mit dem betroffenen Patienten sollte gegebenenfalls eine offene Betrachtung möglich sein, ob und welche diagnostischen Konsequenzen durch die apparative Diagnostik zu erwarten sind.

4.3 Psychometrische Diagnostik

Für die Diagnostik der im Rahmen von Schmerzerkrankungen auftretenden psychischen Symptome, die Diagnostik somatoformer Schmerzstörungen und die Erfassung der psychosozialen Belastung im Rahmen einer Schmerzerkrankung stehen die im Folgenden kurz vorgestellten psychometrischen Instrumente zur Verfügung:

Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version (HADS-D, Herrmann-Lingen C, Buss U, Snaith RP, 1995)
Die **HADS-D** ist zur Abklärung ängstlicher und/oder depressiver Symptome im Zusammenhang mit chronischen Schmerzen zu empfehlen. Sie wurde gezielt zum Einsatz bei körperlich Kranken konstruiert und umfasst je eine Angst- und Depressivitäts-Subskala.

Depression, Anxiety and Stress Scale (DASS, dt. Vers. Nilges P, Korb J, Essau H, 2012; http://www2.psy.unsw.edu.au/dass/)
Die DASS stellt eine Weiterentwicklung der HADS-D dar. Sie beinhaltet eine Skala mit jeweils sieben Items zu Depression, Angst und individueller Stressbelastung und liegt ebenfalls in einer deutschsprachigen Version vor.

Screening für Somatoforme Störungen (SOMS, Rief W, Hiller W, 2008)
Das SOMS dient der Erfassung von körperlichen Beschwerden, die nicht auf eine organische Erkrankung zurückzuführen sind. Der Hauptteil des Verfahrens besteht aus einer Liste von Symptomen die für eine Somatisierungsstörung von Relevanz sein können. Die Beurteilung der Symptomkriterien erfolgt nach **ICD-10 und DSM-IV**, wobei zwei Versionen des SOMS vorliegen: **SOMS-2** dient der Beurteilung der letzten **zwei Jahre** (diagnostischer Fragebogen), **SOMS-7T** der Beurteilung der letzten sieben Tage (Schweregrad, Verlaufsmessung).

Erfassung der Schmerzintensität bzw. der subjektiven Belastung
Im Hinblick auf die Erfassung des Symptoms Schmerz selbst stehen einfach anzuwendende diagnostische Instrumente zur Verfügung: zur Bestimmung der **Schmerzintensität** vor allem im Erkrankungsverlauf können Instrumente wie die **Visuelle Analogskala (VAS)** oder die **Numeric Rating Scale (NRS)** herangezogen werden (siehe Anhang 1).
Ein gutes Maß zur Bestimmung der individuellen Belastung durch die Schmerzsymptomatik bietet der **Pain Disability Index (PDI)**, der als Quotient von Beeinträchtigung („Disability")/Intensität des Schmerzes errechnet wird. Dieser Index entspricht zudem dem in

Kapitel 1 dargestellten bio-psycho-sozialen Schmerzmodell, da eine allfällige soziale Beeinträchtigung durch das Schmerzgeschehen miterfasst wird (siehe Anhang 1).
Ebenfalls miterfasst wird die individuelle Beeinträchtigung durch das Schmerzgeschehen im Chronic **Pain Grade Questionnaire (CPGQ** nach von Korff M et al., 1992), ein aus sieben Items bestehender Fragebogen. Der gesamte Fragebogen befindet sich im Anhang dieses Dokuments (siehe Anhang 2).

5. Schmerz bei psychiatrischen Erkrankungen

Am besten untersucht und bekannt ist der Zusammenhang zwischen Schmerzen bzw. körperlichen Missempfindungen und affektiven Störungen. So liegt zum gemeinsamen Auftreten von chronischen Schmerzen und depressiven Symptomen eine Reihe von Untersuchungen vor. Beispielhaft dafür ergibt eine 2003 durchgeführte repräsentative Umfrage in mehreren europäischen Ländern, dass in der untersuchten Stichprobe rund 16% der Personen mehr als sechs Monate lang Schmerzen in einer Körperregion empfinden und damit die Kriterien des chronischen Schmerzes erfüllen. Fast ebenso viele Menschen (16,5%) berichten über zumindest ein depressives Symptom, mehr als ein Viertel davon leidet wiederum an chronischen Schmerzen. Vier Prozent der Befragten erfüllten die Kriterien einer „Major Depression", rund 43% davon haben zumindest in einer Körperregion chronische Schmerzen (Ohayon MM, Schatzberg AF, 2003; siehe Abbildung 8).

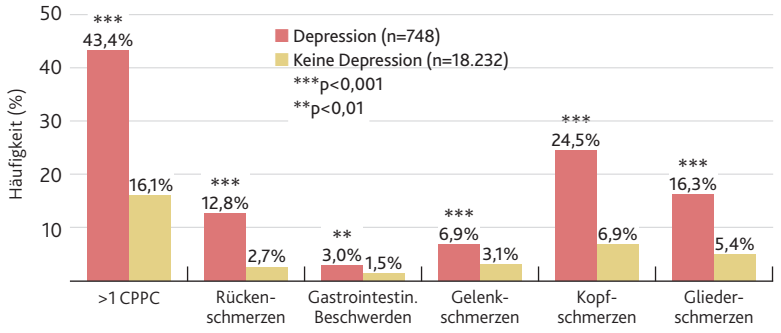
Eine von den gleichen Autoren 2010 durchgeführte Untersuchung verweist darauf, dass rund zwei Drittel der Patienten mit der Diagnose einer „Major Depression" über chronische Schmerzen berichten. Bei mehr als der Hälfte davon trat der Schmerz bereits vor der Diagnose der Depression auf. Nur bei einem kleinen Teil (ca.

Tabelle 2
Methoden der apparativen Diagnostik: Indikationen, Besonderheiten und Evidenz

Methode	Indikation	akuter Schmerz	chronischer Schmerz
CT Schädel	Kopfschmerz	Ausschluss Blutung, SVT, Knochenläsion, Sinusitis	nicht sinnvoll
MRT Schädel	Kopfschmerz, Trigeminusneuralgie	Ischämie, Tumor, Parenchymläsion	Migräne (einmalige Bildgebung)
CT Rücken	Knochen, Bandscheibe	Trauma, Metastase, Bandscheibe	Nicht sinnvoll
MRT Rücken	Bandscheibe, Discitis, Tumor, Myelom	Bandscheibe, Discitis, Tumor, Myelom	Verlaufskontrolle nur in bestimmten Fällen, fördert die Chronifizierung
Nervenleitgeschwindigkeitsmessung (NLG)	Umschriebene Nervenläsionen und Kompression, Polyneuropathie	Engpasssyndrome	Verlaufskontrolle
Elektromyographie (EMG)	Myotonien, Kompartmentsyndrom	Nur Kompartment-syndrom, sonst nicht sinnvoll	Nicht sinnvoll
Mikroneurographie	Umschriebener Nervenschaden, C-Faser, CRPS	Nicht sinnvoll	CRPS in Rahmen von Studien
evozierte Potenziale (SSEP)	Schäden der peripheren und zentralen Bahnen, zentraler Schmerz		
Laser-evozierte Potenziale			
Quantitative sensorische Testung	Polyneuropathien, „Small fibre"-Neuropathien, Neuropathischer Schmerz	Keine Indikation während akuten Schmerzen	CRPS I + II, Polyneuropathien, „Small fibre"-Neuropathien
Elektroenzephalografie (EEG)	Keine in der Schmerzabklärung, DD-Anfälle	DD-Anfälle	DD-Anfälle
Liquorpunktion	SAB/Blutung, Meningitis, Tumor	SAB/Blutung, Meningitis	Nur sehr selten indiziert
Diagnostische Nerven- und Wurzelblockaden	Wurzelkompressionssyndrome, Nervenkompressionssyndrome	Wurzelkompressionssyndrome, Nervenkompressionssyndrome	Führt zur Chronifizierung bei häufiger Anwendung

SVT=Sinusvenenthrombose, CRPS=Complex regional pain syndrome (komplexes regionales Schmerzsyndrom), SSEP=Somatosensibel evozierte Potentiale, EEG=Elektroenzephalografie, SAB=Subarachnoidalblutung

Abbildung 8
Chronische Schmerzen bei depressiven Störungen



CPPC: Chronic Painful Physical Condition

Quelle: Ohayon MM, Schatzberg AF. Arch Gen Psychiatry. 2003;60(1):39–47

13%) der Patienten beginnen Schmerzen und Depressionen im gleichen Zeitraum (plus/minus sechs Monate), bei rund 40% treten Schmerzen nach der Diagnose der depressiven Störung auf.

Zu beachten ist in diesem Zusammenhang, dass bei Patienten mit chronischen Schmerzen und Depressionen das Risiko für eine Beeinträchtigung im täglichen Leben um das Zweifache erhöht ist (siehe auch Abschnitt 4.1, Diagnostik und Anamnese). Es gibt auch Hinweise darauf, dass bei Patienten mit metabolischem Syndrom, Schmerzen und Depressionen besondere pathophysiologische Mechanismen (Entzündungsvorgänge) zusammenspielen, die das gemeinsame Auftreten dieser Symptome erklären könnten.

Besonderheiten	Empfehlungen/Evidenzgrad/Quelle
Strahlung, ergänzend CT-Angiographie	Bilddiagnostik sollte sparsam veranlasst werden, um iatrogene Chronifizierung nicht zu fördern. Die Konflikte zwischen Erkenntnisgewinn und Risiko iatrogener Chronifizierung, eingeschränkter Aussagespezifität bildbezogener Befunde, Patientenerwartung und Wirtschaftlichkeit sollten kritisch erwogen werden. (A) *(AWMF-Leitlinie Kopfschmerz Registernummer: 030/110, 2012, Rückenschmerz, Registernummer 064–012, 2013)*
Strahlung, wenig Aussagekraft HWS	
Kostenintensiv	
Strom, nicht möglich bei allen elektrischen Implantaten	Standard neurophysiologische Untersuchungen wie z.B. Nervenleitgeschwindigkeitsmessungen sind nur sinnvoll, um umschriebene Schäden der peripheren Bahnen zu zeigen; sie testen jedoch nicht die Funktion der nozizeptiven Bahnen. (A) *EFNS guidelines on neuropathic pain assessment* *2004 EFNS European Journal of Neurology 11, 153–162*
Invasiv	*EFNS guidelines on neuropathic pain assessment* *2004 EFNS European Journal of Neurology 11, 153–162*
Nur in wenigen Zentren möglich	Ist nur im wissenschaftlichen Kontext sinnvoll, für die klinische Routine unbrauchbar. (A) *EFNS guidelines on neuropathic pain assessment* *2004 EFNS European Journal of Neurology 11, 153–162*
	Sind nur sinnvoll, um umschriebene Schäden der peripheren und zentralen Bahnen zu zeigen; sie testen jedoch nicht die Funktion der nozizeptiven Bahnen. (A) *EFNS guidelines on neuropathic pain assessment* *2004 EFNS European Journal of Neurology 11, 153–162*
Sind aber nur in sehr wenigen Zentren verfügbar. Hoher Zeitaufwand und Anschaffung teuer.	Sind die verlässlichsten Tests für das nozizeptive System C und AδFasern. (B) *EFNS guidelines on neuropathic pain assessment* *2004 EFNS European Journal of Neurology 11, 153–162*
In wenigen Zentren verfügbar. Hoher Zeitaufwand und Anschaffung teuer.	In der Diagnose (B); Verlaufsbeobachtung unter Therapie (A) *EFNS guidelines on neuropathic pain assessment* *2004 EFNS European Journal of Neurology 11, 153–162*
	(AWMF-Leitlinie Kopfschmerz, Registernummer: 030/110, 2012)
Invasive Untersuchung	*(AWMF-Leitlinie Kopfschmerz, Registernummer: 030/110, 2012)*
Infektionsgefahr und iatrogene Nervenläsionen	*(AWMF-Leitlinie Rückenschmerz, Registernummer 064–012, 2013)*

Im Hinblick auf das therapeutische Ansprechen ergeben Metaanalysen, dass der Schweregrad der Schmerzen vor Therapiebeginn prognostische Hinweise auf das Ansprechen auf die antidepressive Behandlung liefert bzw. das Ansprechen auf die Schmerztherapie auch das Ansprechen auf die antidepressive Behandlung unterstützt. **Schmerzen und Depressionen sollten daher gemeinsam behandelt werden!** (siehe Abschnitt 7. Medikamentöse Therapie). **Schmerzen und Schlafstörungen sind bei depressiven Patienten das Hauptmotiv, ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen!**

Vereinzelte Untersuchungen liegen zudem zu anderen psychiatrischen Erkrankungen vor: So zeigt eine Studie bei der **Borderline-Persönlichkeitsstörung** Zusammenhänge mit verschiedenen Schmerzformen wie Arthritis oder schweren Kopfschmerzen (Ohayon MM, Schatzberg AF, 2010). Dabei zeigt sich, dass emotionale Dysregulation und Impulsivität mit einer erhöhten Schmerzschwelle einhergehen (Ludascher P et al., 2007). Neuroimaging Studien belegen die zentrale Bedeutung des endogenen Opioidsystems für die Regulation von Emotionen, Stressverarbeitung und Schmerzwahrnehmung (Prossin AR et al., 2001 und Zubieta JK et al., 2001).

Bei **schizophrenen Erkrankungen** sind in der Literatur vielfach Störungen des Körpererlebens und damit auch Beeinträchtigungen der Schmerzwahrnehmung mit Hyp- bzw. Analgesie beschrieben. Eine allgemein akzeptierte Erklärung existiert dafür bis jetzt nicht, wohl aber werden verschiedene Hypothesen, basierend auf Untersuchungsergebnissen, diskutiert (Röhricht F, Priebe S, 1997). Eine klinische Relevanz ergibt sich für betroffene Patienten durch massive subjektive Fehleinschätzungen bei akuten somatischen Erkrankungen, wie z.B. schweren Verbrennungen, gastrointestinalen Erkrankungen, Herzinfarkten, Krebserkrankungen, Gelenksleiden, chirurgischen Eingriffen etc. Bei insbesondere männlichen schizophrenen Patienten werden fallweise drastische vorsätzliche Selbstverletzungen oder Selbstverstümmelungen unterschiedlicher Organe beschrieben (hauptsächlich Haut, Auge und Genitale), die ohne eine verminderte Schmerzwahrnehmung nicht vorstellbar sind.

Nonverbale Anzeichen von Schmerz (Psychomotorik, Mimik, Hautverfärbung etc.) sind daher bei schizophrenen Patienten unbedingt zu beachten!

Bei **Demenzerkrankungen** dürfte die Häufigkeit von Schmerzen ähnlich jener in der Allgemeinbevölkerung sein, es gibt allerdings erwiesenermaßen Zusammenhänge zwischen Schmerz, Aggression und Ängstlichkeit bei Demenzkranken. Interessanterweise werden Analgetika bei dementen Patienten seltener verordnet als in der Durchschnittsbevölkerung, was als Hinweis auf eine mögliche Unterversorgung in der Schmerztherapie gewertet werden kann.

Je nach zugrunde liegender Diagnose bzw. Krankheitsphase kann bei psychiatrischen Patienten die Schmerzempfindlichkeit stark variieren. Patienten mit **bipolaren Erkrankungen** können in depressiven Episoden deutlich unter Schmerzen leiden, während sie in manischen Phasen vergleichsweise schmerzunempfindlich reagieren. Dies bedeutet nicht, dass sie in der manischen Phase keine objektivierbaren Schmerzen empfinden, es ändert sich jedoch die psychische Bewertungskomponente.

Bei anderen psychiatrischen Erkrankungen wie z.B. **Borderline-Persönlichkeitsstörungen** kann die sensorische Wahrnehmung so stark reduziert sein, dass es zu autoaggressivem Verhalten und Selbstverletzungen kommt, um „etwas empfinden zu können", wie es die Patienten selbst häufig ausdrücken.

Modellhafte Erklärungen für Schmerzen bei psychiatrischen Erkrankungen

Diskutiert wird die Art bzw. die Rolle des Schmerzempfindens bei psychiatrischen Erkrankungen im Rahmen verschiedener Theorien. Beispielhaft zu erwähnen ist dabei etwa der Zugang von Egle (Egle UT et al., 2003), der Schmerz etwa als Abwehr der **Bedrohung von Ich-Identität und Selbstwert** ansieht. Im Modell der **Konversion** wiederum wird Schmerz als symbolhafter Ausdruck eines inneren Konflikts betrachtet. Im Sinne einer **Resomatisierung bzw.**

Tabelle 3
Stress- und Schmerzbefunde bei unterschiedlichen Störungsbildern

	Borderline-Persönlichkeitsstörung	Fibromyalgie	Posttraumatische Belastungsstörung
Bezug zu Stress/ Belastung	Häufung körperlicher und/oder sexueller Missbrauchserlebnisse in der Kindheit	Hohe Komorbidität mit Posttraumatischer Belastungsstörung, häufig physischer und/oder psychosozialer Stress vor dem Erkrankungsbeginn, hyporeaktives Stresssystem	Definition der Störung schließt ein oder mehrere traumatische Ereignisse ein
Schmerzwahrnehmung	Desensibilisierung (erhöhte Schmerzschwellen); häufig dissoziative Phänomene	Sensibilisierung (erniedrigte Schmerzschwellen), häufig verstärkte Aufmerksamkeitslenkung auf den Schmerz	Eventuell Sensibilisierung (erniedrigte Schmerzschwellen) in Versuchsanordnung ohne zusätzliche Stressoren
Schmerzwahrnehmung unter Stress	Nochmals signifikante Verminderung der Schmerzwahrnehmung gegenüber subjektiver Ruhebedingung	Bisher keine experimentellen Befunde zur Schmerzwahrnehmung unter Stress bei FM; hyporeaktives sympathisches Nervensystem wird als pathogenetisch bedeutsamer Faktor angesehen	Desensibilisierung der Schmerzwahrnehmung bei experimenteller Reizung nach Traumaexposition
Neuronale Korrelate der Schmerzverarbeitung	Deaktivierung im ACC, Hypermetabolismus im DLPFC bei gleicher subjektiver Reizstärke, eher Fehlfunktion der affektiv-motivationalen Komponente	Bei physikalisch vergleichbaren Reizstärken stärkere Aktivierung u.a. im somatosensorischen Kortex, im insulären Kortex, im ACC und im posterioren Zingulum	Bisher keine bildgebenden Studien zur Schmerzwahrnehmung

Quelle: Jochims et al., 2005

mangelhaften Desomatisierung wiederum kann Schmerz als Folge psychovegetativer Spannungszustände entstehen (siehe Abschnitt 4.1 Diagnose).

6. Schmerz in unterschiedlichen Behandlungssettings

6.1 Schmerz in der Allgemeinpraxis

Nach wie vor bildet die allgemeinmedizinische Praxis für Schmerzpatienten genauso wie für Menschen mit psychischen Symptomen eine der wichtigsten Erstanlaufstellen. So zeigt eine 2013 von der Österreichischen Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (ÖGAM) durchgeführte Befragung, dass 40% der Patienten unabhängig vom Beratungsanlass über eine psychische Komponente berichten, 70% davon sind wiederum Frauen.

Auch aus Sicht der Allgemeinmedizin steht heute das komplexe Zusammenspiel psychischer und physischer Komponenten in der Schmerzentstehung und -bewältigung im Mittelpunkt. **Chronischer Schmerz wird als eigenständiges Krankheitsbild angesehen, das eine multimodale Sichtweise bei Diagnostik und Therapie erfordert!**

Im diagnostischen und therapeutischen Prozess steht zunächst der Aufbau einer tragfähigen Arzt-Patienten-Beziehung im Mittelpunkt: hierbei gilt es, Schmerzsymptome ernst zu nehmen – auch wenn vordergründig kein organisches Korrelat zu diagnostizieren ist. In der Arzt-Patienten-Kommunikation bewährt es sich zudem, möglichst offene und eher symptombeschreibende Erklärungsmodelle anzubieten.

Leitfragen für die Kommunikation mit Schmerzpatienten in der Allgemeinpraxis

- Was ist die größte Sorge bezüglich der Symptome?
- Welche Faktoren beeinflussten Beginn, Verlängerung, Verstärkung?
- Welche Faktoren bringen Erleichterung?
- Wie beeinflussen die Symptome Lebensqualität und Leistungsfähigkeit (Ausbildung, Beruf, soziale Beziehungen)?

Psychiatrische Symptome sollten jedenfalls – wenn auch möglichst behutsam – angesprochen werden. Zudem gilt es, den Einfluss sozioökonomischer Bedingungen in der Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung zu berücksichtigen. Somatisierungstendenzen stehen besonders dann im Vordergrund, wenn sozial und/oder kulturell bedingt eine psychiatrische Diagnose als stark stigmatisierend angesehen wird. Auch der Einfluss psychosozialer Lebenskrisen muss im Zusammenhang mit Schmerzsymptomen berücksichtigt werden.

Bei fremdsprachigen Patienten gilt es zudem zu berücksichtigen, dass in manchen Sprachen bzw. Kulturkreisen keine entsprechenden Wörter für Begriffe wie „Traurigkeit" oder „Niedergeschlagenheit" existieren – für die entsprechenden Beschreibungen werden Begriffe verwendet, die bei der deutschen Übersetzung mitunter der Beschreibung organischer Symptome entsprechen.

Eine weitere häufige Herausforderung im Kontext der Allgemeinmedizin stellt die Beurteilung der Arbeits- und Berufsfähigkeit dar, speziell dann, wenn der Verdacht auf psychiatrische Erkrankungen wie Depressionen oder Anpassungsstörungen besteht. Hier sollte frühzeitig ein psychiatrisches Gutachten eingeholt werden, damit Betroffene bei Vorliegen einer psychiatrischen Erkrankung ihre sozialrechtlichen Ansprüche wahren können. Die enge Kooperation zwischen Allgemeinmedizin und Psychiatrie ist im Rahmen der multimodalen bzw. interdisziplinären Versorgung von Schmerzpatienten zu fördern!

6.2 Schmerz im psychiatrischen Konsiliar-Liaison-(CL)-Dienst

Überall dort, wo Fachärzte für Psychiatrie im Rahmen eines Konsiliar-Liaison-Dienstes im Kontext der somatischen Medizin tätig sind, werden sie auch mit der Herausforderungen der Schmerzbehandlung konfrontiert. Psychiater müssen in der Lage sein, chronische Schmerzpatienten zu erkennen, genauso wie eine Schmerzsymptomatik bei psychisch erkrankten Personen zu diagnostizieren und entsprechende Behandlungsverfahren zu initiieren. Ein weiteres bedeutendes Aufgabengebiet besteht im Optimieren der Schmerztherapie durch den Einsatz von Psychopharmaka. In die Behandlung von Schmerzpatienten mit Opioidabhängigkeit sollte ein Facharzt für Psychiatrie auf jeden Fall mit einbezogen werden. Das Einbringen psychiatrischen Fachwissens unterstützt und fördert zudem in der Zusammenarbeit mit anderen Fachdisziplinen und Gesundheitsberufen die Gesprächsführung mit Schmerzpatienten, speziell beim Vorliegen psychiatrischer Komorbiditäten.

Die psychiatrische Expertise ist für die weitere **Versorgungsplanung** unverzichtbar, so etwa bei der Konzeption abgestufter interdisziplinärer Angebote zur Schmerzdiagnostik und -therapie, wie z.B. von Schmerzambulanzen oder Tageszentren. Im stationären wie im ambulanten Setting erweisen sich multi- und interdisziplinäre Schmerzkonferenzen als ein zukunftsweisender Weg, um geeignete multimodale Therapiemodelle zu erarbeiten.

7. Medikamentöse Therapie

7.1 Der Einsatz von Antidepressiva, Antikonvulsiva und Opiaten

Wie in Kapitel 3 dargestellt, entsteht chronischer Schmerz vor allem durch Sensibilisierungsprozesse im Neurotransmittersystem und wird zusätzlich durch zentralnervöse Veränderungen begünstigt, die eine weitere Schwächung des antinozizeptiven Systems bewirken. Dieses neurobiologische Ungleichgewicht kann medikamentös an verschiedenen Angriffspunkten reguliert werden, wie Abbildung 9a auf der nächsten Seite verdeutlicht. Dementsprechend kommen in der Schmerztherapie vor allem folgende Substanzgruppen zum Einsatz.

1. **Nicht-Opioid-Analgetika:** Wirkung überwiegend, aber – abhängig von der Substanz (z.B. Metamizol, Paracetamol) und der Passage der Blut-Hirn-Schranke – nicht ausschließlich auf das periphere nozizeptive System
2. **Opioid-Analgetika:** Wirkung vor allem im ZNS, u.a. im limbischen System
3. **Antikonvulsiva:** Membranstabilisierende Wirkung im ZNS
4. **Antidepressiva:** Wirkung auf das deszendierende antinozizeptive System, auch im Sinne einer Stärkung des „Gate-Control-Mechanismus". Zusätzliche Beeinflussung von Schmerzwahrnehmung und Verarbeitung im limbischen System. Bei einigen Substanzen wie z.B. Trazodon besteht zudem eine Endorphin-ähnliche Wirkung, d.h., es kommt zu einer Aktivierung der Opioidrezeptoren (siehe Abbildung 9b auf der nächsten Seite).

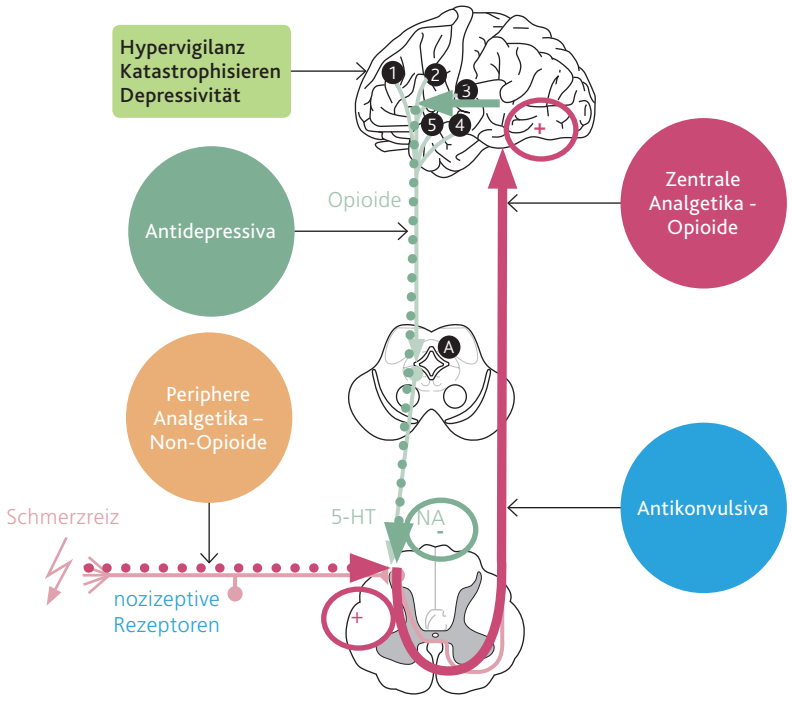
Mit dem Fokus auf „Schmerz in der Psychiatrie" wird im Folgenden auf den Einsatz von Antidepressiva sowie Antikonvulsiva als Analgetika näher eingegangen.

Antidepressiva in der Schmerztherapie

Bereits zwischen 1989 und 1997 veröffentlichte Metaanalysen und Review-Arbeiten dokumentieren eine analgetische Wirkung von Antidepressiva. Auch neuere Metaanalysen, die zwischen 2000 und 2010 veröffentlicht wurden, ergeben zu einem überwiegen-

Abbildung 9a

Angriffspunkte von Arzneimitteln in der Schmerztherapie

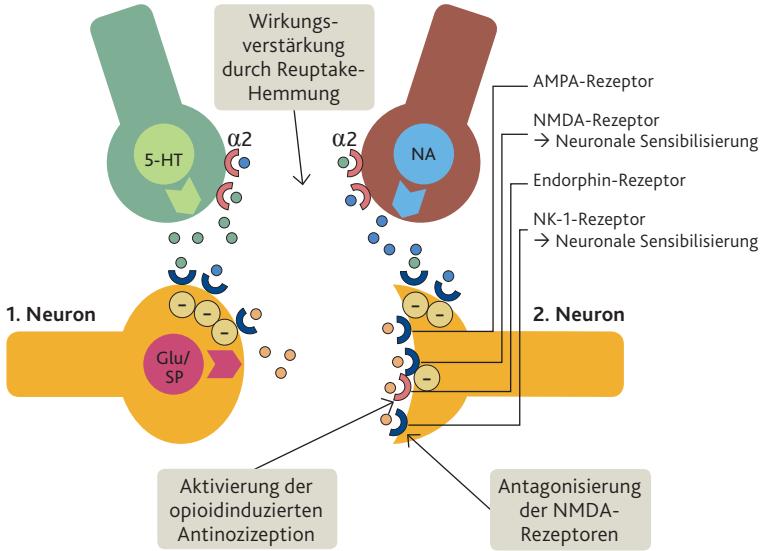


1=präfrontaler Cortex, 2=ACC, 3=Insula, 4=Amygdala, 5=Hypothalamus, A=PAG (periaquäduktales Grau)

Quelle: Bach M, 2015

Abbildung 9b

Angriffspunkte der Antidepressiva in der Schmerztherapie



Quelle: nach Feuerstein TJ, 1997

den Teil eine signifikant positive Wirkung von Antidepressiva bei verschiedenen Schmerzsyndromen wie chronischem Kopfschmerz oder peripheren Neuralgien. Das Ausmaß der Schmerzreduktion liegt dabei zwischen 30% und 50%. Es gibt dabei allerdings zum Teil beträchtliche Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen bzw. Substanzgruppen, wobei sich vor allem Substanzen, welche sowohl eine noradrenerge wie auch eine serotonerge Wiederaufnahmehemmung bewirken, wie Amitriptylin oder Duloxetin, als wirksam erweisen (siehe Tabellen 4a und 4b auf der nebenstehenden Seite).

Pfadanalytische Untersuchungen belegen, dass etwa zwei Drittel der Schmerzreduktion auf einen direkten analgetischen Mechanismus und ein Drittel der Schmerzreduktion auf die Besserung depressiver Symptome zurückgeführt werden kann (Marangell LB et al., 2011).

Unter den Antidepressiva sind zum gegenwärtigen Zeitpunkt nur Amitriptylin für die Schmerztherapie und Duloxetin für die Therapie von Schmerzen bei diabetischer Polyneurophatie zugelassen. Amitriptylin ist aufgrund seines Nebenwirkungsprofils jedoch vor allem bei älteren und multimorbiden Patienten nur eingeschränkt zu empfehlen. Fälschlicherweise wird mitunter noch angenommen, dass die analgetische Wirkung eines Antidepressivums auf einen „psychisch verursachten Schmerz" hinweist. Antidepressiva wirken jedoch erwiesenermaßen auch bei organisch bedingten Schmerzzuständen bzw. ist – wie in Kapitel 2 ausgeführt wird – eine Trennung in „psychisch" und „somatogen" bedingte Schmerzen heute nicht mehr als sinnvoll anzusehen. Diese Tatsache sollte auch im Arzt-Patienten-Gespräch berücksichtigt werden!

Als unrichtig erweist sich auch die sogenannte „Niedrigdosis-Hypothese", bei der davon ausgegangen wird, dass Antidepressiva in niedriger Dosierung vorrangig analgetisch und erst in den jeweiligen Standarddosierungen antidepressiv bzw. anxiolytisch wirken. So ergeben gepoolte Daten über drei Studien zum Einsatz von Duloxetin bei diabetischen Polyneuropathien einen eindeutig dosisabhängigen Effekt in der Reduktion des mittleren Schmerz-Scores. Die größte Schmerzhemmung wurde unter einer Tagesdosis von 120mg erreicht, deutlich geringer fiel sie unter 60mg aus und am geringsten unter Plazebo (Raskin J et al., 2006).

Hinweis: Generell sind Antidepressiva in der Schmerztherapie entsprechend den angegebenen Dosierungsempfehlungen zu verordnen. In begründeten Ausnahmefällen kann jedoch eine niedrigere Dosierung zum Einsatz kommen, wenn damit die Behandlungsziele erreicht werden (Raskin J et al., 2006).

Antikonvulsiva in der Schmerztherapie

Analgetische Wirkungen sind vor allem für die Kalzium-Kanalmodulatoren Gabapentin und Pregabalin sowie für Topiramat nachgewiesen (siehe Tabelle 4a). Vergleichsstudien liegen für Gabapentin bzw. Pregabalin und Duloxetin vor, wobei sich im Hinblick auf die Wirkung beim diabetischen neuropathischen Schmerz keine statistisch nachweisbaren Unterschiede ergaben. In der Praxis sollte daher die Entscheidung, ob primär ein Antidepressivum oder ein Antikonvulsivum gegeben wird, von begleitenden affektiven Symptomen oder vom Interaktionsprofil der einzelnen Substanzen abhängig gemacht werden.

Andere medikamentöse Optionen

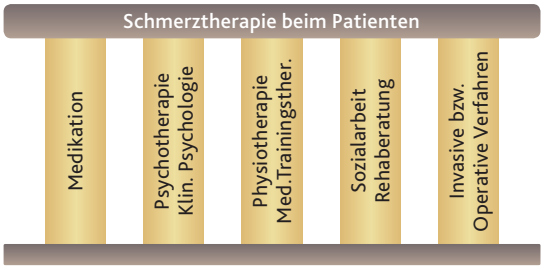
Nicht-Opioid-Analgetika kommen hauptsächlich bei akuten und chronischen Schmerzen (z.B. Tumorschmerzen oder rheumatischen

Schmerzen) zum Einsatz; Opioidanalgetika bei chronischen Schmerzen, jedoch primär außerhalb des psychiatrischen Kontexts bzw. ggf. bei neuropathischen Schmerzen. Für die Langzeitanwendung von **Opioiden** bei nicht tumorbedingten Schmerzen (LONTS) liegen auch entsprechende **Leitlinien der AWMF** (29.09.2014) vor. Gemäß diesen Leitlinien bewirken sowohl Opioid-haltige als auch andere Analgetika (NSAR) bei Patienten mit chronischen nicht tumorbedingten Schmerzen nach ungefähr vierwöchiger Einstellung und bis zu zwölf Wochen Behandlung klinisch relevante Schmerzlinderungen. Die Anwendung sollte nur dann erfolgen, wenn alle anderen medikamentösen und nicht medikamentösen Therapiemaßnahmen nicht zum Erfolg führen. Über drei Monate hinausgehende Daueranwendungen von Opioiden werden nach dieser Leitlinie sehr kritisch diskutiert und sind nur unter definierten Bedingungen zu empfehlen. Die Leitlinie verweist zudem auf die Sinnhaftigkeit kombinierter Therapien von Opioiden mit physikalischen und/oder psychotherapeutischen Maßnahmen im Sinne eines bio-psycho-sozialen Konzeptes.

Es existiert nur sehr geringe Evidenz zur Anwendung einzelner **Antipsychotika** bei therapierefraktären Schmerzen! Auch ist methodisch unklar, inwieweit sich analgetisch und sedierende Wirkung überschneiden. Aus den bisherigen Metaanalysen lassen sich daher keine Therapieempfehlungen für Antipsychotika ableiten. Auch die Anwendung von **Benzodiazepinen** als Muskelrelaxantien in der Therapie rheumatischer Schmerzen ergab gemäß einem Cochrane-Review (Richards et al., 2012) keinen Plazebo-überlegenen Effekt.

Die medikamentöse Therapie ist stets als eine von mehreren Säulen in einem mulitmodalen Therapiekonzept zu betrachten (siehe Abbildung 10).

Abbildung 10
Multimodale Schmerztherapie: „Golden Standard"



Quelle: nach Bach M, 2015

Tabelle 4a
Antidepressiva und Antikonvulsiva bei spezifischen Schmerzsyndromen: Synopsis kontrollierter Studien und Metaanalysen

Schmerzsyndrome	AMT*	DLX	VLF	MLN	FLU	PAR	MTZ	TRD	GBP	PGB	TPM
Neuropathischer Schmerz	++	++							++	++	
Migräne	+		++								++ (Prophylaxe)
Spannungskopf-schmerz	++		+				+	+ (Kinder)			
Fibromyalgie-Syndrom	+	++		+	+/-	+/-		+/-		++	
Reizdarm-Syndrom	++					+/-					
Rückenschmerz	+/-	++									

Antidepressiva: *AMT= Amitriptylin, DLX=Duloxetin, VLF=Venlafaxin, MLN=Milnacipran, FLU=Fluoxetin, PAR=Paroxetin, MTZ=Mirtazapin, TRD=Trazodon*
Antikonvulsiva: *GBP=Gabapentin, PGB=Pregabalin, TPM=Topiramat*
**Aufgrund des Nebenwirkungsprofils nur eingeschränkt zu empfehlen.*
++ starke Evidenz, + mittlere Evidenz, +/- widersprüchliche Ergebnisse

Tabelle 4b
Schmerztherapie mit Antidepressiva: Synopsis von RCTs

1./2./3.Wahl	Substanzname	Dosierungsempfehlung
1	Amitriptylin*	50–150mg
1	Duloxetin	60–120mg
1–2	Venlafaxin	150–400mg
1–2	Milnacipran	100–200mg
2	Trazodon	100–400mg
2	Mirtazapin	30–60mg
3	Fluoxetin	20–40mg
3	Paroxetin	20–40mg

CAVE: Für Schmerztherapie zugelassen sind nur Amitriptylin und Duloxetin. Alle anderen AD sind off label!

**Aufgrund des Nebenwirkungsprofils nur eingeschränkt zu empfehlen*

Quelle: Bach M, 2015

7.2 Interaktionen der Psychopharmaka mit Schmerzmitteln

Im Prinzip sind pharmakodynamische von pharmakokinetischen Interaktionen zu unterscheiden.

Pharmakodynamische Interaktionen treten auf, wenn ein Arzneistoff A auf die Bindungsstelle eines Rezeptors oder eines anderen pharmakologischen Angriffspunktes eines gleichzeitig gegebenen Arzneistoffes B einwirkt.
Wichtige pharmakodynamische Interaktionen im Kontext der Schmerztherapie bestehen bei der Kombination aus SSRI bzw. SNRI mit NSAR, da es durch die Wirkung am Serotonin-Rezeptor an Thrombozyten zu erhöhten Blutungsneigungen kommen kann. Die gleichzeitige Gabe von serotonerg wirksamen Substanzen (z.B. SSRI, SNRI, MAO-Hemmer, L-Tryptophan, Lithium, trizyklische Antidepressiva) er-

höht das Risiko eines Serotonin-Syndroms, das heute jedoch nur mehr in sehr seltenen Fällen zu beobachten ist.

Eine **pharmakokinetische Interaktion** tritt dann auf, wenn ein Arzneistoff auf einen anderen Arzneistoff während seiner Passage durch den Körper einwirkt. Dabei kann die Wirkung des Arzneistoffes durch weitere Arzneistoffe auf Ebene der Resorption, der Verteilung, Metabolisierung und der Elimination moduliert werden. Pharmakokinetische Interaktionen könnten bei gleichzeitiger Gabe von Antidepressiva und NSAR auftreten, wenn CYP450-Isoenzyme beeinflusst werden. Beobachtet wurden auch Erhöhungen der Lithium-Spiegel (Cave Lithium-Intoxikation) bei gleichzeitiger Gabe des NSAR Diclofenac.

Die Antikonvulsiva Gabapentin und Pregabalin werden hauptsächlich renal ausgeschieden, sodass bei verminderter Kreatinin-Clearance bzw. eingeschränkter Nierenfunktion eine Dosisreduktion erforderlich ist. Darüber hinaus scheint eine durch Oxycodon hervorgerufene Beeinträchtigung der kognitiven und grobmotorischen Funktionen durch Pregabalin verstärkt zu werden, sodass bei entsprechender Kombination Pregabalin reduziert werden soll. Nicht steroidale antientzündliche Substanzen (NSAR) wie Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen und Naproxen oder Coxibe bewirken eine Hemmung der Cyclooxygenase 1 (auch bei selektiven COX-2-Hemmern nicht ganz auszuschließen) und führen damit zu einer Erhöhung des Blutungsrisikos; dies ist bei gleichzeitiger Gabe von SSRI zu berücksichtigen, da auch SSRI das Risiko für gastrointestinale Blutungen erhöhen (www.mediq.ch). Gemäß Herstellerangaben soll außerdem die gleichzeitige Verabreichung von Duloxetin mit Antikoagulantien oder Substanzen, welche die Thrombozytenaggregation beeinflussen, aufgrund der erhöhten Blutungsgefahr nur mit Vorsicht erfolgen. Besonders bei älteren, multimorbiden Patienten ist im Rahmen der Polypragmasie auf derartige Interaktionen zu achten! Bei gleichzeitigem Einsatz von Opioiden und Psychopharmaka sind mögliche Überlappungen der Nebenwirkungsprofile zu beachten, das bedeutet, etwaige Nebenwirkungen wie z.B. gastrointestinale Nebenwirkungen oder Schwindel können verstärkt werden. Tramadol etwa wird über CYP2D6 unter anderem erst zu einem aktiven Metaboliten mit schwacher Opioidwirkung umgewandelt. Bei gleichzeitiger Gabe von CYP2D6-Inhibitoren wie Duloxetin kann daher zumindest die durch den Metaboliten über Opioidrezeptoren vermittelte analgetische Wirkung eingeschränkt sein. Tramadol selbst dagegen ist ein Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer – Vorsicht ist daher bei gleichzeitiger Gabe von SSRI oder SNRI geboten, sodass ein periodisches Screening nach Zeichen der serotonergen Überstimulation (wie Hyperreflexie/Klonus, Agitation, Schwitzen, Fieber u.a.) empfohlen wird. Erwähnenswert ist, dass Milnacipran über die Niere abgebaut wird und daher keine Interaktionen über das Cytochrom-System stattfindet, eine eventuelle Kombination von Milnacipran mit Tramadol verursacht somit keine hepatische Interaktion. Auch bei Dihydrocodein (ebenfalls CYP2D6-abhängige Metabolisierung) sowie bei Morphin, Buprenorphin und Fentanyl sind mögliche Interaktionen mit Psychopharmaka zu beachten, wenn beide Substanzen über ähnliche CYP-Subsysteme verstoffwechselt werden.

8. Nicht medikamentöse Therapie

Im Sinne einer multimodalen Herangehensweise in der Schmerzbehandlung (siehe Kapitel 7, Abbildung 9a und 9b) sind neben der medikamentösen Therapie weitere wesentliche Eckpfeiler zu berücksichtigen. Als eines der zentralen Elemente im gesamten diagnostischen und therapeutischen Prozess erweist sich dabei die **ärztliche Gesprächsführung**, denn sie trägt nicht zuletzt zur Adhärenz des Patienten für die einzuleitenden therapeutischen Maßnahmen bei und erhöht die Zufriedenheit in der Arzt-Patienten-Beziehung. Im Kontext von Schmerzerkrankungen liegt der Fokus in der Arzt-Patienten-Kommunikation vor allem auf der **Schmerzedukation**, der **Informationsvermittlung** zu diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten sowie der Anleitung zur **Reflexion**

Tabelle 5

Phasendefinierte Intervention für Patienten mit einer schmerzdominierten somatoformen Störung aus unterschiedlichen Disziplinen und Versorgungsebenen nach dem Modell der psychodynamisch interpersonellen Therapie (PISO)

PISO-Therapie

Phase	Ziel	Stunden	Praxis
1	Symptomverständnis	3–4	– Aufbau der therapeutischen Arbeitsbeziehung – Ausführliche Schilderung der somatischen Symptome – Psychologische Ressourcen identifizieren – Realistische Therapieziele formulieren – Psychoedukation, z.B.: Erklärung vom psycho-physischen Zusammenhang – Symptomtagebuchführung vom Patienten
2a und 2b	Beziehung zum Körper und Affekte und Beziehungserfahrungen	6	– Schulung der Körperwahrnehmung – Thematisierung von Affekten: Gefühlsidentifizierung und Zusammenhänge zu Symptomen explorieren – Unterstützung des Patienten in der Exploration seiner Affektwahrnehmung – Differenzieren von affektivem Erleben und körperlichen Reaktionen
3	Bilanz: Konsolidierung und Beendigung	3	– Initiierung und Thematisierung von der therapeutischen „Endphase“ – Nur bei ausgebauter therapeutischer Beziehung, können sehr vorsichtige Deutungen oder Konfrontationsversuche stattfinden – CAVE: keine tiefgehenden Deutungen – Erarbeiten von Strategien, um das Erreichte über das Behandlungsende hinaus zu bewahren – Schriftliche Zusammenfassung der individuellen Inhalte der zwölfstündigen Intervention in Form eines Abschiedsbriefes des Therapeuten an den Patienten

Quelle: Löffler-Stastka H, 2015

der patienteneigenen Schmerzmodelle im Sinne eines Heranführens an das biopsychosoziale Schmerzmodell.
Wie die ärztliche Gesprächsführung im Kontext anderer Interventionsmöglichkeiten eingesetzt werden kann, zeigt beispielhaft die in Tabelle 5 auf der nebenstehenden Seite zusammengefasste phasendefinierte Intervention für Patienten mit einer schmerzdominierten somatoformen Störung (Modell der psychodynamisch interpersonellen Therapie, PISO).

Im Rahmen der **psychologischen Methoden** in der Behandlung bzw. Beratung von Schmerzpatienten werden unter anderem Techniken der Schmerzbewältigung bzw. des Schmerzmanagements vermittelt. Im Speziellen sind dies etwa Strategien, die eine Erhöhung der Selbstwirksamkeit nach sich ziehen (Beeinflussen des Zustandes durch eigene Initiative). Konkret werden die Patienten zur Selbstbeobachtung, zum Führen eines Schmerztagebuches und zum Erkennen eigener Ressourcen in der Schmerzbewältigung angeleitet. Vorrangiges Ziel ist nicht nur die Schmerzminderung bzw. -linderung, sondern auch eine Erhöhung der Lebensqualität und Bewältigung des Alltags.
Auch das Erlernen und selbstständige Durchführen von Entspannungstechniken gehört zu den begleitenden, psychologischen Maßnahmen. Eine willentlich herbeigeführte Reduktion des Muskeltonus kann ebenso wie andere körperliche Zeichen von An- und Entspannung (Hautleitwert, Atmung etc.) mittels **Biofeedback** sichtbar gemacht werden. Gehen diese Prozesse mit einer Schmerzlinderung einher, so entsteht ein Lerneffekt. Insgesamt ist die Datenlage zum Biofeedback allerdings heterogen, auch die Studienqualität noch gering. Geringe Effektstärken sind auch für die Hypnose und die angeleitete Imagination belegt, allerdings ist auch in diesem Bereich die Studienqualität relativ gering.

Im Rahmen der multimodalen Schmerztherapie sind therapeutische Interventionen aus dem Fachgebiet der Ergotherapie oder der Physiotherapie von Bedeutung. Unter den komplementärmedizinischen Verfahren bei Schmerz gilt die **Akupunktur** als bislang am besten untersucht, allerdings ergeben die Daten zum Wirknachweis bislang keine einheitlichen Ergebnisse.

Die **Psychotherapie** ist eine der weiteren zentralen Säulen im multimodalen Konzept der Schmerztherapie. Viel wesentlicher als die jeweilige psychotherapeutische Technik bzw. Schule ist dabei die therapeutische Beziehung: Während die Technik nur zehn bis 15% der Ergebnisvarianz erklärt, werden 20% durch Therapeuteneffekte und weitere 30% durch allgemeine Wirkfaktoren (wie beispielsweise die therapeutische Beziehung) erklärt. Zur Anwendung der Psychotherapie bei Schmerz gibt es gute Evidenz aus Studien und auch Metaanalysen zur **kognitiven Verhaltenstherapie**, zu **Achtsamkeits-basierten Methoden** sowie zu **Akzeptanz-basierten Methoden**. Diese drei Techniken sind bei Schmerzpatienten als besonders hilfreich und wirksam einzuschätzen (Martin A et al., 2013, Evidenzbasierte Leitlinie zur Psychotherapie somatoformer Störungen und assoziierter Syndrome, Hogrefe).

Diese drei genannten psychotherapeutischen Techniken wurden auch bei Patienten mit Schmerz und depressiven Störungen im Rahmen von Studien gut untersucht, wobei sich kleine bis mittlere Effekte für beide Bereiche – Schmerz und Depression – ergeben. Erhalten die Patienten zusätzlich konkrete Schmerz-bezogene Interventionen, so lässt sich die Effektstärke zusätzlich vergrößern (z.B. Macea DD, Gajos K, Daglia Calil YA, Fregni F, 2010).

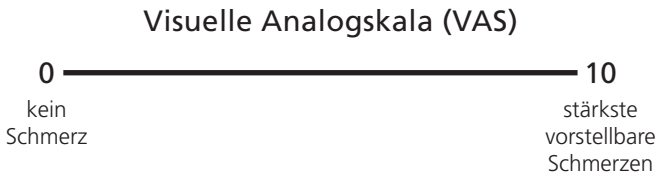
Zur Anwendung der Psychotherapie im Rahmen einer multimodalen Schmerztherapie, bei der unter ärztlicher Behandlungsleitung mindestens drei aktive Therapieverfahren (neben Psychotherapie, u.a. spezielle Physiotherapie, Entspannungsverfahren, Ergotherapie, Arbeitsplatztraining, Kunst- oder Musiktherapie oder sonstige übende Therapien) zum Einsatz kamen, liegt eine Metaanalyse über 22 randomisierte klinische Studien vor. Behandelt wurden Patienten mit chronischen Schmerzsyndromen plus eine depressive Störung, generalisierte Angststörung, Panikstörung oder posttraumatische Belastungsstörung mit einer Therapieintensität von über 100 Stunden, wobei zusätzlich mindestens 25 Stunden Psychotherapie und spezifische Module für die jeweilige psychische Erkrankung (z.B. Major Depression) absolviert wurden. Die Effektstärken der Therapie wurden in diesem Setting noch vergrößert, wenn auch Angehörige stressreduzierende Maßnahmen oder Skills-Training absolvierten. Ein **Miteinbeziehen der Angehörigen** in multimodale Therapiekonzepte wird daher gegenwärtig als Moderator-variable diskutiert (Hoffman BM, Papas RK, Chatkoff DK, Kerns RD, 2007).

Abschließend soll erwähnt werden, dass die regelmäßige Anwendung einer Psychotherapie dazu beiträgt, die Behandlungskosten insgesamt zu reduzieren: im ambulanten Bereich liegt die Kostenreduktion bei 24%, im stationären Bereich bei etwa 37% (Hiller W, Fichter MM, Rief W, 2003). ■

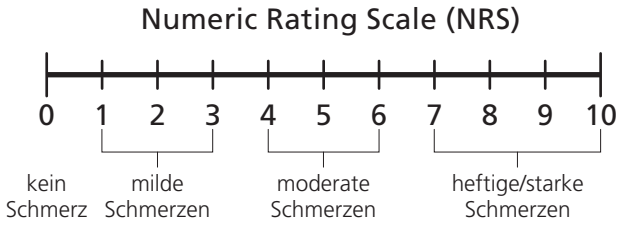
Anhang 1

Zur Bestimmung der Schmerzintensität vor allem im Erkrankungsverlauf können Instrumente wie die Visuelle Analogskala (VAS) oder die Numeric Rating Scale (NRS) herangezogen werden. Bei beiden Methoden soll der Patient seinen Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden auf einer Skala von null bis zehn definieren. Weiters besteht auch die Möglichkeit, den Pain Disability Index (PDI) anzuwenden, dies ist ein vom Patient auszufüllender Fragebogen.

Bei der **VAS** handelt es sich um eine Linie, deren Endpunkte extreme Zustände darstellen. Der befragte Patient markiert seine subjektive Schmerzempfindung durch einen vertikalen Strich auf der Linie, wie stark die Schmerzen augenblicklich sind. Die Skala geht dabei von 0 = kein Schmerz bis zu 10 = stärkste vorstellbare Schmerzen.



Die **NRS** ist eine eindimensionale algesimetrische Skala, deren Endpunkte wie bei der VAS extreme Schmerzzustände darstellen, jedoch hat diese detaillierte Zahlenangaben. Der Patient kann auch hier die Intensität und das Ausmaß seinen Schmerzes angeben, anhand einer Zahlenfolge.



Der **PDI**-Fragebogen ist ein Selbstbeurteilungsverfahren und wird vom Patienten direkt ausgefüllt. Es werden sieben Fragen zu unterschiedlichen Lebensbereichen gestellt, welche mittels einer elfstufigen Ratingskala von null bis zehn beantwortet werden, um so eine subjektiv erlebte schmerzbedingte Behinderung des Patienten zu erfassen. Da der PDI nicht syndromspezifisch ist, kann er bei Patienten mit unterschiedlichsten Schmerzformen eingesetzt werden. Es werden die angekreuzten Werte der sieben Fragen addiert, daraus ergibt sich eine Summe (maximale Summe 70 Punkte) welche geteilt durch die Anzahl der gültigen Antworten dem Index entspricht (interpretiert den Grad der Beeinträchtigung).

PDI

Bitte geben Sie im Folgenden an, wie stark Sie durch Ihre Schmerzen in den verschiedenen Bereichen Ihres Lebens beeinträchtigt sind. Das heißt: Wie sehr hindern die Schmerzen Sie daran, ein normales Leben zu führen? Kreuzen Sie bitte für jeden der sieben Lebensbereiche die Zahl an, die die für Sie typische Stärke der Behinderung durch Ihre Schmerzen beschreibt. Ein Wert von 0 bedeutet dabei überhaupt keine Behinderung, und ein Wert von 10 gibt an, dass Sie in diesem Bereich durch die Schmerzen völlig beeinträchtigt sind.

1. **Familiäre und häusliche Verpflichtungen** (dieser Bereich bezieht sich auf Tätigkeiten, die das Zuhause oder die Familie betreffen. Er umfasst Hausarbeit und Tätigkeiten rund um das Haus bzw. die Wohnung, auch Gartenarbeiten).

2. **Erholung** (dieser Bereich umfaßt Hobbys, Sport und Freizeitaktivitäten)

3. **Soziale Aktivitäten** (dieser Bereich bezieht sich auf das Zusammensein mit Freunden und Bekannten, wie z.B. Feste, Theater- und Konzertbesuche, Essen gehen und andere soziale Aktivitäten)

4. **Beruf** (dieser Bereich bezieht sich auf Aktivitäten, die ein Teil des Berufs sind oder unmittelbar mit dem Beruf zu tun haben; gemeint ist auch Hausfrauen(männer)tätigkeit)

5. **Sexualleben** (dieser Bereich bezieht sich auf die Häufigkeit und die Qualität des Sexuallebens)

6. **Selbstversorgung** (dieser Bereich umfasst Aktivitäten, die Selbstständigkeit und Unabhängigkeit im Alltag ermöglichen, wie z.B. sich waschen und anziehen, Autofahren, ohne dabei auf fremde Hilfe angewiesen zu sein)

7. **Lebensnotwendige Tätigkeiten** (dieser Bereich bezieht sich auf absolut lebensnotwendige Tätigkeiten wie essen, schlafen und atmen)

Bitte prüfen Sie nochmals, ob Sie alle sieben Feststellungen beantwortet haben.

Quelle:PDI Dillmann, Nilges, Saile, Gerbershagen

Anhang 2

Chronic Pain Grade Questionnaire (CPGO) nach von Korff et al., 1992

Bitte beantworten Sie die folgenden sieben Fragen!

1. An ungefähr wie vielen Tagen konnten Sie in den letzten drei Monaten aufgrund Ihrer Schmerzen Ihren üblichen Beschäftigungen (Beruf, Schule/Studium, Hausarbeit) nicht nachgehen?

..... Tage

In den folgenden Fragen 2 bis 4 geht es um die **Stärke Ihrer Schmerzen** im Gesichtsbereich. Sie können die Angaben jeweils auf einer Skala von 0–10 abstufen. Der Wert 0 bedeutet, daß Sie keine Schmerzen haben/hatten, der Wert 10 bedeutet, dass die Schmerzen nicht schlimmer sein könnten. Mit den dazwischen liegenden Werten können Sie Abstufungen vornehmen.

2. Wie würden Sie Ihre Schmerzen, wie sie in diesem Augenblick sind, einstufen?

3. Wenn Sie an die Tage denken, an denen Sie in den letzten drei Monaten Schmerzen hatten, wie würden Sie Ihre stärksten Schmerzen einstufen?

4. Wenn Sie an die Tage denken, an denen Sie in den letzten drei Monaten Schmerzen hatten, wie würden Sie die durchschnittliche Stärke der Schmerzen einstufen?

Im Folgenden (Fragen 5 bis 7) geht es um die **Beeinträchtigung von Aktivitäten** durch Schmerzen. Sie können Ihre Angaben jeweils auf einer Skala von 0 bis 10 abstufen. Der Wert 0 bedeutet keine Beeinträchtigung, der Wert 10 bedeutet, dass Sie außerstande sind/waren, irgendetwas zu tun. Mit den dazwischen liegenden Werten können Sie Abstufungen vornehmen.

5. In welchem Maße haben die Schmerzen in den letzten 3 Monaten Ihren **Alltag** (ankleiden, waschen, essen, einkaufen etc.) beeinträchtigt?

6. In welchem Maße haben die Schmerzen in den letzten 3 Monaten Ihre **Freizeitaktivitäten** oder Unternehmungen im **Familien- oder Freundeskreis** beeinträchtigt?

7. In welchem Maße haben die Schmerzen in den letzten 3 Monaten Ihre **Arbeitsfähigkeit** (einschließlich Hausarbeit) beeinträchtigt?

1. Ermittlung der Beeinträchtigungspunkte (BP)

(a)	Anzahl der Tage: _____ Tage		
Beeinträchtigungspunkte	0–6 Tage	=	0
	7–14 Tage	=	1
	15–30 Tage	=	2
	über 30 Tage	=	3
(b) **Î**			_____ BP

Subjektive Beeinträchtigung = (Frage 5 + 6 + 7) / 3 x 10

(c)	(…+…+…) / 3 x 10		
Beeinträchtigungspunkte	0–29 Punkte	=	0
	30–49 Punkte	=	1
	50–69 Punkte	=	2
	über 69 Punkte	=	3
	Gesamt: **Î** _____ BP		

Nur wenn weniger als 3 BP:

2. Ermittlung der charakteristischen Schmerzintensität

(Frage 2 + 3 + 4) / 3 x 10

(…+…+…) / 3 x 10 **Î** _____

Stadieneinteilung	Definition	Klinische Interpretation
Geringe Beeinträchtigung		
– Grad I: ***Geringe Schmerzintensität***	Weniger als 3 Beeinträchtigungs- Punkte und charakteristische Schmerzintensität < 50	**funktionaler chronischer Schmerz**
– Grad II: ***Hohe Schmerzintensität***	Weniger als 3 Beeinträchtigungspunkte und charakteristische Schmerzintensität ≥ 50	
Starke Beeinträchtigung		
– Grad III: ***Mäßige Einschränkung***	3–4 Beeinträchtigungspunkte, unabhängig von der charakteristischen Schmerzintensität	**dysfunktionaler chronischer Schmerz**
– Grad IV: ***Hochgradige Einschränkung***	5–6 Beeinträchtigungspunkte, unabhängig von der charakteristischen Schmerzintensität	

Auszug aus der Literatur und Empfehlungen

- *Arbeitsgruppe PISO (Hrsg). Somatoforme Störungen: Psychodynamisch-Interpersonelle Therapie (PISO). Göttingen: Hogrefe-Verlag 2012*
- *Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, Wohlreich M, Detke MJ, Iyengar S, Goldstein DJ. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with and without major depressive disorder. Arthritis Rheum 2004;50:2974–84*
- *Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, D'Souza DN, Goldstein DJ, Iyengar S, Wernicke JF. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with and without major depressive disorder. Pain 2005;119:5–15.*
- *Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS. Nurmikko T, European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol 2010;17:1113–23.*
- *Bandelow B., Bleich S., Kropp S. Handbuch Psychopharmaka. 3. Vollständig überarbeitete Ausgabe. Göttingen, Bern, Wien, Paris, Oxford, Prag, Toronto: Hogrefe Verlag, 2012*
- *Blackburn-Munro G, Blackburn-Munro RE. Chronic pain, chronic stress and depression: coincidence or consequence?J Neuroendocrinol. 2001 Dec;13(12):1009-23. Review.*
- *Benkert O, Hippius H. (2009) Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie. 7. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2009.*
- *Branco JC, Zachrisson O, Perrot S, Mainguy Y. Multinational Coordinator Study Group. A European multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled monotherapy clinical trial of milnacipran in treatment of fibromyalgia. J Rheumatol 2010;37:851–9.*
- *Chappel AS, Littlejohn G, Kajdasz DK, Scheinberg M, D'Souza DN, Moldofsky H. A 1-year safety and efficacy study of duloxetine in patients with fibromyalgia. Clin J Pain 2009;25:365–75.*
- *Chappel AS, Ossanna MJ, Liu-Seifert H, Iyengar S, Skljarevski V, Li LC, Bennett RM, Collins H. Duloxetine, a centrally-acting analgesic in the treatment of patients with osteoarthritis knee pain: a 13 week, randomized, placebocontrolled trial. Pain 2009;146:253–60.*
- *Clauw DJ, Mease P, Palmer RH, Gendreau RM, Wang Y. Milnacipran for the treatment of fibromyalgia in adults: a 15-week multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose clinical trial. Clin Ther 2008;30:1988–2004.*
- *Collins SL, Moore RA, McQuay HJ, Wiffen P. Antidepressants and anticonvulsants for diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. J Pain Symptom Manage 2000;20:449–58.*
- *Dillmann U, Nilges P, SaileH, Gerbershagen HU, Behinderungseinschätzung bei chronischen Schmerzpatienten. SchmerzB, 1994, 100–114.*
- *Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpää ML, Kent JL, Krane EJ, Lebel AA, Levy RM, Mackey SC, Mayer J, Miaskowski C, Raja SN,Rice AS, Schmader KE, Stacey B, Stanos S, Treede RD, Turk DC, Walco GA, Wells CD. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. Mayo Clin Proc 2010;85:S3–S14.*
- *Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, Kalso EA, Loeser JD, Miaskowski C, Nurmikko TJ, Portenoy RK, Rice AS, Stacey BR, Treede RD, Turk DC, Wallace MS. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. Pain 2007;132:237–51.*
- *Egle UT, Hardt J, Nickel R, Kappis B, Hoffmann SO;48(4):411–34. Long-term effects of adverse childhood experiences – Actual evidence and needs for research1/2. Z Psychosom Med Psychother, 2002*
- *Egle UT, Hoffmann SO, Lehmann KA, Nix WA (Hrsg.) Handbuch Chronischer Schmerz. Grundlagen, Pathogenese, Klinik und Therapie aus bio-psycho-sozialer Sicht. Schattauer, Stuttgart 2003*
- *Elman I, Zubieta JK, Borsook D. The missing p in psychiatric training: why it is important to teach pain to psychiatrists. Arch Gen Psychiatry. 2011 Jan;68(1):12–20.*
- *Felitti VJ1. Adverse childhood experiences and adult health. Acad Pediatr. 2009 May-Jun;9(3):131-2. doi: 10.1016/j.acap.2009.03.001*

- *Finnerup NNB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. Pain 2010;150:573–81.*
- *Fishbain DA, Cole B, Lewis JE, Gao J. Does pain interfere with antidepressant depression treatment response and remission in patients with depression and pain? An evidence-based structured review. Pain Med. 2014 Sep;15(9): 1522-39*
- *Frakes EP1, Risser RC, Ball TD, Hochberg MC, Wohlreich MM.. Duloxetine added to oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for treatment of knee pain due to osteoarthritis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Curr Med Res Opin. 2011*
- *Gendreau MR, Thorn MD, Gendreau JF, Kranzler JD, Ribeiro S, Gracely RH, Williams DA, Mease PJ, McLean SA, Clauw DJ. Efficacy of milnacipran in fibromyalgia. Rheumatology 2005;32:1975–85*
- *Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Jackson AC, Houlden RL. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised, controlled, crossover trial. Lancet 2009;374:1252–61.*
- *Gilron I, Max MB. Combination pharmacotherapy for neuropathic pain: current evidence and future directions. Expert Rev Neurother 2005;5:823–30.*
- *Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in painful diabetic neuropathy. Pain 2005;116:109–18.*
- *Greimel E. R., Gartner M. A., Deutsch M. T. Unterbauchschmerzen ohne Organbefund – ein Leitsymptom für somatoforme Störungen? Chronic Pelvic Pain Without Clinical Evidence: A Symptom for Somatoform Disorders?, in: Geburtsh Frauenheilk 59 (9): (1999): 458-464*
- *Greiner C. Interaktionen. Neurotransmitter, 11.2009, 53–59*
- *Haack M, Mullington JM. Sustained sleep restriction reduces emotional and physical well-being.Pain. 2005 Dec 15;119(1–3):56–64.*
- *Hakki Onen S1, Alloui A, Jourdan D, Eschalier A, Dubray C. Effects of rapid eye movement (REM) sleep deprivation on pain sensitivity in the rat. Brain Res. 2001 May 11;900(2):261–7.*
- *Harati Y, Gooch C, Swensen M, Edelman S, Greene D, Raskin P, Donofrio P, Cornblath D, Sachdeo R, Siu CO, Kamin M. Double-blind randomized trial of tramadol for the pain of diabetic neuropathy. Neurology 1998;50:1842–6.*
- *Hauser W, Bernardy K, Uceyler N, Sommer C. The treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants. JAMA 2009;301:198–209.*
- *Häuser W, Burgmer M, Köllner V, Schaefert R, Eich W, Hausteiner-Wiehle C, Henningsen P. Das Fibromyalgiesyndrom als psychosomatische Erkrankung – Empfehlungen aktueller evidenzbasierter Leitlinien zu Diagnostik und Therapie. Zeitschrift für Psychosomatische Medizin 2013*
- *Herrmann-Lingen C, Buss U, Snaith RP; Hospital Anxiety and Depression Scale - deutsche Version (HADS-D); Verlag Hans Huber, Bern;1995*
- *Hiller W1, Fichter MM, Rief W.; A controlled treatment study of somatoform disorders including analysis of healthcare utilization and cost-effectiveness. J Psychosom Res. 2003 Apr;54(4):369–80.*
- *Hoffman BM1, Papas RK, Chatkoff DK, Kerns RD; Meta-analysis of psychological interventions for chronic low back pain. Health Psychol. 2007 Jan;26(1):1–9.*
- *Hoffmann F, van den Bussche H, Wiese B, Glaeske G, Kaduszkiewicz H. Diagnoses indicating pain and analgesic drug prescription in patients with dementia: a comparison to age- and sex-matched controls. BMC Geriatr. 2014 Feb 12;14:20*
- *Ilgen MA, Zivin K, McCammon RJ, Valenstein M. Pain and suicidal thoughts, plans and attempts in the United States. Gen Hosp Psychiatry. 2008;30:521–7.*
- *Kajdasz DK, Iyengar S, Desaiah D, Backonja MM, Farrar JT, Fishbain DA, Jensen TS, Rowbotham MC, Sang CN, Ziegler D, McQuay HJ. Duloxetine for the management of diabetic painful neuropathic pain: evidence-based findings from post hoc analysis of three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies. Clin Ther 2007;29:2536–46.*
- *Kaur H, Hota D, Bhansali A, Dutta P, Bansal D, Chakrabarti A. A comparative evaluation of amitriptyline and duloxetine in painful diabetic neuropathy; a randomized, double-blind, cross-over clinical trial. Diabetes Care 2011;34:818–22.*
- *von Korff, M., J. Ormel, et al. „Grading the severity of chronic pain." Pain 50;1992):133–149.*
- *Landa A, Peterson BS, Fallon BA Somatoform Pain: A developmental theory and translational research review. Psychosom Med. 2012 September ; 74(7): 717–727. doi:10.1097/PSY.0b013e3182688e8b*
- *Lee YC, Chen PP. A review of SSRIs and SNRIs in neuropathic pain. Expert Opin Pharmacother 2010;11:1–13.*
- *Lipowski ZJ. Somatization: the concept and its clinical application. Am J Psychiatry. 1988;145:1358-68.*
- *Ludascher P, Bohus M, Lieb K, Philipsen A, Jochims A, Schmahl C. Elevated pain thresholds correlate with dissociation and aversive arousal in patients with borderline personality disorder Psychiatry Res. 2007 Jan 15; 149(1–3): 291–296*
- *Macea DD1, Gajos K, Daglia Calil YA, Fregni F; The efficacy of Web-based cognitive behavioral interventions for chronic pain: a systematic review and meta-analysis. J Pain. 2010 Oct;11(10):917-29. doi: 10.1016/j.jpain.2010.06.005. Epub 2010 Jul 22.*
- *Maier B., Akmanlar-Hirscher G., Krainz R., Wenger A., Staudach A. Der chronische Unterbauchschmerz – ein immer noch zu wenig verstandenes Krankheitsbild, in: Wiener Medizinische Wochenschrift 149/13, (1999): S. 377–382 14.*
- *Martin A, Härter M, Henningsen P, Hiller W, Kröner-Herwig B, Rief W (2013). Evidenzbasierte Leitlinie zur Psychotherapie somatoformer Störungen und assoziierter Syndrome. Hogrefe, Göttingen.*
- *McCaffery, M., Beebe, A., et al. Pain: Clinical manual for nursing practice, Mosby St. Louis, MO. 1989*
- *Mease PJ, Clauw DJ, Gendreau M, Rao SG, Kranzler J, Chen W, Palmer RH. The efficacy and safety of milnacipran for treatment of fibromyalgia. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Rheumatol 2009;36:398–409.*
- *Mease PJ, Clauw DJ, Trugman JM, Palmer RH, Wang Y. Efficacy of long-term milnacipran treatment in patients meeting different thresholds of clinically relevant pain relief: subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled withdrawal study. J Pain Res. 2014 Nov 21;7:679-87.*
- *Melzack R, Wall PD.: Pain mechanisms: a new theory. Science. 1965 Nov 19*
- *Moldofsky H, Scarisbrick P. Induction of neurasthenic musculoskeletal pain syndrome by selective sleep stage deprivation. Psychosom Med. 1976 Jan-Feb;38(1):35-44*
- *Nilges P, Korb J, Essau H, 2012; Depression, Anxiety and Stress Scale (DASS, dt. Vers.), 2012. (http://www2.psy.unsw.edu.au/dass/)*
- *Ohayon MM, Schatzberg AF: Using chronic pain to predict depressive morbidity in the general population. Arch Gen Psychiatry 2003; 60(1):39-47*
- *Ohayon MM, Schatzberg AF: Chronic pain and major depressive disorder in the general population. J Psychiatr Res. 2010 May; 44(7):454-61*
- *Onen SH, Alloui A, Gross A, Eschallier A, Dubray C. The effects of total sleep deprivation, selective sleep interruption and sleep recovery on pain tolerance thresholds in healthy subjects.J Sleep Res. 2001 Mar;10(1):35-42.*
- *O'Connor AB, Dworkin RH. Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. Am J Med 2009;122: S22–32.*
- *Prossin AR, Love TM, Koeppe RA, Zubieta JK, Silk KR. Dysregulation of Regional Endogenous Opioid Function in Borderline Personality Disorder. Am J Psychiatry. 2010 May 13.*
- *Raskin J, Pritchett YL, Wang F. A double-blind randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. Pain Med 2005;6:346–56.*
- *Rice ASC, Maton S, Postherpetic Neuralgia Study Group. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. Pain 2001;94: 215–24.*
- *Rief W., Hiller W. SOMS-2. Screening für Somatoforme Störungen - Fragebogen SOMS-2 (2.Aufl.) Verlag Hans Huber, Bern, 2008.*
- *Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double blind, placebo-controlled study. Pain 2004;110: 697–706.*
- *Röhricht F, Priebe S; Störung des Körpererlebens bei schizophrenen Patienten. Fortschr. Neurol. Psychiat. 65: 323–336. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York, 1997*

- *Russell JI, Mease PJ, Smith TR, Kajdasz DK, Wohlreich MM, Detke MJ, Walker DJ, Chappell AS, Arnold LM. Efficacy and safety of duloxetine for the treatment of fibromyalgia in patients with and without major depressive disorder: results from a 6 month randomized, double-blind, placebo-controlled fixeddose trial. Pain 2008;136: 432–44.*
- *Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain: a Cochrane review. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010; 81:1372–3.*
- *Sampson EL, White N, Lord K, Leurent B, Vickerstaff V, Scott S, Jones L. Pain, agitation, and behavioural problems in people with dementia admitted to general hospital wards: a longitudinal cohort study. Pain. 2015 Apr;156(4):675-83*
- *Sayar K, Aksu G, Ak I, Tosun M. Venlafaxine treatment of fibromyalgia. Ann Pharmacother. 2003 Nov;37(11):1561-5.*
- *Schukro RP, Oehmke MJ, Geroldinger A, Heinze G, Kress HG, Pramhas S. Efficacy of Duloxetine in Chronic Low Back Pain with a Neuropathic Component - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Cross-over Trial. Anesthesiology 2015: in press*
- *Skljarevski V, Ossanna M, Liu-Seifert H, Zhang Q, Chappell A, Iyengar S, Detke M, Backonja M. A double-blind, randomized trial of duloxetine versus placebo in the management of chronic low back pain. Eur J Neurol 2009;16:1041–8.*
- *Skljarevski V, Zhang S, Chappell AS, Walker DJ, Murray I, Backonja M: Maintenance of effect of duloxetine in patients with chronic low back pain: a 41-week uncontrolled, dose-blinded study. Pain Med 2010; 11: 648-57*
- *Skljarevski V, Zhang S, Desaiah D, Alaka KJ, Palacios S, Miazgowski T, Patrick K: Duloxetine versus placebo in patients with chronic low back pain: a 12-week, fixed-dose, randomized, double-blind trial. J Pain 2010; 11: 1282-90*
- *Skljarevski V, Desaiah D, Liu-Seifert H, Zhang Q, Chappell AS, Detke MJ, Iyengar S, Atkinson JH, Backonja M: Efficacy and safety of duloxetine in patients with chronic low back pain. Spine 2010; 35: E578-85*
- *Skljarevski V, Ossanna M, Liu-Seifert H, Zhang Q, Chappell A, Iyengar S, Detke M, Backonja M: A double-blind, randomized trial of duloxetine versus placebo in the management of chronic low back pain. Eur J Neurol 2009; 16: 1041-8.*
- *Strobach D. Klinisch relevante Interaktionen zwischen Analgetika und Psychopharmaka. Arzneimitteltherapie 2012, 30:3; 83–92.*
- *Stubbs B, Mitchell AJ, De Hert M, Correll CU, Soundy A, Stroobants M, Vancampfort D. The prevalence and moderators of clinical pain in people with schizophrenia: a systematic review and large scale meta-analysis. Schizophr Res. 2014 Dec;160(1-3):1-8*
- *Sultan A, Gaskell H, Derry S, Moore RA. Duloxetine for painful diabetic neuropathy and fibromyalgia pain: systematic review of randomised trials. BMC Neurol 2008;8:29.*
- *Susanne Rabady, Andreas Sönnichsen, Ilkka Kunnamo: EbM-Guidelines, Verlagshaus der Ärzte; ISBN 978-3-99052-091-8, 2014*
- *Vitton O, Gendreau M, Gendreau J, Kranzler J, Rao SG. A double-blind placebo-controlled trial of milnacipran in the treatment of fibromyalgia. Hum Psychopharmacol. 2004 Oct;19 Suppl 1:S27-35.*
- *Watson CPN, Evans RJ, Reed K, Merskey H, Goldsmith L, Warsh J. Amitriptyline versus placebo in postherpetic neuralgia. Neurology 1982;32:671–3.*
- *Wernicke S et al. IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform. Efficient detection of network motifs. Developing patient-reported outcome measures for pain clinical trials: IMMPACT recommendations. Turk DC et al. Pain, 2006*
- *Wernicke JF et al A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. Neurology, 2006*
- *Yucel A, Ozyalcin S, Koknel Talu G, Kiziltan E, Yucel B, Andersen OK, Arendt-Nielsen L, Disci R. The effect of venlafaxine on ongoing and experimentally induced pain in neuropathic pain patients: a double blind placebo-controlled study. Eur J Pain 2005;9:407–16.*
- *Zissis NP, Harmoussi S, Vlaikidis N, Mitsikostas D, Thomaidis T, Georgiadis G, Karageorgiou K. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine XR in out-patients with tension-type headache. Cephalalgia 2007;27:315–24.*
- *Zubieta JK, Smith YR, Bueller JM, et al. Regional mu opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain. Science. 2001; 293:311–315*

Margot Holzapfel

SOCIAL NETWORK

Acrylic on Canvas, 100x70cm, 2013

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 großteils autodidaktischen Wirken folgte ihr Kunststudium an der LEONARDO KUNSTAKADEMIE SALZBURG unter der Leitung von Prof. Hannes BAIER
- 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

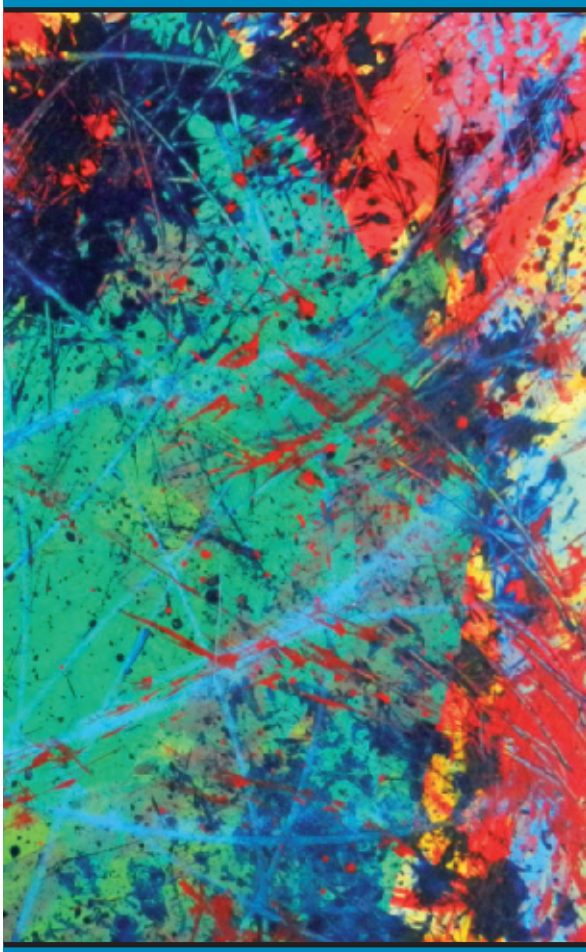
Mit freundlicher Unterstützung von:

ANGELINI

Lilly

GERMANIA PHARMAZEUTIKA

GEROT LANNACH



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 die Süddeutscher Verlag Hüthig GmbH. Gesellschafter der Süddeutscher Verlag Hüthig GmbH sind die Süddeutscher Verlag GmbH mit 91,98%, Herr Holger Hüthig mit 7,02%, Frau Ruth Hüthig mit 0,45%, Frau Beatrice Hüthig mit 0,28% und Herr Sebastian Hüthig mit 0,28 %. **Für den Inhalt verantwortlich:** O.Univ.-Prof. Dr.h.c.mult. Dr.med. Siegfried Kasper, Prof. Priv.-Doz. Dr. Michael Bach, Univ.-Prof. DDr. Gabriele-Maria Sachs (Vorsitz) Prim. Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Martin Aigner, Prim. Priv.-Doz. Dr. Andreas Erfurth, Prim. Univ.-Prof. DDr. Peter Fischer, Ao. Univ.-Prof. Dr. Richard Frey, Dr. Reinhold Glehr, Prim. Univ.-Prof. Dr. Heinz Grunze, Dr. Anastasios Konstantinidis, MSc, O.Univ.-Prof. DDr. Hans Georg Kress, Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Lampl, Prim. Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer, Prim. Dr. Ingrid Leuteritz, Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Henriette Löffler-Stastka, ao.Univ.-Prof. Dr. Dr. habil. Stefan Quasthoff, Prim. Dr. Christa Radoš, Prim. Dr. Angelika Rießland-Seifert, Prim. Dr. Manfred Stelzig, Prim. Dr. Elmar Windhager, Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Dietmar Winkler **Projektverantwortung:** Christine Kreibich **Titelbild:** Margot Holzapfel **Lektorat:** Karl Heinz Javorsky **Art Direction:** Karl J. Kuba **Layout und DTP:** MMA-DTP **Druck:** Friedrich VDV, 4020 Linz **Auflage:** 9.600. 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 Angelini Pharma Österreich GmbH, Eli Lilly Ges.m.b.H, Germania Pharmazeutika GmbH und G.L. Pharma GmbH

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

sonderausgabe november 2013

CliniCum neuropsy
Das Medium für Psychiatrie und Neurologie

Bipolare Störungen
Medikamentöse Therapie

Konsensus-Statement – State of the art 2013

Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Bach, Prim. DDr. Christine Butterfield-Meissl,
Prim. Priv.-Doz. Dr. Andreas Erfurth, Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Haring,
Univ.-Prof. Dr. Armand Hausmann, Univ.-Prof. Dr. Peter Hofmann,
Dir. Dr. Marion Kalousek, Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Claudia Klier,
Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Marksteiner, OA Dr. Moritz Mühlbacher,
Prim. Mag. Dr. Herwig Oberlerchner, MAS, Chefarzt Dr. Georg Psota,
Prim. Dr. Christa Rados, Dir. Univ.-Prof. DDr. Gabriele-Maria Sachs,
Prim. Dr. Elmar Windhager, Prim. Dr. Johanna Winkler, Prim. Dr. Margit Wrobel

Vorsitz: O. Univ.-Prof. Dr. h.c. mult. Dr. Siegfried Kasper
O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer

Unter der Patronanz:

ÖGPB

Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie

P.b.b. Verlagspostamt 1120 Wien, Zulassungsnummer: GZ 02Z032080 M

Vorwort

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

O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer
Universitätsklinik für Psychiatrie, Graz

Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie

Das vorliegende Konsensus-Statement wurde ursprünglich im Jahre 2003 verfasst, eine erste Überarbeitung 2007 erstellt, und nun kam es im Sommer 2013 zu einer weiteren notwendigen Überarbeitung, die dem neuesten Wissensstandard angepasst ist. In einem umfangreichen und mehrmaligen schriftlichen Austausch wurde eine konsensuelle Meinung der Autoren, die als Experten auf dem Gebiet der Diagnostik und Behandlung bipolarer Erkrankungen in Österreich angesehen werden, herbeigeführt. Die Patronanz dieses Papers hat wie bei den Vorversionen die Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie (ÖGPB) übernommen, um einer der grundlegenden Zielsetzungen dieser Gesellschaft gerecht zu werden, die eine qualifizierte, dem neuesten Wissensstand entsprechende Fortbildung zum Wohl der uns anvertrauten Patienten zum Inhalt hat. An dieser Stelle möchten wir uns auch bei jenen zwei forschenden Pharmafirmen bedanken, die dieses Projekt für die Drucklegung finanziell unterstützt haben und die auch wesentlich für die Entwicklung spezifischer Medikamente für die bipolare Erkrankung beigetragen haben.

In den letzten Jahre brachte die Forschung Fortschritte bei der Diagnostik und Behandlung der bipolaren Störung, wodurch eine effektivere und nebenwirkungsärmere Akutbehandlung, aber vor allem die notwendige Langzeitbehandlung, die meist durch eine erhebliche psychosoziale Problematik erschwert ist, in der täglichen Praxis weiter etabliert werden konnte. Die 5. Auflage des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5), die im Mai 2013 von der American Psychiatric Association (APA) veröffentlicht wurde, brachte ein paar notwendige Erneuerungen, die in diesem Konsensus-Dokument eingearbeitet sind. Die medikamentöse Therapie der bipolaren Erkrankung wurde in den Grundzügen bereits im ersten Konsensus dargestellt und nun in den Revisionen verfeinert und um weitere Indikationen, die durch die inzwischen durchgeführten klinischen Studien möglich waren, bereichert. Insbesondere hat die Gruppe der sog. Atypischen Antipsychotika eine Erweiterung in verschiedenen, der bipolaren Erkrankung charakteristischen Bereiche, wie z.B. der bipolaren Depression in der Akut und Langzeitbehandlung bzw. dem Mischzustand, einen besonderen, in den Vorversionen noch nicht berücksichtigten Stellenwert erlangt. Dass diese Gruppe der Medikamente jedoch nicht bei allen von den genannten klinisch relevanten Bereichen gleich gut wirksam ist, kann aus dem Konsensus-Statement entnommen werden.

Das aktuelle Konsensus-Statement soll vor allem für die tägliche Praxis eine Unterstützung für eine effektive und patientennahe Therapie von Patienten mit bipolaren Erkrankungen darstellen, aber auch im Umgang mit an Agenden der Psychiatrie Interessierten, wie sie z.B. politische Gremien darstellen, als Ausgangspunkt für eine kostengünstige Bewältigung dieser Erkrankung dienen. Wir hoffen sehr, dass das Konsensus-Statement „Bipolare Störungen" für die Behandlung und das Verständnis dieser Erkrankung für Sie nützlich ist, und freuen uns über eine gelegentliche Rückmeldung.

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

O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer

Zitierung der Arbeit wie folgt: *Kasper S, Kapfhammer HP, Bach M, Butterfield-Meissl C, Erfurth A, Haring C, Hausmann A, Hofmann P, Kalousek M, Klier C, Marksteiner J, Mühlbacher M, Oberlerchner H, Psota G, Rados C, Sachs GM, Windhager E, Winkler J, Wrobel M (2013) Bipolare Störungen. Konsensus-Statement – State of the art 2013.* CliniCum neuropsy *Sonderausgabe November 2013*

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

Fotos: Archiv (16), Privat (2), MedUni Wien Matern (1)

Bipolare Störungen

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung ____ 3

2. Ätiologie und Genetik ____ 4

3. Diagnostik ____ 5

3.1. Stellenwert der gestörten kognitiven Funktionen

4. Akuttherapie der bipolaren Störungen ____ 6

4.1. Was ist ein Stimmungsstabilisierer?
4.2. Manische Episode (ohne psychotische Symptome)
4.3. Akute Manie mit psychotischen Symptomen
4.4. Gemischte Episode (ICD-10)
4.5. Rapid Cycling
4.6. Akute Depression im Rahmen der bipolaren Störung
4.7. Schizoaffektive Störungen
4.7.1. Manie im Rahmen einer schizoaffektiven Störung
4.7.2. Depressive Episode im Rahmen einer schizoaffektiven Störung
4.8. Komorbiditäten

5. Schwangerschaft und Stillzeit ____ 12

5.1. Welche Präparate sind in der Schwangerschaft und Stillperiode zu bevorzugen?

6. Bipolare Störungen im Kindes- und Jugendalter ____ 13

7. Langzeitbehandlung (=Phasenprophylaxe) der bipolaren Störung ____ 13

7.1. Medikamentöse Therapie
7.2. Fettsäuren
7.3. Andere biologische Interventionen
7.4. Phasenprophylaxe bei bipolaren Subpopulationen
7.5. Die Prävention von Suiziden
7.5.1. Antidepressiva
7.5.2. Antipsychotika
7.5.3. Antiepileptika
7.6. Neue therapeutische Zugänge mit noch unzureichender Evidenz

8. Die Rolle der Psychotherapie und psychoedukative Verfahren ____ 17

9. Was Angehörige wissen müssen ____ 18

10. Zusammenfassung ____ 18

1. Einleitung

Die letzten Jahre brachten große Fortschritte bei der Diagnose und Behandlung von bipolaren Störungen. Auch aufgrund der neuen Ergebnisse im Bereich der neuropsychologischen und molekularbiologischen Forschung wurde dem Spektrum der bipolaren Erkrankungen zunehmend größere Aufmerksamkeit gewidmet. Wie viele andere psychiatrische Erkrankungen werden bipolare Erkrankungen von den Betroffenen oft als persönliches Versagen verkannt, woraus unnötiges Leid für die Erkrankten selbst und deren Angehörige folgt. Bipolare Störungen treten häufiger auf als früher angenommen. Werden die sogenannten Bipolar-Spektrumserkrankungen mit berücksichtigt, so ist von einer Lebenszeitprävalenz von etwa 5% auszugehen. Die Inzidenz (d.h. die Neuerkrankungen) betrug in einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe junger Menschen (bei Einschluss zwischen 14 und 24 Jahre alt) in einer Zeit von zehn Jahren kumulativ 2,9% für manische, 4% für hypomanische, 29,4% für depressive und 19% für subdepressive Episoden. Somit beginnen die unipolar depressiven und insbesondere die bipolaren Erkrankungen häufig bereits im jugendlichen und jungen Erwachsenenalter. Durch Miteinbeziehung der subsyndromalen Formen im Rahmen des bipolaren Spektrums steigt die Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung weiter an. Die psychosozialen Folgen der Erkrankung sind enorm. Beispielsweise verliert eine Frau, die mit 25 Jahren an einer bipolaren Störung erkrankt und unbehandelt bleibt, knapp eineinhalb Jahrzehnte ihres unbeeinträchtigten gesunden Lebens – das bedeutet Einbußen bei beruflicher und familiärer Aktivität –, und sie hat eine um neun Jahre verkürzte Lebenserwartung. Daraus wird ersichtlich, dass das Erkennen der Erkrankung schon zu einem frühen Zeitpunkt von großer Bedeutung ist, um eine optimale Therapie zu gewährleisten und den weiteren Verlauf günstig zu beeinflussen. Außerdem ist bei bipolaren Störungen auch das Suizidrisiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung signifikant erhöht. Etwa 25 bis 50% aller bipolar Erkrankten unternehmen mindestens einen Suizidversuch im Laufe ihrer Erkrankung, wobei Mischzustände ein besonders hohes Risiko darstellen. Darüber hinaus weisen unbehandelte Patienten mit bipolaren Störungen auch eine signifikant erhöhte Morbidität und Mortalität bedingt durch nicht psychiatrische Erkrankungen (z.B. metabolische und kardiovaskuläre Erkrankungen) gegenüber der Allgemeinbevölkerung auf.

Die folgenden Empfehlungen für die Diagnostik und Behandlung bipolarer Störungen spiegeln – neben der klinischen Erfahrung nationaler und internationaler Experten, Kliniker und Praktiker – den gegenwärtigen wissenschaftlichen Erkenntnisstand wider, gemäß dem, basierend auf den österreichischen Arzneimittelrichtlinien, Patienten behandelt werden sollten.

2. Ätiologie und Genetik

Bipolare Störungen sind multifaktoriell bedingt. Die relativ uniforme Prävalenzrate in unterschiedlichen Kulturkreisen, das familiär gehäufte Auftreten und das relativ niedrige Erstmanifestationsalter im Vergleich zur unipolaren Depression weisen auf eine starke genetische Disposition und relativ geringere Modulierbarkeit durch äußere Stressoren hin. Molekulargenetische Studien befinden sich noch in der Anfangsphase, und die ersten Ergebnisse sind teils widersprüchlich. Ausreichend dokumentiert ist jedoch, dass die Entstehung einer bipolaren Störung einem polygenetischen Vererbungsmodus unterliegt und nicht auf einen einzelnen Gendefekt zurückzuführen ist.
In den Mittelpunkt des Interesses rückte dabei zuletzt die Suche nach „Kandidatengenen" für bipolare Erkrankungen, die auf den Chromosomen 13, 18 und 21 lokalisiert sind. Diese Gene kodieren für Neurotransmitterrezeptoren und ihre nachgeschalteten G-Proteine, welche in der intrazellulären Signalweiterleitung eine Schlüsselstellung einnehmen. Die genetische Prädisposition als ausschlaggebender Risikofaktor zur Entwicklung bipolarer Erkrankungen ist durch die Ergebnisse zahlreicher Zwillings-, Adoptions- und Familienstudien zweifelsfrei belegt. In Metaanalysen konnte die signifikante Wahrscheinlichkeit für zahlreiche chromosomale Regionen bestätigt werden, wobei bisher vor allem Regionen auf den Chromosomen 4, 5, 6, 12, 13, 18, 21, 22 und X deutliche Kopplung zeigten. Insbesondere gibt es Hinweise zur Beteiligung genetischer Polymorphismen für monoaminerge und glutamaterge Transmittersysteme, neurotrophe und immunologische Faktoren, zirkadiane Regulationsmechanismen, zytoskelettäre Bestandteile von Neuronen, der Mitochondrienfunktion, der synaptischen Transmission und von Gliazellen.
Darüber hinaus wird ein Zusammenhang zwischen intrazellulärer Kalziummobilisation und Manifestation bipolarer Störungen diskutiert. Es werden sowohl während der Depression als auch während der Manie erhöhte intrazelluläre Kalziumkonzentrationen bei Neuronen angenommen, welche Adenyl-Cyclase-abhängige metabolische Prozesse aktivieren und zu einer erhöhten Synthese erregungssteigernder Katecholamine führen.
Durch eine zusätzliche partielle Hemmung der Na/K-ATPase kommt es zu einer verlangsamten Repolarisation des Neurons, was klinisch im Zusammenhang mit einem manischen Syndrom diskutiert wird. Bei weiterer Erhöhung des intrazellulären Kalziums werden die Adenyl-Cyclase-Aktivität und die Na/K-ATPase blockiert, was eine Dauerdepolarisation der Zellen hervorruft und sich klinisch als depressive Episode äußern kann. Die berichteten Therapieerfolge mit liquorgängigen Kalziumantagonisten bei Patienten mit akuter Manie, Depression und Rapid Cycling können im Zusammenhang mit dieser Hypothese einer gestörten Kalziumhomöostase gesehen werden. Die Messung der Membranpotenziale peripherer Blutzellen könnte als Marker für die Funktion der Na/K-Pumpe in Neuronen zusätzliche diagnostische Informationen bieten.

Hinweise für eine gestörte noradrenerge Funktion, nachweisbar durch niedrige Spiegel von Plasmanoradrenalin und dessen Abbauprodukt 3-Methoxy-4-Hydroxyphenethylenglycol (MHPG), liefern weitere pathogenetische Ansatzpunkte. Auch eine generelle noradrenerge Hypersensitivität, erkennbar durch eine erhöhte Wachstumshormonsekretion auf noradrenerge Stimuli, wird diskutiert.
Bildgebende Verfahren konnten bis dato kein spezifisches hirnmorphologisches Korrelat bipolarer Störungen liefern. In einer [123I]-IBZM-SPECT-Studie fanden sich auf funktioneller Ebene keine Hinweise auf eine erhöhte striatale Dopaminausschüttung. Allerdings bestand eine erhöhte postsynaptische Responsivität auf einen dopaminergen Reiz mit Amphetamin, welche die Basis für die besondere Empfindlichkeit bipolarer Patienten für die Entwicklung extrapyramidal motorischer Nebenwirkungen bei Behandlung mit typischen Antipsychotika darstellen könnte.
Eine PET-Studie mit [123I]-Iofetamin bei Patienten mit Rapid Cycling zeigte eine erhöhte Aktivität des rechten vorderen Temporallappens sowohl in der manischen als auch in der depressiven Phase. Darüber hinaus wurde bei manischen Patienten eine verminderte [18F]-Fluorodeoxyglukose-Wiederaufnahme des präfrontalen Kortex sowie der linken Amygdala beobachtet, wobei allerdings anzumerken ist, dass diese Befunde nicht spezifisch für manische Episoden sind. In manischen Episoden findet sich im dorsolateralen präfrontalen Kortex eine deutliche Erhöhung der Glutamat/Glutamin-Konzentration (gemessen durch Magnetresonanzspektroskopie).
Basierend auf dieser genetisch mitbedingten und/oder frühkindlich erworbenen hirnorganischen Basis können nun – ähnlich dem Vulnerabilität-Stress-Coping-Modell der Schizophrenie – psychosoziale Stressoren, Belastungen und Traumata die individuelle Bewältigungs- und Verarbeitungskapazität überfordern und zu einer Dekompensation führen. Prämorbid angelegte dysfunktionale Verhaltensbereitschaften verbunden mit Störungen der Affekt-, Impuls- und Selbstwertgefühlregulation führen so zum Ausbruch der individuell gefärbten Symptomatik.
Die Bildgebung hat bereits signifikant zu einem besseren Verständnis der affektiven Störungen beigetragen. Die Untersuchung gestaltet sich aufgrund der Heterogenität der unter dem Begriff affektiver Störungen zusammengefassten Störungen als schwierig. Eine Studie aus dem Jahr 2007 hat eine Dysregulation frontostriatothalamischer Verbindungen beschrieben, innerhalb dieser es zu spezifischen Defiziten kommt. Auffälligkeiten in MRT- und PET-Studien bei Patienten mit unipolarer und bipolarer Symptomatik unterstützen die Annahmen. Die DTI (Diffusion Tensor Imaging) geht davon aus, dass eine eingeschränkte Konnektivität zwischen kortikalen und subkortikalen emotionsrelevanten Arealen an der Ätiologie der affektiven Störungen beteiligt ist. Die Sensitivität und Spezifität reicht nicht aus, um eine diagnostische Anwendung der funktionellen Bildgebung im Einzelfall zu ermöglichen.

Editorial Board

Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Bach
Medical Park Chiemseeblick, Bernau-Felden, D

Prim. DDr. Christine Butterfield-Meissl
Kaiser-Franz-Josef-Spital, SMZ Süd, Wien

Prim. Priv.-Doz. Dr. Andreas Erfurth
SMZ Baumgartner Höhe OWS, Wien

Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Haring
Landeskrankenhaus Hall

Univ.-Prof. Dr. Armand Hausmann
Universitätsklinik für Psychiatrie, Innsbruck

Univ.-Prof. Dr. Peter Hofmann
Universitätsklinik für Psychiatrie, Graz

3. Diagnostik

Neben der Erfassung der aktuellen Symptome sollte unbedingt eine sorgfältige Anamnese, inklusive Fremdanamnese, erhoben werden, da beim erstmaligen Auftreten einer depressiven Episode noch nicht feststeht, ob eine unipolar oder bipolar affektive Störung vorliegt. Im Durchschnitt durchlaufen 25% der Patienten mit ursprünglich nur „unipolar" diagnostizierter Depression innerhalb von neun Jahren auch eine manische oder hypomane Episode. Hinweise auf eine entsprechende Prädisposition für eine bipolare Störung kann unter anderem die Familienanamnese geben. Der bisherige Verlauf bzw. die Stimmungsschwankungen geben die wichtigsten Hinweise für die Diagnose. Mögliche Indikatoren für Bipolarität bei depressiver Episode sind auch: 1. atypische Depression, 2. sehr früher Erkrankungsbeginn (plötzlicher Beginn sowie kürzere Dauer, die Schwere der Indexepisode und psychotische Symptome), 3. peripartale psychiatrische Symptome und 4. komorbide Migräne.

Die Diagnostik einer hypomanischen Episode in der Vorgeschichte des Patienten ist schwieriger, da sie im Gegensatz zur voll ausgeprägten Manie oft durch eine kürzere Dauer und einen milderen Verlauf charakterisiert ist, daher auch von den Betroffenen nur selten als krankheitswertig angesehen und somit im Zuge der Anamnese nicht erwähnt wird. Im Gegenteil, die Betroffenen fühlen sich während hypomaner Phasen oft als besonders vital, leistungsfähig und gesund, es ist dies eine Verfassung, die sie wieder erreichen möchten. Die Gefahr für die Fehldiagnose einer unipolaren Depression ist in diesem Fall noch höher, als wenn eine Manie vorgelegen hätte. Oft weist erst das Auftreten einer hypomanischen Verstimmung im Anschluss an eine antidepressive Therapie, einen Schlafentzug oder eine Lichttherapie darauf hin, dass bereits eine bipolare Störung bestanden hat. Nach ICD-10 wird eine bipolare affektive Störung dann diagnostiziert, wenn mindestens zwei Episoden gegenpoligen Charakters aufgetreten sind, die „durch einen Wechsel zu einer Episode mit entgegengesetzter Stimmung oder mit gemischter Symptomatik oder aber durch eine Remission voneinander abgesetzt" sind. Im Unterschied dazu reicht es im DSM-5, um eine bipolare Störung im engeren Sinne zu diagnostizieren, dass mindestens einmal eine manische Episode aufgetreten ist (Bipolar, Typ I), beziehungsweise wenn mindestens eine Episode einer Major Depression und mindestens eine hypomane Episode vorliegen (Bipolar, Typ II) (siehe Tabelle 1 auf Seite 6).

Gemäß DSM-5 ist eine volle hypomane Episode, die während einer Behandlung einer Major Depression auftritt (z.B. Medikation, Elektrokonvulsionstherapie) und auf einer syndromal vollständigen Ebene über den physiologischen Effekt der Behandlung hinaus persistiert, eine ausreichende Evidenz für die Diagnosestellung einer hypomanen Diagnose (und somit einer Bipolar-II-Störung). Eine entsprechende volle manische Episode ist ausreichende Evidenz für eine Bipolar-I-Störung. Die spezifischen Symptome der manischen Episode sowie die Diagnostik der wichtigsten bipolaren Störungen vom Typ I und Typ II sind in den Tabellen 1 und 2 (auf Seite 6 und 7) dargestellt.

Mit Fortschreiten der bipolaren Erkrankung kann die Episodenhäufigkeit zunehmen und die Dauer des krankheitsfreien Intervalls zwischen den manischen oder depressiven Episoden abnehmen. Dieses Phänomen wird als Akzeleration bezeichnet und betrifft etwa 50% der bipolaren Patienten. Ein Krankheitszyklus umfasst dabei die Zeitspanne vom Beginn einer Episode bis zum Wiederauftreten der nächsten, einschließlich des symptomfreien Intervalls, welches nicht immer erreicht wird. Zur Erfassung von Zykluslänge sowie Qualität und Quantität der Stimmungsschwankung hat sich ein Stimmungskalender bewährt, den der Patient selbst ausfüllt und im Arzt- und Therapiegespräch vorlegt (siehe Abbildung auf der Umschlagseite). Psychotische Symptome (stimmungskongruent oder -inkongruent) können in jeder Krankheitsphase hinzutreten und schließen nach den Kriterien von ICD-10 und DSM-IV-TR auch auf dem Höhepunkt einer manischen Phase die Diagnose einer bipolaren Störung nicht aus.

Bei bipolaren Erkrankungen treten häufig kognitive Störungen auf, die wesentlich auf das Alltagsverhalten und den Krankheitsverlauf Einfluss nehmen, da sie sowohl die soziale Integration als auch die berufliche Leistungsfähigkeit beeinträchtigen. Kognitive Defizite, wie Störungen der Daueraufmerksamkeit, der Gedächtnisfunktionen und der exekutiven Funktionen wie kognitive Flexibilität und Problemlöseverhalten, können stabil und überdauernd auftreten und sind auch in den Remissionsphasen vorhanden. Bisherige Therapieergebnisse zur Behandlung von kognitiven Störungen bei der bipolaren Erkrankung weisen darauf hin, dass vor allem atypische Antipsychotika günstigere Effekte aufweisen können.

3.1. Stellenwert der gestörten kognitiven Funktionen

Störungen der Kognition stellen bei psychiatrischen Erkrankungen eine häufige Beeinträchtigung dar und haben einen Einfluss auf den Therapieverlauf. Sie treten nicht nur bei schizophrenen Störungen, sondern auch bei bipolaren Erkrankungen auf. So sind vor allem die Daueraufmerksamkeit, verbales Lernen, Gedächtnisfunktionen und exekutive Funktionen wie kognitive Flexibilität und Problemlösefähigkeit häufig beeinträchtigt (Sachs et al. 2007). Diese kognitiven Defizite sind oft stabil und überdauernd und auch in den Remissionsphasen vorhanden. Der Ausprägungsgrad hängt vom Alter der Patienten, dem Krankheitsbeginn und der Anzahl der Krankheitsepisoden ab. Letzteres verdeutlicht die Chancen einer konsequenten Phasenprophylaxe. Störungen der Kognition haben wesentlichen Einfluss auf die psychosoziale Funktionsfähigkeiten wie Alltagsaktivitäten, soziale Integration und berufliche Leistungsfähigkeiten (Bearden et al. 2011). Eine aktuelle Studie zeigt, dass das Ausmaß an kognitiven Defiziten sich bei Patienten mit bipolaren Störungen nicht von Patienten mit Schizophrenie unterscheiden. Der einzige wesentliche Unterschied liegt vor allem

Dir. Dr. Marion Kalousek
SMZ Baumgartner Höhe OWS, Wien

Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Claudia Klier
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Wien

Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Marksteiner
Psychiatrie und Psychotherapie B, Landeskrankenhaus Hall

OA Dr. Moritz Mühlbacher
Univ.-Klinik für Psychiatrie I, Paracelsus PMU Salzburg

Prim. Mag. Dr. Herwig Oberlerchner, MAS
Klinikum Klagenfurt am Wörthersee, Klagenfurt

Chefarzt Dr. Georg Psota
Psychosoziale Dienste in Wien PSD, Wien

im Bereich der sozialen Kognitionen, die bei Patienten mit bipolaren Erkrankungen deutlich weniger beeinträchtigt sind (Green et al. 2013).
Zur Messung der kognitiven Funktionen steht sowohl eine Test für Screeninguntersuchungen (SCIP, Purdon et al. 2004) zur Verfügung als auch eine spezielle kognitive Testbatterie (MCCB, Yatham et al. 2010).
In der Behandlung kognitiver Störungen bei bipolaren Patienten wurden in bisherigen Studien atyische Antipsychotika, Lithium, Valproat und Lamotrigin, sowohl als Monotherapie als auch in Kombination, untersucht. Die beschriebenen Veränderungen liegen in den Bereichen Daueraufmerksamkeit, Wortflüssigkeit, verbales Lernen, Gedächtnis und exekutiver Funktionen. Aufgrund der noch sehr uneinheitlichen Ergebnisse sind vor allem Langzeitstudien und Studien mit größerer Patientenzahl notwendig, um die Wirkungen der genannten Therapieoptionen auf kognitive Funktionen besser beurteilen zu können. Als ergänzende Behandlungsmöglichkeiten können nicht pharmakologische Therapiemethoden wie kognitive Remediation oder neurokognitives Training hilfreich sein.

4. Akuttherapie der bipolaren Störungen

4.1. Was ist ein Stimmungsstabilisierer?

Aufgrund der guten therapeutischen Wirkung war Lithium über 50 Jahre der Inbegriff eines Stimmungsstabilisierers. Die ersten Definitionen dieser Substanzklasse spiegelten den Versuch wider, eine neue Medikamentenkategorie mit stimmungsmodulierenden Eigenschaften zu bestimmen, welche weder Antidepressiva noch klassische Antipsychotika waren. Hintergrund dieser Bemühungen war das Wissen um die potenzielle destabilisierende Wirkung der Antidepressiva, respektive um die depressiogene Wirkung klassischer Antipsychotika.
In der modernen Ära der Psychopharmakologie ist es 1960 Litchfield, welcher das erste Mal den Begriff „Mood Stabilizer" verwendete. Historisch gesehen wurde dieser Begriff hauptsächlich auf antimanisch wirkende Substanzen angewandt. Die ersten Schritte zur Konzeptionalisierung des Begriffs „Stimmungsstabilisierer" wurden im Buch „Manic Depressive Illness" von Goodwin und Jamison 1990 unternommen. Die Autoren versuchten, die Wirksamkeit von Lithium den typischen Antipsychotika sowie auch von Antidepressiva entgegenzustellen. Man wusste, dass typische Antipsychotika zwar die

Tabelle 1

A. Diagnostische Charakteristika für das bipolare Spektrum gemäß DSM-5

Bipolar I	Die Kriterien für eine manische Episode müssen erfüllt sein. Im Verlauf können sich auch Episoden einer Hypomanie oder einer Major Depression finden.
Bipolar II 296.89 (F31.8)	Im Verlauf müssen die Kriterien erfüllt werden für sowohl eine hypomane Episode als auch eine Major Depression.
Zyklothyme Störung 301.13 (F34.0)	Für die Dauer von mindestens zwei Jahren bestehen zahlreiche Perioden mit hypomanen Symptomen und zahlreiche Perioden mit depressiven Symptomen, die jeweils nicht die Kriterien einer Episode erfüllen. Während dieser Zweijahresperiode bestanden die Symptome mindestens für die Hälfte der Zeit, und das Individuum war nicht länger als zwei Monate kontinuierlich symptomfrei.
Substanz-/Medikation-induzierte bipolare Störung	Direkte körperliche Folge einer Substanz oder Medikation (einschl. Absetzphänomene).
Bipolare Störung aufgrund eines medizinischen Krankheitsfaktors	Wird auf die direkte körperliche Wirkung eines medizinischen Krankheitsfaktors zurückgeführt.
Andere näher bezeichnete bipolare Störungen 296.89 (F31.8)	Beispiele gemäß DSM-5: kurzandauernde hypomane Episoden (zwei bis drei Tage) und Episoden einer Major Depression hypomane Episoden mit unzureichender Symptomanzahl und Episoden einer Major Depression hypomane Episode, ohne dass zuvor die vollen Kriterien etwa für eine Major Depression erfüllt gewesen sind kurzandauernde zyklothyme Störung (weniger als 24 Monate)
Nicht näher bezeichnete bipolare Störung 296.80 (F31.9)	Die Kriterien für eine spezifische Störung sind nicht erfüllt.

B. Zusatzcodierungen (Specifier) für bipolare Störungen gemäß DSM-5

Mit ängstlichem Distress
Mit gemischten Merkmalen
Mit Rapid Cycling
Mit melancholischen Merkmalen
Mit atypischen Merkmalen
Mit psychotischen Merkmalen
Mit Katatonie
Mit peripartalem Beginn
Mit saisonalem Muster

Quelle: Erfurth nach: American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA, 2013

Tabelle 2
Diagnostische Kriterien der Hypomanie und Manie nach ICD-10

	Stimmung und Dauer	Symptomatik	Behinderung
Hypomanie (F30.0)	Die Stimmung ist in einem für die Betroffenen deutlich abnormen Ausmaß an mindestens 4 aufeinander folgenden Tagen gehoben oder gereizt.	mindestens drei der folgenden Merkmale: 1. gesteigerte Aktivität oder motorische Ruhelosigkeit 2. gesteigerte Gesprächigkeit 3. Konzentrationsstörungen oder Ablenkbarkeit 4. vermindertes Schlafbedürfnis 5. gesteigerte Libido 6. übertriebene Geldausgaben (Einkäufe) oder andere Arten von leichtsinnigem oder verantwortungslosem Verhalten 7. gesteigerte Geselligkeit oder übermäßige Vertraulichkeit	Die persönliche Lebensführung ist beeinträchtigt.
Manie ohne psychotische Symptome (F30.1)	Die Stimmung ist vorwiegend gehoben, expansiv oder gereizt und für den Betroffenen deutlich abnorm. Dieser Stimmungswechsel muss dominieren und mindestens eine Woche anhalten (es sei denn, eine Krankenhauseinweisung wird notwendig).	mindestens drei der folgenden Merkmale (4, wenn die Stimmung nur gereizt ist): 1. gesteigerte Aktivität oder motorische Ruhelosigkeit 2. gesteigerte Gesprächigkeit (Rededrang) 3. Ideenflucht oder subjektives Gefühl von Gedankenrasen 4. Verlust normaler sozialer Hemmungen, was zu einem den Umständen unangemessenen Verhalten führt 5. vermindertes Schlafbedürfnis 6. Überhöhte Selbsteinschätzung oder Größenwahn 7. Ablenkbarkeit oder andauernder Wechsel von Aktivitäten oder Plänen 8. tollkühnes oder leichtsinniges Verhalten, dessen Risiken die Betroffenen nicht erkennen 9. gesteigerte Libido oder sexuelle Taktlosigkeit Halluzinationen oder Wahn fehlen, Wahrnehmungsstörungen können aber vorkommen (z.B. subjektive Hyperakusis, Wahrnehmung von Farben als besonders leuchtend etc.)	Schwere Störung der persönlichen Lebensführung
Manie mit psychotischen Symptomen (F30.2)		Wahnideen oder Halluzinationen kommen vor, aber andere als die typisch schizophrenen (d.h. die Wahngedanken sind nicht bizarr oder kulturell unangemessen, bei den Halluzinationen handelt es sich nicht um Rede in der dritten Person oder kommentierende Stimmen). Am häufigsten sind Größen-, Liebes-, Beziehungs- und Verfolgungswahn.	

Quelle: Erfurth nach: Weltgesundheitsorganisation. Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F) Diagnostische Kriterien für Forschung und Praxis, 5., überarbeitete Auflage. Hrsg.: Dilling H et al. Verlag Hans Huber, Bern, 2011

Editorial Board

Prim. Dr. Christa Rados
Landeskrankenhaus
Villach

Dir. Univ.-Prof. DDr. Gabriele-Maria Sachs
Landesnervenklinik
Wagner-Jauregg, Linz

Prim. Dr. Elmar Windhager
Klinikum Wels
Grieskirchen, Wels

Prim. Dr. Johanna Winkler
Landesnervenklinik
Wagner-Jauregg, Linz

Prim. Dr. Margit Wrobel
SMZ Baumgartner
Höhe OWS, Wien

akute Manie behandeln, dass sie aber durch die dopaminerge Blockade gleichzeitig depressiogen sein können. Auf der anderen Seite schien die Gabe von Antidepressiva besonders bei bipolaren Patienten zur Destabilisierung der Erkrankung zu führen, da Kippphänome und/oder Frequenzsteigerung der Phasen gesehen wurden.
Der Versuch einer Definition wurde 1996 von Sachs und auch von Bowden 1998 unternommen. Beide empfahlen einen eher breiten Begriff, in der Bestrebung, möglichst viele neue Substanzen in diese Definition aufnehmen zu können. Nach Bowden ist ein Stimmungsstabilisierer ein Medikament, das die Frequenz und/oder Intensität von manischen, hypomanischen, depressiven oder gemischten Episoden bei Patienten mit bipolarer Störung positiv beeinflusst und das keine Zunahme oder Verschärfung anderer Episoden der bipolaren Störung bewirkt. Bowden fokussierte eher auf die akute Phase als auf die Prophylaxe, während Sachs eher auf die antizyklische, phasenprophylaktische Wirksamkeit hin abzielte. Wenn man die zwei Definitionen von Sachs und Bowden zusammenfasst, dann ist ein Stimmungsstabilisierer eine Substanz, die Wirksamkeit in mindestens einer der drei Phasen der bipolaren Störung, akute Manie, akute Depression oder Prophylaxe zeigte und die kein Kippen in die gegenteilige Phase bewirkt. Eine engere oder konservativere Definition wurde 1999 von Calabrese und Rapport vorgeschlagen. Die Autoren suggerierten, dass das Schlüsselkriterium eines Stimmungsstabilisierers darin besteht, akut bimodal wirksam zu sein. Das hieße, dass ein Stimmungsstabilisierer nicht nur in der akuten Manie, sondern auch in der Depression oder gemischten Episode wirksam sein soll und dass diese Wirksamkeit sich auch auf eine bimodale Prophylaxe auszudehnen habe. Während diese Definition noch am ehesten Lithium einschließen würde, würde beispielsweise Lamotrigin, das Wirksamkeit in der Prophylaxe gezeigt hat, ausgeschlossen werden. Grund hierfür ist, dass Lamotrigin in der akuten Depression aufgrund der langen Titrationsphase nicht wirklich gut einsetzbar ist und die Substanz in der akuten Depression von fraglicher Wirksamkeit ist und in der akuten Manie kaum Wirksamkeit zeigte.
Stimmungsschwankungen sind ein oft vorkommendes Symptom bei epileptischen Patienten, und einige Antikonvulsiva scheinen diese zu triggern. Besonders oft beschrieben wurden solche Phänomene bei der ersten Generation der Antiepileptika, speziell bei Bromin und den späteren Barbituraten. Erst in den 60er und frühen 70er Jahren des letzten Jahrhunderts wurden stimmungsstabilisierende Effekte mit Valpromid (Lambert und Venaud 1966), Phenytoin (Turner 1967) und Carbamazepin (Okuma et al. 1973) berichtet. Es waren diese Berichte über akute Effekte mit Verbesserung manischer und depressiver sowie aggressiver Symptome. Diese Studien schauten allerdings noch nicht auf Langzeiteffekte zur Erhaltung der Euthymie, wie der Begriff Stimmungsstabilisierer insinuiert.
Mehrere Antiepileptika wurden in den letzten Jahrzehnten in der bipolaren Erkrankung untersucht. Derzeit haben die Indikation und/oder eine gute Evidenz Valproat und mit Einschränkungen Lamotrigin.

4.2. Manische Episode (ohne psychotische Symptome)

Zur Behandlung einer manischen Episode ohne psychotische Symptome sind Medikamente aus der Gruppe der Stimmungsstabilisierer (z.B. Lithium, Valproinsäure, Carbamazepin oder Oxcarbazepin) sowie atypische Antipsychotika (z.B. Aripiprazol, Asenapin, Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Ziprasidon) empfohlen, wenngleich für Clozapin die Zulassung in dieser Indikation nicht vorliegt. Haloperidol ist als Second-Line-Therapie unter Abwägung von Nutzen und Risiko (v.a. EPS, QTc-Verlängerung) zu überlegen. Neuere Daten liegen zu Loxapin bei Agitation im Rahmen einer bipolaren und schizophrenen Störung vor.
Ist bei einem Patienten ein zuvor relativ guter prophylaktischer Erfolg mit einem Stimmungsstabilisierer bekannt, sollte primär die Therapie mit dem bestehenden Stimmungsstabilisierer unter Anhebung der Tagesdosis auf höhere Serumspiegelwerte fortgeführt beziehungsweise auch über diesen Spiegel hinaus dosiert werden, bis die manischen Symptome gebessert sind. Bei schwerer Ausprägung der manischen Symptomatik kann von Beginn an eine augmentative Therapie von Antipsychotika und klassischen Stimmungsstabilisierern wie Lithium oder Valproat durchgeführt werden. Bei leicht ausgeprägter Manie kann eine Monotherapie mit Lithium, Valproat, Carbamazepin oder einem atypischen Antipsychotikum hinreichend sein. Insgesamt sollte beachtet werden, dass Antipsychotika einen schnelleren Wirkungseintritt bewirken wie z.B. Lithium. Bei psychomotorischer Erregung kann der Stimmungsstabilisierer vorübergehend mit einem Benzodiazepin kombiniert werden.
Im Falle einer vorbestehenden Suchtanamnese ist ein sedierenderes Antipsychotikum dem Benzodiazepin vorzuziehen. In der Praxis empfiehlt es sich, bei akuten manischen Episoden mit einer Anfangsdosis von mindestens 900mg Lithium pro Tag zu beginnen – ein Vorgehen, das im angloamerikanischen Sprachraum als Verabreichung einer „Loading Dose" bezeichnet wird.
Aufgrund der engen therapeutischen Breite von Lithium ist eine regelmäßige Überwachung des Serumspiegels von großer Bedeutung. In der Akutbehandlung der Manie werden Lithium-Serumkonzentrationen von 1,0 bis 1,2mmol/L angestrebt. Bei einem Spiegel oberhalb von 1,2mmol/L ist die Gefahr einer zunehmenden Unverträglichkeit gegeben, und über 1,6mmol/L kann es zu Intoxikationserscheinungen kommen. Typische Symptome einer beginnenden Lithiumintoxikation sind: grobschlägiger Tremor, Schwindel, Übelkeit, Durchfall, Sehstörungen, Desorientiertheit und gesteigerte Muskeleigenreflexe. Serumspiegel über 2,5mmol/L führen zu deutlichen neurologischen Störungen, zerebralen Anfällen und kardialen Rhythmusstörungen.
Wichtigste Maßnahme bei Verdacht auf eine Intoxikation ist der sofortige Stopp der Medikation sowie Flüssigkeitszufuhr. Die Indikation für eine Hämodialyse oder Hämofiltration ist bei Serumkonzentrationen über 4mmol/L immer, darunter anhand des klinischen Zustandsbildes und der Symptomprogredienz zu stellen, nicht aber bei Werten unter 2,5mmol/L. Differenzialdiagnostisch ist bei unbekannten Patienten mit bipolarem Verlauf eine beginnende Lithiumintoxikation von extrapyramidalen Syndromen abzugrenzen. So darf ein Tremor nicht unkritisch als Parkinsonoid gewertet werden, es muss auch eine beginnende Lithiumintoxikation bedacht werden.
Alternativ zu Lithium können Valproat oder Carbamazepin empfohlen werden. Plazebokontrollierte Doppelblindstudien haben eine gute antimanische Wirksamkeit von Valproat und eine Gleichwertigkeit dieser Substanz zu Lithium belegt. Bei akuten manischen Episoden ist ein schnelles Aufsättigen („Loading Dose") bis 20mg/kg Körpergewicht am Tag geboten. Wegen der großen therapeutischen Breite ist jedoch individuell eine noch höhere Dosierung möglich. Bei nicht complianten Patienten kann die intravenöse Formulierung günstig sein; für die Langzeitgabe ist wegen der besseren Verträglichkeit jedoch eine orale, magensaftresistente oder eine retardierte Form zu empfehlen. Ein antimanischer Effekt von Carbamazepin wurde in mehreren kontrollierten Studien bestätigt. Dabei ist zu beachten, dass Carbamazepin im Rahmen einer Augmentationstherapie zu einer Enzyminduktion führt und deshalb die Wirksamkeit von Antipsychotika und Antidepressiva, aber auch der Antikontrazeptiva herabsetzen kann.
Im Gegensatz dazu wird Oxcarbazepin durch nicht oxidative Konjugation abgebaut und stellt somit eine mögliche Alternative zu Carbamazepin dar, mit der Einschränkung, dass es keine Langzeit-

studien gibt. Die Dosierung von Carbamazepin ist individuell sehr unterschiedlich. Oxcarbazepin wird im Durchschnitt um 50% höher dosiert. Die Nebenwirkungen wichtiger Stimmungsstabilisierer werden in Tabelle 3 angeführt.

Bei schweren manischen Episoden kann gleich zu Beginn eine Kombination aus Antipsychotikum und Stimmungsstabilisierer angewandt werden. Außer bei Lithium sind die Bestimmung und die Zielwerte von Serumspiegel bei den neueren Stimmungsstabilisierern für die psychiatrische Indikation erst festzulegen, da „Normbereiche" von Antiepileptika für die Indikation Epilepsie definiert sind und sich somit lediglich als Richtwerte unter Toleranzaspekten für psychiatrische Indikationen eignen. Für die schon länger als Antimanikum eingesetzte Valproinsäure sollte ein Spiegel im Serum von 50–120mcg/ml angepeilt werden. Die Kombination von verschiedenen Stimmungsstabilisierern wird bei Nichtansprechen auf eine Monotherapie in der Praxis häufig eingesetzt, wobei sich die Kombination von Lithium und Valproinsäure klinisch besonders bewährt hat.

In den letzten Jahren haben sich neuere atypische Antipsychotika, die in dem ÖGPB-Konsensus zur medikamentösen Therapie der Schizophrenie näher besprochen wurden (Kasper und Lehofer, 2008), als Alternative und Ergänzung etabliert. Es gibt zunehmend Studien, die darauf hinweisen, dass die neueren atypischen Antipsychotika, neben ihrem früheren Hauptindikationsgebiet – den schizophrenen Psychosen –, per se auch einen antimanischen und teilweise auch stimmungsstabilisierenden Effekt aufweisen und somit unabhängig von ihrer antipsychotischen Wirksamkeit eine sinnvolle Therapieoption für Patienten mit bipolarer Störung darstellen. In kontrollierten Studien konnte die antimanische Wirksamkeit von Aripiprazol, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Ziprasidon und Asenapin im Vergleich zu Plazebo belegt werden. Ebenfalls konnte für alle diese Substanzen gezeigt werden, dass nach erfolgreicher Maniebehandlung – im Vergleich zu Plazebo – eine Weiterbehandlung einen signifikanten Schutz vor dem erneuten Auftreten einer manischen Symptomatik bietet.

Bei der Auswahl der jeweiligen Medikation ist das Nebenwirkungsprofil – insbesondere bei gleichzeitiger Komedikation – in Betracht zu ziehen. Im Vergleich zu typischen, vor allem hochpotenten Antipsychotika ist das Risiko für das Auftreten von depressiven Verstimmungen bei den neueren Substanzen wie Aripiprazol, Asenapin, Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon oder Ziprasidon als deutlich geringer, für extrapyramidale Nebenwirkungen sogar als wesentlich geringer oder nicht vorhanden (Clozapin, Quetiapin) einzustufen. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass typische Antipsychotika für die Indikation Manie nach wie vor häufig verordnet werden, was aus mehreren Gründen, wie folgt angeführt, problematisch ist:

Typische Antipsychotika

- sind mit einem hohen Risiko für extrapyramidale Störungen behaftet, wobei auch an die Möglichkeit des Auftretens von Spätdyskinesien zu denken ist – bipolare Patienten sind in dieser Hinsicht deutlich vulnerabler als schizophrene Patienten, möglicherweise liegt dies auch daran, dass Lithium die Neurotoxizität von Antipsychotika erhöhen kann,
- können die depressive Symptomatik verstärken,
- verringern die Compliance, und
- kontrollierte Untersuchungen haben gezeigt, dass sie nicht phasenprophylaktisch im Sinne einer Verhinderung depressiver Rezidive wirksam sind.

Noch viel zu häufig werden typische Antipsychotika bei Erregungszuständen im Rahmen manischer Phasen gegeben. Typische Antipsychotika haben erhebliche Nachteile bei der Therapie bipolarer Patientinnen und Patienten: auch angesichts der heute verfügbaren Alternativen (etwa in der Akutsituation Aripiprazol i.m. oder auch Valproat i.v.) sollte vollständig auf Typika verzichtet werden.

Allen typischen Antipsychotika ist gemein, dass das Risiko von extrapyramidal-motorischen Symptomen erhöht ist. Diese behindern die rasche psychosoziale Integration und haben nachgewiesenermaßen einen deutlichen Effekt auf Stigmatisierung und kognitive Dysfunktion der Betroffenen. Die Adhärenz der Patienten ist eingeschränkt und das Vertrauensverhältnis in der Arzt-Patienten-Beziehung beeinträchtigt. Darüber hinaus haben die in Österreich zur parenteralen Gabe zur Verfügung stehenden Typika teils erhebliche spezifische Nachteile, die im Folgenden dargestellt werden.

Haloperidol. 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 dringend abzuraten. In anderen Staaten – etwa Italien – darf Haloperidol i.v. bereits nicht mehr appliziert werden, das Risiko einer QTc-Verlängerung wird als hoch angesehen (QTc-Stärke 3 gemäß www.mediq.ch).

Zuclopenthixolacetat. Die Halbwertszeit liegt bei 32 Stunden, was die Steuerbarkeit der Substanz stark erschwert. Neben dem Risiko für extrapyramidal-motorische Symptome ist vor allem die anticholinerge Wirkung der Substanz und die Senkung der Krampfschwelle als negativ zu bewerten. Das QTc-Risiko gemäß www.mediq.ch ist mit Stärke 2 geringer als bei Haloperidol (Stärke 3), aber höher als etwa bei Aripiprazol i.m. (Stärke 1).

Laevomepromazin. Diese Substanz ist ein mittelstarker Hemmer von CYP3A und CYP 2D6. Medikamente, die über diesen Weg abgebaut werden müssen (das ist eine Vielzahl der in der Praxis mit Laevomepromazin kombinierten Substanzen), kumulieren in schwer planbarer Weise. Laevomepromazin hat eine Halbwertszeit von 15 bis 30 Stunden und senkt die Krampfschwelle. Die QTc-Stärke nach www.mediq.ch beträgt 2. Gemäß Benkert 2013 ist der „Einsatz nur in Ausnahmefällen und bei Versagen geeigneter Alternativen" zu diskutieren.

Tabelle 3
Nebenwirkungen wichtiger Stimmungsstabilisierer

Carbamazepin (CBZ) Oxcarbazepin (OXC)	• bei CBZ und OXC: Müdigkeit, Schwindel und Tremor • nur CBZ: aplastische Anämie • häufiger bei CBZ: allergische Hautveränderungen, leichte Erhöhung der Transaminasen und Leukopenie • nur OXC: Hyponatriämie
Lamotrigin	Allergische Hautreaktionen bei zu rascher Aufdosierung, Übelkeit, Schwindel
Lithium	Müdigkeit, Schwindel, Polyurie, Polydipsie, feinschlägiger Tremor, Gewichtszunahme, renale Dysfunktion, Hypothyreoidismus
Valproinsäure	Erbrechen, Schwindel, Tremor, asymptomatische Erhöhung der Leberwerte, Gewichtszunahme; selten: Pankreatitis, reversibler Haarausfall, Thrombozytopenie, polyzystische Ovarien bei jungen Frauen, systemischer Lupus erythematodes

Prothipendyl. Neben der häufigen unerwünschten Arzneimittelwirkung Orthostase ist bei Kombination von parenteralem Prothipendyl mit Benzodiazepinen oder Opioiden vor dem Risiko einer Atemdepression zu warnen. Die QTc-Stärke nach www.mediq.ch beträgt 2. Gemäß Benkert sollte „keine Verordnung bei kardialen Störungen, Bradykardie, Hypokaliämie, Lungenfunktionsstörungen" vorgenommen werden.
Clozapin. Eine gute antimanische Wirksamkeit von Clozapin ist ebenfalls dokumentiert, jedoch sollte der Einsatz aufgrund des Agranulozystoserisikos auf therapierefraktäre Verläufe beschränkt bleiben. Clozapin darf nicht gleichzeitig mit Carbamazepin kombiniert werden. Negative Wechselwirkungen von Clozapin und Carbamazepin auf die Blutbildung sind in der Literatur beschrieben. Auch wird eine negative Wirkung auf Atem-Kreislauf-Funktionen bei gleichzeitiger Gabe von Clozapin und Lorazepam diskutiert. Benkert und Hippius 2011 warnen vor „Synkopen und/oder Atemstillstand bei gleichzeitiger Clozapin-Einnahme und Benzodiazepinen (i.v. Applikation von Benzodiazepinen) unbedingt vermeiden!" und führen im Weiteren aus: „Nach neueren Untersuchungen stellt eine Kombination von Clozapin mit Benzodiazepinen keine absolute Kontraindikation dar, sie sollte jedoch weiterhin sorgfältig abgewogen werden. Klinisch dringliche Situationen wie ein malignes neuroleptisches Syndrom, katatone Zustandsbilder oder extreme Agitiertheit lassen eine solche Kombinationstherapie vertretbar erscheinen." Liegen schwerste therapierefraktäre Verläufe vor, sollte in jedem Fall auch die Möglichkeit einer Elektrokonvulsionstherapie (EKT) erwogen werden.

4.3. Akute Manie mit psychotischen Symptomen

Lithium ist bei dieser Diagnose weniger effektiv als bei der „rein euphorischen" Manie. In einer randomisierten, aber unverblindeten Studie konnte die Wirksamkeit von Valproat bei der akuten psychotischen Manie belegt werden. In jedem Fall sollten zusätzlich Antipsychotika gegeben werden, wobei aufgrund der geringeren bis fehlenden extrapyramidalen Nebenwirkungen auf atypische Antipsychotika zurückgegriffen werden sollte. Für Aripiprazol, Asenapin, Olanzapin, Quetiapin, Paliperidon, Risperidon und Ziprasidon wurden in plazebokontrollierten Studien und für Clozapin in offenen Studien zudem auch gute Erfolge in der Monotherapie der akuten psychotischen Manie beschrieben. In den aktuellen WFSBP-Leitlinien werden in erster Linie Lithium, Valproat und mehrere atypische Antipsychotika zur Behandlung der akuten Manie empfohlen, ebenso die Monotherapie mit Asenapin und Paliperidon Extended Release (ER) sowie als Zusatztherapie Asenapin.

4.4. Gemischte Episode (ICD-10)

Eine gemischte Episode nach ICD-10 „ist entweder durch eine Mischung oder einen schnellen Wechsel (d.h. innerhalb von wenigen Stunden) von hypomanischen, manischen und depressiven Symptomen charakterisiert. Manische und depressive Symptome müssen die meiste Zeit während eines Zeitraumes von mindestens zwei Wochen deutlich vorhanden sein. DSM-5 kennt keine gemischte Episode als eigene Diagnose: hier können hypomane, manische und depressive Episoden bei entsprechender Symptomatik die Zusatzcodierung (specifier) „mit gemischten Merkmalen" erhalten. Mischzustände sind generell mit einem schlechteren Behandlungserfolg assoziiert, da sie spät erkannt werden und die richtige (Kombinations-)Therapie oft erst spät einsetzt.
Kontrollierte Daten haben gezeigt, dass Valproat und Carbamazepin in dieser Indikation Lithium überlegen sind. Darüber hinaus gibt es Hinweise, die ein günstiges Ansprechen auf atypische Antipsychotika wie Aripiprazol, Asenapin, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon und Ziprasidon bei Mischzuständen nahe legen. Ziprasidon ist jedoch das einzige atypische Antipsychotikum, das bei gemischten Episoden zugelassen ist. Antidepressiva sollten in dieser Indikation eher nicht verabreicht werden.

4.5. Rapid Cycling

Rapid Cycling, die rasche Aufeinanderfolge mehrerer Episoden im Rahmen einer bipolaren Störung, ist durch das Auftreten von mindestens vier depressiven, hypomanischen, gemischten oder manischen Episoden innerhalb der letzten zwölf Monate gekennzeichnet. Die Episoden können in beliebiger Reihenfolge und Kombination auftreten, fließend ineinander übergehen oder durch zeitweise bestehende Euthymie voneinander abgegrenzt sein.
Ultra Rapid Cycling bzw. Ultra-Ultra Rapid Cycling beschreibt Zustände, bei denen Stimmungsschwankungen noch rascher, also innerhalb weniger Tage bis sogar Stunden, auftreten können.
Die Frage, ob Rapid Cycling als Subtyp oder Verlaufsvariante (d.h. z.B. iatrogen-induziert) der bipolaren Erkrankung anzusehen ist, wird kontrovers diskutiert. Die Behandlung dieses Zustandes ist schwierig, und aufgrund klinischer Beobachtungen kann man davon ausgehen, dass die alleinige Therapie mit Lithium oder Carbamazepin häufig nicht erfolgreich ist. Valproinsäure wird immer wieder vorgeschlagen, hat sich in einer neueren Untersuchung im Vergleich zu Lithium jedoch nicht als überlegen erwiesen.
In der Praxis sollte bei Bestehen von Rapid Cycling zu einem bereits verordneten Stimmungsstabilisierer, z.B. Lithium, ein weiterer – vorzugsweise Valproinsäure – zugegeben werden. Wenn dadurch das Geschehen nicht zu beeinflussen ist, wie es z.B. beim Ultra Rapid Cycling der Fall sein kann, kann auch die Zugabe eines dritten Stimmungsstabilisierers (z.B. Carbamazepin oder Lamotrigin) sinnvoll sein (Dosisreduktion bei Valproat-Lamotrigin-Kombination beachten!). Carbamazepin hat in einer Studie an Lithium-Non-Respondern bei Rapid Cycling eine therapeutische Wirksamkeit gezeigt. Allerdings konnte dieses Ergebnis in einer anderen kontrollierten Untersuchung nicht belegt werden.
Als weitere Option steht auch Lamotrigin zur Verfügung, das einen rückfallprophylaktischen Effekt bei Bipolar-II-Patienten mit Rapid Cycling in einer großen kontrollierten Studie zeigen konnte. Die Verabreichung von Antidepressiva oder von Stimulantien sollte bei therapieresistentem Rapid Cycling vermieden werden.
Bei einigen Patienten mit Rapid Cycling scheint eine latente oder manifeste Hypothyreose zu bestehen, weshalb die Gabe von Schilddrüsenhormon (T4) indiziert sein kann. Bei Therapieresistenz ist kasuistisch auch die Elektrokonvulsionstherapie empfohlen worden.

4.6. Akute Depression im Rahmen der bipolaren Störung

Die antidepressiven Eigenschaften der Stimmungsstabilisierer reichen häufig nicht für die Akutbehandlung einer schweren depressiven Symptomatik aus. Dies gilt sowohl für eine Monotherapie mit Lithium als auch eine Monotherapie mit den Antiepileptika Lamotrigin und Valproat. Bei der unipolaren und auch bei der sogenannten bipolaren Depression – d.h. einer akuten Depression im Rahmen der bipolaren Störung – werden aufgrund der Erfahrung aus der klinischen Praxis und bisher verfügbaren Daten Antidepressiva eingesetzt. Neben der Behandlung mit Antidepressiva sollte auf jeden Fall ein antimanisch wirksamer Stimmungsstabilisierer hinzu therapiert werden. Für Quetiapin liegen replizierte Daten von plazebokontrollierten Studien vor, die einen guten Effekt bei der Monotherapie bipolarer Depressionen dokumentieren. Für Olanzapin konnte für die Kombinationstherapie mit Fluoxetin ein guter antidepressiver Effekt nachgewiesen werden. Für Lamotrigin konnte unter doppelblind kontrollierten Bedingungen eine präventive antidepressive Wirkung

bei Bipolar-II-Störung dokumentiert werden. Weiterhin werden Lithium, Carbamazepin, Oxcarbazepin und atypische Antipsychotika zur adjuvanten Behandlung der akuten Depression im Rahmen einer bipolaren Störung empfohlen.
Im Verlauf der bipolaren Störung ist das Risiko eines Umschwungs („Switch") in eine gegensätzliche Episode gegeben. Anlass zu zahlreichen Untersuchungen ist die Frage, in welchem Ausmaß Antidepressiva zum Switch von Depression zu (Hypo-)Manie beitragen. Insbesondere trizyklische Antidepressiva sind mit einem hohen Switch-Risiko sowie der Gefahr der Induktion eines Rapid-Cycling-Verlaufes behaftet. Wenn Antidepressiva eingesetzt werden, sollte die Behandlung damit bis zur Remission fortgeführt werden. Hierfür gibt es allerdings keine kontrollierten Daten, aber eine klinische Evidenz. Die Argumente für eine solche Strategie sind folgende: Jedes Residualsymptom beherbergt die Wahrscheinlichkeit eines weiteren Rezidivs. Achtung: Chronisch depressive Patienten brauchen oft deutlich länger bis zur Remission als nicht chronifizierte Patienten.
SSRI, Bupropion und Moclobemid gelten in der Kombination mit Stimmungsstabilisierern als Mittel der Wahl und sind darüber hinaus bei Überdosierung auch weniger toxisch. Der Einsatz von Trizyklika oder irreversiblen Monoaminooxidase-Hemmern – ohne die gleichzeitige Verabreichung eines Stimmungsstabilisierers – führt innerhalb eines Jahres bei bis zu 70% der Fälle zur Exazerbation einer Manie. Venlafaxin scheint bezüglich des Switch-Risikos gegenüber trizyklischen Antidepressiva keinen Vorteil zu bringen. Die Empfehlungen zur Dauer der antidepressiven Therapie bei bipolar affektiven Störungen unterscheiden sich von denen der unipolaren Depression. Es erscheint sinnvoll, in den meisten Fällen die antidepressive Medikation nach Abklingen der depressiven Symptomatik abzusetzen. Eine Subgruppe bipolarer Patienten, vor allem Patienten ohne „Switch-Anamnese" unter antidepressiver Medikation und Phasenakzeleration, kann aber von einer längerdauernden Einnahme von Antidepressiva profitieren. Für diese Patienten ist eine längerfristige antidepressive Therapie vertretbar.
Bei Therapieresistenz trotz Behandlung mit SSRI und Stimmungsstabilisierern sollte als nächster Schritt die Kombination mit einem zweiten Stimmungsstabilisierer erfolgen. Die Indikationsstellung zur EKT sollte bei fortwährendem Therapieversagen besonders im Hinblick auf das beträchtliche Suizidrisiko nicht allzu lange aufgeschoben werden.
Die CANMAT-Leitlinien gehen derzeit davon aus, dass Lithium, Lamotrigin und Quetiapin als Monotherapie, Olanzapin plus ein selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und Lithium oder Valproinsäure plus SSRI oder Bupropion vorrangige Optionen darstellen. Die Valproinsäure-Kombinationstherapien von Quetiapin mit einem SSRI, Lamotrigin bzw. Lurasidon plus Lithium oder Valproinsäure sind Alternativen im Sinne einer zweiten Wahl. Die alleinige Gabe oder auch die Begleittherapie von Ziprasidon sowie die Zusatztherapie mit Levetiracetam sind nicht empfohlene Optionen für die bipolare Depression.

4.7. Schizoaffektive Störungen

Die schizoaffektiven Störungen zeigen unter Querschnitt- und Längsschnittaspekten eine Überlappung von schizophrenen und affektiven Symptomen. Es ist nicht klar, ob es sich bei der schizoaffektiven Störung um eine Unterform der Schizophrenie, eine Unterform der affektiven Störungen oder eine eigenständige Krankheitsgruppe handelt. Die ICD-10 definiert die Erkrankung als episodische Störung, bei der sowohl affektive Symptome als auch mindestens ein schizophrenes Symptom in derselben Krankheitsphase auftreten, meistens gleichzeitig oder höchstens durch einige Tage getrennt, während im DSM-IV-TR die psychotischen Symptome zusätzlich mindestens zwei Wochen auch ohne affektive Symptome vorliegen müssen.

4.7.1. Manie im Rahmen einer schizoaffektiven Störung. Manische Episoden im Rahmen von schizoaffektiven Erkrankungen werden in der Regel wie Manien mit psychotischen Symptomen im Rahmen von bipolaren Störungen behandelt. Dies bedeutet, dass entweder ein neues atypisches Antipsychotikum oder die Kombination von atypischem Antipsychotikum und Stimmungsstabilisierer wie Lithium eingesetzt werden sollte. Valproinsäure hat sich in dieser Indikation im Vergleich zu Carbamazepin besonders bewährt, da keine Wechselwirkungen mit dem Antipsychotikum zu erwarten sind. Bei unzureichender Wirkung von Valproinsäure steht alternativ Carbamazepin zur Verfügung, welches jedoch zu Interaktionen mit dem Antipsychotikum führen kann (Senkung der Atypika-Spiegel). Diesbezüglich günstiger kann sich der Einsatz von Oxcarbazepin erweisen.

4.7.2. Depressive Episode im Rahmen einer schizoaffektiven Störung. Depressive Episoden im Rahmen einer schizoaffektiven Störung sollten entweder in Monotherapie mit einem dokumentiert antidepressiv wirkenden, atypischen Antipsychotikum (Quetiapin) oder als Kombinationstherapie mit einem Antidepressivum – bevorzugt aus der Gruppe der SSRI sowie Bupropion – und einem atypischen Antipsychotikum sowie einem Stimmungsstabilisierer behandelt werden. Lithium scheint bei dieser Indikation weniger gut wirksam zu sein als Valproat und Carbamazepin. SSRI und neuere Antipsychotika sollten aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils vorrangig zum Einsatz kommen.

4.8. Komorbiditäten

Bipolar affektive Störungen zeichnen sich durch eine sehr hohe psychische Komorbidität aus. In der Lebenszeitperspektive ist eine zusätzliche psychische Störung eher die Regel als die Ausnahme. Viele bipolare Patienten suchen primär die Hilfe eines Arztes wegen Beschwerden, die durch eine komorbide Erkrankung verursacht werden. Hier ist es besonders wichtig, die bipolare Störung zu explorieren und in das Behandlungskonzept mit einzubeziehen. Zu den charakteristischen komorbiden psychiatrischen Störungen zählen an erster Stelle Angststörungen (generalisiert, soziale Phobie und Panikattacken), die prodromal, im Intervall oder auch als Teil der akuten Symptomatik auftreten können. Die mit über 50% Prävalenz zweithäufigste komorbide Störung sind substanzinduzierte Störungen, vor allem durch Alkohol und Stimulantien. An dritter Stelle stehen Persönlichkeitsstörungen vom emotional instabilen und impulsiven Typ, die bei bis zu 20% aller Patienten zu finden sind, sowie Aufmerksamkeitsdefizitstörungen und Zwangsstörungen.
Vor allem Angststörungen und der Missbrauch bzw. die Abhängigkeit von Alkohol und psychotropen Substanzen spielen eine besonders wichtige Rolle. So bedeutet beispielsweise das zusätzliche Vorliegen eines Substanzmissbrauchs eine verringerte Behandlungsadhärenz, reduziert die Chancen eines positiven Ansprechens auf verordnete Therapien, geht insgesamt mit einem ungünstigeren psychosozialen Anpassungsniveau einher und erhöht das Risiko von Suizidalität und fremdaggressiven Verhaltensweisen. Der chronische Krankheitsverlauf bedingt eine vermehrte Inanspruchnahme von medizinischen und sozialen Institutionen. Auch bei komorbiden Angststörungen ist ein ungünstigerer Krankheitsverlauf, vor allem ein höheres Suizidrisiko, zu beachten. Sowohl morbogene, therapiebezogene Einflussfaktoren als auch ein mit der Erkrankung häufig einhergehender ungünstiger Lebensstil bewirken zusätzlich ein erhöhtes somatisches Morbiditätsrisiko. Klinisch ist die statistisch signifikante Assoziation zu Adipositas, metabolischem Syn-

drom, Diabetes mellitus und koronarer Herzerkrankung zu beachten. Das Mortalitätsrisiko für Patienten, die keine konsequente Therapie erhalten, ist infolge dieser komorbiden somatischen Erkrankungen verglichen mit zufriedenstellend behandelten Patienten bedeutsam erhöht. Deshalb sollten Medikamente mit geringerem Risiko zur Entstehung eines metabolischen Syndroms (z.B. Aripiprazol, Asenapin, Ziprasidon) erwogen werden.

5. Schwangerschaft und Stillzeit

Nach neuen Erkenntnissen haben mehr als zwei Drittel aller Frauen mit einer bipolaren Störung (BP I und BP II) eine schwangerschafts- oder geburtsassoziierte Episode. Davon treten in der Schwangerschaft deutlich weniger häufig Episoden auf (8% BP I, 18% BP II), der Großteil der Episoden tritt postpartal auf.
Eine Schwangerschaft bei Patientinnen mit bipolaren Störungen birgt in der Regel zwei Gefahren: das Risiko einer direkten Schädigung des Fetus bei psychopharmakologischer Behandlung, und beim Absetzen der Behandlung der Mutter wird die Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung oder eines Rückfalls erhöht, der selber eine Gefahr für den Fetus darstellen kann. Die Gefahr einer fetalen Fehlbildung ist prinzipiell im ersten Trimenon am größten. Eine Entscheidung über die Fortführung der Therapie ist bei Patientinnen mit bipolaren Störungen individuell unter genauer Berücksichtigung der Anamnese zu treffen. Sollte die individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung zu einem Absetzen der Medikation im ersten Trimenon geführt haben (Cave: Neuralrohrschluss nur während der ersten sechs Wochen der Schwangerschaft!), wird empfohlen, ab dem zweiten Trimenon, spätestens aber nach der Geburt (die Gefahr einer Erkrankungsphase ist postpartal deutlich erhöht) die Behandlung wieder zu beginnen (siehe auch Tabelle 4). Neben den Antiepileptika können auch schlecht kontrollierter Diabetes, Nikotinkonsum, Passivrauchen, Adipositas, Strahlung, Hitze oder Fieber in den ersten vier bis sechs Wochen der Schwangerschaft Neuralrohrdefekte hervorrufen, 50 bis 70% aller Neuralrohrdefekte können durch die Gabe von Folsäure verhindert werden (0,4mg bei allen gebärfähigen Frauen, 1mg bei Schwangeren).
Die Rate kongenitaler Schädigungen durch Lithium wurde ursprünglich mit 3% angegeben, wobei kardiovaskuläre Missbildungen besonders häufig vertreten waren. Neuere Analysen bestätigen dies jedoch nicht in dem Ausmaß; dennoch stellt die Lithiumgabe in der Schwangerschaft ein Risiko dar, vor allem bei der Geburt ist ein intensives klinisches Management notwendig, um toxische Komplikationen bei der Mutter und dem Baby zu vermeiden. Bei allen Antiepileptika und Lithium sind während der Schwangerschaft zur Dosisanpassung Plasmaspiegelbestimmungen empfohlen. Nach der Geburt ist die Dosis von Lamotrigin sofort auf Vorschwangerschaftslevel zu reduzieren, beim Lithium möglichst schon vor der Geburt, spätestens mit Einsatz der Wehen.
Soll eine Schwangerschaft unter Carbamazepin oder Lamotrigin verhütet werden, ist es für Patientinnen wichtig zu wissen, dass orale Kontrazeptiva unter diesen Therapien nicht zuverlässig vor einer Schwangerschaft schützen. Im Unterschied dazu kann jedoch unter einer Therapie mit Valproinsäure im Regelfall mit oralen Kontrazeptiva zuverlässig verhütet werden. Unter den Antikonvulsiva wird Lamotrigin aufgrund der guten Datenlage in der Schwangerschaft bei Frauen im gebärfähigen Alter bevorzugt eingesetzt. Zu Lamotrigin existiert seit 1990 ein eigenes Schwangerschaftsregister, in dem mittlerweile über 800 Ersttrimester-Expositionen registriert sind, jedoch ist auch bei dieser Substanz wegen des Risikos eine pränatale Ultraschalluntersuchung indiziert.
Neu auf dem Markt befindliche Pharmaka sollten nicht eingesetzt werden. Wurde aus zwingendem Grund eine weniger gut untersuchte Substanz verordnet oder versehentlich in eine Frühschwangerschaft hinein behandelt, ist ein Schwangerschaftsabbruch oder eine plötzliche Umstellung nicht erforderlich, allerdings ist dann eine Untersuchung mit hochauflösendem Ultraschall zur Bestätigung einer unauffälligen fetalen Entwicklung indiziert.

5.1. Welche Präparate sind in der Schwangerschaft und Stillperiode zu bevorzugen?

Eine individuelle Medikamentenanamnese muss bei der Wahl des Medikamentes entscheidend sein. Problematisch sind Valproinsäure und Lamotrigin in hohen Dosen, sowie Kombinationsbehandlungen mit Valproinsäure. Zu den Risiken gehören jedoch nicht nur die Teratogenität, sondern auch die neonatale Toxizität bzw. das Entzugssyndrom, die Störungen des Schwangerschaftsverlaufes, intrauterine Wachstumsstörungen oder mögliche Entwicklungsdefizite.
Das Stillen ist unproblematisch unter Therapie mit Valproinsäure oder Carbamazepin, wobei Valproinsäure die niedrigste Konzentration in der Muttermilch aufweist (2% der mütterlichen Dosis). Neueren Untersuchungen zufolge ist das Stillen unter Lithiumtherapie für den Säugling vertretbar, ebenso unter Lamotrigin, wobei im Falle von Auffälligkeiten jeweils Plasmaspiegel beim Kind bestimmt werden sollten. Antipsychotische Medikation wird zunehmend bei bipolaren Störungen im Rahmen von Manien, Mischzuständen und bipolarer Depression eingesetzt. Die Datenlage in Bezug auf Teratogenität ist noch nicht zufriedenstellend, jedoch gibt es bisher bei keiner der untersuchten Substanzen (Risperidon, Olanzapin, Quetiapin und Clozapin) Hinweise darauf. Bei den Antidepressiva stellen SSRI die Mittel der ersten Wahl dar, wobei über Fluoxetin die meisten Daten vorliegen, Sertralin oder Citalopram aber wegen geringerer Probleme beim Stillen bevorzugt werden sollten.

Tabelle 4
Risikoeinschätzung von Psychopharmaka in der Schwangerschaft

Geringes Risiko[1]	Mittleres Risiko	Hohes Risiko	Unbekanntes Risiko
SSRI	Benzodiazepine	Kombinationstherapie, v.a. wenn Antiepileptika involviert	Alle neuen Substanzen
Mirtazapin	Venlafaxin	Valproinsäure	
Trazodon	Lithium	Lamotrigin >200mg	
Trizyklika	Carbamazepin, Oxcarbamazepin		
Lamotrigin <200mg			
Bupropion			

[1] Es wurde keine erhöhte Teratogenität im Prozentbereich beobachtet, Daten für den Promillebereich liegen für die meisten Substanzen nicht vor.

Quelle: www.embryotox.de

6. Bipolare Störungen im Kindes- und Jugendalter

Im vergangenen Jahrzehnt ist die altersspezifische Symptomatik bei affektiven Syndromen von Kindern und Jugendlichen intensiv untersucht worden. Dabei hat sich gezeigt, dass bei 20% der Fälle die erste Episode bereits im jugendlichen Alter auftritt. Die Prävalenz bipolarer Störungen im Kindes- und Jugendalter beträgt aufgrund der derzeit verfügbaren Daten 0,8%. Das Risiko liegt bei Kindern mit erstgradig Verwandten mit bipolarer Störung bei 23%. Zurzeit versucht man das Risiko für Kinder von bipolaren Eltern durch psychosoziale Interventionen zu vermindern. Die Diagnose wird mit denselben Richtlinien wie bei Erwachsenen nach DSM-5 oder ICD-10 gestellt. Kinder und Jugendliche mit einer bipolaren Störung werden von ihrer Umwelt zu Beginn der Erkrankung häufig verkannt, da sich erste Krankheitszeichen eher in unspezifischen Verhaltensauffälligkeiten wie erhöhter Irritierbarkeit, emotionaler Labilität, Affektausbrüchen sowie aggressivem und fahrlässigem Verhalten oder Leistungsabfall in Familie und Schule äußern. Die relativ seltenen depressiven Zustandsbilder in der Vorpubertät können der vitalen Verstimmung des Erwachsenen weitgehend ähneln. Charakteristisch ist der zyklische Verlauf dieser Symptomatik. Im Unterschied zum Erwachsenenalter dauern Episoden oft nur einige Tage oder Stunden an. In der Adoleszenz sind psychotische Erstsymptome besonders häufig. Neuere Studien zeigen hohe Komorbidität mit Aufmerksamkeits-/Hyperaktivitätsstörung, die auch als Differenzialdiagnose bedacht werden muss. Die Therapie von bipolaren Störungen im Kindes- und Jugendalter erfolgt mit Lithium, neuen Stimmungsstabilisierern aus der Gruppe der Antiepileptika wie Valproinsäure, Carbamazepin oder Oxcarbazepin sowie mit atypischen Antipsychotika. Ergebnisse plazebokontrollierter Studien konnten zeigen, dass Lithium der Plazebogabe überlegen ist. Der therapeutische Plasmaspiegel liegt bei 0,6 bis 1,2mmol/L. Für die Rezidivprophylaxe werden Spiegel zwischen 0,6 bis 0,8mmol/L empfohlen. Eine Alternative zu Lithium stellt Valproinsäure dar, welche sich sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombinationstherapie mit Olanzapin bewährt hat. Obwohl die therapeutische Wirkung neuer Antipsychotika im Erwachsenenalter gut untersucht und dokumentiert ist, gibt es diesbezüglich immer noch zu wenige Daten im Kindes- und Jugendalter. Aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils sollte auf atypische Antipsychotika wie zum Beispiel Aripiprazol, Olanzapin oder Risperidon zurückgegriffen werden. Für Olanzapin und Ziprasidon ist auch ein guter Erfolg in der Monotherapie bei bipolaren Störungen im Kindes- und Jugendalter beschrieben. Aripiprazol kann schon ab 13 Jahren bei manischen Episoden bei Bipolar-I-Störungen für zwölf Wochen eingesetzt werden. Neue Daten über die Behandlung von bipolar affektiven Störungen im Kindes- und Jugendalter zeigen zukünftige Behandlungsoptionen mit Lithium und Valproinsäure in Kombination und dem Einsatz atypischer Antipsychotika wie Olanzapin oder Risperidon in Kombination mit einem Stimmungsstabilisierer auf, wobei wegen fehlender Zulassung auch auf Off-label-Behandlung zurückgegriffen werden muss. Besonderes Augenmerk sollte man auf die Voruntersuchungen und das Monitoring bei Pharmakotherapie bei Kindern und Jugendlichen legen (siehe Tabelle 5).

7. Langzeitbehandlung (=Phasenprophylaxe) der bipolaren Störung

7.1. Medikamentöse Therapie

Eine Erhaltungstherapie mit denselben Stimmungsstabilisierern wie in der Akuttherapie sollte im Anschluss an die akute Phase erfolgen und bei allen Patienten für mindestens ein Jahr fortgeführt werden, um die Patienten vor einen Rückfall in die „alte" Episode zu schützen. In den meisten Fällen bedarf die bipolare Störung jedoch einer längerfristigen, bei hoher Phasenzahl unter Umständen einer le-

Tabelle 5
Zugelassene Antipsychotika für Kinder und Jugendliche in Österreich, Stand 2012

Substanz	Präparat	Indikation	Alter/Jahre	Sonstiges
Haloperidol	Haldol®	BP-Manie, Schizophrenie, Erregungszustand	3	0,025–0,05mg/kg Ab 12. LJ i.m.
Chlorproxithen	Truxal®	Erregungsstörung, Psychose, Manie	3	0,5–1mg/kg Nur bei zwingender Indikation! In den USA nicht mehr erlaubt
Amisulprid	Solian®	Schizophrenie	14	Nur bei zwingender Indikation! <14
Clozapin	Leponex®	Schizophrenie therapieresistent Psychose + Parkinson	16	Start: Leukos >3500/ neutroph. Granozyten >2000 Kontrolle: BB 18x wöchentlich, dann 1x monatlich
Risperidon	Risperdal®, Generika	Verhaltensstörung	5	<50kg: 0,25–0,75mg/Tag, >50kg: 0,5–1,5mg/Tag Dauer: Kurzzeittherapie 6 Wochen
Aripiprazol	Abilify®	• BP-Manie • Schizophrenie • Verhaltensprobleme • Bei Autismus	15	13 Jahre im British National Formulary for Children Tag 1 + 2: 2mg/Lsg/Tag Tag 3 + 4: 5mg Tag 5: 10mg (max) Gewichtsabhängig!
		Bipolar-I-Störung	13	
Ziprasidon	Zeldox®	Bipolare Störung	10	1. Tag: 20mg 2. Tag: 2x/Tag 1–2Wo: 120–160mg/Tag <45kg: max. 60–80mg Cave: QT-Zeit!

Empfohlene Untersuchungen: Voruntersuchungen: EKG, EEG, Blute (inkl. SD); Einstellungsphase (Ende 1. Wo/2. Wo): EKG, Med. Spiegel, Blute (BB, Leber); Erhaltungsphase (4. Wo): EKG, Med. Spiegel, Blute; Dauertherapie: Blute (monatlich)

benslangen Phasenprophylaxe, wobei die Anzahl der Episoden, ihre Schwere und ihr zeitlicher Abstand sowie die Suizidalität berücksichtigt werden sollten. Indikationen für eine prophylaktische Therapie, die notwendigen Kontrolluntersuchungen und Dosierungen der verschiedenen Stimmungsstabilisierer können den Tabellen 5, 6 und 7 entnommen werden. Für die Phasenprophylaxe sollte man jene(s) stimmungsstabilisierende(n) Medikament(e) wählen, mit dem (denen) man schon in der Akut- und Erhaltungstherapie gute Erfolge erzielt hat. Die Indikationen wichtiger Stimmungsstabilisierer und atypischer Antipsychotika, auch unter Langzeitaspekten, sind in Abbildung 1 (auf Seite 16) zusammengefasst. Die Auswahl und die Dosierung des Medikaments für die Phasenprophylaxe richten sich auch nach der Verträglichkeit und dem Sicherheitsprofil.
Die phasenprophylaktischen Eigenschaften von Lithium sind gut dokumentiert, wobei eine Serumkonzentration zwischen 0,6 und 0,8mmol/L zur Phasenprophylaxe angestrebt werden sollte, obwohl ältere Daten höhere Serumspiegel nahe legen. Niedrigere Serumspiegel (<0,6mmol/L) scheinen eher depressive Rezidive, höhere Serumspiegel (>0,8mmol/L) manische Rezidive wirksam zu verhindern. Für ältere Menschen oder bei Kombinationen sind zum Teil auch niedrigere Spiegel ausreichend. Wegen des möglichen Auftretens einer renalen Dysfunktion sowie eines Hypothyreoidismus empfiehlt es sich, vor einer geplanten Lithiumbehandlung die Kreatinin-Clearance und Schilddrüsenwerte zu kontrollieren. In den ersten sechs Monaten sollte die Kontrolle in zwei- bis dreimonatigen Abständen erfolgen, danach in jährlichen Intervallen. Üblicherweise wird unter den Schilddrüsenparametern nur mehr der basale TSH-Wert jährlich bestimmt. In jedem Fall sollte ein abruptes Absetzen oder auch eine rasche Dosisreduktion von Lithium vermieden werden, da sich dies als ein Prädiktor für einen neuerlichen Rückfall erwies. Verlaufsstudien haben unter Lithium-Langzeittherapie ein vermindertes Suizidrisiko gezeigt. Von den anderen Stimmungsstabilisierern liegen vergleichbare Daten nicht vor.
Lamotrigin hat sich zur Prävention der Depression bei Bipolar-II-Störung als effizient erwiesen und hat ein günstiges Nebenwirkungsprofil. Lamotrigin bewirkt im Gegensatz zu Valproat, Lithium oder manchen atypischen Antipsychotika keine Gewichtszunahme, und es bedarf auch keiner Plasmaspiegelbestimmung. Voraussetzung ist allerdings eine einschleichende Dosierung zur Vermeidung eines gefährlichen Hautausschlages („Rash", Steven-Johnson-Syndrom). In der Kombinationsbehandlung von Lamotrigin mit Carbamazepin und Valproinsäure müssen pharmakokinetische Interaktionen beachtet werden. Unter gleichzeitiger Gabe des Enzyminduktors Carbamazepin halbieren sich in etwa die Lamotrigin-Spiegel. Umgekehrt ist die Situation bei der Kombination mit dem Enzyminhibitor Valproinsäure: Hier verdoppeln sich in etwa die Lamotrigin-Spiegel, d.h., man muss die halbe Lamotrigin-Menge dosieren.
Auch Valproinsäure scheint sich in der Rezidivprophylaxe bipolarer Störungen zu bewähren. Offene Studien zeigten, dass Valproinsäure das Rückfallrisiko verringert. In der bisher einzigen Doppelblindstudie war Valproinsäure Plazebo hinsichtlich der Verhinderung depressiver Rückfälle überlegen. Es fand sich jedoch kein Unterschied zwischen Valproinsäure, Lithium und Plazebo bezüglich der Gesamtwirksamkeit. Methodische Überlegungen zu dieser Studie lassen jedoch eine abschließende Bewertung nicht zu.
Carbamazepin ist ebenfalls bei der Phasenprophylaxe als wirksam einzustufen und scheint besonders bei atypischen Fällen wie bei Patienten mit stimmungsinkongruentem Wahn oder gemischten Episoden einen positiven Effekt zu haben. Allerdings kann Carbamazepin wegen der Enzyminduktion als längerfristige Therapie nicht uneingeschränkt empfohlen werden. Hier könnte Oxcarbazepin alternativ gegeben werden, was allerdings durch Studien nicht abgesichert ist.
Atypische Antipsychotika erwiesen sich sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie mit anderen Stimmungsstabilisierern als wirksam zur Verhinderung von Rezidiven bei bipolarer Störung. Nach neueren Untersuchungen können atypische Antipsychotika (für Quetiapin und Olanzapin liegt bereits die Indikation vor) als primäre Langzeittherapiealternativen zu traditionellen Stimmungsstabilisierern angesehen werden. Ist die Kombination eines Antipsychotikums mit einem Stimmungsstabilisierer notwendig, wurde die Kombination mit Lithium oder Valproinsäure gut untersucht und zeigt durchwegs bessere Ergebnisse als in Monotherapie. Die Kombination von Olanzapin mit Carbamazepin hat keine Verbesserung des Ergebnisses erzielt. Im Gegensatz dazu konnte in Studien mit Aripiprazol sowie Quetiapin in Kombination mit Lithium oder Valproat versus Plazebo eine statistisch signifikante Verbesserung in der YMRS (Young Mania Rating Scale) erzielt werden. Bei Lithium in Kombination mit typischen Antipsychotika sind mehrere Fälle von Nephrotoxizität beschrieben. Um das Risiko von extrapyramidalen Nebenwirkungen zu minimieren und Spätdyskinesien zu vermeiden, sollte in jedem Fall atypischen Antipsychotika der Vorzug gegeben werden. Palperidon ER konnte in einer dreiwöchigen Kontinuationsstudie Wirksamkeit gegen manische Episoden zeigen. Allerdings ist bei Vorliegen nur einer Studie die Evidenz beschränkt.
Bei langjähriger Verwendung von Antipsychotika ist auf metabolische Nebenwirkungen wie Adipositas, Dyslipidämie und Diabetes mellitus zu achten. Während Antidepressiva in der Phasenprophylaxe der unipolaren Depression gut evaluiert sind, liegen keine Daten zur Langzeitbehandlung bei Bipolar I und II vor. Die Frage des Ausschleichens von Antidepressiva oder Antipsychotika ist individuell anzupassen. Besteht keine Indikation zur Rezidivprophylaxe und liegt nach Absetzen der Komedikation weiterhin Beschwerdefreiheit vor, so kann nach Ablauf eines weiteren Jahres versucht werden, auch den Stimmungsstabilisierer auszuschleichen. Heute geht man davon aus, dass ab der ersten manischen Episode eine Notwendigkeit einer längerfristigen, kontinuierlichen Therapie besteht. Generell gilt, dass das Auftreten von mindestens zwei schweren, unabhängigen Phasen einer bipolaren Störung mit nur kurzem Intervall oft zu einer meist lebensbegleitenden Therapie mit Stimmungsstabilisierern führt.

Tabelle 6
Indikation für eine Phasenprophylaxe

Bipolar I	Erste manische Episode
Bipolar II	• Drei Episoden einer Depression oder Hypomanie unabhängig vom Intervall • Zwei Episoden einer Depression oder Hypomanie innerhalb von fünf Jahren

7.2. Fettsäuren

Die Evidenz zum Einsatz von Omega-3-Fettsäuren oder dem aktiven Teil der Eicosapentaensäure (EPA) bei bipolarer Störung ist widersprüchlich. Dies gilt insbesondere für den Einsatz bei akuter bipolarer Depression. Bei einer gemischten Population von euthymen, depressiven und (hypo-)manischen Patienten zeigte die Therapie mittels Omega-3-Fettsäuren in einer vier Monate dauernden doppelblind randomisierten Studie eine Verbesserung der Symptome sowie eine rezidivprophylaktische Wirksamkeit versus Plazebo bei 30 Patienten. Das Vermischen von syndromalen und euthymen Patienten ist methodologisch problematisch, und daher muss die Evidenz dieser Studie kritisch gesehen werden. Omega-3-Fettsäuren wurden gut vertragen und könnten das kardiale Mortalitätsrisiko bei affektiven Patienten verringern.

7.3. Andere biologische Interventionen

Schlafentzug, eventuell gekoppelt mit Schlafphasenvorverlegung sowie Lichttherapie finden oft Verwendung bei der Therapie der akuten bipolaren Depression insbesondere bei saisonaler Depression, die von manchen Autoren zum bipolaren Spektrum hinzugerechnet wird. Allerdings gibt es keine Evidenz für phasenprophylaktische Wirksamkeit dieser Interventionen. Frühe Arbeiten berichten über die Anwendung von repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS), Vagusnerv-Stimulation (VNS) und der tiefen Gehirnstimulation (DBS) bei Patienten mit bipolarer Störung. Über die Wirksamkeit einer rTMS-Erhaltungstherapie bei bipolaren Patienten ist nicht viel bekannt. Wenige Daten gibt es zur Erhaltungstherapie mittels VNS bei therapierefraktärer Depression, wobei hier allerdings keine separaten Daten zu Patienten mit bipolarer Störung vorliegen.

Tabelle 7

Routineuntersuchungen unter Stimmungsstabilisierern

Substanz	Vorher	Nach Monaten						Vierteljährlich	Jährlich
		1	2	3	4	5	6		
Carbamazepin									
Plasmakonzentration	-	XX[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[1,6]	-
Blutbild	X	XXXX	X	X	X	X	X	X[a]	-
Kreatinin	X	X	-	X	-	-	-	-	X
Serumelektrolyte	X	X	X	X	-	-	X	-	X
Leberenzyme	X	XXXX	X	X	X	X	X	X[a]	-
EKG	X	X	-	-	-	-	-	-	(X)
EEG	(X)	-	-	-	-	-	-	-	-
RR, Puls	X	X	-	X	-	-	X	-	X[1]
Lamotrigin									
Plasmakonzentration	-	Sinnvoll ab einer Tagesdosis von 100mg							-
Blutbild	X	X	-	-	-	-	-	-	X
Kreatinin	X	X	-	-	-	-	-	-	X
Leberenzyme	X	X	-	X	-	-	X	-	X
EKG	(X)	(X)	-	-	-	-	-	-	(X)
EEG	(X)	-	-	-	-	-	-	-	-
Lithium									
Plasmakonzentration	-	XXXX	X[3]	X[3]	X[3]	X[3]	X[3]	X[3]	-
Kreatinin[7]	X	XXXX	X	X	X	X	X	X	-
24-h-Urinvolumen, GFR (z.B. Kreatinin-Clearance)	X	-	-	-	-	-	X	-	X[4]
Serumelektrolyte	X	X	-	X	-	-	X	-	-
T3, T4, TSH, ggf. TRH-Test	X	-	-	-	-	-	-	-	X
EKG	(X)	(X)	-	-	-	-	-	-	(X)
EEG	(X)	-	-	-	-	-	-	-	-
RR, Puls	X	X	-	X	-	-	X	X[1]	-
Körpergewicht, Halsumfang	X	-	-	X	-	-	X	X[1]	-
Valproinsäure									
Plasmakonzentration	-	X[6]	-	X[6]	-	-	X[6]	-	-
Blutbild	X	X	X	XX[5]	X[5]	X[5]	X[5]	X[1]	-
Kreatinin	X	X	X	XX[5]	X[5]	X[5]	X[5]	X[1]	-
Leberenzyme, Bilirubin, Amylase, Lipase, PTT, Quick, Fibrinogen, Faktor VIII	X	X	X	XX[5]	X[5]	X[5]	X[5]	X[1]	-
EKG	(X)	(X)	-	-	-	-	-	-	-
EEG	(X)	-	-	-	-	-	-	-	-

X Anzahl der notwendigen Routinekontrollen, (X) Untersuchung optional.
1 Bei langfristig stabilen Patienten sind halbjährliche Kontrollen ausreichend. 2 Bei potenziell neurotoxischen Kombinationen, z.B. mit Antipsychotika, sind ggf. auch häufiger Kontrollen ratsam; bei langfristig stabil eingestellten Patienten sind auch deutlich längere Kontrollintervalle möglich. 3 Unter bestimmten Umständen (z.B. Fieber, Durchfälle) sind häufigere Kontrollen ratsam. 4 Bei älteren Patienten sind häufigere Kontrollen ratsam. 5 Diese Kontrollen sind laut Hersteller nur erforderlich, wenn die 4-Wochen-Kontrolle pathologische Werte aufgewiesen hat. 6 Zusätzlich sinnvoll im Falle von Nichtwirksamkeit oder Incompliance. 7 Bei nephrologischer Problematik und Kreatinin-Clearance.
GFR glomeruläre Filtrationsrate, T3 Trijodthyronin, T4 Tetrajodthyronin, TSH Thyreotropin, TRH Thyreotropin-Releasing-Hormon, PTT partielle Thromboplastinzeit.

Mit freundlicher Unterstützung von Dr. Randi von Wede, Bonn

Quelle: Benkert O, Hippius H. Kompendium der psychiatrischen Pharmakatherapie. Springer, 8. Auflage, 2011

Die bisher größte Sammlung von Fallberichten zu DBS bei Unipolar- und Bipolar-II-Patienten mit therapierefraktärer Depression ist die Studie Holtzheimer aus dem Jahr 2012. Die Autoren stimulierten den subkalösen Cingulus mittels DBS bei zehn Patienten mit unipolarer Depression und sieben mit bipolarer Depression. Eine signifikante Reduktion depressiver Symptome und eine Erhöhung der Funktion wurden bei chronischer Stimulation nach zwei Jahren gesehen. Die Wirksamkeit war ähnlich bei unipolarer als auch bei bipolarer Depression. Zusammenfassend ist die Erhaltungs-EKT die einzige phasenprophylaktisch wirksame nicht pharmakologische biologische Intervention mit Wirksamkeit bei Bipolar-I-Patienten.

7.4. Phasenprophylaxe bei bipolaren Subpopulationen

Normalerweise werden Patienten mit Komorbiditäten aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) ausgeschlossen. Mehr als 61% aller Patienten mit einer bipolaren Störung leiden allerdings während ihres Lebens an einer Abhängigkeitserkrankung. Bipolare Patienten mit exzessivem Alkoholkonsum zeigen höhere Raten an manischen und depressiven Symptomen, verstärkter Impulsivität und Gewalt. Gemischte Episoden und Rapid-Cycling-Verläufe sind ebenfalls überrepräsentiert. Einige Studien zeigen bei bipolaren Patienten die Wirksamkeit einiger Antikonvulsiva wie Carbamazepin, Topiramat und Valproat in der Behandlung des Alkoholismus, wohingegen sich Lithium als unwirksam erwies. Valproat wurde in einer 24-wöchigen doppelblind plazebokontrollierten Studie in der Therapie von bipolaren Patienten mit Alkoholabhängigkeit untersucht. Alle Studienteilnehmer erhielten Lithium und psychosoziale Interventionen und wurden entweder zu Valproat oder Plazebo randomisiert. Nach 24 Wochen hatte die Valproatgruppe signifikant weniger Tage mit starkem Alkoholkonsum (p=0,02) und einen Trend zu weniger Drinks pro Tag bei starkem Alkoholkonsum (p=0,055).

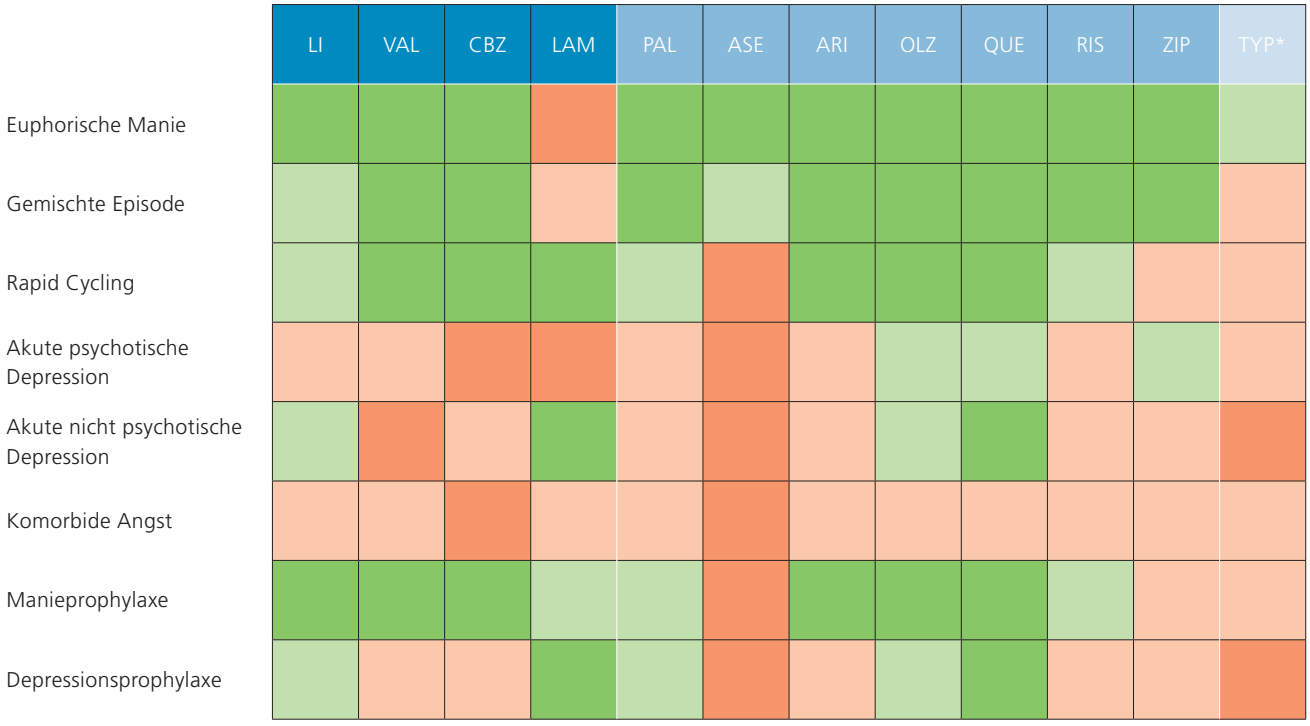
7.5. Die Prävention von Suiziden

Angesichts hoher Todesraten durch Suizid bei bipolaren Patienten sollte die suizidprophylaktische Wirksamkeit der einzelnen Medikamente bei ihrer therapeutischen Implementierung beachtet werden, was leider bei vielen Studien nicht der Fall ist. Darüber hinaus sind Suizide seltene Ereignisse, sodass es schwierig ist, bei kontrollierten Studien mit einer limitierten Anzahl von Patienten diese suffizient abzubilden.

7.5.1. Antidepressiva. Eine Kontroverse betrifft den möglichen kausalen Zusammenhang zwischen Gabe von Antidepressiva insbesondere SSRI und dem dualen Venlafaxin sowie Induktion von Suiziden bei depressiven Patienten. Dies wurde auch in Zusammenhang zu nicht diagnostizierter Bipolarität gesetzt. Eine Reanalyse der Daten aus randomisierten, kontrollierten als auch pharmakoepidemiologischen Studien verwerfen die Hypothese, dass Antidepressiva Suizidalität bei unipolaren depressiven Patienten induzieren können. Im Speziellen konnte die STEP-BD-Studie bei ebendiesen Patienten keine Erhöhung von suizidalem Verhalten bei Implementierung, Dosiserhöhung, oder Dosiserniedrigung von Antidepressiva zeigen. Andererseits gibt es überzeugende Evidenz von Suiziden

Abbildung 1

Empfehlungen für die medikamentöse Therapie bei bipolaren Störungen



**Cave: Nebenwirkungen!*

Quelle: nach Kusumakar et al. (2001) und Kasper (2003)

Rangordnung

1 hohe Evidenz: sehr zu empfehlen
2 geringere Evidenz: zu empfehlen
3 Erfahrungen in der Praxis: auch zu empfehlen
4 eingeschränkte bzw. fehlende Effizienz, Misserfolg (Studien): nicht zu empfehlen

Abkürzungen:
LI=Lithium, VAL=Valproinsäure, CBZ=Carbamazepin, LAM=Lamotrigin, PAL=Paliperidon, ASE=Asenapin, ARI=Aripiprazol, OLZ=Olanzapin, QUE=Quetiapin, RIS=Risperidon, ZIP=Ziprasidon, TYP=Typische Neuroleptika

bei bipolaren Patienten die mit Antidepressiva behandelt wurden. Die große Zürich-Kohortenstudie zeigte dagegen einen signifikanten protektiven Langzeiteffekt von der Behandlung mit Antidepressiva. Dies galt auch für Lithium und Antipsychotika.

7.5.2. Antipsychotika. Eine epidemiologische Studie aus den USA zeigte, dass Aripiprazol in Kombination mit anderen Antipsychotika zumindest kein erhöhtes Risiko bei Patienten mit Schizophrenie oder bipolaren Störung birgt. Allerdings steht nicht fest, ob Aripiprazol einen protektiven Charakter aufweist. Außer einer allgemeinen Feststellung, dass Antipsychotika als Klasse antisuizidale Effekte zeigen, liegt derzeit keine spezifische Literatur zu suizidalem Verhalten oder vollzogenen Suiziden nach Implementierung von Paliperidon, Quetiapin, Risperidon bzw. Olanzapin vor. In der bereits erwähnten Züricher Studie hatten Antipsychotika kumulativ einen stärkeren antisuizidaleren Effekt als Antidepressiva; die Studie wurde in einer Zeit durchgeführt, in der in Zürich Clozapin häufig als Antipsychotikum bei bipolaren Störungen eingesetzt wurde.

7.5.3. Antiepileptika. In einer Kohortenstudie mit 47.918 Patienten mit bipolarer Störung kam es zu keinen signifikanten Unterschieden bei Suizidversuchsraten von Patienten mit Antiepileptikatherapie im Vergleich zu Patienten, die mittels Lithium therapiert wurden. Die Antiepileptika scheinen sogar eine Suizid-protektive Wirkung zu haben, da die Rate der Suizidversuche vor der Behandlung signifikant größer war als im Anschluss. Dies gilt auch für Lamotrigin. In einer weiteren Kohortenstudie mit 128 bipolaren Patienten konnten im Vergleich zu Lithium numerisch leicht erhöhte Suizidversuchsraten bei Valproat und Carbamazepin festgestellt werden. Keiner dieser Unterschiede erreichte aber statistische Signifikanz. Neuere Daten zeigen keinen Unterschied zwischen Lithium und Valproat bezüglich suizidalen Verhaltens, Suiziden und Suizidversuchen. Es gibt nur wenige Daten über die suizidpräventiven Effekte von Carbamazepin. Deutlich wurde, dass Carbamazepin weniger wirksam als Lithium in der Prävention von Suiziden und Suizidversuchen ist. Andererseits gibt es keine Evidenz, dass Carbamazepin das Suizidrisiko erhöhen könnte.
Eine Vielzahl an Studien belegt den besonderen und einzigartigen Suizid-prophylaktischen Effekt von Lithium. Dieser beruht wahrscheinlich auf den antiaggressiven und antiimpulsiven Effekten dieser Substanz. In einer metaanalytischen Untersuchung von randomisierten kontrollierten Studien zeigte sich, dass im Vergleich zu anderen Behandlungen die Wahrscheinlichkeit, an Suizid zu versterben, bei Lithiumtherapie deutlich geringer war (Odds Ratio 0,26). Diese Ergebnisse gleichen Daten aus der großen Zürich-Kohortenstudie, hier wurde darüber hinaus von erniedrigter Mortalität bei Betrachtung aller Todesursachen bei Patienten unter Lithiumtherapie berichtet.

7.6. Neue therapeutische Zugänge mit noch unzureichender Evidenz

Die Forschung der letzten zehn Jahre im Bereich affektiver Störungen setzte den Fokus auf Glutamat, sodass man von einem paradigmatischen Wechsel hin zur glutamatergen Hypothese affektiver Erkrankungen sprechen kann. Im menschlichen Gehirn besteht das Gegengewicht zur glutamatergen Exzitation in der gabaergen Inhibition. Eine Homöostase mit entsprechendem gesundem Verhalten wird aufrechterhalten durch ein Gleichgewicht zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Signalen. Ein Ungleichgewicht zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Einflüssen wurde bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen wie Schizophrenie, Schmerz, Angst und affektiven Erkrankungen gezeigt. Auf eine Wiederherstellung dieses gestörten Gleichgewichts zielen neu entwickelte Psychopharmaka, die auf das glutamaterge System einwirken, ab. Riluzol ist eine Substanz, die vor allem über die Hemmung spannungsabhängiger Natriumkanäle die Freisetzung von Glutamat antagonisiert, respektive den Einstrom extrazellulären Glutamats in die Zelle verstärkt. Die Substanz zeigte antidepressive Effekte in der Monotherapie und als Augmentationstherapie bei therapieresistenter unipolarer Depression sowie antidepressive Wirksamkeit als Monotherapie, aber auch als Augmentation zu Lithium bei bipolarer Depression. Zudem war eine Monotherapie bei der generalisierten Angsterkrankung erfolgreich. Allerdings zeigte Riluzol in einer kürzlich erschienenen plazebokontrollierten Studie eine höhere Rückfallrate in die Depression als Plazebo.
Ein neuer antidepressiver Funktionsmechanimus fokussiert auf den Glutamat-Cystein-Antiporter (xCT). N-Acetyl-Cystein passiert die Blut-Hirn-Schranke und erhöht die Gliazellen-Expression des Glutamat-Cystein-Antiporters, eines Cystein-Transport-Proteins, welches Glutamat gegen Cystein im Modus 1:1 aus der Synapse entfernt. N-Acetyl-Cystein erwies sich in einer doppelblinden, randomisierten plazebokontrollierten Studie sicher und effektiv als Augmentation bei der Depression im Rahmen einer bipolaren affektiven Störung.

8. Die Rolle der Psychotherapie und psychoedukativen Verfahren

Aus dem Verständnis des biopsychosozialen Konzeptes psychischer Störungen heraus wurden in den letzten Jahren Anstrengungen unternommen, parallel zur Psychopharmakotherapie auch psychotherapeutische Verfahren anzubieten und systematisch zu untersuchen. Die klinische Wirksamkeit psychotherapeutischer Programme wurde im Rahmen von kontrollierten randomisierten Studien untersucht. Es sind dies kognitiv-verhaltenstherapeutische Interventionen (CBT), Psychoedukationsprogramme, eine modifizierte Form der interpersonellen Psychotherapie (IPSRT) oder familienfokussierte Formen der Psychotherapie (FFT).
Die kognitiv-behaviorale Therapie (CBT) hilft dem Patienten, jene angelernten dysfunktionalen Kognitionen und Verhaltensweisen zu ändern, welche die bipolare Erkrankung unterhalten oder einer Stabilisierung des Krankheitsverlaufs im Weg stehen. Daten über 18 Monate wurden 2005 publiziert. Allerdings zeigten die Resultate, dass eine kognitive Therapie keinen signifikanten Effekt in der Rückfallreduktion über 18 Monate erbrachte. Beim Vergleich zu zwei Einjahresstudien, welche positive Resultate zeigten, könnte man annehmen, dass kognitiv-verhaltenstherapeutische Interventionen (CBT) zwar kurzfristig Effekte zeigen, dass aber eine längerfristige Wirkung nicht aufrechterhalten wird. Es ist derzeit noch ungelöst, ob Boostersitzungen, d.h. Auffrischsitzungen, hilfreich sind.
Allgemein wird unter Psychoedukation die zielorientierte und strukturierte Vermittlung präventiv relevanter Informationen von Professionellen an die Betroffenen, kombiniert mit den allgemeinen Wirkfaktoren einer Gruppentherapie verstanden. Fokussiert man die psychoedukativen Gruppen mehr auf Edukation (z.B. Vermittlung von Informationswissen: krankheitsbezogene Informationen über Rhythmus, Frühzeichen, Stressbewältigungsstrategien, medikamentöse Aufklärung; Problembewältigungsperspektive) und die CBT-Gruppen mehr auf individuelle und gruppendynamische Aspekte (Klärungs- und Beziehungsperspektive), so können sich beide Formen ergänzen. Besonders die manualisierten, psychoedukativen Gruppeninterventionen werden als eine Form störungsspezifischer Verhaltenstherapie betrachtet. So sollen die Patienten lernen,

Frühsymptome ihrer Krankheit zu erkennen und durch rasche Maßnahmen, wie zum Beispiel Terminvereinbarung beim Arzt oder gezielte Medikamenteneinnahme, die Erkrankung günstig zu beeinflussen. Dieses Vorgehen hat sich in der Manieprophylaxe besonders bewährt, jedoch nicht in der Rückfallprophylaxe der bipolaren Depression.
Da affektive Erkrankungen auch als eine Dysfunktionalität von Beziehungen verstanden werden können, fokussieren einige Therapieformen hierauf. Die interpersonelle Psychotherapie (IPT) kombiniert Methoden und Verfahren aus verschiedenen Therapieschulen. Sie setzt sich aus Elementen der tiefenpsychologischen Psychotherapie, der kognitiven Verhaltenstherapie und der Gesprächspsychotherapie zusammen. Entscheidend in der Behandlung sind psychosoziale und zwischenmenschliche Erfahrungen des Patienten. Die interpersonelle Psychotherapie der Depression modifizierte diesen Ansatz etwas, indem sie den Einfluss der frühkindlichen Entwicklung nicht in die therapeutische Arbeit einbezieht, sondern sich auf das therapeutische Arbeiten an den Beziehungen im Hier und Jetzt konzentriert. Dabei wird angenommen, dass sich frühere zwischenmenschliche und psychische Erfahrungen des Patienten im aktuellen Verhalten zeigen. Eine Erweiterung erfuhr die IPT durch Ergänzung mit der sogenannten sozialen Rhythmustherapie (IPSRT). Die IPSRT versucht, den Patienten die Bedeutung der Aufrechterhaltung sozialer Rhythmen für die Erhaltung ihrer Gesundheit nahezubringen, fokussiert auf die Stabilisierung der zirkadianen sozialen Abläufe und versucht dabei, Schlüsselprobleme interpersoneller Konflikte zu lösen. So soll der Patient erfahren, dass ein gezielter Tagesablauf und eine Berücksichtigung bzw. Vermeidung von Rückfallrisiken (z.B. Schlafmangel) zu einer Stabilisierung des Verlaufs der bipolaren Erkrankung beitragen kann.
Aus einem systemischen Verständnis heraus versucht die familienfokussierte Therapie (FFT), hohe Ausprägungsgrade an Stress und Konflikte in Familien von bipolaren Patienten zu reduzieren, um so den Umgang und den Verlauf der Erkrankung günstig zu beeinflussen. Das prädiktive Konzept der „Expressed Emotion" (EE) selbst resultiert aus dem Wissen, dass die bipolare Erkrankung bei Patienten aus Familien mit hohem EE-Status einen symptomatisch ungünstigeren Verlauf nimmt als im Vergleich zu Patienten aus Familien mit niedrigem EE-Status.
Die FFT erfuhr eine Ergänzung durch individuelle Sitzungen interpersoneller- und sozialer Rhythmustherapie (IPSRT) und wurde als IFFT in einer offenen Studie untersucht. Die Resultate in einem Jahres-Follow-up waren positiv. So zeigten nach einem Jahr Follow-up die derart Behandelten längere Intervalle zum Rezidiv sowie weniger hohe Depressionswerte im Vergleich zur Kontrollgruppe.
Zusammenfassend sollte hervorgehoben werden, dass es derzeit keine Hinweise auf eine methodenspezifisch differenzielle Wirksamkeit gibt. Die Interventionen sind besser wirksam, wenn die Patienten bei Beginn eine Euthymie aufweisen. Auch verhindern sie eher manische als depressive Episoden. Bei vielen der Kombinationsstudien (Medikation plus Psychotherapie) wurden bessere Ergebnisse im Sinne von weniger Episoden, längeren Zeiten bis zum Rezidiv, höherer Adhärenz in der Medikamenteneinnahme und allgemein eine verbesserte Lebensqualität im Vergleich zu den rein pharmakologischen Interventionen gezeigt.
Daher gilt die Kombination aus Psycho- und Pharmakotherapie derzeit als therapeutischer Standard in der Therapie der bipolaren Erkrankung. Weitere Forschung soll Prädiktoren erarbeiten, damit wir in Zukunft wissen, welche Patienten besser von psychotherapeutischen Verfahren profitieren können.

9. Was Angehörige wissen müssen

Eine bipolar-affektive Störung trägt in großer Mehrheit ein lebenslanges hohes Rückfallrisiko. Dies bedeutet nicht nur für den betroffenen Patienten die wiederkehrende Erfahrung belastender Stimmungsveränderungen und damit assoziierter Irritationen seiner psychosozialen Lebensführung. Auch seine unmittelbaren Partner und Familienangehörigen werden im Verlauf einer solchen Erkrankung ausgeprägten Belastungen ausgesetzt.
Allein schon die wiederholten Zeiten einer depressiven Verstimmung mit drohender Suizidalität, mehrfacher Arbeitsunfähigkeit und häufiger vorzeitiger Berentung infolge der Erkrankung wiegen schwer und stellen bedeutsame Einbußen der partnerschaftlichen und familiären Lebensqualität dar. Das Familienleben ist in Zeiten manieformer Veränderungen aber noch zusätzlichen Konflikten und emotionalen Spannungen ausgesetzt. Deren Risiko zu unkontrollierbarer Eskalation wird hierbei durch das meist fehlende Krankheitsbewusstsein des Patienten bestimmt. Wiederkehrende manische Episoden erhöhen zudem, besonders bei männlichen Patienten, das Risiko für delinquentes Verhalten.
Psychosoziale Konflikte bei bipolaren Erkrankungen werden häufig nicht mit dem Krankheitsgeschehen einer manischen Episode selbst verknüpft, sondern eher als Ausdruck normalpsychologischer Konflikte und partnerschaftlicher Divergenzen gewertet. Dazu können kränkende Erfahrungen durch außereheliche Affären, existenzielle Bedrohungen aus riskanten Kauf- und Finanzaktionen, Beschämungen aus sozialen Entgleisungen, juristisch relevante Verfehlungen sowie polizeiliche und notärztliche Zwangsinterventionen in der Manie kommen.
Es ist deshalb von größter Bedeutung für die erfolgversprechende Führung eines bipolaren Patienten, dass seine Partner und Familienangehörigen detailliert über das Wesen, die kontrastreichen psychischen Symptome, über die Verlaufsdynamik, die Kennzeichen eines drohenden Rückfalls, die krankheitsinhärenten sowie -assoziierten Risiken, aber auch über die Notwendigkeit einer konsequenten Behandlung Bescheid wissen. Eine Einbindung von Angehörigen in psychoedukative Programme und familienzentrierte Therapieansätze sind grundlegend. Die Teilnahme an Selbsthilfegruppen kann sehr entlastend sein, helfen, den kranken Partner gezielt zu unterstützen, zu lernen, mit dessen Erkrankung zu leben, und gleichzeitig vorhandene Ressourcen auch konstruktiv für die eigene Psychohygiene zu nützen.

10. Zusammenfassung

Bipolare Erkrankungen werden häufig nicht oder spät diagnostiziert und stellen eine Herausforderung für die Behandlung dar, die unter klinisch relevanten Gesichtspunkten, abgesichert durch Studien – Stichwort „Evidence Based Medicine" –, erfolgen sollte. In Tabelle 1 sind die diagnostischen Charakteristika und in Abbildung 1 die möglichen therapeutischen Maßnahmen zusammengefasst.
Die Empfehlungen basieren auf in der wissenschaftlichen Literatur publizierten Studien bzw. Konsensus-Statements und sind abgestuft anhand einer vierstufigen Beurteilung von hoher Evidenz (d.h. Vorhandensein von positiven plazebokontrollierten Studien) bis zu nicht empfehlenswert (d.h. keine wissenschaftliche Evidenz bzw. dokumentierter Misserfolg) angegeben. Das ärztliche Handeln sollte sich nach den in der Literatur vorhandenen Ergebnissen, modifiziert für den einzelnen Patienten, orientieren. Um die Stimmungsschwankungen zu dokumentieren, hat sich ein von dem Patienten zu führender Stimmungskalender bewährt (siehe nebenstehende Abbildung). ■

Stimmungskalender für Patienten

Monat _____ Jahr _____ Gehoben (Hypomanie, Manie) Deprimiert (Depression)

Datum		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Schwer	Wesentlich beeinträchtigt, nicht arbeitsfähig																															
Mittel	Wesentlich beeinträchtigt, arbeitsfähig																															
Leicht	Geringfügige Beeinträchtigung																															
Normal																																
Leicht	Geringfügige Beeinträchtigung																															
Mittel	Wesentlich beeinträchtigt, arbeitsfähig																															
Schwer	Wesentlich beeinträchtigt, nicht arbeitsfähig																															
Schlafdauer (Stunden)																																
Medikament (Dosis)																																

Weiterführende Literatur

- *Benkert O. Pocket Guide. Psychopharmaka von A bis Z. 2. Auflage, 2013, Springer*
- *Benkert O, Hippius H. Kompendium der psychiatrischen Pharmakatherapie. Springer, 9. Auflage, 2013*
- *Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller HJ, Kasper S and the WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders (2009) The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2009 on the Treatment of Acute Mania. The World Journal of Biological Psychiatry 10: 85–116*
- *Grunze H, Vieta E, Goodwin G, Bowden C, Licht R, Möller HJ, Kasper S on behalf of the WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders J, Whybrow P, Yamada K) (2010) World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of bipolar disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. The World Journal of Biological Psychiatry 11: 81–109*
- *Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller HJ, Kasper S and the WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders (2013) The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. The World Journal of Biological Psychiatry 14(3): 154–219*

Weitere Literatur bei den Verfassern

Mit freundlicher Unterstützung von:

Margot Holzapfel
www.margotholzapfel.at

Menschwerdung

(Mischtechnik Karton/Leinwand, 2013)

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, Gynäkologie, Kinderheilkunde sowie Krankenhauspsychologen und Mitglieder der ÖGPB. **Geschäftsführung:** Thomas Zembacher **Beteiligung:** Alleinige Gesellschafterin der Medizin Medien Austria GmbH ist die Süddeutscher Verlag Hüthig GmbH. Gesellschafter der Süddeutscher Verlag Hüthig GmbH sind die Süddeutscher Verlag GmbH mit 91,98%, Herr Holger Hüthig mit 7,02%, Frau Ruth Hüthig mit 0,45%, Frau Beatrice Hüthig mit 0,28% und Herr Sebastian Hüthig mit 0,28 %. **Für den Inhalt verantwortlich:** O. Univ.-Prof. Dr. h.c. mult. Dr. Siegfried Kasper, O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer (Vorsitz), Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Bach, Prim. DDr. Christine Butterfield-Meissl, Prim. Priv.-Doz. Dr. Andreas Erfurth, Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Haring, Univ.-Prof. Dr. Armand Hausmann, Univ.-Prof. Dr. Peter Hofmann, Dir. Dr. Marion Kalousek, Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Claudia Klier, Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Marksteiner, OA Dr. Moritz Mühlbacher, Prim. Mag. Dr. Herwig Oberlerchner, MAS, Chefarzt Dr. Georg Psota, Prim. Dr. Christa Rados, Dir. Univ.-Prof. DDr. Gabriele-Maria Sachs, Prim. Dr. Elmar Windhager, Prim. Dr. Johanna Winkler, Prim. Dr. Margit Wrobel **Projektverantwortung:** Mag. Andrea Budin **Titelbild:** Margot Holzapfel **Lektorat:** Karl Heinz Javorsky **Art Direction:** Karl J. Kuba **Layout und DTP:** Johannes Spandl, Bernadette Brandl **Druck:** Friedrich VDV, 4020 Linz **Auflage:** 10.000 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: AstraZeneca und Lundbeck

sonderausgabe april 2011

CliniCum neuropsy
Das Medium für Psychiatrie und Neurologie

Suizidalität

Konsensus-Statement
State of the art 2011

Priv.-Doz. Dr. Wolfgang Aichhorn, Prim. DDr. Christine Butterfield-Meissl,
HR Prim. Priv.-Doz. Dr. Reinhold Fartacek, Univ.-Prof. Dr. Richard Frey,
Prim. Dr. Ralf Gößler, Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Haring, Dr. Thomas Kapitany,
Dr. Nestor Kapusta, Univ.-Prof. Dr. Andreas Karwautz,
Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Claudia Klier, Dr. Anastasios Konstantinidis,
Prim. Dr. Ingrid Leuteritz, Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Marksteiner,
Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Musalek, Dr. Thomas Niederkrotenthaler,
Univ.-Prof. Dr. Nicole Praschak-Rieder, Chefarzt Dr. Georg Psota,
Prim. Dr. Christa Rados, Priv.-Doz. Dr. Michael Rainer, Dr. Claudius Stein,
Prim. Dr. Anton Tölk, Univ.-Prof. Dr. Johannes Wancata, Prim. Dr. Elmar Windhager

Vorsitz: O. Univ.-Prof. Dr. h.c. mult. Dr. Siegfried Kasper
Dir. Dr. Marion Kalousek
O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer

Unter der Patronanz:

ÖGPB

Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie

P.b.b. Verlagspostamt 1050 Wien, Zulassungsnummer: GZ 02Z032080 M

Vorwort

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

Dir. Dr. Marion Kalousek
SMZ Baumgartner Höhe Otto-Wagner-Spital, Ärztliche Direktion, Wien

O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer
Univ.-Klinik für Psychiatrie, Graz

Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie

Die Betreuung von Patienten mit suizidalem Verhalten obliegt nicht nur in der Klinik tätigen Ärzten, sondern auch niedergelassenen Fachärzten und Ärzten für Allgemeinmedizin. Da Patienten nur in seltenen Fällen Suizidgedanken oder -pläne selbst ansprechen, kann eine rechtzeitige Diagnose, Krisenintervention und Behandlung lebensrettend sein.

Mit dem Begriff „Suizidverhalten" werden Suizidankündigungen und Suizidversuche beschrieben, die mit der Absicht, das eigene Leben zu beenden, in selbst gesteuerter Weise ausgeführt werden. Suizidales Verhalten umspannt dabei sowohl fatale Handlungen (vollendeter Suizid) als auch potenziell hoch letale, aber gescheiterte Handlungen bis hin zu potenziell niedrig letalen Handlungen mit appellativem Charakter („Hilfeschrei").

Die multifaktorielle Kausalität des Suizids – psychische, soziale und biologische Aspekte spielen dabei eine Rolle – bedingt die Notwendigkeit kombinierter therapeutischer Ansätze in der Behandlung suizidaler Patienten. Dazu gehören sowohl die medikamentöse Behandlung mit Antidepressiva als auch die Krisenintervention und Psychotherapie.

Für die Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie (ÖGPB) war es nun an der Zeit, das 2005 publizierte Konsensus-Statement „Suizidalität" einer eingehenden Überarbeitung zu unterziehen, die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse einfließen zu lassen, um so den aktuellen Stand des Wissens zu diesem Thema zu präsentieren. Besonders im Bereich „Suizidalität bei Kindern und Jugendlichen" hat es zahlreiche Neuerungen gegeben, auch der Aspekt „Suizidprävention und Medien" ist in das vorliegende Paper eingeflossen, ebenso ein Kapitel über „Suizidalität bei älteren und alten Menschen".

Wir hoffen, dass es uns gelungen ist, Ihnen damit eine wertvolle Unterstützung für eine effektive und praxisnahe Therapie in Ihrer täglichen Praxis zu geben.

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

Dir. Dr. Marion Kalousek

O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer

Fotos: Archiv

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

Suizidalität

1. Einleitung ____ 4

2. Suizidalität bei psychiatrischen Erkrankungen ____ 4

3. Suizidmodelle ____ 4

4. Prädiktoren von Suizid und Suizidversuchen bei Depression (epidemiologische Evidenz) ____ 6

5. Risiko von Suizid und Suizidversuchen bei der Gabe von Antidepressiva oder Plazebo beim Erwachsenen ____ 7

6. Toxizitätsindizes von Antidepressiva ____ 8

7. Behandlung der Suizidalität ____ 9

7.1. Beurteilung der Suizidalität
7.2. Medikamentöse Therapie
7.2.1. SSRI
7.2.2. Antidepressiva mit dualer oder anderer spezifischer Wirkung
7.2.3. TZA
7.2.4. Stimmungsstabilisierer
7.2.5. Elektrokonvulsionstherapie (EKT)
7.3. Umgang mit Suizidgefährdeten – Krisenintervention
7.4. Psychotherapie

8. Epidemiologie und Risikofaktoren von Suizidalität bei Kindern und Jugendlichen ____ 14

9. Therapie der Depression mit Suizidalität bei Kindern und Jugendlichen ____ 15

9.1. Medikamentöse Therapie
9.2. Psychotherapie der Depression mit Suizidalität im Kindes- und Jugendalter
9.2.1. Kinder unter zwölf Jahren
9.2.2. Jugendliche über zwölf Jahren

10. Suizidalität bei älteren Menschen ____ 16

10.1. Epidemiologie
10.2. Behandlung von Suizidalität bei Älteren

11. Suizidalität bei Schizophrenie ____ 17

12. Suizidalität bei bipolarer Störung ____ 17

13. Suizidalität bei Substanzmissbrauch (Alkohol-, Medikamenten- und Drogenabhängigkeit) ____ 17

14. Chronische Suizidalität ____ 18

15. Suizidprävention und Medien ____ 18

1. Einleitung

Suizidale Patienten sind akute Notfälle, mit denen niedergelassene Ärzte, Klinikärzte, Kriseninterventionszentren, aber auch nicht ärztliche Psychotherapeuten immer wieder häufig konfrontiert sind. Für eine sichere und optimale Betreuung dieser oftmals heterogenen Patientengruppe sind klare Richtlinien eine Grundvoraussetzung.

Betrifft die Suizidgefährdung Kinder und Jugendliche, müssen entsprechende Notfallsmaßnahmen (stationäre Behandlung, medikamentöse und nicht medikamentöse Maßnahmen) ergriffen werden. Bezüglich des Einsatzes von antidepressiver Medikation in dieser Altersgruppe besteht weiterhin Verunsicherung, obwohl in einer Vielzahl von Studienergebnissen mittlerweile belegt ist, dass zwischen einer medikamentösen antidepressiven Behandlung und einem möglicherweise erhöhten Suizidrisiko bei Kindern und Jugendlichen mit großer Wahrscheinlichkeit kein Zusammenhang besteht.

In diesem aktualisierten Konsensus-Statement soll deshalb einmal mehr hervorgehoben werden, dass bislang nur neuere Antidepressiva wie z.B. SSRI (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) und SNRI (selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer) in Studien auf eine mögliche Erhöhung des Suizidrisikos untersucht wurden, nicht jedoch ältere Substanzen wie trizyklische Antidepressiva (TZA).

Plazebokontrollierte Studien mit modernen Antidepressiva deuten nach derzeitigem Stand des Wissens nicht auf eine Erhöhung des Suizidrisikos hin. Ein engmaschiges Monitoring der Patienten ist jedoch in jedem Fall anzuraten, da Patienten, bei denen eine Behandlung mit Antidepressiva indiziert ist, eine Gruppe mit per se erhöhtem Suizidrisiko darstellen.

2. Suizidalität bei psychiatrischen Erkrankungen

Unter Suizidalität werden Suizidgefährdung, die Neigung zum Suizid oder umgangssprachlich auch die Lebensmüdigkeit verstanden. Menschen, die an einer psychiatrischen Erkrankung (dies gilt für sämtliche derartige Erkrankungen) leiden, weisen ein drei- bis zwölffach erhöhtes Suizidrisiko auf. Das Risiko ist allerdings – je nach Erkrankung – unterschiedlich hoch.

Auch organische Erkrankungen können mit einer erhöhten Suizidalität einhergehen. Es liegen bislang allerdings nicht genügend Studien vor, die eine genauere Einschätzung der Suizidalität für einzelne organische Erkrankungen ermöglichen.

Eine chronische Erkrankung stellt jedoch unabhängig davon, ob sie psychisch oder somatisch bedingt ist, in jedem Fall ein schwer zu bewältigendes Lebensereignis dar und kann auf diese Weise Auslöser für suizidales Verhalten werden. Autopsiestudien haben gezeigt, dass 70 bis 90% der Suizide von Personen begangen werden, die zum Zeitpunkt des Todes mindestens eine psychiatrische Erkrankung aufwiesen.

Zu beachten ist allerdings, dass häufig auch psychosoziale Krisen in der Vorgeschichte mit einer suizidalen Entwicklung verbunden sein können.

Psychosoziale Krisen werden definiert als „der Verlust des seelischen Gleichgewichts, den ein Mensch verspürt, wenn er mit belastenden Ereignissen wie Traumata, Todesfällen oder Trennungen und plötzlichen Verlusten oder durch Lebensveränderungen wie Schwierigkeiten in Beziehungen oder am Arbeitsplatz konfrontiert wird, die er im Augenblick nicht bewältigen kann, weil sie von der Art und vom Ausmaß her seine durch frühere Erfahrungen erworbenen Fähigkeiten und erprobten Hilfsmittel zur Erreichung wichtiger Lebensziele oder zur Bewältigung seiner Lebenssituation überfordern“ (Sonneck, 2000).

Ein besonders hohes Suizidrisiko weisen Personen mit affektiven Störungen und Substanzabhängigkeiten auf; bei einer Komorbidität mit einer anderen psychiatrischen Erkrankung ist das Risiko mehr als additiv erhöht. Jugendliche, junge Erwachsene und auch alte Menschen stellen innerhalb dieser Risikogruppe wiederum eine besonders vulnerable Gruppe für Suizidversuche dar.

Impulsivität ist ein entscheidender Faktor für Suizidalität. Sie bedingt die Umsetzung von Suizidgedanken in die Praxis. Bestimmte psychiatrische Krankheiten wie Substanzabhängigkeiten, schizophrene Erkrankungen, unipolare oder bipolare Depressionen, Essstörungen, emotional instabile Persönlichkeitsstörungen (Borderlinestörungen) sowie organisch bedingte psychische Störungen wie Demenzen sind mit einer gesteigerten Impulsivität und damit einem erhöhten Suizidrisiko assoziiert. Es gilt heute als gesichert, dass das serotonerge System in die biologische Ätiopathogenese der Impulskontrolle wesentlich involviert ist.

3. Suizidmodelle

1953 wurde von Erwin Ringel das noch heute gültige Modell des präsuizidalen Syndroms beschrieben. Es ist charakterisiert durch Einengung, gehemmte und gegen die eigene Person gerichtete Aggression sowie Suizidfantasien. Ringel hat damit als Erster psychiatrische mit psychodynamischen Aspekten verbunden. Weitere – vor allem aus österreichischer Sicht – bedeutende Suizidmodelle stammen von Walter Pöldinger (1968, Suizidale Entwicklung: Erwägung – Abwägung – Entschluss) und Gernot Sonneck (1982, Krisenintervention und Suizidverhütung).

Priv.-Doz. Dr. Wolfgang Aichhorn
Univ.-Klinik für Psychiatrie 1, Paracelsus PMU, Salzburg

Prim. DDr. Christine Butterfield-Meissl
Kaiser-Franz-Josef-Spital, SMZ Süd, Wien

HR Prim. Priv.-Doz. Dr. Reinhold Fartacek
Univ.-Klinik für Psychiatrie I, Paracelsus PMU, Salzburg

Univ.-Prof. Dr. Richard Frey
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien

Prim. Dr. Ralf Gößler
Neurologisches Zentrum Rosenhügel, Wien

Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Haring
Psychiatrisches Krankenhaus, Hall

Fotos: Archiv

Präsuizidales Syndrom – Erwin Ringel (1953)

1. Einengung
- Situative Einengung
- Dynamische Einengung mit einseitiger Ausrichtung der Apperzeption, Assoziation, Affekte, Verhaltensmuster und mit Reduktion der Abwehrmechanismen
- Einengung der zwischenmenschlichen Beziehungen
- Einengung der Wertwelt

2. Gehemmte und gegen die eigene Person gerichtete Aggression
3. Suizidfantasien

In Bezug auf mögliche biologische Grundlagen der Suizidalität konnte Marie Asberg 1986 nachweisen, dass im Liquor von Patienten mit Suizidversuchen, die eine sogenannte „harte Methode" angewendet haben, ähnlich wie bei gewalttätigen Menschen, das Serotonin-Abbauprodukt 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES) signifikant erniedrigt ist. Zahlreiche Post-mortem-Studien weisen darauf hin, dass es bei Menschen, die sich suizidiert hatten, die Serotonintransporterbindung im frontalen Cortex vermindert ist, während postsynaptische 5-HT2A-Rezeptoren im prefrontalen Cortex und Hippocampus hinaufreguliert sind.

Auch bei suizidalen Patienten fand sich eine Erhöhung der 5-HT2A-Rezeptor-Dichte an Thrombozyten. Diese Befunde sind unabhängig von der klinischen Diagnose einer Depression. Weiters gibt es auch biologische Befunde zu potenziellen Störungen in anderen Monoaminsystemen (Dopamin, Noradrenalin), wobei diesen derzeit eine geringere Bedeutung zugemessen wird.

Hervorzuheben ist darüber hinaus das Modell des suizidalen Prozesses von Niels Retterstol (1993). In diesem Modell werden neben dem beobachtbaren Verhalten, wie z.B. Botschaften mit Suizidinhalten, auch nicht beobachtbare Komponenten berücksichtigt. Zu Letzteren zählen bewusste und unbewusste Gedanken, Impulse oder Pläne zum Suizid.

Ziel der Präventionsarbeit muss es sein, die Schwelle zwischen nicht beobachtbarem und beobachtetem Verhalten zu senken, da gerade die nicht beobachtbaren Komponenten einen großen Teil der Suizidalität ausmachen.

Psychologische Aspekte im Zusammenhang mit Suizidalität:

- Impulsivität
- Schwarz-weiß-Denken
- Kognitive Rigidität
- Verminderte Spezifität des autobiografischen Gedächtnisses
- Eingeschränkte Problemlösungsressourcen
- Hoffnungslosigkeit

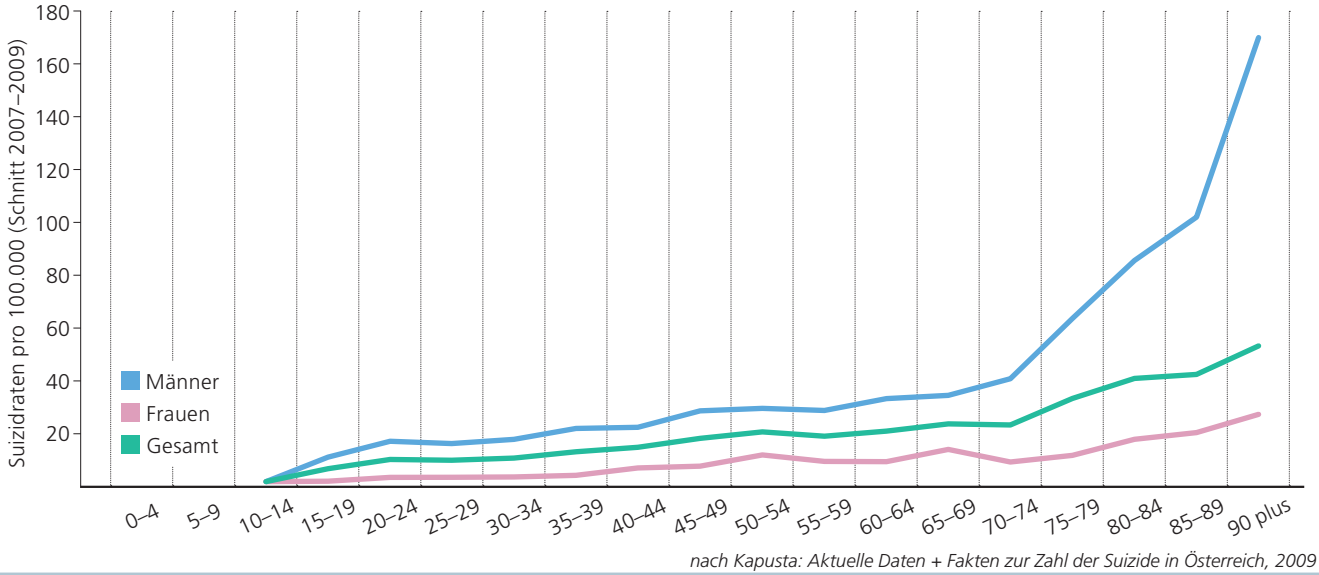
Klinische Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen Suizidalität und Psychopathologie zeigen, dass die Diagnose der psychiatrischen Störung in vielen Fällen nur sehr ungenau erfolgt. Auf einer psychopathologischen Symptomebene sind es vor allem Aggressivität und Impulsivität, die mit suizidalem Ausdruck und Verhalten korreliert sind. Auch „Aggressivität" ist ein psychopathologisches Merkmal. Besonders suizidgefährdet sind Patienten mit den psychopathologischen Merkmalen depressive/dysphorische Stimmungslage und gesteigerter Antrieb (Letzteres kann Anlass für impulsive Handlungen sein). Erste Forschungsergebnisse deuten, abseits von Beobachtungen, auch darauf hin, dass genetische Faktoren einen Einfluss auf das Suizidrisiko haben. Eine familiäre Häufung von Suiziden ist jedoch nicht allein durch genetische Einflüsse verursacht. Psychodynamische Einflussgrößen wie „Lernen am Modell" stellen dabei ebenso einen wichtigen Faktor dar.

Die Arbeitsgruppe um John Mann (1999) fasst die angeführten Zusammenhänge im sogenannten „Stress-Diathese-Modell" der Suizidalität zusammen. Dieses Modell ist Ausgangspunkt für weiterführende Studien zum Zusammenspiel von Anlage- und Umweltfaktoren.

Suizidales Verhalten ist komplex, und wahrscheinlich besteht ein Zusammenspiel aus erniedrigter serotonerger Aktivität und Persönlichkeitsfaktoren, wobei die Rolle der biologischen Einflüsse größer sein dürfte als bislang angenommen. Die jüngst erforschte genetische Variabilität des Serotonintransporter-Steuerungsgens zeigt, dass depressive Patienten mit Life Events und Traumatisierungen höhere Suizidversuchsraten aufzeigen, wenn sie eine High-Risk-Variante des Gens aufweisen, verglichen mit Patienten mit einer Low-Risk-Variante des Gens. Suizidverhalten ist nach heutigem Verständnis das Resultat einer komplexen Gen-Umwelt-Interaktion.

Abbildung 1

Mit steigendem Alter nimmt das Suizidrisiko stark zu



nach Kapusta: Aktuelle Daten + Fakten zur Zahl der Suizide in Österreich, 2009

4. Prädiktoren von Suizid und Suizidversuchen bei Depression (epidemiologische Evidenz)

Im Jahr 2009 verübten in Österreich insgesamt 1.273 Menschen einen Suizid, davon 968 Männer und 305 Frauen. Für die Gesamtheit aller Altersgruppen beträgt die Suizidrate in Österreich 16 pro 100.000 Einwohner. Wie in Abbildung 1 (siehe Seite 5) ersichtlich, steigt die Zahl der Suizide mit dem Alter deutlich an, hier wiederum vor allem beim männlichen Geschlecht. Alte Männer gelten als Hochrisikogruppe. Abseits der offiziellen Statistiken ist jedoch eine Dunkelziffer anzunehmen, da z.B. nach tödlichen Autounfällen ohne vorliegende Hinweise wie Abschiedsbrief oder Suizidäußerungen nicht unmittelbar auf einen Suizid rückgeschlossen werden kann. Ebenso wird bei Suizidversuchen von einer hohen Dunkelziffer (bis zu 30-fach höher als Suizide) ausgegangen, wobei hier der Frauenanteil höher ist als bei Suiziden und jenen der Männer übertrifft. Insgesamt ist in der westlichen Welt, mit Ausnahme der USA, die Zahl der Suizidopfer etwa elfmal so hoch wie die Zahl der durch fremde Gewalt verstorbenen Personen.

Tabelle 1 zeigt die altersstandardisierten Mortalitätsraten (errechnen sich aus der Division der Zahl der beobachteten durch die Zahl der erwarteten Sterbefälle) für Suizide bei psychischen und körperlichen Erkrankungen: Metaanalysen zufolge ist unter Patienten mit affektiven Störungen die Suizidrate bei der Gruppe mit der Diagnose einer Major Depression am höchsten. Andere Untersuchungen sprechen Patienten mit bipolaren Störungen das höchste Suizidrisiko zu, allerdings scheint dabei die Komorbidität mit Suchterkrankungen oder Persönlichkeitsstörungen eine bedeutsame Rolle zu spielen. Auffällig ist auch die hohe Mortalitätsrate durch Suizid bei Patienten mit Essstörungen. Dass in der medizinischen Literatur insgesamt divergierende Angaben zu den jeweiligen Suizidrisiken bei einzelnen psychiatrischen Erkrankungen zu finden sind, dürfte durch unterschiedliche diagnostische Standards zu erklären sein.

Tabelle 1
Standardisierte Mortalitätsraten (=SMR) für Suizide aus Metaanalysen

Psychiatrische Erkrankungen	SMR
Essstörungen (Anorexie, Bulimie)	23,1
Major Depression	20,4
Bipolare Störungen	15,1
Opiatmissbrauch und -sucht	14,0
Dysthymie	12,1
Panikstörungen	10,0
Schizophrenie	8,5
Persönlichkeitsstörungen	7,1
Alkoholmissbrauch und -sucht	5,9
Körperliche Erkrankungen	
Nierenerkrankungen: während Dialyse	14,5
Aids/HIV	6,7
Epilepsie	5,1
Lupus erythematodes – systemisch	4,4
Nierenerkrankungen: Zustand nach Transplantation	3,8
Morbus Huntington	2,9
Morbus Parkinson	2,5
Multiple Sklerose	2,4
Maligne Neoplasmen	1,8

Quelle: Harris & Barraclough, 1994 bzw. 1997

Zu den Prädiktoren für einen Suizid bei depressiven Patienten liegen bislang nur einzelne Studien vor. Eine Metaanalyse wurde noch nicht erarbeitet. Das Problem bei den Studien liegt allerdings in ihren Einschlusskriterien begründet. Vor allem ältere und hoch betagte Patienten, deren Suizidrisiko sehr hoch ist, werden nicht in diese Studien eingeschlossen.

Prädiktoren für ein erhöhtes Suizidrisiko bei Patienten mit Depressionen:

- Jüngeres Alter (bei Männern)
- Frühere Suizidversuche
- Suizid in Familienanamnese
- Obdachlosigkeit
- Soziale Isolation (fehlendes Netz)
- Kürzliches Verlusterlebnis
- Depression bei bipolarer Störung
- Komorbidität mit Angsterkrankungen
- Mischzustände (manisch-depressiv) bei bipolarer Störung
- Alkoholkonsum
- Chronische Schmerzen

Psychopathologische Charakteristika für erhöhtes Suizidrisiko:

- Tiefe Hoffnungslosigkeit
- Schuldgefühle und Selbstvorwürfe
- Aggression
- Gefühl der Wertlosigkeit
- „Altruistische" Suizid- bzw. Opferideen
- Agitiertheit bzw. gesteigerter Antrieb
- Ausgeprägte Schlafstörungen
- Depressiver Wahn
- Andere psychotische Symptome

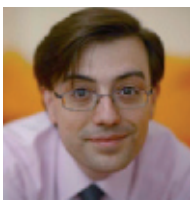
Ähnlich wie es eindeutige Evidenz für die Heritabilität von unipolaren und bipolaren Störungen gibt, sind auch mittlerweile zahlreiche genetische Einflussfaktoren für Suizidalität belegt. Bei unipolarer Depression haben Verwandte ersten Grades ein dreifach erhöhtes Risiko, an einer depressiven Episode zu erkranken, bei Geschwistern ist dieses Risiko bereits zehnfach höher, bei Zwillingen kann die Heritabilität affektiver Erkrankungen bis zu 70% betragen. Obschon Suizidalität und Suizide deutlich seltener als affektive Er-

Dr. Thomas Kapitany
Kriseninterventionszentrum, Wien

Dr. Nestor Kapusta
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien

Univ.-Prof. Dr. Andreas Karwautz
Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Wien

Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Claudia Klier
Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Wien


Dr. Anastasios Konstantinidis
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien

Prim. Dr. Ingrid Leuteritz
Landesklinikum Mostviertel, Amstetten-Mauer

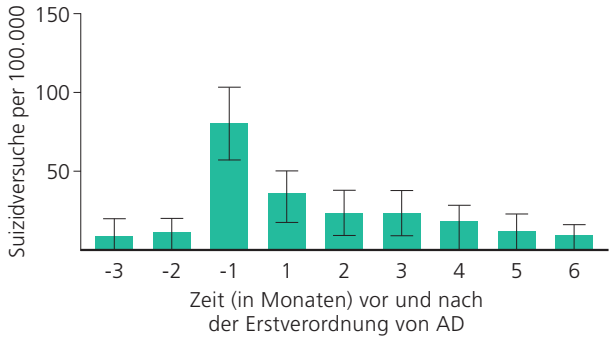
Fotos: Archiv

krankungen auftreten und es daher nur wenige Zwillingsstudien gibt, wird die Heritabilität von vollzogenen Suiziden mit 11 bis 40% beziffert. Ausgehend von der Tatsache, dass suizidales Verhalten ätiologisch komplex ist (u.a. da verschiedene psychische Erkrankungen zugrunde liegen können), ist auch davon auszugehen, dass die Vererbbarkeit von Suizidalität polygenetisch determiniert ist. Untersuchungen belegen Einflüsse von Genen, die das dopaminerge, noradrenerge, GABA-erge (Rujescu und Gierling, 2010), aber vor allem das serotoninerge System regulieren. Entsprechende Assoziationsstudien zeigen, dass bestimmte Genvarianten des Serotonin-Transporters (5-HTT), der Tryptophan-Hydroxylase 1 (TPH1), sowie BDNF- und NTRK2- Gene (die u.a. an der Differenzierung und Netzwerkbildung von serotonergen Neuronen beteiligt sind) bei der Genese der Suizidalität vermutlich eine bestimmende Rolle spielen. Beim NTRK2-Gen sind beispielsweise drei Varianten bekannt, die das Suizidrisiko um das 4,5-Fache erhöhen, wenn alle drei zugleich vorliegen.

Weiters deuten neuere Untersuchungen darauf hin, dass auch Mutationen im CRHR1-Gen (Corticotropin Releasing Hormone Receptor 1-Gen) über die Beeinflussung der Produktion von Stresshormonen das Suizidrisiko erhöhen. Liegt am CRHR1-Gen eine Mutation vor, so sind die Betroffenen einem ständig erhöhten Stresslevel ausgesetzt.

Genetische Untersuchungen könnten auch für die klinische Arbeit interessante Befunde liefern. Bei einigen Kandidatengenen sind mittlerweile Interaktionen mit der Einnahme von Antidepressiva beschrieben, die bei bestimmter Genkonstellation z.B. zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Suizidalität während der Behandlung führen kann. Hier scheint besonders bei Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern insbesondere beim Mann Vorsicht geboten (McGuffin et al., 2010).

Abbildung 2
Anzahl der Suizidversuche drei Monate vor und sechs Monate nach der Erstverordnung von AD



nach: Simon et al. Am J Psych 2006; 16:41–47

Da die Untersuchung spezifischer Kandidatengene/Polymorphismen sehr langwierig ist und technische Entwicklungen erst seit Kurzem genomweite Assoziationsstudien (GWAS) ermöglichen, bleibt abzuwarten, welche Gene einen substanziellen Beitrag zur Entstehung von Suizidalität liefern. Die ersten zwei bereits vorliegenden umfangreichen Studien sind vorerst noch zurückhaltend (Perlis et al., 2010; Butler et al., 2010).

5. Risiko von Suizid und Suizidversuchen bei der Gabe von Antidepressiva oder Plazebo beim Erwachsenen

In der Diskussion um das Risiko von Suiziden stehen folgende Fragen im Vordergrund:

1. Kann mithilfe von Antidepressiva Suizidverhalten behandelt werden?
2. Wird durch die antidepressive Therapie möglicherweise ein erhöhtes Suizidrisiko induziert?
3. Besteht Toxizität bei Überdosierungen?

Antidepressiva und dabei insbesondere die neuen Klassen wie z.B. SSRI und SNRI reduzieren Suizidgedanken (erhoben durch psychometrische Skalen in kontrollierten Beobachtungen und Studien, wie z.B. mittels der Hamilton-Depressions-Skala). Während unbehandelte depressive Menschen ein zirka 20-fach höheres Risiko für Suizidversuche haben als die Gesamtbevölkerung (siehe auch Tabelle 1), ist das Risiko bei behandelten Depressionen immerhin „nur" noch achtfach erhöht. Somit besteht bei unbehandelten Depressionen ein bis auf das Dreifache erhöhtes Suizidrisiko gegenüber behandelten Depressiven.

Wie Abbildung 2 zeigt, ist die Neigung zum Suizidversuch vor Beginn einer medikamentösen antidepressiven Therapie stark erhöht und geht mit der regelmäßigen Einnahme der antidepressiven Medikation, die parallel zur psychiatrischen Therapie erfolgt, allmählich zurück.

Der Vergleich sämtlicher plazebokontrollierter, doppelblinder klinischer Prüfungen von 1983 bis 1997, die zur Registrierung von Antidepressiva in Holland eingereicht wurden, ergibt keinen Unterschied bei den Raten an Suiziden bzw. Suizidversuchen zwischen Plazebo und antidepressiv wirksamen Medikamenten. Wird die absolute Suizidrate in Relation zur Patientenexpositionszeit herangezogen, so ergibt auch die Analyse von FDA-(Food and Drug Administration)-Berichten zu mehr als 48.000 Patienten, bei denen SSRI, SNRI und andere Antidepressiva und Plazebo verglichen wurden, keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen.

Eine rezente Analyse (Stone et al., 2009) von nahezu 100.000 Patienten, die in randomisierte, plazebokontrollierte Studien mit SSRI

Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Marksteiner
Psychiatrisches Krankenhaus, Hall

Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Musalek
API SKH für Alk., Medikam.- und Drogenabhängige, Wien

Dr. Thomas Niederkrotenthaler
Zentrum für Public Healt MUW, Wien

Univ.-Prof. Dr. Nicole Praschak-Rieder
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien

Chefarzt Dr. Georg Psota
Psychosoziale Dienste in Wien (PSD), Wien

Prim. Dr. Christa Rados
Landeskrankenhaus Villach, Abteilung für Psychiatrie, Villach

bei Depression und anderen psychiatrischen Erkrankungen eingeschlossen wurden, spricht dafür, dass das Suizidalitätsrisiko bei mit Antidepressiva Behandelten vom Alter abhängig war. Es zeigten sich Hinweise für eine Erhöhung des Suizidalitätsrisikos für Gruppen unter 25 Jahren, neutrale Effekte bei 25- bis 64-Jährigen und deutliche Hinweise auf eine Senkung des Risikos in Altersgruppen über 65 Jahren.

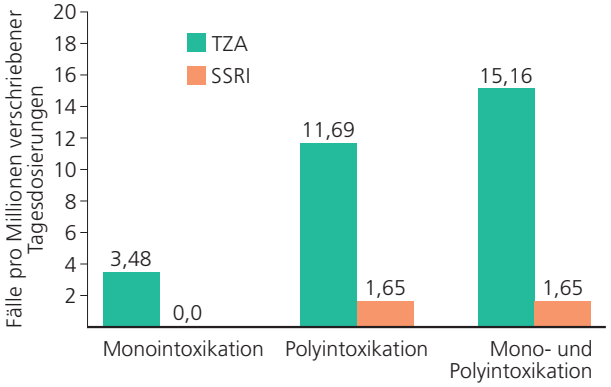
Ebenso kam ein systematischer Review von Beobachtungsstudien (Barbui et al., 2009) an insgesamt 200.000 Patientinnen mit Depression zur Ansicht, dass das Suizidrisiko und Risiko für Suizidversuche bei Altersgruppen unter 19 Jahren bei SSRI-Behandlung erhöht zu sein scheint, während es bei Altersgruppen darüber reduziert ist.

Es gibt Berichte (Perlis et al., 2007), dass bei einer Untergruppe von Patienten mit einem bestimmten Genotyp möglicherweise das Suizidrisiko bei Therapiebeginn oder Therapieumstellung kurzfristig gesteigert ist. Daher wird ein engmaschiges Monitoring der Patienten in diesem Zeitraum empfohlen, bis zu dieser Thematik weitere Studienergebnisse vorliegen.

Bei der Interpretation der kontrollierten Studien ist zudem darauf hinzuweisen, dass eine Suizidalität in den meisten Studien gar nicht in voller Ausprägung vorlag, da eine bestehende Suizidalität ein Ausschlusskriterium für die Teilnahme an einer Studie darstellt. Die vorliegenden Studien können daher nur eingeschränkt zur Bewertung der Suizidalität herangezogen werden.

Eine am Wiener Allgemeinen Krankenhaus (AKH) gemeinsam von den Universitätskliniken für Psychiatrie und Psychotherapie und Notfallmedizin durchgeführte retrospektive Untersuchung aller Patienten, die zwischen 1992 und 1997 wegen akuter Intoxikationen behandelt wurden, ist der Frage der Toxizität von Antidepressiva nachgegangen. Während dieses Zeitraums sind in Wien die Verordnungen von SSRI exponentiell angestiegen und haben die TZA überholt. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass insgesamt 83 Patienten wegen TZA-Vergiftungen (vier mit letalem Ausgang), aber nur zehn wegen SSRI-Vergiftungen aufgenommen waren (kein Todesfall). Monointoxikationen (siehe Abbildung 3) gab es nur mit TZA (N=22), wovon 50% intubationspflichtig waren (in einem Fall mit letalem Ausgang).

Abbildung 3
Anzahl der Intoxikationen mit TZA oder SSRI an der Notfallambulanz am Wiener AKH



Quelle: Frey et al. 2004

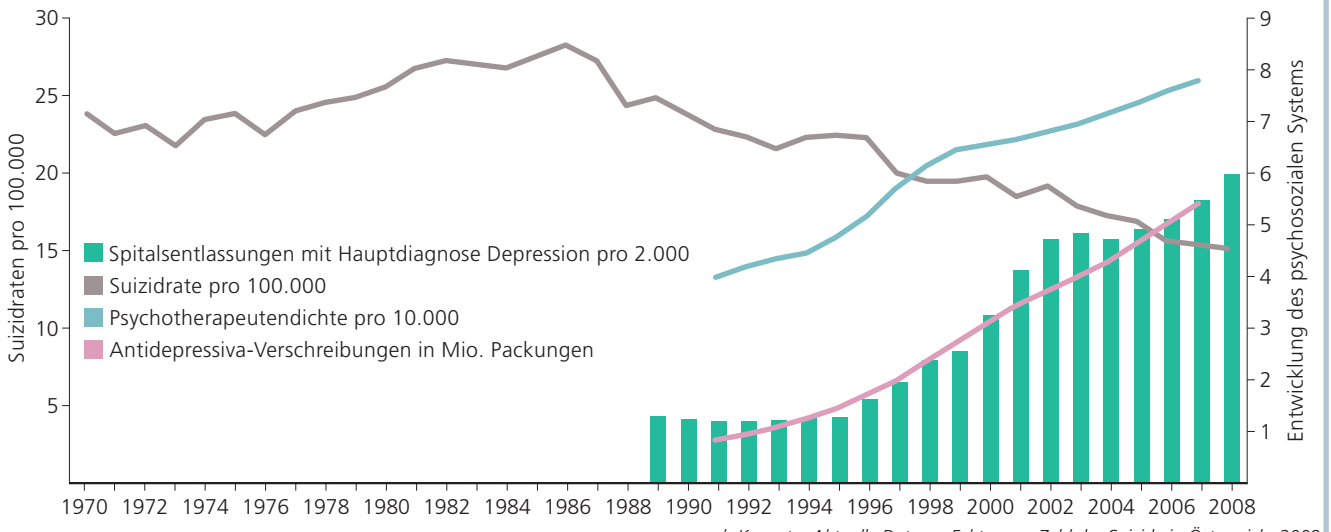
Die Studie zeigt eindrucksvoll, dass die älteren TZA im Vergleich zu SSRI eine um ein Vielfaches erhöhte Toxizität aufweisen (höhere Rate an lebensbedrohlichen Intoxikationen und Todesfällen), was auch in anderen Studien belegt wurde. Darüber hinaus spricht die geringe Frequenz an SSRI-Vergiftungen gegen eine erhöhte Impulsivität bzw. Suizidalität im Zuge der Verordnung dieser Substanzgruppe. Die Suizidrate in Österreich nimmt seit 1985 ab (siehe Abbildung 4).

Ähnliche Berichte liegen auch aus anderen europäischen Ländern vor, wo mit der zunehmenden Verordnung von SSRI ein Rückgang der Suizidraten beobachtet wurde, was aufgrund der multifaktoriellen Bedingtheit jedoch nicht allein auf die Verordnung von Antidepressiva zurückgeführt werden kann. In Österreich erfuhr die Entwicklung des psychosozialen Sektors einen deutlichen Aufschwung und dürfte auch zur Senkung der Suizidraten beigetragen haben. Insbesondere stiegen die Zahl der verschriebenen Antidepressiva, aber auch der stationären Spitalsbehandlungen bzw. die Versorgungsmöglichkeiten bei depressiven Erkrankungen (siehe ebenfalls Abbildung 4).

6. Toxizitätsindizes von Antidepressiva

Zur Berechnung der Toxizitätsindizes von Antidepressiva sollen hier als Beispiele die LD50 sowie der DDD-Quotient herangezogen werden.

Abbildung 4
Suizide in Österreich



nach Kapusta: Aktuelle Daten + Fakten zur Zahl der Suizide in Österreich, 2009

Fotos: Archiv

Die LD50 (letale Dosis 50%), ein im Tierexperiment ermittelter Parameter, ist jene Dosis, die bei 50% der exponierten Tiere (meist Mäuse) zum Tod führt. Die LD50 ist der derzeit beste präklinische Indikator für die Toxizität einer Substanz. In Übereinstimmung mit EU-Direktiven werden Substanzen nach ihren LD50-Werten als niedrig (200 bis 2.000 mg/kg Körpergewicht), moderat (25 bis 200 mg/kg KG) und extrem toxisch (<25 mg/kg KG) klassifiziert. Betrachtet man die LD50 (in mg/kg) von Mäusen im Verhältnis zu den von der World Health Organisation (WHO) definierten therapeutischen Tagesdosen beim Patienten (defined daily doses, DDD, umgerechnet auf mg/kg), dann ist der LD50/DDD-Quotient bei allen SSRI, bei Reboxetin, Mirtazapin und Tianeptin >500, bei allen anderen Antidepressiva zwischen 100 und 500. Hohe Quotienten sprechen für geringe Toxizität.

Zusammenfassend zeigen sowohl die experimentelle Pharmakologie (LD50), die Analysen aus humanen Plasmakonzentrationen als auch Post-mortem-Befunde bei Suizidopfern (Fatal Toxicity Index, FTI = Anzahl der letalen Indoxikationen mit einer Substanz pro einer Million Verordnungen dieser Substanz in einem definiertem Zeitraum), dass die neuen Antidepressiva wesentlich sicherer sind als TZA. Innerhalb der neueren Antidepressiva, zu denen verschiedene Substanzgruppen mit unterschiedlichen Wirkprofilen gehören, gibt es die meisten – in der Regel positiven – Befunde zu den SSRI. Die SSRI können in Hinblick auf Sicherheit als derzeitiger Goldstandard betrachtet werden.

Abbildung 5
SAD-PERSONS Scale zur Bestimmung des Suizidrisikos

S ex: männlich	_____
A lter: unter 20 oder über 54 Jahre alt	_____
D epressives Syndrom; → bipolare Anamnese + 1 Punkt	_____
P lan für Suizid vorhanden; → konkrete Vorbereitungen + 1 Punkt	_____
E thanol (& andere Substanzen) Missbrauch; → aktuell alkoholisiert + 1 Punkt	_____
R ationales Denken gestört (z.B. OPS, affektive, schizophrene Störung)	_____
S uizidhandlungen in der Anamnese oder bei Verwandten ersten Grades	_____
O hne soziale Unterstützung, aktuelle psychosoziale Probleme	_____
N icht verheiratet, Single, lebt ohne Beziehung	_____
S chlechter Gesundheitszustand, chronische Schmerzen/Krankheit	_____

Anwendung: *Vergeben Sie pro positiver Antwort einen Punkt.*
Bei den Punkten 3, 4 und 5 (→) kann ein weiterer Punkt dazu kommen!

SCORE ☐

***Interpretation:* 0–2**: *keine Aufnahme, ambulante Therapie empfehlen;* **3–4:** *Aufnahme möglich, TK oder kurzfristige amb. Kontrolle;* **5–6:** *Aufnahme indiziert;*
>6: *Aufnahme unbedingt erforderlich, UbG-Kriterien prüfen*

modifiziert nach: Patterson WM et al. Evaluation of suicidal patients: the SAD PERSONS scale. Psychosomatics. 1983

7. Behandlung der Suizidalität

7.1. Beurteilung der Suizidalität

Fast alle Menschen, die an einen Suizid denken (90 bis 95 %), liefern im Vorfeld eines Suizidversuches mehr oder wenige deutliche Hinweise auf ihr Vorhaben. Dies können direkte und indirekte Suizidhinweise sein. Bei diesen Personen stellt sich ebenso wie bei Personen nach Suizidversuch/Parasuiziden die Frage der weiteren Suizidgefährdung.

Die Einschätzung des Grades der Gefährdung ist eine der verantwortungsvollsten Aufgaben, und es ist verständlich, dass seit langer Zeit nach verbindlichen Kriterien gesucht wird, um die Unsicherheit in der Einschätzung der Suizidalität zu reduzieren. Eine restlose Sicherheit wird es allerdings nie geben. Ein einfaches und in vielen Einrichtungen seit Jahren bewährtes Beurteilungsinstrument auch für die Allgemeinpraxis ist die **SAD-PERSONS** Scale (siehe Abbildung 5).

Zur Beurteilung der Suizidgefährdung kann ein Schema dienen (siehe Tabelle 2 auf Seite 12). Der wichtigste Indikator ist sicherlich der direkte oder indirekte Suizidhinweis. Je systematischer und realistischer Suizidgedanken sind, je weniger Alternativen erwogen werden, desto gefährlicher ist die Situation. Frühere Suizidversuche, Risikogruppe, Umfang, Art und Schwere von Psychopathologien, gewalttätiges oder impulsives Verhalten in der Vorgeschichte und Suizide in der Familiengeschichte und einengende Life-Events sind weitere wichtige Hinweise. Isoliert für sich genommen geben diese Umstände allerdings keinen Aufschluss über eine aktuelle Suizidalität. Erst das Zusammentreffen mit konkreten Suizidgedanken, unter Umständen in einer aktuellen Krise oder Belastungssituation oder nach einer akuten Traumatisierung, kombiniert mit Hoffnungslosigkeit Angst-, Erregungs-, Unruhezuständen und Schlafstörungen lassen auf eine akute Suizidalität schließen.

Priv.-Doz. Dr. Michael Rainer
Donauspital im SMZ Ost, Wien

Dr. Claudius Stein
Kriseninterventionszentrum, Wien

Prim. Dr. Anton Tölk
Landesnervenklinik Wagner-Jauregg, Linz

Univ.-Prof. Dr. Johannes Wancata
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien

Prim. Dr. Elmar Windhager
Klinikum Wels-Grieskirchen, Abteilung für Psychiatrie, Wels

Antidepressiva*

Substanzgruppen	ASRI	SSRI					SNRI		
Wirkstoffe	Escitalopram	Citalopram	Fluoxetin	Fluvoxamin	Paroxetin	Sertralin	Duloxetin	Milnacipran	Venlafaxin retard
Pharmakodynamik									
Serotonin (5-HT)	+++[1]	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Noradrenalin (NA)	0	0	0	0	0	0	+++	+++	+++
Monoaminooxidase (MAO)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anticholinerg (mACH)	0	0	0	0	+	0	0	0	0
Antihistaminerg (H_1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Serotonin-2-Rezeptorblocker ($5\text{-}HT_2$)	0	0	0	0	0	0	0	0	+
Dopamin (DA)	0	0	0	0	0	+	0	0	+
α_1-Blocker (α_1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
α_2-Blocker (α_2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Glutamat	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Melatonin (MT_1, MT_2)	–	–	–	–	–	–	–	–	–
$\alpha_2\delta$-Ligand von spannungsabhängigen Ca-Kanälen	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Pharmakokinetik									
Metabolit	Desmethyl-Escitalopram	Didemethyl-Citalopram	Norfluoxetin	–	–	N-Desmethyl-Sertralin	4-Hydroxy-Dul., 5-Hydroxy-6-Methoxy-Duloxetin (beide inaktiv)	–	O-Desmethyl-Venlafaxin (ODV)
Halbwertszeit (h)	30	35	96	13–22	24	22–36	12	8–10	15
Bioverfügbarkeit (%)	80	80	85	53	65	88	50	85	45
Plasmaeiweißbindung (%)	80	80	75	80	95	98	96	13	27
Dosierung (mg/Tag)[5]									
Soziale Phobie	10–20	–	–	–	20–50	25–200	–	–	75–225
Panikstörung	5–20	5–30	–	–	10–60	25–200	–	–	–
Zwangsstörungen	10–20	5–60	10–80	50–300	20–60	50–200	–	–	–
Zwangsstörungen Kinder	–	–	–	–	–	50 (25–200)[9]	–	–	–
Postraumat. Belastungsstörungen	–	–	–	–	20–50	25–200	–	–	–
Generalisierte Angststörung	10–20	–	–	–	20–50	–	30–120	–	75–225
Depression	10–20	5–40	10–80	50–300	20–50	50–200	60–120	25–100 aufgeteilt in 2 Einzelgaben	75–375
Nebenwirkungen									
Anticholinerge Wirkung	0	0	0	0	+	0	0[3]	0[3]	0[3]
Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe	++	++	++	++	++	++	++	+	++
Sedierung	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Agitation, Schlafstörungen	+	+	++	++	+	++	+	+	+
Sexuelle Funktionsstörungen	+	+	++	+	++	+	0	0	+
Orthostatische Hypotonie	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gewichtszunahme	0	0	0	+	0/+	0	0	0	0
EKG-Veränderungen	0	0	0	0	0	0	0	0	+[2]
Thrombozytenaggregationshemmung	++	++	++	++	++	++	0	0	0

** Die Angaben beziehen sich auf mögliche Anfangsdosierung bei Einstellung der Patienten bis zur maximal empfohlenen Tagesdosis.*

Fußnoten:

1) *Selektive allosterische Bindung*
2) *Nur in Depressionsstudien mit Kapseln, bei anderen Indikationen und Tabletten nicht vorgekommen*
3) *Pseudoanticholinerge, noradrenerge Wirkung wie z.B. Mundtrockenheit, Obstipation, Schwitzen*
4) *Klinisch wahrscheinlich unbedeutsame Serotonin-Wiederaufnahmevermehrung*
5) *Dosierungen beziehen sich auf die „Indikation"*
6) *Antagonistische Wirkung auf $5\text{-}HT_{2c}$-Rezeptoren*
7) *Stationär bis 600mg*
8) *Stationär bis 600mg, ab 75mg für geriatrische Patienten*
9) *25–200mg beziehen sich auf das Alter 6–12 Jahre, 50mg initial auf 13–17 Jahre*
10) *Zusätzliche Indikation: Chronischer Schmerz*

GM	NaSSA	SARI	NARI	NDRI	RIMA	Andere	Trizyklika
Tianeptin	Mirtazapin	Trazodon	Reboxetin	Bupropion	Moclobemid	Agomelatin	z.B. Amitriptylin
++[4]	+++	+	+	0	0	+++[6]	++
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	0	0
–	+++	+	0	0	0	0	0
+++	–	–	–	–	–	0	0
–	–	–	–	–	–	+++	0
–	–	–	–	–	–	–	–
extensiv metabolisiert, 2 Haupt-metaboliten	Desmethyl-Mirtazapin	Metachloro-phenyl-Piperazin	–	Hydroxybupropion, Threohydrobupropion, Erythrohydrobupropion	geringe Nach-weisbarkeit pharm. aktiver Meta-boliten	hydroxyliertes und demethyliertes Agomelatin (beide inaktiv)	Nortriptylin
2,5–7,2	20–40	9,1	13	Bupropion 20, Hydroxybupropion 20, Threohydrobupropion 37, Erythrohydrobu-propion 33	2–4	1–2	25
99	50	100	60	–	50–80	<5	50
95	85	85–95	92–97	Bupropion 84, Hydroxybupropion 77, Threohydrobupropion 42	50	95	95
–	–	–	–	–	600	–	–
–	–	–	–	–	–	–	–
–	–	–	–	–	–	–	–
–	–	–	–	–	–	–	–
–	–	150–300[7]	–	–	–	–	–
–	–	150–300[7]	–	–	–	–	–
3x12,5	15–45	150–300[8]	8–12 aufgeteilt in 2 Einzelgaben	150–300	300–600 aufgeteilt in 2 Einzelgaben	25–50	20–150[10]
0	0	0	0[3]	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	0	0	0	0	0	0	0

Abkürzungen:
ASRI: Allosterischer Serotonin-Wiederaufnahmeinhibitor
SSRI: Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmeinhibitor
SNRI: Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmeinhibitor
GM: Glutamat-Modulator

NaSSA: Noradrenalin- und Serotonin-spezifisches Antidepressivum
SARI: Serotonin-Antagonist und Wiederaufnahmeinhibitor
NARI: Noradrenalin-Wiederaufnahmeinhibitor
NDRI: Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmeinhibitor
RIMA: Reversibler Monoaminooxidase-A-Inhibitor

Legende:
– keine Daten verfügbar bzw. keine Indikation
0 keine Wirkung
+ geringe Wirkung
++ moderate Wirkung
+++ starke Wirkung

Stand April 2011

Sich aufdrängende Suizidfantasien sind bedrohlicher einzuschätzen als aktiv intendierte. Ebenso ist der leichte Zugriff auf tödliche Mittel, besonders auf Schusswaffen oder Medikamente, gefährlich. Zu klären ist auch, in welchem Stadium der suizidalen Entwicklung (Pöldinger, 1968) sich der Betroffene befindet. Man kann davon ausgehen, dass es sich bei suizidalen Handlungen in der Mehrzahl der Fälle um einen vorsätzlichen Akt handelt, vor dem die Betroffenen warnen, und seltener um eine völlig überraschende Impulshandlung. Pöldinger beschreibt die suizidale Entwicklung in drei Phasen:

1. Die Phase der Erwägung: Der Suizid wird als mögliche Problemlösung in Betracht gezogen. Die Suizidgedanken sind vage und unkonkret.
2. Die Phase der Ambivalenz: Der innere Konflikt zwischen selbst erhaltenden und selbst zerstörenden Tendenzen erreicht den Höhepunkt. Die massive Spannung äußert sich in direkten Suizidankündigungen oder -drohungen oder auch in versteckten Andeutungen. In dieser Phase sucht der Suizidgefährdete oft nach mehr Kontakt. Die Unerträglichkeit der Situation macht den Betroffenen unter Umständen allerdings auch zugänglicher für Unterstützung und professionelle Hilfe.
3. Das Stadium des Entschlusses: Es tritt eine scheinbare Beruhigung ein, die von der Umgebung falsch interpretiert werden kann. Die Spannungen, hervorgerufen durch die starke Ambivalenz, die Angst und die Qual, die mit dem Gedanken an ein Weiterleben verbunden sind, fallen weg. Suizidankündigungen – so es in diesem Stadium überhaupt noch welche gibt – sind meist indirekt. Dagegen werden konkrete vorbereitende Handlungen gesetzt.

Weiters muss Hinweisen auf eine affektive Einengung (präsuizidales Syndrom, Ringel, 1953, siehe Kapitel 3) nachgegangen werden. Wenn sich der Kontakt zum Patienten nicht oder nur schwer herstellen lässt, sich das Gefühl von emotionaler Nichterreichbarkeit einstellt oder der Eindruck entsteht, jemand sei nicht bereit, ehrlich über sich und seine Gefühle zu sprechen, so stellt das immer ein starkes Alarmsignal dar. Gegenübertragungsgefühle, also jene Gefühle, die aufgrund der Interaktion mit Patienten im Arzt entstehen, können ein überaus wichtiges diagnostisches und therapeutisches Instrument darstellen.

Nicht ein einzelner Hinweis allein gibt also Aufschluss über die Bedrohlichkeit der Situation, sondern nur das Zusammentreffen mehrerer Faktoren ermöglicht eine realistische Einschätzung der Suizidgefahr beim Patienten. Die allgemeinen Grundsätze zur Behandlung der Suizidalität sind in Abbildung 6 dargestellt. Es ist immer ein multimodales Vorgehen erforderlich, in dem die allgemeinärztliche sowie psychiatrische Beurteilung, die psychopharmakologische Therapie und die psychotherapeutische Führung die Eckpfeiler darstellen.

Tabelle 2
Einschätzung der Suizidgefährdung

Suizidankündigung, Suizidhinweis liegt vor	Basale Suizidalität	Risikogruppen	• Suizidversuch in der Vorgeschichte • Psychopathologie (affektive Störungen, Psychose, Substanzabhängigkeit) • Alte, vereinsamte Menschen
		Allgemeine Risikofaktoren	• Leichter Zugriff auf tödliche Mittel • Gewalttätiges und impulsives Verhalten • Soziale Isolation
	Aktuelle Suizidalität	Vorliegen einer akuten Krise oder eines akuten Traumas	
		Affekte	es dominieren: • Angst • Verzweiflung • Hoffnungslosigkeit
		Suizidale Entwicklung (Pöldinger)	Erwägung → Abwägung → Entschluss
		Präsuizidales Syndrom (Ringel)	• Einengung • Aggressionsumkehr • Suizidfantasien
		Beziehungsgestaltung	wenn geprägt durch • Unerreichbarkeit • Unehrlichkeit • Dissimulation ist die Gefahr groß

nach: Stein, 2009

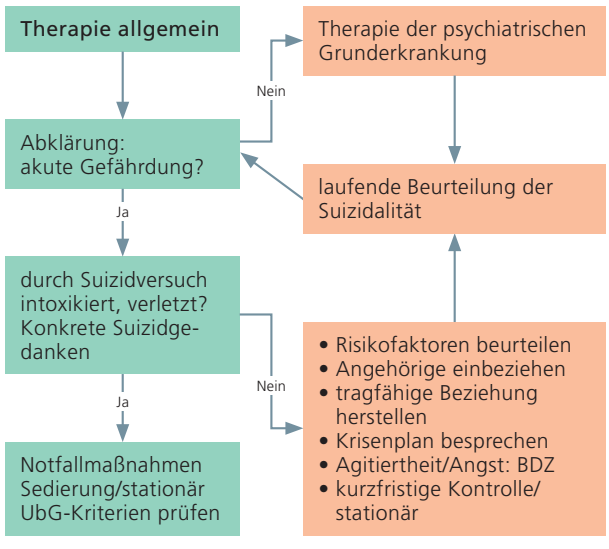
7.2. Medikamentöse Therapie

Zur medikamentösen Behandlung der Suizidalität kommen Antidepressiva, aber auch Benzodiazepine (BDZ), Antipsychotika und Stimmungsstabilisierer zum Einsatz, wobei der Kombination aus Pharmako- und Psychotherapie eine wesentliche Rolle zugeschrieben wird.

In der Tabelle im Mittelaufschlag sind die neueren Antidepressiva dargestellt, woraus hervorgeht, dass eine spezielle Indikation „Suizidalität" für keines der Antidepressiva, aber auch nicht für Medikamente anderer Gruppierungen vorliegt. Es ist festzuhalten, dass es bei allen Antidepressiva eine gesetzlich vorgeschriebene Warnung bezüglich Suizidalität gibt; alle Hersteller und Fachgremien empfehlen eine engmaschige Observanz der Patienten, speziell zu Behandlungsbeginn. In einzelnen Fällen kann eine zusätzliche Medikation mit BDZ zur Sedierung, Angstlösung und zur Förderung des Schlafs bei Bedarf empfohlen werden. Auch sedierende atypische Antipsychotika können in dieser Indikation Anwendung finden.

7.2.1. SSRI. Moderne SSRI stellen innerhalb des Therapiespektrums der Depression mit Suizidalität eine wesentliche Gruppe dar. Ihre Wirksamkeit ist gut belegt, die Toxizität sehr gering. Von den Nebenwirkungen sind bei vorliegender Suizidalität Agi-

Abbildung 6
Behandlung der Suizidalität



tation und Schlafstörungen besonders zu beachten, wobei am Therapiebeginn wie bei allen anderen Antidepressiva ein möglicherweise erhöhtes Suizidrisiko auftreten kann. Diese Medikamente wirken innerhalb weniger Tage gegen die bei einer Depression vorherrschende Antriebslosigkeit, die antidepressive Wirkung tritt allerdings erst mit einer Latenz von mindestens zehn bis 14 Tagen ein.

Bei therapieresistenter Depression kann eine Kombination von SSRI und atypischen Antipsychotika (Daten liegen für Aripiprazol, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon und Ziprasidon vor) zum gewünschten Erfolg führen, da diese selbst eine antidepressive Wirkung aufweisen und die Wirkung der SSRI verstärken. In schweren Fällen von Unruhe und Schlafstörungen ist eine Kombination mit BDZ zu erwägen. Ein engmaschiges Monitoring ist vor allem zu Behandlungsbeginn unbedingt erforderlich. Das Suizidrisiko muss unter Therapie laufend beurteilt werden.

7.2.2. Antidepressiva mit dualer oder anderer spezifischer Wirkung. Auch die Wirksamkeit der SNRI ist durch Studien gut belegt. Wie auch SSRI weisen sie eine geringe Toxizität auf. Bei Studien an Erwachsenen wurden im Hinblick auf die Suizidalität keine signifikanten Unterschiede zwischen SNRI und Plazebo festgestellt, insbesondere kein gehäuftes Auftreten. SNRI werden wegen ihrer dualen Wirkung in der ärztlichen Routine häufig gerade bei Suizidrisikopatienten eingesetzt, was zu einer verzerrten Einschätzung des Risikoprofils im Hinblick auf die Induktion von Suizidalität durch SNRI führen kann.

Als Nebenwirkungen sind Agitation und Schlafstörungen bei den SNRI Venlafaxin, Milnacipran und Duloxetin zu beachten. Gegebenenfalls ist eine Komedikation mit einem BDZ oder einem sedierenden atypischen Antipsychotikum in Betracht zu ziehen. Als Substanzen mit sedierender Wirkung sind Mirtazapin (NaSSA) und Trazodon (SARI) zu erwähnen.

7.2.3. TZA. Als Vorteil ist unter anderem die parenterale Verfügbarkeit zu nennen. Sowohl eine sedierende Wirkung als auch zum Teil Schlafstörungen und Agitation müssen berücksichtigt werden. Wesentlicher Nachteil dieser Substanzgruppe ist die hohe Toxizität sowie die im Vergleich zu SSRI bzw. SNRI hohe Nebenwirkungsrate.

7.2.4. Stimmungsstabilisierer. Lithium ist laut Fachinformation zur Behandlung akuter Episoden manischer und hypomanischer Erkrankungen sowie zur Prophylaxe manisch-depressiver Erkrankungen zugelassen. Unter Lithium-Langzeittherapie wird ein reduziertes Suizidrisiko gefunden. Ein Absetzen einer bestehenden Lithiumprophylaxe ist mit einer Erhöhung des Suizidrisikos im Folgejahr verbunden.

Von den anderen Stimmungsstabilisierern liegen keine vergleichbaren Daten vor. Im Gegenteil, zuletzt finden sich zunehmende Berichte über gesteigertes Suizidrisiko unter Substanzen aus der Gruppe der Antikonvulsiva, es bleibt jedoch zurzeit unklar, welche Patientengruppen dies betrifft und ob die Studien einen spezifischen Effekt beschreiben oder eher aufgrund der zugrunde liegenden Grunderkrankung ein erhöhtes Risiko finden.

Es ist jedoch analog zu Antidepressiva davon auszugehen, dass die Behandlung der Grunderkrankung eine Reduktion des Risikos gegenüber unbehandelten Erkrankungen mit sich bringt.

7.2.5. Elektrokonvulsionstherapie (EKT). Bei schwer therapierefraktären depressiven Patienten, die bereits auf mehrere pharmakologische Therapieverfahren nicht angesprochen haben, steht auch die EKT zur Verfügung, die, wenn Lege artis angewandt, gute Therapieerfolge und geringes Behandlungsrisiko zeigt.

7.3. Umgang mit Suizidgefährdeten – Krisenintervention

Störungsspezifische und schulenübergreifende psychotherapeutische Ansätze stehen in der psychotherapeutischen Krisenintervention über den methodenspezifischen. Der Aufbau einer tragfähigen Beziehung stellt eine wesentliche Voraussetzung für das Gelingen des Umgangs mit Suizidgefährdeten dar. Dazu gehört eine akzeptierende Haltung gegenüber dem suizidalen Menschen und seinem momentanen Erleben. Es ist wichtig, nicht vorschnell trösten zu wollen, keine Ratschläge zu geben oder Probleme nicht argumentierend zu relativieren. So kann der Betroffene die negativ eingeengten Kognitionen über sich und seine Lebenssituation und die damit verbundenen quälenden Emotionen mitteilen, es kann eine erste emotionale Entlastung erfolgen und Einengung vermindert werden.

Menschen mit Suizidgedanken oder Suizidabsichten sind zunächst noch ambivalent, was die Entscheidung für oder gegen das Leben betrifft. Gerade im Hinblick auf schwierige Lebenssituationen und auslösende Ereignisse ist es von Bedeutung herauszuarbeiten, dass die Betroffenen vor allem so nicht weiterleben wollen, um damit die Möglichkeit für eine konstruktive Problembewältigung zu eröffnen.

Prinzipien der psychotherapeutischen Krisenintervention

- Aufbau einer tragfähigen Beziehung
- Akzeptieren des suizidalen Verhaltens als Notsignal
- Verstehen der Bedeutung und subjektiven Notwendigkeit dieses Notsignals
- Emotionale Entlastung
- Bearbeitung der nicht zielführenden Bewältigungsversuche
- Hilfestellungen zur Herstellung wichtiger Beziehungen
- Gemeinsame Entwicklung alternativer Problemlösungen für die aktuelle Krise
- Gemeinsame Entwicklung alternativer Problemlösungen möglicher weiterer Krisen
- Kontaktangebot als Hilfe zur Aktivierung der eigenen Ressourcen, bei Bedarf Einbeziehung wichtiger Angehöriger

Akut suizidgefährdete Patienten sollten nach Möglichkeit von einem Facharzt für Psychiatrie bzw. an einer spezialisierten Einrichtung (psychiatrische Klinik, Krisendienst, Kriseninterventionszentrum) untersucht werden. Bei Patienten mit Verdacht auf Suizidalität darf sich der behandelnde Arzt (z.B. Allgemeinmediziner) nicht scheuen, danach zu fragen und bei Bedarf eine Überweisung zu einem Facharzt in die Wege zu leiten. Das offene Gespräch über die Suizidgedanken wird von den Betroffenen beinahe immer als entlastend erlebt.

Häufige Fehler im Umgang mit Suizidalität:

- Vorschnelle Tröstung
- Ermahnung, Verallgemeinerung, Ratschlag, Belehrung
- Herunterspielen des Problems (ggf. des Suizidversuchs)
- Beurteilen und kommentieren
- Mangelnde Exploration der jetzigen und evtl. früheren Umstände

- Trennungsängste übersehen (z.B. Urlaub)
- Provokation persönlich nehmen (Agieren von Ablehnung)
- Bagatellisierungstendenzen des Patienten/der Patientin mitmachen
- Zu rasche Suche nach positiven Veränderungsmöglichkeiten

Die wichtigsten Grundlagen für den Umgang mit suizidalen Menschen:

1. Aufbau einer tragfähigen Beziehung
2. Suizidalität soll vom Therapeuten immer angesprochen werden
3. Verbindliche Vereinbarung für die nächste Sitzung bzw. die Zeit bis dahin

Eine verbindliche Terminvereinbarung für die weitere Betreuung sowie eine klare Vereinbarung, wie der Betroffene die Zeit bis zum nächsten Termin überbrückt und z.B. durch die Unterstützung seiner sozialen Umgebung ausreichend für seine Sicherheit gesorgt ist, ist unbedingt zu treffen – gelingt eine solche nicht, so ist dies eine Indikation für eine stationäre Aufnahme an einer psychiatrischen Abteilung. Im Falle einer suizidalen Einengung kann eine Unterbringung des Patienten gegen seinen Willen notwendig sein.

Auch nicht ärztliche Psychotherapeuten, die im Lauf einer Psychotherapie eine akute Suizidalität feststellen, sollen bei ernst zu nehmender Gefährdung und fehlender Unterstützung durch die Umwelt in Kooperation mit psychiatrischen Abteilungen eine stationäre Aufnahme in die Wege leiten. Dies steht nicht im Konflikt mit dem Psychotherapiegesetz und der Verpflichtung zur Verschwiegenheit, da im psychotherapeutischen Prozess formale Inhalte (Therapiemotivation, Frequenz, Therapieziel, Suizidalität) mit anderen in die Behandlung integrierten Personen kommuniziert werden dürfen und im Fall einer Suizidalität auch sollen.

Suizidgefährdete Patienten sollten nur von Psychotherapeuten und Ärzten mit ausreichender Erfahrung behandelt werden!

7.4. Psychotherapie

Aus der multifaktoriellen Bedingtheit des Suizids – psychische, soziale und biologische Aspekte spielen dabei eine Rolle – resultiert die Notwendigkeit kombinierter therapeutischer Ansätze. Suizidalität ist meist Ausdruck der Zuspitzung einer psychischen Krise, die, wie zuvor dargestellt, bei 70 bis 90% der Patienten im Rahmen einer schweren psychischen Erkrankung auftritt: Die häufigsten unmittelbaren Auslöser sind zwischenmenschliche Konflikte, zunehmend auch Stalking, Trennungen, der Tod wichtiger Bezugspersonen oder eine akute Traumatisierung. Aber auch Kränkungen, berufliche Probleme (Mobbing, Burnout), Vereinsamung, Hoffnungslosigkeit und Selbstwertverlust im höheren Lebensalter spielen eine wichtige Rolle.

Die wichtigsten therapeutischen Maßnahmen bei akuter Suizidalität:
- Krisenintervention
- Pharmakotherapie
- Psychotherapie

Prinzipiell sind alle anerkannten psychotherapeutischen Methoden zur Anwendung geeignet, wissenschaftlich belegte Wirksamkeit bei suizidalem Verhalten liegt jedoch nur für folgende Methoden vor:
- Übertragungsfokussierte Psychotherapie (TFP)
- Dialektisch Behaviorale Therapie (DBT)
- Kognitive Verhaltenstherapie (CBT)
- Mentalisierungsbasierte Psychotherapie (MBT)
- Schemafokussierte Therapie (SFT)
- Tiefenpsychologische Transaktionsanalyse (TA)

Es wurde beschrieben, dass diese Methoden einige gemeinsame Aspekte haben, die als die eigentlichen antisuizidalen Wirksamkeitskomponenten diskutiert werden:
- Klar definiertes Setting (vornehmlich Einzeltherapie, aber auch Gruppen-, Partner- und Familientherapie sind möglich)
- Definierte Strategie zur Vorgehensweise bei akuten suizidalen Krisen
- Fokussierung auf den vorherrschenden Affekt
- Aktiver und teilnehmender Stil des Therapeuten
- Exploratorische und veränderungsorientierte Interventionen

Unabhängig von der Methode sind auch Persönlichkeitsfaktoren des Therapeuten von Bedeutung. Die Fähigkeit zur Empathie soll hier besonders erwähnt werden. Überhöhte Ansprüche an die eigenen therapeutischen Fähigkeiten (Omnipotenzgefühl des Therapeuten) erhöhen die Ambivalenz des Patienten.

Der Therapeut muss sich immer darüber im Klaren sein, dass er allein langfristig einen Patienten nicht von einem Suizidversuch oder Suizid abhalten kann.

Je nach Genese und Grad der Suizidalität kommt der Psychotherapie ein wichtiger Stellenwert zu. Im Rahmen psychiatrischer Erkrankungen kann sie sowohl zentraler Bestandteil der Behandlung sein oder auch zusätzlich zum medikamentösen und soziotherapeutischen Behandlungsansatz eine unterstützende und begleitende Funktion haben. Bei Lebenskrisen steht zunächst die Krisenintervention im Vordergrund; bei entsprechender Indikation kann im Anschluss eine Psychotherapie eingeleitet werden. Bei chronischen bzw. malignen Erkrankungen wird die Psychotherapie in die palliativen Maßnahmen integriert.

Es darf auch nicht vergessen werden, dass jeder Suizid im Durchschnitt fünf weitere nahestehende Personen betrifft, die selbst häufig Beratung oder therapeutische Hilfe benötigen. Besonders groß ist die Belastung von Familienangehörigen, Freunden und Kollegen. Nach wie vor besteht das Problem der Tabuisierung als Zeichen der Hilflosigkeit seitens der Angehörigen.

Eine besondere Herausforderung im Umgang mit suizidalen Patienten liegt darin, dass sie sowohl bei Angehörigen als auch bei professionellen Helfern und Therapeuten häufig Gefühle der Inkompetenz, aber auch Schuldgefühle auslösen können. Im stationären Setting ist nach einem Suizid eines betreuten Patienten das Team besonders belastet, hier ist eine entsprechende Supervision indiziert!

8. Epidemiologie und Risikofaktoren von Suizidalität bei Kindern und Jugendlichen

Depressionen bei Kindern werden im Vorschulalter mit einer Prävalenz von 0,7 bis 1,8% und im Schulalter von 1,3 bis 4,4% angegeben, sind demnach eher seltene Störungsbilder. Allerdings unterscheidet sich das klinische Erscheinungsbild im Kindesalter vom „herkömmlichen" Bild der Depression insofern, als psychosomatische Symptome (Kopfschmerzen, Bauchschmerzen etc.) sowie „Verhaltensauffälligkeiten (Provokation, Opposition, Umtriebigkeit etc.) Ausdruck der depressiven Verstimmung darstellen und häufig

als solcher nicht erkannt werden. Ab der Pubertät kommt es zu einer raschen Zunahme der Prävalenz auf etwa 10 bis 14%, wobei das Verhältnis Mädchen zu Jungen 3:1 beträgt.

Die Rezidivraten sind bei Jugendlichen sehr hoch und betragen 12% nach einem Jahr, 54% nach drei Jahren und 79% nach sieben Jahren. Ein früher Beginn ist häufig mit einer schlechten Prognose assoziiert und führt nicht selten zu einer Chronifizierung des Leidens. Suizide, die regelhaft mit depressiven Störungen verbunden sind, sind in Österreich (Schnitt 2005 bis 2009) bei Kindern im Alter von fünf bis 14 Jahren sehr selten (Suizidrate: 0,4/100.000), bei Jugendlichen (15 bis 19 Jahre: 7,5/100.000) und jungen Erwachsenen hingegen deutlich häufiger (20 bis 24 Jahre: 10,5/100.000). Das Verhältnis Jungen zu Mädchen beträgt etwa 5:1. Der Suizid ist die häufigste unnatürliche Todesursache bei Kindern und Jugendlichen und die zweithäufigste Todesursache insgesamt.

Risikofaktoren bei Kindern und Jugendlichen:
- Kognitive Unreife
- Impulsivität
- Psychiatrische Erkrankungen (Psychopathologie)
- Familiäre Faktoren
- Schulprobleme
- Negative Lebensereignisse
- Zugang zu Suizidmitteln

Die Stellungnahme der EMA (European Agency for the Evalution of Medicinal Products), dass in plazebokontrollierten Studien suizidales Verhalten (engl. suicidal ideation) und aggressives Verhalten bei Kindern unter Antidepressiva häufiger beobachtet wurde als unter Plazebo, ist durch neuere Studien widerlegt worden. Die neuen Daten zeigen, dass durch Antidepressivagabe eine Reduktion des Risikos für Suizidalität erreicht werden kann, die „number needed to treat" (NNT) =10, die „number needed to harm" (NNH) =143. Eine kontrollierte Studie mit Fluoxetin und kognitiver Verhaltenstherapie (CBT) zeigte eine Überlegenheit der Behandlungsarme, die Fluoxetin beinhalteten.

Studien, bei denen die Verschreibungsrate von SSRI mit der Suizidrate korreliert, zeigen eine Verminderung der Suizidraten, allerdings ist dieser Zusammenhang bei Kindern und Jugendlichen nicht so ausgeprägt wie bei Erwachsenen („ecological studies"). Bei den „observational studies" wurden Suizidopfer auf Exposition mit SSRI untersucht, nur 1,6% der Opfer hatten SSRI eingenommen.

Das von der FDA nach den urspünglichen Warnungen vor erhöhter Suizidalität empfohlene Monitoring ist nicht vermehrt eingesetzt worden, sondern die Verschreibungsraten gingen zurück. Dies ist eine problematische Entwicklung, die die Zahl der unbehandelten Kinder und Jugendlichen erhöht und diese damit einem hohen Chronifizierungs- und Suizidrisiko ausgesetzt hat.

Untersucht wurden weiters Citalopram, Paroxetin, Fluoxetin, Fluvoxamin, Sertralin, Venlafaxin sowie Clomipramin in der Behandlung der Zwangsstörung – auch für diese Medikamente wurde in dieser Indikation keine erhöhte Suizidalität festgestellt.

Es gibt derzeit keine Alternative zum Einsatz von SSRI/SNRI in der psychopharmakologischen Behandlung der Depression im Kindes- und Jugendalter. Die betroffenen Patienten, aber auch deren Angehörige sollten über das mögliche Auftreten von Suizidverhalten, Suizidgedanken und erhöhtes aggressives Verhalten im Zusammenhang mit der antidepressiven Therapie aufgeklärt werden.

9. Therapie der Depression mit Suizidalität bei Kindern und Jugendlichen

9.1. Medikamentöse Therapie

Es ist eine dringende Forderung, die medikamentöse Depressionsbehandlung bei Kindern und Jugendlichen zu optimieren. Gegenwärtig sind in Österreich nur sehr wenige Antidepressiva zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen für die Indikation depressive Störungen zugelassen. In der Gruppe der SSRI ist Fluoxetin mit der Indikation mittelgradige bis schwere Depression, Sertralin in der Indikation Zwangsstörungen bei Kindern und Jugendlichen (ab sechs Jahren) zugelassen. Auch Citalopram zeigt sich antidepressiv wirksam, besitzt jedoch in Österreich keine Zulassung für Kinder und Jugendliche. Johanniskraut ist nur in der Indikation leicht- bis mittelgradige Depression ab zwölf Jahren zugelassen, wobei die Evidenz nicht eindeutig bewiesen ist.

Von den TZA ist Clomipramin ab dem achten Lebensjahr bei Depression zugelassen, gilt aber aufgrund der nicht nachgewiesenen Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen sowie der unerwünschten Nebenwirkungen und der hohen Toxizität nicht als Mittel erster oder zweiter Wahl. Substanzen aus der Gruppe der SNRI zeigen in Studien antidepressive Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen, sind jedoch nur „off label" zu verwenden.

Die Datenlage zur Sicherheit und Effektivität von Antidepressiva bei Kindern und Jugendlichen ist weiterhin noch nicht ausreichend. Die Forderung nach höherer Sicherheit steht auch im Vordergrund internationaler Empfehlungen (etwa der FDA), sodass verbindliche Standards für den Einsatz von Antidepressiva bei Kindern und Jugendlichen etabliert werden müssen. Sowohl die Patienten selbst als auch deren Eltern sollten durch den behandelnden Arzt ausführlich über verzögerten Wirkeintritt, mögliche Agitation oder auch Verschlechterung der Symptome aufgeklärt werden. Zudem ist ein engmaschiges Monitoring einzuhalten und immer eine Kombination mit psychologischen/psychotherapeutischen Interventionen anzubieten. Es bleibt im Einzelfall sorgfältig abzuwägen, ob einem Kind oder Jugendlichen eine pharmakologische Therapie der Depression bei bestehender Suizidalität vorenthalten werden soll. Dies wirft jedenfalls ethische Fragen auf.

Die medikamentöse Therapie bei Kindern und Jugendlichen erfordert eine strenge Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses und eine engmaschige Betreuung. Zur psychopharmakologischen Behandlung der Depression im Kindes- und Jugendalter bieten sich SSRI und SNRI an, TZA sind aufgrund der Toxizität eher abzulehnen.

Aufgrund der Datenlage zu einer möglicherweise erhöhten Suizidalität und Vermehrung der Suizidgedanken ist derzeit von der Gabe von Venlafaxin und Paroxetin bei suizidalen Jugendlichen Abstand zu nehmen, beide Substanzen sind für unter 18 Jahren auch nicht zugelassen. Die regelmäßige Blutspiegelbestimmung mittels therapeutischem Drug Monitoring (TDM) ist bei Kindern und Jugendlichen in jedem Fall empfehlenswert, da es keine stabilen Daten bezüglich korrekter Dosierung für die verschiedenen Lebensalter (Vorschulkinder, Schulkinder, Jugendliche) gibt.

Empfehlungen zur Therapie der Depression mit Suizidalität bei Kindern und Jugendlichen (nach entsprechender Nutzen-Risiko-Abwägung)
- SSRI nach strenger Indikation (Zulassung für Fluoxetin)
- SNRI nach strenger Indikation (off label)

- Keine eindeutige Evidenz für TZA (obwohl Zulassung von Clomipramin, Imipramin)
- keine eindeutige Evidenz für Johanniskraut
- Engmaschiges Monitoring
- Möglichst in stationärem Setting
- Kombination mit psychologischen Interventionen
- Einschluss von suizidalen Patienten in randomisierte, kontrollierte Studien
- Spezielle Studien für suizidale Kinder und Jugendliche

9.2. Psychotherapie der Depression mit Suizidalität im Kindes- und Jugendalter

Psychotherapie der Kinder und Jugendlichen mit Depression mit Suizidalität umfasst, neben der Berücksichtigung einer möglichen Komorbidität (Substanzmissbrauch, Persönlichkeitsstörungen, sexuelle und physische Gewalt etc.), auch eine umfangreiche psychosoziale Intervention. Im Zentrum stehen Interventionen, die eine emotionale Entlastung herbeiführen und Hoffnungslosigkeit und Einengung behandeln. Ferner sind eine Miteinbeziehung der Eltern sowie deren Aufklärung über Präzipitanten der Suizidalität im Kindes- und Jugendalter notwendig. Ein stationärer Aufenthalt an einer kinder- und jugendpsychiatrischen Fachabteilung ist – aufgrund der akuten Gefährdung – zumeist unumgänglich. Im Rahmen der kurz-/mittelfristigen Therapie sollte Augenmerk auf die Prävention (z.B. Umfeldintervention, Krisenplan etc.) gelegt werden, mögliche offensichtliche Suizidmittel wie zum Beispiel Drogen oder gefährdende Gegenstände (Waffen etc.) müssen aus dem Umfeld des suizidalen Kindes bzw. Jugendlichen entfernt werden.

Warnzeichen für ein Suizidrisiko bei Kindern und Jugendlichen (nach Kerns 1997)

- Verhaltensänderungen (z.B. ein geselliges Kind zieht sich zurück)
- Vernachlässigung des eigenen Aussehens
- Sozialer Rückzug, Isolation
- Verschenken von persönlichen Wertgegenständen
- Starke Beschäftigung mit dem Thema Tod
- Offene oder verhüllte Suizidabsichten
- Vorangegangene Suizidversuche
- Gedankliche Auseinandersetzung mit Suizidmethoden
- Auffälliges Risikoverhalten
- Übermäßiger Konsum von Alkohol und Drogen
- Schulversagen
- Plötzlich inadäquat gehobene Stimmung
- Häufige Unfälle
- Umtriebigkeit (Davonlaufen, Ausreißen)

Grundlegende Unterschiede gibt es in der psychotherapeutischen Arbeit mit Kindern vor und nach dem zwölften Lebensjahr:

9.2.1. Kinder unter zwölf Jahren. Suizidgedanken bei Kindern gehen mit Wahrnehmungen von Ausweglosigkeit und Schuldgefühlen einher, die Kinder präsentieren sich verzweifelt, aggressiv und leicht irritierbar. Den größten Risikofaktor bilden familiäre Konflikte (zwischen den Bezugspersonen, Zerfall der Familie etc.) und schulische Konflikte (disziplinäre Probleme, Leistungsprobleme etc.) oder Auseinandersetzungen innerhalb der Peer-Group. Mobbing in der Schule muss ernst genommen werden (auch virtuelles Mobbing („facebook") muss beachtet werden)!

Eine Hospitalisation und dann stationäre Psychotherapie ist bei Suizidalität dann unumgänglich, wenn eine akute Selbstgefährdung des Kindes oder eine konflikthafte Umfeldsituation vorliegt. Die Therapie muss altersentsprechend erfolgen-, neben Beziehungsaufbau und Krisenintervention unter Zuhilfenahme von kreativen Methoden (Spieltherapie, Musiktherapie etc.) sind systemische Interventionen unumgänglich.

9.2.2. Jugendliche über zwölf Jahren. Psychotherapie ist notwendiger Behandlungsteil des Therapiekonzepts bei suizidalen Jugendlichen. Stehen zu Beginn Beziehungsaufbau und Krisenintervention im Vordergrund, bedarf es im Anschluss weiterführender Interventionen, um ein entsprechendes Hinterfragen von Einstellungen und Konzepten des Jugendlichen sowie eine konstruktive Entwicklungsförderung zu erreichen. Auch systemische Aspekte sind dabei zu beachten. Das Erreichen und der Erhalt der Compliance stellt darüber hinaus eine große Herausforderung dar. Angewandt werden neben tiefenpsychologischen Verfahren systemische und verhaltenstherapeutische Methoden. Am meisten untersucht sind bei suizidalen Jugendlichen die kognitive Verhaltenstherapie (CBT-A) sowie die dialektische Verhaltenstherapie (DBT-A): Sie sind wirksam und können Suizidgedanken reduzieren.

Die Behandlung von suizidalen Kindern und Jugendlichen sollte in aller Regel an spezialisierten Zentren und von klinisch erfahrenen Therapeuten erfolgen.

Eine Kombination von medikamentöser Therapie und Psychotherapie ist sinnvoll: In mehreren Studien an depressiven Jugendlichen stellt sich die Kombination SSRI (Fluoxetin) und Psychotherapie (VT) als wirksamer als die jeweilige Einzelmaßnahme dar.

10. Suizidalität bei älteren Menschen

Auch wenn die Suizidzahlen in Österreich seit einigen Jahren rückläufig sind, darf eine Risikogruppe nicht vergessen werden: Ältere Menschen (65+) haben ein deutlich erhöhtes Risiko für Suizid. Die Ursachen dafür sind vielfältig, der wichtigste Faktor ist das Vorliegen einer Depression, aber auch die sich häufenden Verluste geliebter Menschen, Einsamkeit, mangelnde soziale Integration, Verlust der gewohnten Umgebung (Umzug in ein Pflegeheim), Demenz, chronische Erkrankungen und chronischer Schmerz, Gefühle der Wert- und Perspektivenlosigkeit, Alkohol- und Medikamentenabusus und besonders das Erleben steigender Abhängigkeit können alte Menschen so verzweifeln lassen, dass sie suizidal werden. Abhängige Pflegebedürftigkeit ist offenbar eine jener Einschränkungen des hohen Lebensalters, die von Betroffenen am meisten gefürchtet wird.

10.1. Epidemiologie

Ältere Männer suizidieren sich bis zu sechsmal häufiger als Frauen und haben im Vergleich zur Gesamtbevölkerung bis zu achtfach höhere Suizidraten: In der Altersgruppe der 60- bis 69-Jährigen kamen im Schnitt der Jahre 2007 bis 2009 auf 100.000 Männer 34 Suizide, bei Frauen waren es zwölf. In der Altersgruppe der 70- bis 79-Jährigen suizidierten sich elf von 100.000 Frauen aber 52 von 100.000 Männern (siehe Abbildung 1), und die alleinstehenden Männer über 80 haben mit 200 von 100.000 die höchste Suizidrate. In höheren Altersgruppen steigt diese Sex-Ratio noch weiter an.

Suizide im höheren Lebensalter sind oft genau geplant und gehen von einem eindeutigen Todeswunsch aus. Die Methoden sind häufig härter als bei jüngeren Menschen. Erhängen, Erschießen, Vergiften und Herabstürzen sind die häufigsten Suizidmethoden älterer Menschen.

Das Thema ist zudem stark tabuisiert und wird kaum jemals offensiv angesprochen. Dem behandelnden Arzt kommt hier die Rolle des genauen Beobachters zu, um Signale für Suizidalität zu erkennen und Präventionsarbeit zu leisten. Das bedeutet auch aktiv nachzufragen, wenn etwa Aussagen fallen wie „ich will niemandem zur Last fallen" oder „es hat ohnehin alles keinen Sinn mehr" und Ähnliches mehr.

10.2. Behandlung von Suizidalität bei Älteren

Depressionen und Suizidalität im höheren Lebensalter setzen sich aus einem Wechselspiel körperlicher, psychischer und sozialer Störungen zusammen. Die Therapie von Depression und Suizidalität kann daher nicht einseitig, etwa nur mit Medikamenten, erfolgen. Gefragt ist ein Zusammenspiel aus medikamentöser und psychotherapeutischer bzw. psychosozialer Unterstützung im Alltag.

In der Medikation ist auf die Wechselwirkungen mit anderen verordneten Arzneimitteln zu achten. Durch zahlreiche klinische Studien gestützt haben sich neuere Antidepressiva wie SSRI oder SNRI in der Praxis bewährt. Die Medikamente sind gut wirksam, werden im Allgemeinen gut vertragen und weisen ein geringes Nebenwirkungsspektrum auf. Abzuraten ist bei älteren, vor allem multimorbiden Patienten dagegen von TZA, da diese zwar antidepressiv (in ausreichend hoher Dosierung) sehr gut wirksam sind, allerdings auch ein sehr ungünstiges Nebenwirkungsprofil aufweisen (anticholinerge Wirkung mit entsprechender Senkung der kognitiven Reserve bei „mild cognitive impairment" (MCI) und beginnender Demenz). Die Psychotherapie sollte einen ebenso wichtigen Stellenwert in der Behandlung der Suizidalität älterer Menschen einnehmen. Andere Methoden wie Physiotherapie und Ergotherapie (soweit möglich) unterstützen die Behandlung.

11. Suizidalität bei Schizophrenie

Suizid ist mit 9 bis 13% die Haupttodesursache bei Patienten mit schizophrenen Erkrankungen; etwa 50% der Betroffenen mit schizophrenen oder schizoaffektiven Störungen unternehmen im Krankheitsverlauf einen Suizidversuch. Zu beachten gilt es auch, dass Suizide im stationären Bereich, die allerdings im Vergleich zur Suizidrate im außerstationären Bereich relativ selten sind, bei 40 bis 60% der Patienten mit schizophrenen Erkrankungen verübt werden. Besonders kritisch sind die ersten Wochen und Monate nach Entlassung aus einer stationären Behandlung.

Schizophrene Suizidenten sind im Vergleich zu nicht schizophrenen Suizidenten häufiger jung, männlich, unverheiratet, in einem frühen Erkrankungsstadium und stellen hohe Zukunftserwartungen an sich selbst (insbesondere bei hohem intellektuellem Ausgangsniveau). Patienten mit diesen Charakteristika sind eine absolute Hochrisikogruppe.

Als weitere Risikofaktoren gelten bei schizophrenen Patienten Hoffnungslosigkeit, depressiver Affekt, Leidensdruck aus dem Wissen um die Folgen der Erkrankung sowie komorbider Substanzabusus. Auch eine länger als ein Jahr unbehandelte Psychose erhöht das Risiko signifikant. In der Literatur werden darüber hinaus Negativsymptomatik, Argwohn, soziale Beeinträchtigung, aber auch eine ablehnende Haltung gegenüber der Therapie als spezifische Risikofaktoren beschrieben.

Bislang ist Clozapin als einziges Antipsychotikum in den USA auch für die Behandlung der Suizidalität im Rahmen schizophrener Erkrankungen zugelassen (Cave: zahlreiche interferierende Nebenwirkungen möglich!). Sollten entsprechende Daten vorliegen, könnten auch andere atypische Antipsychotika zum Einsatz kommen. Die Nebenwirkungen von älteren Neuroleptika könnten jedoch wiederum – in Verbindung mit Akathisie – zu einer Erhöhung des Suizidrisikos beitragen!

Suizidprävention bei schizophrenen Erkrankungen

- Psychopharmakotherapie
  - Atypische Antipsychotika
  - Verbesserung depressiver Symptomatik
  - Suizidpräventive Wirkung von Clozapin
- Psychotherapeutische Langzeitbegleitung
- Psychoedukation
- Psychosoziale Interventionen

12. Suizidalität bei bipolarer Störung

Mehr als 60% der Patienten mit bipolaren Störungen zeigen mindestens einmal im Verlauf der Erkrankung ein Suizidverhalten. Jährlich suizidieren sich 0,4% der Patienten, wobei Suizidversuche häufig zu Beginn der Erkrankung bzw. assoziiert mit gemischten Episoden unternommen werden. Als spezifische Risikofaktoren gelten früheres Suizidverhalten sowie Suizide und Suizidversuche bei Verwandten ersten Grades ebenso Komorbidität mit Angststörungen, Substanzmissbrauch oder Borderline-Persönlichkeitsstörungen. Im klinischen Interview sollte auf aggressives, gereiztes und agitiertes Verhalten geachtet werden. Große Hoffnungslosigkeit oder Schuldgefühle könnten ebenso auf Suizidgedanken hindeuten. Auch die soziale Situation ist mit einzubeziehen, und nach adäquaten Unterstützungsfaktoren ist zu fragen.

Die Wirksamkeit von Antidepressiva (in Verbindung mit Stimmungsstabilisierern) ist bei bipolaren Depressionen mit jener bei unipolaren Depressionen vergleichbar. SSRI und SNRI gelten als Therapie erster Wahl und sollten in Kombination mit einem Stimmungsstabilisierer vor allem bei Bipolar II möglichst früh zum Einsatz kommen. Für Quetiapin liegen auch erfolgversprechende Daten bei der bipolaren Depression mit signifikanter Verringerung der Suizidgedanken vor. Auch für andere atypische Antipsychotika ist der Einsatz bei bipolarer Depression zu erwägen. Daten zur antisuizidalen Wirkung gibt es für Lithium, das – wenngleich bei geringer therapeutischer Breite (cave: Toxizität) eine präventive Wirkung ausübt. Bei Therapieresistenz bietet die EKT eine gute Therapieoption.

13. Suizidalität bei Substanzmissbrauch (Alkohol-, Medikamenten- und Drogenabhängigkeit)

Patienten mit Substanzabhängigkeit weisen ein deutlich erhöhtes Suizidrisiko auf, in deren Anamnese finden sich besonders häufig Suizidversuche.

Es bestehen enge Zusammenhänge zwischen Suizidalität und Suchterkrankungen. Auch wenn die Datenlage zum einen heute als keineswegs umfassend anzusehen ist und sich zum anderen Zahlenangaben höchst inhomogen darstellt, so weisen doch alle diesbezüglichen Studien darauf hin, dass Suizidversuche und Suizide bei Suchtkranken, und hier besonders bei Alkoholkranken, wesentlich häufiger sind als in der Allgemeinbevölkerung (siehe auch Tabelle 1 auf Seite 6).

Eine wesentliche Problematik ergibt sich aus der möglichen enthemmenden Wirkung des Alkohols, aber auch anderer Substanzen (z.B. Benzodiazepine) im Rahmen einer Intoxikation bei Suizidalität. Dies gilt insbesondere bei komorbiden Impulskontrollstörungen.

In der Literatur wird eine um das sechs- bis 13-fache erhöhte Wahrscheinlichkeit von Suiziden bei Alkoholkranken im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung beschrieben. Auf Intensivstationen konnte nach Suizidversuchen bei 68% eine Substanzabhängigkeit nachgewiesen werden.

Es ist davon auszugehen, dass etwa ein Drittel aller Suizidversuche mit Substanzabhängigkeit, und hier insbesondere mit Alkoholkrankheit, vergesellschaftet sind. Die doch erheblichen Unterschiede in den einzelnen Studien sind nicht zuletzt auf erhebliche methodische Probleme bei epidemiologischen Studien zum Vorkommen von Suizidalität bei Suchtkranken zurückzuführen.

So stellt sich zum Beispiel in Österreich – neben anderen allgemeinen methodischen Schwierigkeiten in den Bereichen Kohortenselektion, Datenerhebung, Kontrollgruppenwahl, statistische Auswertungsmethoden etc. – das Hauptproblem, dass in den offiziellen Todesbescheinigungen nur eine einzelne Todesursache aufgezeichnet wird und daher entsprechende Studien zur Komorbidität bzw. Ursachenforschung von Suiziden äußerst erschwert bis unmöglich gemacht werden und man daher in vielen Fällen auf Schätzungen angewiesen ist. Auch hinsichtlich der Erklärungen, warum gerade bei Suchtkranken Suizidversuche bzw. Suizide häufiger auftreten, herrscht noch Uneinigkeit. Rezente psychopathologische Analysen zeigten aber, dass vor allem die hohe Koinzidenz von Depressionen, Angsterkrankungen und Alkoholkrankheit einerseits sowie die unmittelbar depressiogene Wirkung des Alkohols in höheren Dosen andererseits für das häufige und oft auch unvorhergesehene, manchmal sogar auch unvorhersehbare Auftreten von Suizidhandlungen verantwortlich zeichnen. Die Schuldgefühle, die Suchtkranke häufig plagen, können zu starken Autoaggressionen führen.

14. Chronische Suizidalität

Suizidale Handlungen und Vorstellungen können ein einmaliges und zeitlich begrenztes Phänomen, z.B. im Rahmen einer akuten Krise, sein. Eine nicht unbeträchtliche Anzahl suizidgefährdeter Menschen (ca. 20%) erlebt immer wieder Episoden, in denen Suizidgedanken auftreten oder suizidale Handlungen ausgeführt werden. Oft ist zunächst kein aktueller Anlass für die Suizidalität auszumachen, es dominieren Gefühle von Leere, Aussichts- und Hoffnungslosigkeit.

Zunehmend häufig wird die Frage diskutiert, inwiefern wiederholte stationäre Aufnahmen von chronisch suizidalen Personen zu einer weiteren Chronifizierung beitragen können und ob in solchen Fällen einer koordinierten ambulanten Betreuung mit eventuell kurzen stationären Kriseninterventionen der Vorzug gegeben werden sollte.

Menschen mit chronischer Suizidalität kann nur durch eine Langzeitbehandlung geholfen werden. Dieses Behandlungssetting kann in den meisten Fällen in einem ambulanten Setting erfolgen. Die Strategie wird sich dabei primär an der zugrunde liegenden Erkrankung orientieren (Depression, schizophrene Erkrankung, Substanzmittelmissbrauch, Borderline-Persönlichkeitsstörungen etc.). Psychiatrische und speziell medikamentöse Therapie und Psychotherapie schließen einander keinesfalls aus. Zahlreiche Studien belegen, dass die Kombination beider Methoden den chancenreichsten Weg zur erfolgreichen Behandlung darstellt, wobei auch eine Trennung beider Behandlungsschienen (Psychiater übernimmt die Pharmakotherapie, Psychotherapeut die Psychotherapie) sinnvoll sein kann.

Wesentlich ist, dass ein eindeutig definiertes Behandlungssetting erarbeitet wird. Es sollte geklärt werden, wie oft und unter welchen Bedingungen die psychotherapeutischen Sitzungen stattfinden und wer für die medikamentöse Behandlung (Psychiater) und die Hilfe in akuten Situationen zwischen den Psychotherapiesitzungen (psychiatrisches Krankenhaus, Notdienste etc.) zuständig und erreichbar ist. Eine Zuständigkeit des Psychotherapeuten für all diese Bereiche ist in der Regel nicht sinnvoll. Ferner sollte dem Patienten aber klar sein, dass er innerhalb der Psychotherapie über alle Aspekte seiner Suizidneigung reden kann und soll.

15. Suizidprävention und Medien

Der medialen Berichterstattung über Suizide kommt eine nicht unerhebliche Rolle zu. So ist bekannt, dass sensationsträchtige Berichte über Suizide und Darstellungen von Suizidmethoden in der Presse zur Nachahmung verleiten können. Dies wird als „Werther-Effekt" bezeichnet.

Eine rezente Studie des Zentrums für Public Health der Medizinischen Universität Wien fand nun heraus, dass Medienberichte auch einen präventiven Effekt haben können, dann nämlich, wenn geschildert wird, wie Betroffene Krisensituationen konstruktiv bewältigt haben („Papageno-Effekt"). Die Forscher rund um Thomas Niederkrotenthaler untersuchten in einem Zeitraum von sechs Monaten alle Berichte der elf größten österreichischen Tageszeitungen, die das Wort „Suizid", „Freitod" oder „Selbstmord" enthielten. Es zeigte sich, dass insgesamt vier Klassen von Artikeln am häufigsten publiziert wurden: (1) Artikel, die positiv über eine Krisenbewältigung berichteten, (2) jene, die eher kurz über einen Suizid berichteten, sowie (3) Berichte, in denen intensiv mit epidemiologischen Daten über Suizid aufgeklärt wurde, aber gleichzeitig auch Suizide sensationsträchtig beschrieben wurden, und (4) Artikel, die vor allem Expertenmeinungen darstellten.

Es konnte gezeigt werden, dass die Suizidrate nur dann etwas abnahm, wenn in der Woche davor ein Bericht über die positive Bewältigung einer schweren Krise in einer Zeitung zu lesen stand. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass die Berichterstattung einen Fokus auf die Krisenbewältigung, die Medienkonsumenten eine Identifikationsmöglichkeit mit Personen bietet, die ihre Krise konstruktiv bewältigt haben, legen sollte. Medien können dadurch einen vielversprechenden Ansatz für Gesundheitsberichterstattung und Präventionskampagnen liefern.

Der „Papageno-Effekt" ist – ähnlich wie der „Werther-Effekt" vermutlich eine kleine bis mittelgroße Einflussgröße, könnte aber in Zukunft von großer Bedeutung für die Suizidprävention werden, da er konkrete Möglichkeiten aufzeigt, wie mediale Darstellungen Suizidprävention wirksam unterstützen könnten. ■

Literatur bei den Verfassern

Mit freundlicher Unterstützung von:

Impressum

Verleger: Medizin Medien Austria GmbH DVR Nr.: 1042475 **Verlags- und Redaktionsadresse:** Wiedner Hauptstraße 120-124, 1050 Wien, Tel.: 01/546 00-0, Fax: DW 730, E-Mail: medizin@medizin-medien.at **Geschäftsführung:** Thomas Zembacher **Für den Inhalt verantwortlich:** O. Univ.-Prof. Dr. h.c. mult. Dr. Siegfried Kasper, Dir. Dr. Marion Kalousek, O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer (Vorsitz), Priv.-Doz. Dr. Wolfgang Aichhorn, Prim. DDr. Christine Butterfield-Meissl, HR Prim. Priv.-Doz. Dr. Reinhold Fartacek, Univ.-Prof. Dr. Richard Frey, Prim. Dr. Ralf Gößler, Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Haring, Dr. Thomas Kapitany, Dr. Nestor Kapusta, Univ.-Prof. Dr. Andreas Karwautz, Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Claudia Klier, Dr. Anastasios Konstantinidis, Prim. Dr. Ingrid Leuteritz, Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Marksteiner, Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Musalek, Dr. Thomas Niederkrotenthaler, Univ.-Prof. Dr. Nicole Praschak-Rieder, Chefarzt Dr. Georg Psota, Prim. Dr. Christa Rados, Priv.-Doz. Dr. Michael Rainer, Dr. Claudius Stein, Prim. Dr. Anton Tölk, Univ.-Prof. Dr. Johannes Wancata, Prim. Dr. Elmar Windhager **Medical Writer:** Sabine Fisch **Projektverantwortung:** Mag. Andrea Budin **Titelbild:** Darko Veselinovic/fotolia.com **Lektorat:** Karl Heinz Javorsky **Art Direction:** Karl J. Kuba **Layout und DTP:** Johannes Spandl **Druck:** Friedrich VDV, 4020 Linz **Auflage:** 12.000.

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 Lundbeck.

2. auflage, sonderausgabe märz 2013

CliniCum neuropsy
Das Medium für Psychiatrie und Neurologie

Schlafstörungen
bei psychiatrischen Erkrankungen

Konsensus-Statement – State of the art 2012

Editorial Board: Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Claudia Klier, ÄD Prim. Dr. Ingrid Leuteritz, Dr. Rainer Popovic, Prim. Dr. Christa Rados, Priv.-Doz. Dr. Michael Rainer, Dr. Evelyn Walter, MR Dr. Albert Wuschitz

Lecture Board: Prim. Priv.-Doz. Dr. Andreas Erfurth, Univ.-Prof. Dr. Richard Frey, Univ.-Prof. Dr. Birgit Högl, OA Dr. Thomas Jenny, Prim. Dr. Bruno Pramsohler, Prim. Dr. Angelika Rießland-Seifert, Univ.-Prof. Dr. Bernd Saletu, Univ.-Prof. Dr. Gerda Saletu-Zyhlarz, Prim. Dr. Manfred Stelzig

Vorsitz: O. Univ.-Prof. Dr. h.c. mult. Dr. Siegfried Kasper
Univ.-Prof. Dr. Peter Hofmann

Unter der Patronanz:

ÖGPB

Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie

P.b.b. Verlagspostamt 1120 Wien, Zulassungsnummer: GZ 02Z032080 M

Vorwort

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

Univ.-Prof. Dr. Peter Hofmann
Univ.-Klinik für Psychiatrie, Graz

Der Schlaf ist ein wesentlicher Bestandteil unseres Wohlbefindens und bei nahezu allen psychiatrischen Krankheiten in unterschiedlicher Art verändert. Häufig stellen Schlafstörungen das erste Symptom einer psychiatrischen Erkrankung dar, und sie werden auch im Rahmen der bestehenden Restsymptomatik beobachtet, die eine höhere Rückfallswahrscheinlichkeit ankündigt. Insgesamt sind unter jungen Menschen etwa zehn Prozent von Schlafstörungen betroffen, bei über 65-Jährigen leidet ein Drittel unter gestörtem Schlaf. Die Ursachen dafür variieren stark.

Patienten mit Schlafstörungen suchen im Allgemeinen zuerst ihren Hausarzt, den Allgemeinmediziner, auf. Aber vor allem – im Zusammenhang mit psychiatrischen Erkrankungen – Fachärzte für Psychiatrie und Neurologie beschäftigen sich mit dem Thema. Nicht zuletzt ist auch der Internist häufig mit Schlafstörungen konfrontiert.

Um das komplexe Thema Schlafstörungen regelrecht zu diagnostizieren und zu therapieren, sind die genaue Kenntnis der Methodik und die damit verbundenen Problemstellungen notwendig. Diese werden in dem vorliegenden Konsensus-Statement zusammengestellt. Das verfügbare Wissen in diesem Bereich wird praxisnah referiert und soll den mit Schlafstörungen befassten Ärzten eine Anleitung für die Diagnostik, Beratung, Therapie und Weiterentwicklung in den entsprechenden Arbeitsschwerpunkten geben.

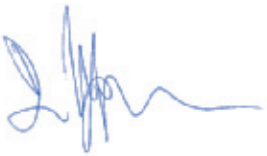
Wir hoffen, dass das vorliegende Konsensus-Statement Ihre tägliche Arbeit bereichert und die dabei aufgeworfenen Gedanken und Empfehlungen Ihre Arbeit unterstützen. Mit Freude sehen wir Ihren Rückmeldungen entgegen.

In diesem Sinne zeichnen

ÖGPB

Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie

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



Univ.-Prof. Dr. Peter Hofmann

Zitierung der Arbeit wie folgt:
Kasper S, Hofmann P, Erfurth A, Frey R, Högl B, Jenny T, Klier C, Leuteritz I, Popovic R, Pramsohler B, Rados C, Rainer M, Rießland-Seifert A, Saletu B, Saletu-Zyhlarz G, Stelzig M, Walter E, Wuschitz A. Schlafstörungen bei psychiatrischen Erkrankungen. CliniCum neuropsy. Sonderausgabe November 2012

Fotos: Archiv (1), MedUni Wien (1)

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

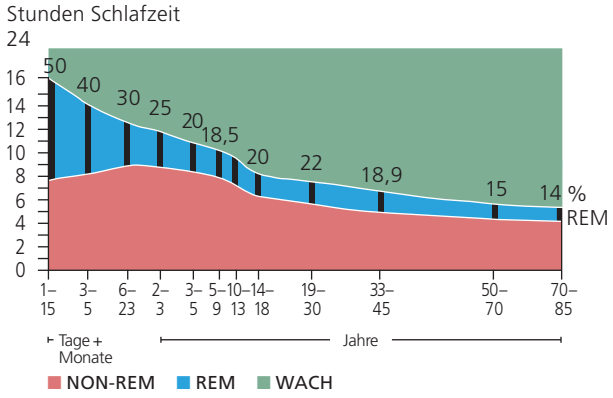
Schlafstörungen

1. Einleitung

Die Frage, warum Menschen schlafen müssen, ist noch nicht vollkommen geklärt. Verschiedene Theorien deuten darauf hin, dass Schlaf die Möglichkeit der Zellreparatur bzw. -regeneration bietet. Insbesondere in jugendlichem Alter werden in den Tiefschlafphasen Wachstumshormone ausgeschüttet. Die REM-Phasen, in denen der Mensch träumt, scheinen die Möglichkeit zu bieten, Erfahrungen zu verarbeiten und prozedurales Gedächtnis zu konsolidieren, wobei aber auch der Tief- und Spindelschlaf für das Gedächtnis von großer Bedeutung sind. Der Mensch muss schlafen. Länger dauernder Schlafentzug führt zu psychischen und physischen Schäden.

Ein gesunder Nachtschlaf ist in mehrere Zyklen unterteilt, die jeweils etwa 80 bis 100 Minuten dauern und vier- bis sechsmal pro Nacht auftreten (siehe Tabelle 1). Die Ausprägung der Schlafstadien ist vom Lebensalter abhängig, wie aus Abbildung 1 entnommen werden kann.

Abbildung 1
Abhängigkeit der Schlafstadien-Anteile vom Lebensalter



1.1. Epidemiologie

Insomnien sind häufig, die Ursachen dafür vielfältig. Etwas mehr als die Hälfte der Bevölkerung klagt niemals über Insomnien (Mannheimer-Studie 1990). Drei epidemiologische Studien im Auftrag der Österreichischen Gesellschaft für Schlafmedizin und Schlafforschung (ÖGSM) in Österreich ergaben Insomnien bei 25 bzw.18 Prozent der Bevölkerung (z.B. Zeitlhofer et al. 2010). Eine Übersichtsarbeit epidemiologischer Studien von Christer et al. aus dem Jahr 2002 ermittelte folgende Zahlen: In den jüngeren Altersgruppen klagen rund zehn Prozent über Insomnien. Ähnliches findet sich auch in einer WHO-Studie für 11- bis 16-Jährige, die auf einen Wert von 10 bis 15 Prozent kam. In der mittleren Altersgruppe sind etwa 20 Prozent von Insomnien betroffen. Unter den Älteren (über 65 Jahre) leidet etwa ein Drittel an Insomnien. Der Review beobachtete eine lineare Steigerung der Prävalenz mit höherem Lebensalter. Die Inzidenzrate liegt bei zehn Prozent.

Aus der zitierten Übersichtsarbeit geht hervor, dass bis zu 30 Prozent der Bevölkerung an einem oder an mehreren Symptomen der Insomnie leiden. Legt man strikte Diagnosekriterien wie das Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) zugrunde, führt dies zu einer Prävalenz von sechs Prozent. Die Mehrheit der Personen mit Insomnien (75 bis 90 Prozent) weist ein erhöhtes Risiko für Komorbiditäten auf (Roth 2007; Katz et al. 1998). 50 Prozent aller Menschen mit Insomnien leiden an einer diagnostizierten psychischen Erkrankung. 31 Prozent dieser Betroffenen erfüllen die Kriterien für eine Depression (Saletu und Saletu-Zyhlarz et al. 2002).

2. Definition der Insomnie

In der International Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) aus 1992 finden sich folgende Hauptsymptome für Insomnien:

- Einschlaf- und/oder
- Durchschlafschwierigkeiten
- nicht erholsamer Schlaf

Tabelle 1
Physiologisches Schlafmuster

Stadien	Hirnstromwellen	Augenmuskeln	Kinnmuskel	Prozent Schlafperiode
Wach	Alpha- (8–13 Hz) und Betawellen (15–35 Hz)	rasche Augenbewegungen	wechselnde Muskelspannung	5
N1	Alpha-, Beta- und Thetawellen (4–7 Hz)	langsame, rollende Augenbewegungen	Muskelspannung geringer als im Wachzustand	5–10
N2	Schlafspindeln (12–14 Hz) und K-Komplexe	keine Augenbewegungen	Muskelspannung geringer als im Wachzustand	40–50
N3	Deltawellen (1–4 Hz)	keine Augenbewegungen	Muskelspannung geringer als im Wachzustand	20
R	Beta-Muster mit Alpha- und Thetawellen	rasche Augenbewegungen	Muskelspannung auf null, gelegentliche Zuckungen	20–25

Quelle: nach: Bischof F

Diese Symptome werden nach ICD-10 mindestens dreimal pro Woche und über einen Zeitraum von mindestens einem Monat gefordert.

Das ICD-10 teilt die Insomnien in nicht organische Insomnien (F51.0), d.h. basierend auf psychischen und Verhaltensstörungen und organische Insomnien (G47.0), basierend auf Krankheiten des Nervensystems (siehe Tabelle 2) ein. Die Definition nach ICD-10 erscheint dabei für die Praxis am besten geeignet zu sein.

Tabelle 2
Klassifikation von Schlafstörungen nach ICD-10

PSYCHISCHE UND VERHALTENSSTÖRUNGEN (F)	KRANKHEITEN DES NERVENSYSTEMS (G)
F51 Nicht organische Schlafstörungen	**G47 Organische Schlafstörungen**
F51.0 Insomnie	G47.0 Ein- und Durchschlafstörungen
F51.1 Hypersomnie	G47.1 krankhaft gesteigertes Schlafbedürfnis
F51.2 Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus	G47.2 Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus
F51.3 Schlafwandeln	G47.3 Schlafapnoe
F51.4 Pavor nocturnus	G47.4 Narkolepsie und Kataplexie
F51.5 Alpträume	G47.8 sonstige Schlafstörungen
F51.8 sonstige Schlafstörungen	G47.9 nicht näher bezeichnete Schlafstörungen
F51.9 nicht näher bezeichnete Schlafstörungen	
	G25 SONSTIGE EXTRAPYRAMIDALE KRANKHEITEN UND BEWEGUNGSSTÖRUNGEN
Anmerkung: F51.0 macht etwa 50% aller Schlafstörungen aus	G25.3 periodische Beinbewegungen
	G25.8 Restless Legs Syndrome
	R SYMPTOME UND SCHLAFLABORBEFUNDE
	R06 Störung der Atmung
	R06.5 primäres Schnarchen

Nach der internationalen Klassifikation für Schlafstörungen (The International Classification of Sleep Disorders ICSD2, Diagnostic and Scoring Manual, American Academy of Sleep Medicine 2005) spricht man von Insomnie, wenn die folgenden hier angeführten Kriterien erfüllt sind:

1) Einschlafstörung, Durchschlafstörung, Frühmorgenerwachen oder nicht restaurativer Schlaf
2) Trotz adäquater Schlafgelegenheit und -umstände
3) Mindestens eine der folgenden Tagesbeeinträchtigungen ist auf die Nachtschlafstörung zurückzuführen (vom Patienten berichtet):
   a. Müdigkeit oder Malaise
   b. Beeinträchtigung von Aufmerksamkeit, Konzentration oder Gedächtnis
   c. Geminderte Funktion im sozialen oder beruflichen Umfeld, oder beeinträchtigte Leistung in der Schule
   d. Stimmungsbeeinträchtigung
   e. Tagesschläfrigkeit
   f. Verminderung von Motivation, Energie oder Initiative
   g. Erhöhte Fehlerneigung oder Neigung zu Unfällen während der Arbeit oder während des Autofahrens
   h. Vermehrte Verspannungen, Kopfschmerzen, gastrointestinale Symptome als Folge der Schlafbeeinträchtigung
   i. Sorgen und Bedenken über den Schlaf

Die genannten Symptome müssen mindestens dreimal in der Woche und für einen längeren Zeitraum als einen Monat auftreten. Klinisch signifikantes Leid oder Beeinträchtigung in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Bereichen des täglichen Lebens muss mindestens über einem Zeitraum von einem Monat beobachtet werden.

3. Kosten und Konsequenzen der Insomnie

Die volkswirtschaftlichen Kosten unbehandelter Insomnien sind erheblich. Verursacht werden diese Kosten hauptsächlich aufgrund von Unfällen und durch die Einbuße der Produktivität im täglichen (Berufs-)Leben. Das ist mehr als ein Prozent des Bruttoinlandsprodukts (=BIP).

In einer kanadischen Studie analysierten 2009 Daley et al. auf der Basis eines randomisierten Samples von 948 Erwachsenen aus Québec die direkten medizinischen Kosten, Unfallkosten, Arbeitsausfallkosten und Kosten durch reduzierte Produktivität mittels Fragebogen. Die Studienteilnehmer wurden in drei Gruppen eingeteilt:

- Patienten mit einem Insomnie-Syndrom
- Patienten mit Insomnie-Symptomen und
- Probanden ohne Insomnien

Editorial Board

Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Claudia Klier
Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Wien

ÄD Prim. Dr. Ingrid Leuteritz
Ärztliche Direktion, Inst. für Psychotherapie Landesklinikum Mauer

Dr. Rainer Popovic
Schlaflabor, Landeskrankenhaus Mostviertel, Melk

Prim. Dr. Christa Rados
Abt. für Psychiatrie und psychotherapeutische Medizin, LKH Villach

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

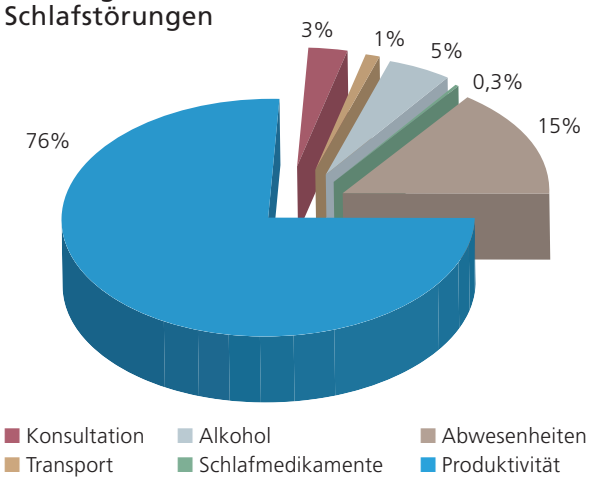
Fotos: Archiv (4), Privat (3)

Errechnet wurden Gesamtkosten für die Provinz Québec in Höhe von umgerechnet rund fünf Milliarden Euro. Die durchschnittlichen Kosten (direkt und indirekt) pro Person und Jahr betrugen in dieser Studie für

- Personen mit Insomnie-Syndrom € 3.823
- Personen mit Insomnie-Symptomen € 1.431
- Personen ohne Insomnien € 321

Die Folgekosten finden Sie in Abbildung 2 dargestellt.

Abbildung 2
Geschätzte direkte und indirekte Kosten in Bezug auf die Gesamtkosten von Schlafstörungen



Quelle: Daley M et al. 2009

Hillmann et al. 2006 ermittelten die direkten und indirekten Gesamtkosten für Insomnien für Australien. Die Gesamtkosten der Insomnie für Australien betrugen in dieser Berechnung umgerechnet € 5.720 Millionen, bei einer Bevölkerung von 20,1 Millionen und einer Prävalenz der Insomnie von sechs Prozent, das sind 0,8 Prozent des BIP. Pro Person und Jahr lagen die Kosten bei umgerechnet rund € 4.733.

Die Effekte einer erfolgreichen Behandlung von Insomnien versus nicht Behandlung in Bezug auf die Kosten stellten Scott et al. 2011 für Neuseeland dar. Dabei wurden Krankheitskosten (nur Behandlungs- ohne Arbeitsausfallkosten), die auf Schlafstörungen zurückzuführen sind, von durchschnittlich € 86 pro behandeltem Patienten pro Jahr errechnet.

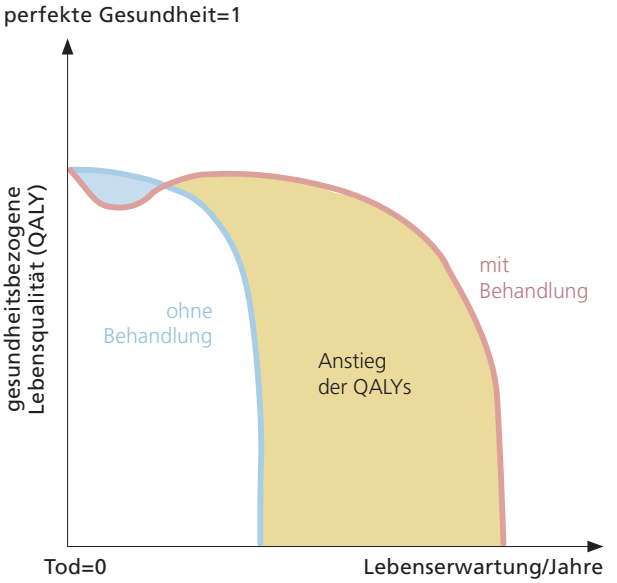
Patienten ohne Behandlung kosten € 364, was einen positiven Impact durch Behandlung von € 278 ergibt. Insgesamt führt eine Behandlung zu zusätzlichen Gesundheitskosten von rund € 4 Millionen, bei einer Einsparung von rund € 16,5 Millionen. Die Nettoeinsparung liegt, wenn Insomnien erfolgreich behandelt werden, somit in einer Höhe von € 12,5 Millionen pro Jahr. Zusätzlich können mit einer erfolgreichen Therapie 0,157 QALYs (Quality Adjusted Life Year) pro Person und Jahr gewonnen werden. Die Kosten pro gewonnenem QALY liegen bei rund €1.780.

QALYs verbinden die Lebensqualität mit der Lebenszeit, das heißt, der Nutzenwert entspricht dem Gesundheitszustand der Patientengruppe. Je höher der QALY ist, desto besser ist die Lebensqualität (siehe Abbildung 3).

Abbildung 3
Verbesserte QALYs bei erfolgreicher Behandlung versus Jahre mit guter Lebensqualität ohne Behandlung

QALYs verbinden die Lebensqualität mit der Lebenszeit, d.h., der Nutzenwert entspricht dem Gesundheitszustand der Patientengruppe.

- Ein Jahr verbracht mit der Lebensqualität von 0,77 entspricht auch einer Menge von 0,77 QALYs.
- Je höher die QALY, desto besser die Lebensqualität



Quelle: Walter E

DALY (Disability Adjusted Life Years, also etwa: „Jahre mit beeinträchtiger Lebensqualität") stellen nicht nur die Sterblichkeit dar, sondern erfassen auch die Beeinträchtigung des normalen beschwerdefreien Lebens durch eine Krankheit. Die „Global Burden of Disease"-Studie entwickelte für das Maß Lebensqualität einen negativen Behinderungsindex, der bei hohen Werten eine niedrige Lebensqualität beschreibt: das behinderungsadjustierte Lebensjahr.

DALYs setzen sich zusammen aus YLL (Years of Life Lost – vorzeitiger Tod) + YLD (Years of Life with Disability – mit Behinderung gelebte Lebensjahre). In der bereits zitierten Studie von Hillmann et al. aus 2006 wurden für Australien 37.848 DALYs für Insomnien ermittelt. Davon entfallen:

- 32 Prozent auf die Insomnie selbst
- 30 Prozent auf Unfälle infolge der Insomnie
- 22 Prozent auf Depressionen
- 9 Prozent auf kardiovaskuläre Erkrankungen
- 6 Prozent auf Diabetes

Dies entspricht 1.880 DALYs pro einer Million Einwohner. Zum Vergleich: Auf Schizophrenie entfallen 1.894 DALYs pro einer Million Einwohner.

Dr. Evelyn Walter
IPF – Institut für Pharmaökonomische Forschung, Wien

MR Dr. Albert Wuschitz
Niedergelassener Facharzt für Neurologie und Psychiatrie, Wien

Tabelle 3
Übersicht über die Diagnosen in der Systematik der ICSD-2 und ihre Kodierung nach ICD-10

ICSD-2-Bezeichnung	ICD-10-Bezeichnung	ICD-10-Code
Anpassungsbedingte Insomnie (Akute Insomnie)	Nicht organische Insomnie	F51.0
Psychophysiologische Insomnie	Nicht organische Insomnie	F51.0
Paradoxe Insomnie (Schlaf-Wahrnehmungs-störung nach ICSD-R)	Nicht organische Insomnie	F51.0
Idiopathische Insomnie	Ein- und Durchschlafstörungen, inkl. Hyposomnie, Insomnie	G47.0
Inadäquate Schlafhygiene	Nicht organische Insomnie	F51.0
Verhaltensabhängige Insomnie im Kindesalter	Nicht organische Insomnie	F51.0
Insomnie durch Medikamente, Drogen oder Substanzen	Ein- und Durchschlafstörungen	G47.0 + Grunderkrankung
Insomnie durch körperliche Erkrankung	Ein- und Durchschlafstörungen	G47.0 + Grund-erkrankung
Insomnie durch psychische Erkrankung	Nicht organische Insomnie/sonstige nicht organische Schlafstörungen	F51.0/F51.8 + Grund-erkrankung
Nicht näher bezeichnete (unspezifische) nicht organische Insomnie	Nicht organische Insomnie/nicht organische Schlafstörungen, nicht näher bezeichnet	F51.0/F51.9
Nicht näher bezeichnete (unspezifische) organische Insomnie	Ein- und Durchschlafstörungen	G47.0

ICSD=International Classification of Sleep Disorders *Quelle: nach: DIMDI-Pressestelle 2009*

Chronische Insomnien sind immer auch mit höheren Krankenständen verbunden. Leigh zeigte in einer Studie aus 1991 Folgendes auf:

- Arbeiter mit einer Insomnie weisen 1,4-mal häufiger Krankenstände pro Monat auf als Arbeiter ohne Insomnie. Die Arbeitsausfallkosten pro Beschäftigtem pro Jahr sind für Personen mit Insomnie signifikant höher (€ 2.511) als für Personen ohne Insomnien (€ 1.038) – vgl. Studie von Godet-Cayré et al. 2006. 88 Prozent dieser Kosten werden von den Arbeitgebern getragen.
- Personen mit Insomnien machen mehr Fehler bei der Arbeit als schlafgesunde Personen (15 versus 6 Prozent; Matteson-Rusby SE et al. 2010).
- Auch die Effektivität der Arbeit ist bei schlafgestörten Menschen signifikant geringer als bei schlafgesunden Personen (Matteson-Rusby SE et al. 2010): So berichten 18 Prozent der Menschen mit Insomnien von weniger Effektivität, wohingegen es bei schlafgesunden Personen lediglich acht Prozent sind.

4. Diagnostik der Insomnien

Seit einigen Jahren hat sich der Begriff „nicht erholsamer Schlaf" in der Diagnostik von Insomnien etabliert, weil dies eine Überwindung alter Einteilungsschemata in „Insomnie versus Hypersomnie" ermöglicht (Mayer et al. 2009). Tabelle 3 zeigt eine Übersicht über die Insomnien, kodiert nach ICSD-2 und ICD-10 (siehe auch Tabelle 2 auf Seite 4).

Die Diagnostik von Insomnien setzt sich aus drei Teilen zusammen:

- nicht apparative Diagnostik
- apparative Diagnostik
- Leistungsdiagnostik

4.1. Nicht apparative Diagnostik

Für alle Insomnien gilt als erster diagnostischer Schritt, die allgemeine/spezielle Anamnese des Patienten aufzunehmen. Bei Verdacht auf Insomnie, Hypersomnien, zirkadiane Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen, beim Vorliegen isolierter Symptome, Normvarianten und ungelöster Probleme sowie anderen Insomnien bewährt sich die Führung eines Protokolls bzw. eines Schlaftagebuchs und eines genauen Interviews zu Schlafhygiene und Gewohnheiten.

Tabelle 4 aus der S3-Leitlinie (Deutschland)„Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen" aus 2009 zeigt den gesamten Diagnose-

Lecture Board

Prim. Priv.-Doz. Dr. Andreas Erfurth
6. Psychiatrische Abt., SMZ Baumgartner Höhe OWS, Wien

Univ.-Prof. Dr. Richard Frey
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien

Univ.-Prof. Dr. Birgit Högl
Univ.-Klinik für Neurologie, Innsbruck

OA Dr. Thomas Jenny
Schlaflabor, Krankenhaus Hohenems

Prim. Dr. Bruno Pramsohler
Abteilung für Neurologie, Privatklinik Villach

Prim. Dr. Angelika Rießland-Seifert
1. Psychiatrische Abt., SMZ Baumgartner Höhe OWS, Wien

Fotos: Archiv (4), Privat (5)

Tabelle 4
Diagnostik in der Schlafmedizin

	Schlafstörungen nach ICSD-2	Nicht apparativ			Apparativ									Leistungs-diagnostik	
		Allgemeine/spezielle Anamnese	Protokolle, Interview, Schlaftagebücher	Spezielle Fragebögen	Aktigraphie	1-Kanal-Monitoring (SaO2, EKG, Atmung)	1-3-Kanal-Monitoring (SaO2, EKG, Schnarchen, Atmung)	1-3-Kanal-Monitoring (Schlaf-EEG)	Polygraphie (4–6 Kanäle)	Polysomnographie	Videometrie	Optionale Messgrößen (CO_2, Ösophagusdruck, BP, PAT, Temperatur)	Klinisches Labor (inkl. bildgebende Verfahren)	Fragebögen	Apparativ (MSLT/MWT, Vigilanz, Daueraufmerksamkeit, RZ)
1	Insomnien	+	+	+	(+)	-	-	-	(+)	(+)	(+)		(+)		
2	Schlafbezogene Atmungsstörungen	+		+	-	-	-	-	+	+	(+)	+	(+)	(+)	(+)
3	Hypersomnien	+	+	+		-	-	-		+	+		+	+	+
4	Zirkadiane Schlaf-Wach-Rhythmus-störungen	+	+	+	+					(+)			(+)		
5	Parasomnien	+		+	+					(+)	+	+			
6	Schlafbezogene Bewegungsstörungen	+		+	+			-	+	+	+		(+)	+	+
7	Isolierte Symptome, Normvarianten, ungelöste Probleme	+	+	+			(+)			(+)		+			
8	Andere Schlafstörungen	+	+	+		+	+		+			+	+	(+)	(+)

Quelle: nach: S3 Leitlinie (Deutschland) „Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen". Kurzfassung 2009

apparat bei Verdacht auf Insomnien, ihre Evidenz und Anwendungsbereiche. **Beispielhaft soll nachfolgend ein diagnostischer Algorithmus beschrieben werden:** Der Patient gibt Schlafprobleme an. Abgefragt wird, welcher Art diese Insomnien sind. Sind es Schwierigkeiten beim Ein- und Durchschlafen mit Beeinträchtigungen der täglichen Produktivität? Es folgt die Frage nach den Schlafgewohnheiten und der Schlafhygiene. Lautet die Antwort, diese seien in Ordnung und werden sie auch so beschrieben, geht man zum nächsten Schritt und fragt ab, ob schlafstörende Substanzen eingenommen werden. Falls die Frage auf diese Antwort „nein" lautet, kann die Diagnose „Insomnie" gestellt werden.

Bei Vorliegen übermäßiger Tagesmüdigkeit/Tagesschläfrigkeit sind folgende Beschwerden abzufragen:
- heftiges Schnarchen mit oder ohne schlafbezogene Atmungsstörungen
- Restless Legs
- Plötzliche Schlafattacken oder
- Kataplexie (=emotionsbedingt auftretender kurzzeitiger Verlust des Muskeltonus)

Falls keines der genannten Symptome genannt wird, müssen erneut Schlafhygiene und Schlafgewohnheiten ebenso abgefragt werden wie die Verwendung von sedierenden Medikamenten und die Schlafzeiten. Lautet die Antwort hier wieder „nein", so kann der Patient mit Informationen zu Schlafgewohnheiten und Schlafhygiene versorgt werden. Ein Schlaftagebuch wird empfohlen zur Dokumentation des zirkadianen Schlaf-Wach-Rhythmus.
Nachfolgend einige anamnestische Fragen zu Schlafgewohnheiten und Schlafqualität des Patienten:
- Wann gehen Sie schlafen?
- Wie viele Stunden schlafen Sie?
- Wie wachen Sie auf? Was passiert in der Aufwachphase am Morgen, was ist relevant und vorhanden?
- Was tun Sie vor dem Schlafengehen?
- Worauf bezieht sich Ihre Müdigkeit? (Aufmerksamkeit, Gedächtnisprobleme, soziale und/oder berufliche Einschränkungen, Stimmungsbeeinträchtigungen, Mangel an Antrieb, Initiative und Motivation, gastrointestinale Beschwerden, Spannungskopfschmerz)

Weist der Patient eines der Symptome wie
- heftiges Schnarchen,
- Restless Legs,
- plötzliche Schlafattacken oder
- Kataplexie

auf oder liegt eine gute Schlafhygiene und/oder die Verwendung von sedierenden Medikamenten vor, so sollte der Betroffene an einen Schlafmediziner zur weiteren Abklärung der Symptomatik

Univ.-Prof. Dr. Bernd Saletu
Schlaflabor Rudolfinerhaus, Wien

Univ.-Prof. Dr. Gerda Saletu-Zyhlarz
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien

Prim. Dr. Manfred Stelzig
SA Psychosomatische Medizin, Christian-Doppler-Klinik, Salzburg

überwiesen werden. Bei Symptomen, die auf eine mögliche körperliche Ursache hindeuten, ist eine entsprechende Abklärung einzuleiten.

4.2. Apparative Diagnostik

4.2.1 Polysomnographie. Die Polysomnographie findet im Schlaflabor mit Überwachung durch schlafmedizinisch qualifiziertes Personal statt. Mittlerweile gibt es allerdings bereits mobile Geräte, mithilfe derer die Patienten die Untersuchung zu Hause bzw. im Krankenbett auf der Station durchführen können. Dies reduziert die Stressreaktionen auf das Schlaflabor und liefert eventuell raschere erste Ergebnisse, obwohl auch zu Hause – gerade für nicht organische Insomnien – eine Adaptationsnacht empfehlenswert ist (wegen der Verkabelung etc.).

In der S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen" aus 2009 wird zudem die Durchführung einer Videometrie empfohlen, um eventuell vorliegende Parasomnien und die diagnostische Abgrenzung zu einigen Epilepsieformen zu ermöglichen.

4.3. Leistungsdiagnostik für Tagesschläfrigkeit

Gängige Verfahren der Leistungsdiagnostik sind:
- MWT (Mehrfach Wachhalte-Test) und
- MSLT (Multipler Schlaf-Latenz-Test)

Diese Testverfahren werden bevorzugt zur Diagnose der Narkolepsie sowie zur Objektivierung von Hypersomnie eingesetzt. Auch der OSLER-Test, eine verhaltensorientierte apparative Version des MWT, ist leicht anwendbar und aussagekräftig. In der sozialmedizinisch-gutachterlichen Beurteilung des Vorliegens einer Insomnie werden zur Leistungsmessung auch Simulationsverfahren über einen Fahrsimulator (CARSIM) oder – alternativ – eine einfachere Version mit einem Spurenverfolgstest (Steer-Clear) herangezogen. Diese Verfahren ermöglichen es, praxisnahe Alltags- und Berufssituationen im Labor nachzubilden und die Fehlerrate, Spurabweichung oder Steuerungsfehler in Gefahrensituationen als Maß der eingeschränkten Leistungsfähigkeit assoziiert mit Tagesschläfrigkeit zu bewerten.

Bei der Polysomnographie werden in der Regel zwischen 16 und 32 Kanäle aufgezeichnet, die die folgenden Biosignale messen: Hirnstromaktivität mittels EEG, Augenbewegungen mittels EOG, Muskeltonus am Kinn mittels Oberflächen-EMG, Beinbewegungen mittels Oberflächen-EMG und Video (je nach Fragestellung kann die Liste von EEG- oder EMG-Kanälen nach obenhin unbegrenzt erweitert werden). Kardiorespiratorische Signale beinhalten zumindest EKG, Luftfluss an der Nase mittel Termistor, Widerstand am Naseneingang, thorakale und abdominale Atembewegungen und Sauerstoffsättigungen, häufig zusätzlich transkutane PCO_2-Sättigung.

Mittels dieser Messungen ist es möglich, im Verlauf einer Nacht zu bestimmen, wie viel Zeit ein Patienten in welchem Schlafstadium verbracht hat, ob die Anteile der einzelnen Schlafstadien altersentsprechend sind, ebenso ob die Latenzen zu den einzelnen Schlafstadien der Norm entsprechen. Auch lässt sich beurteilen, ob der Schlaf durch eine bis dahin unerkannte Atmungsstörung (z.B. Schlafapnoesyndrom) oder durch abnorme Bewegungen (z.B. periodische Beinbewegungen) gestört ist. Die Polysomnographie ist ein sehr aufwendiges Verfahren, da das Anbringen der Sensoren viel Zeit erfordert, wenn man Messungen von guter Qualität machen möchte, der Patient über die gesamte Nacht überwacht sein sollte, um am nächsten Morgen eine auswertbare Messung zu haben, und die Auswertung trotz mancher unterstützender Computerprogramme nach wie vor als Goldstandard händisch geschieht, in 30 Sekundenepochen.

5. Insomnien als Symptom bei psychiatrischen Erkrankungen

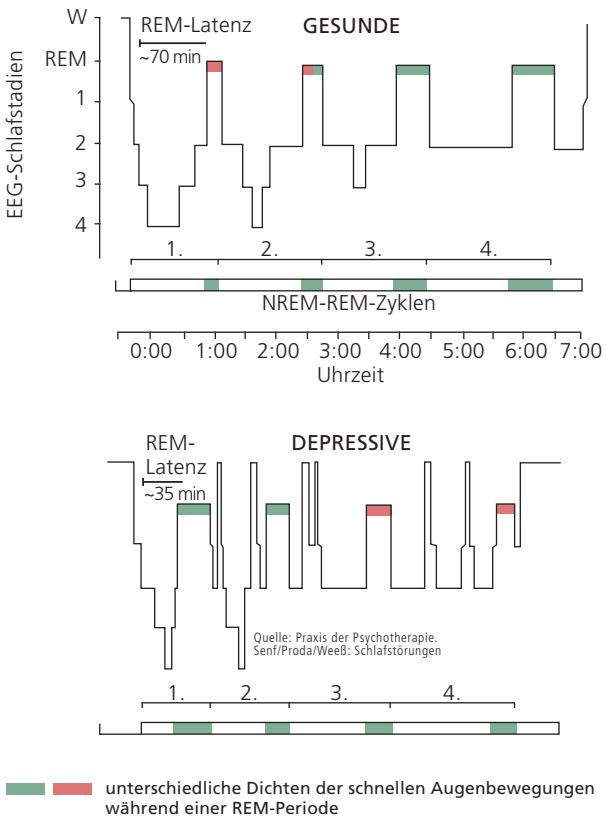
Insomnien sind ein häufiges Symptom verschiedener psychiatrischer Erkrankungen. Insomnien können als eigene Erkrankung (z.B. primäre Insomnie), als komorbide Erkrankung (z.B. nicht organische Insomnie bei Depression), aber auch als eines vieler Symptome verschiedener psychiatrischer Erkrankungen auftreten.

Abbildung 4 zeigt das Schlafprofil eines depressiven Patienten und eines gesunden Menschen, Abbildung 1 auf Seite 3 verdeutlicht die Schlafarchitektur in Abhängigkeit vom Lebensalter, das bei der Diagnostik zu berücksichtigen ist.

So kann bei etwa 31 Prozent der Patienten, die eine Schlafambulanz wegen einer Insomnie aufsuchen, diese auf affektive Störungen (meist Depression) zurückgeführt werden. Liegt eine affektive Störung vor, kann es, im Rahmen dieser Erkrankung, zu
- intermittierenden Wachphasen,
- Morgentief und
- Hypersomnie (Tagesmüdigkeit) bei saisonaler Depression

kommen. Bei Verdacht auf eine psychiatrische Grunderkrankung als Auslöser für die Insomnie hat sich die Polysomnographie als sinnvolles, möglicherweise ergänzendes diagnostisches Instrument erwiesen, wobei in Zukunft der mobilen Polysomnographie wahrscheinlich eine bedeutsame Rolle zukommen wird.

Abbildung 4
Schlafprofil: Depression versus Kontrollen



Die Befunde der Polysomnographie bei **depressiven Patienten** zeigen eine:
- verlängerte Einschlaflatenz
- reduzierte Schlafkontinuität
- reduzierte Tiefschlafphasen
- verkürzte erste REM-Latenz sowie erhöhtes Auftreten von REM-Stadien im ersten Drittel der Nacht
- erhöhte REM-Dichte

Patienten mit Insomnien setzen **Alkohol** häufig als „Schlafmittel" ein. Der Alkohol ist aber ein schlechtes Schlafmittel und vor allem bei chronischem Konsum schlafstörend (Durch- und Ausschlafstörungen) und depressionsfördernd. Liegt eine Alkoholkrankheit bzw. ein chronischer Alkoholmissbrauch vor, so zeigt sich folgendes Schlafstörungsmuster: In der ersten Nachthälfte verkürzt sich die Einschlaflatenz, der Tiefschlafanteil ist erhöht, und die REM-Schlafphasen sind reduziert. In der zweiten Nachthälfte zeigen sich ein verringerter Tiefschlaf und ein erhöhter Wachanteil. Zudem ist Tagesmüdigkeit zu beobachten. Es kommt zu einer durchgehenden Schlaffragmentierung und einer Tiefschlafverringerung.

Auch nach länger andauernder Alkoholabstinenz kann es zu Insomnien kommen. Beobachtet werden etwa eine lang andauernde Insomnie und eine reduzierte Schlafqualität. Zudem tritt eine lang anhaltende Tiefschlafreduktion bei gleichzeitiger Vermehrung flachen Schlafes ebenso auf wie Alpträume.

Bei Vorliegen einer **schizophrenen Psychose** treten sowohl Ein- als auch Durchschlafstörungen auf. Es kommt zu polyphasischen Schlafmustern, der Schlaf-Wach-Rhythmus kann sich umkehren. Die Patienten schlafen vermehrt am Tag. Auch hier empfiehlt sich eine Abklärung mithilfe der Polysomnographie, bei der es zu nachfolgenden Befunden kommen kann:
- Schlaffragmentierung
- reduzierte Schlafeffizienz
- reduzierte Tiefschlaf
- verkürzte REM-Latenz
- erhöhte REM-Dichte

Leidet der Patient unter einer **Panikstörung**, zeigt sich dies häufig durch eine verlängerte Einschlaflatenz sowie Panikattacken aus dem Schlaf heraus (bevorzugt aus Tiefschlaf, der auch vermehrt sein kann). Bei **generalisierter Angststörung** kann es ebenfalls zu einer verlängerten Einschlaflatenz kommen. Zusätzlich wird häufiges Erwachen beobachtet. Bei Vorliegen einer **posttraumatischen Belastungsstörung (PTSD)** verlängert sich die Einschlaflatenz, es kommt zu längeren intermittierenden Wachphasen, die REM-Latenz kann sich verkürzen oder verlängern, und es kann zu Alpträumen kommen.

Tabelle 5 zeigt eine Übersicht über psychiatrische Erkrankungen, in deren Folge Schlafstörungen auftreten können, und ihre Diagnostik.

6. Schlafbezogene Atmungsstörungen

Im Vordergrund der schlafassoziierten Atemstörungen steht die obstruktive Schlafapnoe (OSA). Bei dieser Erkrankung kommt es durch teilweisen Verschluss (Hypopnoen) oder kompletten Verschluss (Apnoen) der oberen Atemwege zu rezidivierenden Sauer-

Tabelle 5
Schlafstörungen bei psychischen Erkrankungen

Psychiatrische Erkrankung	Charakteristika der Schlafstörung	Polygrafische Schlafbefunde
Depression	Einschlafstörung/frühes Erwachen	Verlängerte Einschlaflatenz, reduzierte Schlafkontinuität, Reduktion des Tiefschlafs, erhöhte REM-Dichte, verkürzte erste REM-Latenz, verlängerte erste REM-Phase
Alkoholmissbrauch und Alkoholabhängigkeit	Nach akutem Alkoholgenuss: Verringerter Tiefschlaf, erhöhter Wachanteil mit erhöhter Tagesschläfrigkeit	REM-Schlafreduktion, durchgehende Schlaffragmentierung, Tiefschlafreduktion
	Bei chronischem Alkoholabusus: Durchgehende Schlaffragmentierung, Tiefschlafverringerung	
	Bei Abstinenz nach längerem Trinken: Ausgeprägte lang andauernde Insomnie, Vermehrung flachen Schlafes, Alpträume	
Missbrauch und Abhängigkeit bei anderen psychotropen Substanzen	Bei Gewöhnung Insomnie	Verkürzung der Einschlaflatenz, Zunahme von Tiefschlaf
Demenzen	Einschlafstörungen, erhöhte Zahl nächtlicher Wachphasen, frühmorgendliches Erwachen, nächtliche Verhaltensauffälligkeiten, Tagesmüdigkeit	Schlaffragmentierung, reduzierte Schlafeffizienz, reduzierter Tiefschlaf, reduzierter REM-Schlaf
Schizophrene Psychosen	Ein- und Durchschlafstörungen, Schlaf-Wach-Umkehr, Tagesmüdigkeit	Schlaffragmentierung, reduzierte Schlafeffizienz, reduzierter Tiefschlaf, verkürzte REM-Latenz
Panikstörung	Durchschlafstörung, Panikattacken im Schlaf	Verringerte Schlafeffizienz, verlängerte Einschlaflatenz
Generalisierte Angsterkrankung (GAD)	Durchschlafstörung	Verlängerte Einschlaflatenz, verminderte Schlafeffizienz und reduzierte Gesamtschlafzeit
Posttraumatische Belastungsstörung (PTSD)	Durchschlafstörung	Verkürzte REM-Latenz, vermehrer REM-Schlaf, Alpträume

Quelle: nach: Wiegand MH, Saletu-Zyhlarz G 1997, Benca RM 2011

stoffentsättigungen und Störungen der Schlafarchitektur, die oft, aber nicht regelmäßig, mit starker Tagesmüdigkeit, Symptomen des Schlafentzuges oder auch nur nicht erholsamem Schlaf einhergehen. Der Schweregrad wird vorwiegend durch die Anzahl der Apnoen und Hypopnoen pro Stunde Schlaf (AHI) angegeben. Neben den erwähnten Insomnien ist diese Erkrankung ab einem gewissen Schweregrad immer einer Therapie zuzuführen, da eine Vielzahl anderer Erkrankungen, vorwiegend kardiovaskulärer Natur, durch die OSA ausgelöst oder verstärkt werden können.

Bei der zentralen Schlafapnoe (CSA) handelt es sich generell um eine Fehlsteuerung der Atmung, die auch häufig bei Patienten mit Herzinsuffizienz gesehen wird, wo atembedingte Instabilitäten des Säure-Basen-Haushaltes bzw. Schwellenwertveränderungen der Atemantwort die Ursache sind. Als Sonderform kann hier auch das periodische Atmen oder die Cheyne-Stoke'sche Atmung gesehen werden.

Durch Überwiegen der vagalen Aktivitäten in der Nacht kommt es aber auch zu einer langsamen Zunahme der Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen (Asthma bronchiale, COPD) bei Fragestellungen an das Schlaflabor. Hier handelt es sich aber insgesamt nur um einen prozentuell geringen Anteil, da die Diagnose und das Ausmaß des Krankheitsbildes auch tagsüber mit diversen Messmethoden erfasst werden kann. Hier interessiert uns vorwiegend der Schweregrad von Hypoxämie und Hyperkapnie, welcher in den einzelnen Schlafstadien unterschiedlich sein kann, aber zusätzliche Informationen z.B. für den Bedarf einer Sauerstoffsubstitution liefern kann.

Hinsichtlich der Schlafapnoe muss festgehalten werden, dass dieser Formenkreis eigentlich nur einer schlafbezogenen Diagnostik zugeführt werden kann, da diese Patienten durch diverse Kompensationsmechanismen tagsüber unauffällig erscheinen.

6.1. Obstruktive Schlafapnoe (OSA)

Das wohl häufigste Symptom, das auf diese Erkrankung hinweist, ist das intermittierende Schnarchen. Während beim primären (habituellen) Schnarchen die nächtliche Atmung weiterhin regelmäßige verläuft und es zu keinen signifikanten Schwankungen der Sauerstoffsättigung über vier Prozent vom Ausgangswert kommt, ist das obstruktive intermittierende Schnarchen von oft gewaltigen Entsättigungen (mitunter bis auf 50 Prozent!) begleitet. Definitionsgemäß spricht man von Apnoen bei einer Dauer länger als zehn Sekunden, auch hier können in seltenen Fällen Werte von 120 Sekunden und mehr erreicht werden. Der Häufigkeitsgipfel betrifft eher das männliche Geschlecht in der Altersklasse zwischen 35 und 60 Jahren, ab dem 70. Lebensjahr kommt es erfahrungsgemäß zu keiner weiteren altersbedingten Verschlechterung (Finn et al. 1998).

Häufig, aber nicht regelmäßig ist ein mitunter enormes Übergewicht an der Entstehung der OSA mitbeteiligt. Hier setzen dann auch grundsätzlich Korrekturmaßnahmen an. Zusätzlich kann man oft auch schon bei der „ambulanten Polygraphie" eine Lageabhängigkeit der Atemereignisse sehen, welche bei milderen Verlaufsformen auch ausschließlich mit effektivem Lagetraining (z.B. SomnoShirt®) behandelt werden kann. Bei entsprechenden anatomischen Veränderungen kann aber auch die Anwendung einer Bissschiene oder ein chirurgischer Eingriff mit dem Ziel der Erweiterung des Durchmessers der oberen Atemwege zum gewünschten Ziel führen. Die effektivste Behandlungsform, und somit immer noch State of the art, ist jedoch die nächtliche nicht invasive Maskenbeatmung (Montserrat et al. 2012) mit kontinuierlich applizierten Atemwegsdrücken (CPAP – contiuous positive airway pressure). Seit Einführung dieser Therapieform in den frühen 80er Jahren durch Guilleminault und Sullivan hat es eine ständige Weiterentwicklung der angebotenen Gerätschaft wie auch Masken gegeben, so dass heute eine maßgeschneiderte individuelle Therapie möglich ist. Grundsätzlich unterscheiden wir heute zum einfachen CPAP spezielle Beatmungsformen wie APAP, BiPAP oder die sehr aufwendige Servoventilation. Die Einstellung auf solche Geräte sowie die ersten Kontrollen haben jedenfalls ausschließlich im Schlaflabor mittels PSG zu erfolgen.

Oft kommt es aber bei der Anwendung von steigenden CPAP-Drücken zu einer Zunahme von zentralen Apnoen, was unter dem Begriff der „komplexen Schlafapnoe" heutzutage Eingang in die Literatur gefunden hat. Demgegenüber spricht man bei Patienten, die generell schwer einzustellen sind, von einer „komplizierten Schlafapnoe". Erst beim Zusammentreffen von obstruktiver Schlafapnoe mit den bereits o.g. Insomnien und deren Folgen spricht man von einem obstruktiven Schlafapnoesyndrom (OSAS).

Die Behandlunspflicht der OSA ergibt sich nicht nur aufgrund der Hypoxämie und der Insomnien, sondern beruht auch auf den in vielen Studien mittlerweile nachgewiesenen negativen Auswirkungen auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Atherogenese, Herzinfarkt, Schlaganfall, Herzrhytmusstörungen) (Shahar et al. 2001; David et al. 2012), Stoffwechselstörungen (Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen) und Beeinflussung der Entzündungsmediatoren (Vgontzas et al. 2000). Erst diese Erkrankungen haben zu einer nachweislich verkürzten Lebenserwartung bei unbehandelten Patienten mit therapiepflichtiger OSA geführt (He et al. 1998).

6.2. Die zentrale Schlafapnoe (CSA)

Zentrale Apnoen finden sich durchaus in instabilen Schlafperioden, nämlich bei Schlaf-Wach-Übergängen am Beginn und Ende der Nacht, sowie im REM-Schlaf. Sie weisen oft nur geringe Entsättigungen auf und sind oft Ausdruck von physiologischen Umstellungsvorgängen. Im pathologischen Bereich sind sie der Hinweis auf mitunter schwere Atemregulationsstörungen mit typischen Phasen der Hyperventilation, gefolgt von einem kompletten Sistieren des Atemimpulses. Oft, aber nicht ausschließlich sind dies Patienten mit eingeschränkter Pumpleistung des Herzens und damit verbundener eingeschränkter Lebenserwartung.

Im Regelfall steht hier die Therapie der zugrunde liegenden Herzerkrankung im Vordergrund. Da jedoch die Beatmungstherapie auch zu einer Verbesserung der Herzinsuffizienz und damit der Prognose führen kann, ist hier die Servoventilation zu einem essenziellen Bestandteil der Therapie geworden (Töpfer et al. 2008). Diese Geräte arbeiten auf der Basis einer BiPAP-Therapie mit zusätzlichen automatischen adaptiven Druckanpassungsalgorithmen. Die Einstellung auf solche Geräte sollte einem damit speziell vertrauten Team überlassen werden.

Weiters finden sich zentrale Apnoen auch bei zahlreichen zerebralen Ereignissen wie Schlaganfall oder Schädel-Hirn-Trauma, wobei es sich hier oft auch nur um eine Durchgangssymptomatik handeln kann.

7. Medikamentöse Therapie bei Insomnien

Vor Einleitung einer medikamentösen Therapie bei Vorliegen einer Schlafstörung sollte die Diagnostik abgeschlossen sein. Vor dem Einsatz eines schlaffördernden Medikaments sollten alternative Me-

thoden versucht werden. Arzneimittel sollen nur nach gezielter Indikation verordnet werden. Die exakte Vorgehensweise ist wie folgt:
1. Vertrauensverhältnis Arzt/Patient
2. Abschluss der Diagnostik
3. Ausschluss von Risikopatienten
4. Gesamtbehandlungskonzept
5. Versuch alternativer Verfahren
6. gezielte Indikation
7. Medikamentenplan

Wie bereits oben angeführt führen (chronische) Insomnien zu einer deutlichen Verschlechterung der Lebensqualität der Betroffenen. Eine medikamentöse Behandlung kann zu einer akuten Entlastung des Patienten führen. Sie unterstützt die kausale Therapie und kann den Circulus vitiosus bei chronischer Insomnie durchbrechen. Generell ist bei Insomnien einem multimodalen Behandlungskonzept der Vorrang zu geben. Wenn eine Niedrigdosistherapie anschlägt, lautet die Empfehlung, diese bei chronischer Insomnie weiterzuführen.

Für die medikamentöse Langzeitbehandlung der Insomnie gelten folgende Voraussetzungen:
1. chronische Insomnie über die Dauer von mehreren Monaten
2. Ausschluss kausal behandelbarer Insomnie
3. erfolglose alternative Behandlungsversuche
4. gravierende Beeinträchtigung der Tagesbefindlichkeit
5. hoher Leidensdruck beim Patienten
6. erheblich gestörtes Schlafprofil
7. keine Toleranzentwicklung in der Vorgeschichte
8. keine Dosissteigerung in der Anamnese
9. wiederholtes Auftreten von Insomnien nach Absetzversuchen bei schon über einen längeren Zeitraum behandelten Patienten

Barbiturate und bromhaltige Substanzen sind als Schlafmittel als obsolet zu betrachten, ebenso Thalidomid. Auch Chloralhydrat wird nur noch selten in Nischenindikationen eingesetzt. Obwohl niederpotente typische Neuroleptika bei Praktikern nach wie vor als Schlafmittel eingesetzt werden, gibt es keine gute Evidenz für deren Wirksamkeit, und aufgrund des Nebenwirkungsprofils sollten niederpotente Neuroleptika außer in besonderen Situationen keinen Platz finden. Das häufig verwendete Prothipendyl weist auch eine sehr hohe Toxizität in Überdosierung auf.

Neuroleptika können auch zu einer möglichen Verschlechterung eines unterlagerten Restless Legs Syndrome führen und damit in einem Circulus vitiosus die Schlafstörung verschlechtern. Atypische Antipsychotika (z.B. Quetiapin bzw. Olanzapin) werden zunehmend eingesetzt, sie sind aber auch bei multimorbiden Patienten wegen des Nebenwirkungsprofils ebenso bzgl. Nutzen und Nebenwirkung abzuwägen.

Wenig Evidenz besteht für Antihistaminika, für nicht retardiertes Melatonin (außer Jet-Lag, Schichtarbeiter-Syndrom und primäre Insomnie >55. Lebensjahr) und „Hausmittel" gegen Insomnien wie etwa Johanniskrauttee, Baldrian und Hefe.

Zur medikamentösen Behandlung von Insomnien kommen – in dieser Reihenfolge – folgende Medikamente infrage:
1. Schlafanstoßende Antidepressiva
2. Z-Substanzen wie etwa Zolpidem
3. Antipsychotika
4. Antihistaminika
5. Melatoninrezeptoragonist wie z.B. Circadin
6. Benzodiazepine

7.1. Benzodiazepine

Benzodiazepine gehören nach wie vor zu den am häufigsten verordneten Medikamenten zur Behandlung von Insomnien. Diese bizyklischen organischen Verbindungen greifen an der α-Untereinheit des GABAA-Chlorid-Ionenkanals an und bewirken dort als Agonisten eine Änderung der Konformation des Rezeptors. Sie erhöhen dadurch die Affinität von GABA an der Bindungsstelle auf der β-Untereinheit. Es kommt zu einem vermehrten Chlorionen-Einstrom in die Zelle, was eine verminderte Erregbarkeit zur Folge hat. Die Wirkung der Benzodiazepine ist damit an die Anwesenheit von GABA gekoppelt und deshalb im Ausmaß begrenzt.

Benzodiazepine und Z-Substanzen sind schlaffördernd, aber nicht schlaferzwingend. Sie steigern den Non-REM-Schlaf und reduzieren dosisabhängig den REM-Schlaf. Bei einer Einnahmedauer von mehr als zwei Wochen kann es allerdings zur Toleranzentwicklung und negativen Auswirkungen auf das Schlafmuster kommen. Benzodiazepine werden nach ihrer Halbwertszeit (HWZ) eingeteilt. Bei Insomnien gilt: Je kürzer die HWZ, desto wirksamer. Die Einteilung der Benzodiazepine kann nach ihrer HWZ erfolgen:
1. Kurze Wirkdauer (3 bis 5 Stunden): Triazolam
2. Mittlere Wirkdauer (6 bis 24 Stunden): Alprazolam (nur für Angst- und Spannungszustände zugelassen), Lorazepam, Oxazepam, Temazepam
3. Lange Wirkdauer (24 bis 72 Stunden): Clonazepam, Chlorazepat, Chlordiazepoxid, Diazepam, Flunitrazepam

Die wichtigsten Nebenwirkungen von Benzodiazepinen sind:
1. Tagesüberhang (Schläfrigkeit, psychomotorische Verlangsamung, Konzentrations- und Leistungseinbußen)
2. Reboundphänomene (Insomnie, Angst)
3. Muskelrelaxation (nächtliche Stürze)
4. Atemsuppression (Cave bei Schlafapnoe, Asthma bronchiale, gleichzeitiger Einnahme von Opioiden)
5. Wirkungsverstärkung durch Alkohol
6. paradoxe Reaktionen (vor allem bei Älteren und Kindern)
7. Medikamentenwechselwirkungen
8. Toleranz, Abhängigkeit und Suchtentwicklung

Davon abzugrenzen sind die sogenannten **„Z-Substanzen"** Zolpidem (in Österreich verfügbar), Zaleplon und Zopiclon (in Deutschland und den USA erhältlich). Diese zählen zu den sogenannten Non-Benzodiazepinen (= Benzodiazepinrezeptoragonisten), deren Wirkmechanismus mit dem der Benzodiazepine vergleichbar ist.

7.2. Antidepressiva

Mit Ausnahme von Trazodon, das bei anhaltenenden Schlafstörungen im Rahmen einer Depression zugelassen ist, sind schlafanstoßende Antidepressiva nicht zur Behandlung von Insomnien zugelassen. Sie werden allerdings in der Praxis nicht selten dafür eingesetzt. Zu den am häufigsten verordneten Antidepressiva in der Therapie von Insomnien gehören:
- Trazodon
- Mirtazapin
- Amitryptilin

Trazodon wird in der Therapie von Insomnien sehr häufig eingesetzt, und zwar in einer deutlich niedrigeren Dosierung (25mg retard aufwärts) als in der Depressionsbehandlung (≥150mg). Es existieren 20 Studien und zwei Übersichtsarbeiten, in denen die Wirkung von Trazodon bei Insomnien (mit und ohne Komorbiditäten) untersucht wurde und die Gabe von Trazodon eine Normalisierung

der Schlafstruktur zeigte (Saletu-Zyhlarz et al. 2001, 2002; Mendelson 2005; Galecki et al. 2010). Mirtazapin und Amitryptilin finden ebenfalls Anwendung in der Behandlung von Insomnien. Allerdings ist bei Verordnung auch einer niedrigen Dosierung des Trizyklikums Amitryptilin besonders auf das Auftreten von Nebenwirkungen, wie etwa Mundtrockenheit, Schwindel, Übelkeit und Kopfschmerzen sowie kardiovaskuläre Nebenwirkungen, zu achten. Mirtazapin weist eine sedierende Wirkung auf. Diese verstärkt sich bei niedriger Dosierung. Zu beachten ist allerdings, dass dieses Medikament Alpträume verursachen und zu einer Gewichtszunahme und RLS führen kann. Tabelle 6 bringt einen Überblick bezüglich der Wirkung von Antidepressiva auf den Schlaf.

7.3. Langzeitbehandlung von Insomnien

Neben den erwähnten Z-Substanzen werden in der Langzeitbehandlung von Insomnien sedierende Antidepressiva, Antipsychotika der zweiten Generation, wie z.B. Quetiapin und Olanzapin, niedrigpotente Neuroleptika, Antihistaminika, phytotherapeutische Produkte wie Baldrian etc. verwendet.

7.3.1. Benzodiazepine und Z-Substanzen. Die S3-Leitlinie aus Deutschland empfiehlt in manchen Fällen chronischer Insomnien eine Intervallbehandlung mit Benzodiazepinen oder mit Z-Substanzen. Eine solche Behandlung wird allerdings von anderen Autoren nicht empfohlen, da intermittierende Absetzeffekte häufig zu beobachten sind.

Die Clinical Guidelines for the Evaluation and Management of chronic insomnia in Adults empfehlen folgendes Vorgehen: Die Langzeitverordnung (von Benzodiazepinen/Z-Substanzen, Anm.) soll kontinuierlich begleitet und die Wirksamkeit regelmäßig überprüft werden. Nebenwirkungen müssen abgeklärt und neu auftretende bzw. exazerbierende Komorbiditäten bewertet und behandelt werden. Die Langzeitbehandlung mit Benzodiazepinen oder anderen sedierenden Medikamenten kann sowohl täglich (nächtlich) als auch intermittierend oder nach Bedarf erfolgen (Shuttle et al. 2008).

Die Beendigung einer Langzeitbehandlung mit Hypnotika erfolgt mittels ausschleichender schrittweiser Dosisreduktion über einen langen Zeitraum. Ein abruptes Absetzen wird nicht empfohlen. Im Konsensus-Statement der British Association for Psychopharmacology wird Folgendes zur Langzeitbehandlung von Insomnien empfohlen: In mehreren Studien konnte nachgewiesen werden, dass eine Abhängigkeit unter bestimmten Umständen vermieden werden kann. Dies gilt vor allem bei Verwendung nachfolgender Substanzen: Zolpidem, Eszopiclon und Ramelteon (die letzten beiden sind derzeit nur in den USA zugelassen) und einer Zeitdauer der Behandlung von maximal einem Jahr. Eine intermittierende Dosierung könnte das Abhängigkeitsrisiko weiter reduzieren (Wilson et al. 2010).

Zu Langzeiteffekten und Sicherheit bei Benzodiazepinrezeptor-Agonisten ist derzeit nur wenig bekannt. Die Substanzen sind lediglich für die Kurzzeitbehandlung von Insomnien zugelassen. Bei Suchterkrankungen sind auch Z-Substanzen, wie Benzodiazepine, kontraindiziert.

7.3.2. Sedierende Antidepressiva. Am häufigsten werden in Europa und den USA sedierende Antidepressiva zur Langzeitbehandlung von Insomnien eingesetzt. Es finden sich aber nur wenige Studien und nur eine Metaanalyse zu dieser Indikation. Allerdings lassen sich aus den Zulassungsstudien von Antidepressiva auch positive Daten zur Verbesserung der Schlafqualität ableiten. Auch zur Sicherheit und zu den auftretenden Nebenwirkungen ist hohe Evidenz für sedierende Antidepressiva gegeben. Positive Daten in der Indikation Insomnie liegen vor allem für Trazodon und Trimipramin vor, jüngst auch für Agomelatin.

Wenn Patienten bereits jahrelang mit einer Z-Substanz zur Therapie einer chronischen Schlafstörung behandelt werden, so ist eine Umstellung der Behandlung oder ein Absetzen der Substanz nicht zu empfehlen. CAVE: Liegt eine Suchtanamnese vor und/oder benötigt der Patient Dosissteigerungen, dann ist eine Umstellung auf sedierende Antidepressiva anzuraten.

Tabelle 6
Wirkungen von Antidepressiva auf den Schlaf

Substanzgruppe	Wirkstoff	Schlafkontinuität	REM[1]-Latenz	REM[1] %	S3/S4[2]
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmeinhibitoren (SSRI)	Verschiedene	-	+	-	-
Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmeinhibitor (SNRI)	Duloxetin	-	+	-	-
	Milnacipran	-	+	-	-
	Venlafaxin	-	+	-	-
Serotonin-Antagonist und Wiederaufnahmeinhibitor (SARI)	Trazodon	+	+	-	+
Andere	Agomelatin	+			+
	Mirtazapin	+	(+)		+
Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmeinhibitor (NDRI)	Bupropion	-	(-)	+	
Trizyklische Antidepressiva (TZA)	Amitriptylin	+	+	-	+
	Desipramin	-	+	-	
	Imipramin	(+)	+	-	(+)
Monoaminooxidase-Hemmer (MAO)		-	+	-	

[1] REM=Rapid Eye Movement, [2] S=Schlafstadium 3 und 4
Legende: + positive Wirkung, (+) eingeschränkt positive Wirkung, - negative Wirkung

7.3.3. Phytotherapeutika. Baldrian und Hopfen zählen zu den am häufigsten verwendeten Phytotherapeutika bei Insomnien. Allerdings ist die Datenlage für beide Substanzen sehr gering. Es liegen zwei Metaanalysen vor. Die Autoren beklagen allerdings durchwegs die niedrige Qualität der Originalarbeiten. Eine Empfehlung für diese Phytotherapeutika kann daher nicht abgegeben werden.

7.3.4. Langzeitbehandlung – Zusammenfassung. Insgesamt kann gesagt werden, dass derzeit nur wenige Daten zur pharmakologischen Langzeitbehandlung von Insomnien verfügbar sind. Die Z-Substanzen stellen – zumindest mittelfristig – eine Option dar. Eine engmaschige Überwachung des Patienten ist erforderlich. Sedierende Antidepressiva werden sehr häufig zur Langzeitbehandlung chronischer Insomnien eingesetzt, es liegen allerdings nur wenige Daten zu dieser Indikation vor. Wichtig ist der Blick auf die Nebenwirkungen. Antipsychotika werden bei primärer Insomnie nicht empfohlen. Eine Ausnahme stellt die Insomnie bei psychiatrischer Komorbidität mit Indikation für Antipsychotika dar. Bei allen chronischen Insomnien wird eine Kombination der medikamentösen Behandlung mit nicht medikamentösen Behandlungsstrategien empfohlen.

8. Nicht medikamentöse Maßnahmen und Therapien der Insomnien

8.1. Psychoedukation

Am Anfang jeder Therapie von Insomnien sollten psychoedukative Maßnahmen stehen. Dazu gehören ausführliche Informationen über die Natur des Schlafes, die Aufklärung von „Mythen" rund um Schlaf und Schlafqualität („der Schlaf vor Mitternacht ist der Beste", „nicht schlafen können ist lebensgefährlich" etc.) sowie Informationen über Regeln der Schlafhygiene, wie nachfolgend aufgeführt:

Nachfolgend die wichtigsten Regeln für eine gute Schlafhygiene:

1. Regelmäßige Zeiten für Aufstehen und Schlafengehen an sieben Tagen in der Woche.
2. Kein Tagschlaf
3. Mäßige Schlafrestriktion: nur so lange im Bett liegen, wie auch tatsächlich geschlafen wird
4. kein Alkohol drei Stunden vor dem Zubettgehen (Cave: Abbau 0,1 Promille pro Stunde)
5. kein Nikotin drei Stunden vor dem Zubettgehen
6. kein Kaffee, Schwarz-, Grüntee oder Cola nach 14 Uhr
7. kein schweres Essen drei Stunden vor dem Zubettgehen
8. keine starke körperliche Anstrengung nach 18 Uhr (regelmäßige sportliche Betätigung vor 18 Uhr kann den Schlaf verbessern)
9. Das Schlafzimmer dient zum Schlafen (nicht zum Fernsehen oder essen). Die Temperatur sollte um 18 Grad Celsius liegen, Dunkelheit gewährleistet sein.
10. Wecker wegdrehen oder ganz aus dem Schlafzimmer entfernen, um ständiges „auf die Uhr sehen" zu vermeiden
11. Paradoxe Intervention: Wenn sich der Schlaf nicht einstellen will, aufstehen, etwas lesen, nicht im Bett bleiben
12. Keine elektronischen Geräte im Schlafzimmer

8.2. Einschlafrituale

Neben der Schlafhygiene haben sich folgende Strategien zur nicht medikamentösen Behandlung von Insomnien bewährt:

- einfache Atemübungen
- progressive Muskelentspannung
- autogenes Training

Wichtig ist die Erarbeitung der richtigen Strategie gemeinsam mit dem Patienten, um seine Autonomie zu wahren.

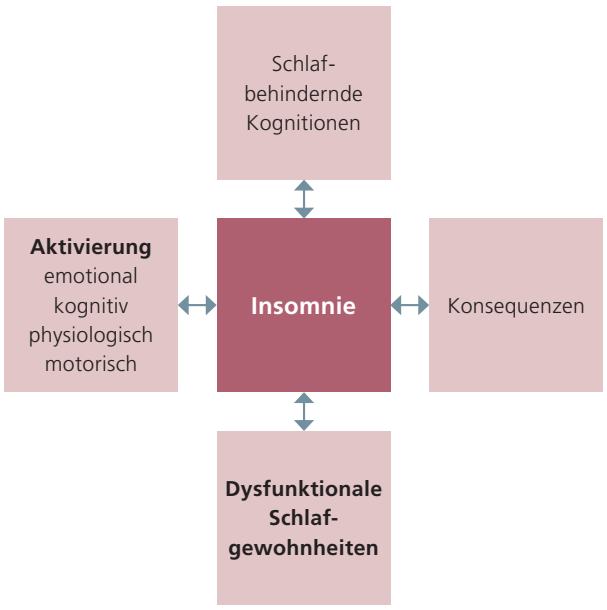
Abbildung 5 zeigt, wie der Circulus vitiosus der Insomnie durchbrochen werden kann. Damit wird das Anspannungsniveau beim Patienten gesenkt, das sich auf kognitiver, emotionaler und vegetativer Ebene ausdrückt. Wichtig ist es, die vermehrte Introspektion beim Patienten zu fördern und damit eine Änderung der Einstellung und des Verhaltens zu erreichen. Der autonome neue Zugang stärkt das Bewusstsein, Insomnien nicht hilflos ausgeliefert zu sein, sondern der Insomnie aktiv entgegentreten zu können.

8.3. Psychotherapeutische und verhaltenstherapeutische Ansätze

Diese gelten in den meisten Fällen von Insomnien als kausale Therapie. Ziel dabei ist es, auf kognitiver, emotionaler und vegetativer Ebene eine Entspanntheit herbeizuführen, die Schlaf zulässt.

In der kognitiven Verhaltenstherapie (KVT) und in der tiefenpsychologischen Transaktionsanalyse (TA) kommen folgende Methoden zum Einsatz: Kognitive Auflösung dysfunktionaler Gedanken, die in Verbindung mit Schlaf auftreten, und Ersatz durch funktionale Gedankenansätze (siehe Tabelle 7).

Abbildung 5
Circulus vitiosus der Insomnie nach Morin 1993



Quelle: Praxis der Psychotherapie. Senf/Proda/Weeß: Schlafstörungen

Tabelle 7
Kognitive Auflösung von dysfunktionalen Gedanken bei Vorliegen einer Schlafstörung

dysfunktional	funktional
Man muss acht Stunden schlafen	Mein Körper weiß, wie viel Schlaf er braucht
Was soll ich noch tun, dass ich schlafen kann	Ändere aktiv meine Schlafgewohnheiten
Fürchte mich vor der Nacht, werde wieder nicht schlafen können	Entspanne mich ohne Schlafdruck
Werde die Arbeit morgen nicht schaffen	Bin leistungsfähig auch durch andere Faktoren als Schlaf
Habe Angst, grüble, bin negativ eingestellt	Denke an schöne Erlebnisse, Bilder

Zur Verbesserung der Schlafqualität sollen belastende Gedanken an negative Tagesinhalte bzw. an Lebenssituationen, die negative Emotionen hervorrufen, „vor der Schlafzimmertür" zurückgelassen werden. Diese sollen im Schlafraum durch konstruktive, schöne Visualisierung und Traumreisen ersetzt werden. Das Ziel dieser Maßnahmen ist es, Probleme außerhalb des Schlafzimmers zu lösen und den Schlafraum störungsfrei zu gestalten. Dies bedarf einer aktiven Auseinandersetzung mit gewohnten, behindernden Verhaltensmustern und Denkweisen und somit einer Umstellung und Neuorientierung. Bei Patienten, die zu überlangen Bettzeiten und zum Grübeln neigen, kann die Schlafrestriktionstherapie eine hilfreiche Option darstellen. Ziel dabei ist es, über einige Tage hinweg ein leichtes Schlafdefizit aufzubauen. Dies fördert sowohl Schlafdruck als auch das nachfolgende Schlafvermögen. Sinnvoll könnte hier auch die Führung eines Schlaftagebuches über einen Zeitraum von zwei Wochen sein.

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass nicht medikamentöse Therapiemaßnahmen bei Insomnie, insbesondere kognitive Verhaltenstherapie (CBT) sowohl allein als auch in Kombination mit anderen schlafanstoßenden Substanzen auf lange Sicht der rein medikamentösen Therapie einer Schlafstörung überlegen sind. Es existieren sehr viele bewährte Programme und Kombinationen, die über eine Reihe von Sitzungen häufig in Form von Gruppentherapie, aber auch als Selbstlernprogramme angeboten werden. Meist handelt es sich um fünf bis acht Therapiesitzungen. Bausteine einer solchen CBT sind das Führen eines Schlaftagebuches, Interventionen wie paradoxe Intention, Schlafrestriktion (zu Erhöhung des Schlafdruckes), Stimulus-Kontroll-Maßnahmen (um die Assoziation Bett : Schlaf wieder herzustellen und die zuvor bestehende Assoziation Bett : qualvolle Schlaflosigkeit aufzulösen), Entspannungsmaßnahmen, Information über biologische Schlaffunktion (z.B. Bedeutung von Licht, Einfluss von Nahrungsmittel).

Bei regelmäßig wiederkehrenden Alpträumen wird eine psychotherapeutische Auseinandersetzung empfohlen. Posttraumatische Belastungsstörungen gehen sehr häufig mit Insomnien (insbesondere Ein- und Durchschlafstörungen, Alpträume mit regelmäßig wiederkehrenden Motiven) einher.

Wenn eine Schlafstörung die Hauptindikation für eine Psychotherapie ist, wird die kognitive Verhaltenstherapie als evidenzbasiertes Verfahren empfohlen. Wenn die Schlafstörung Teilsymptom einer anderen psychiatrischen Erkrankung ist, kommen auch andere, unter Umständen störungsspezifische psychotherapeutische Verfahren in Betracht (z.B. wäre bei einer PTSD eine Traumatherapie empfehlenswert und nicht nur eine auf den Schlaf konzentrierte Verhaltenstherapie). Allerdings liegen dazu bis dato keine evidenzbasierten Daten vor.

9. Besonderheiten bei älteren Menschen

Mehr als 40 Prozent der älteren Menschen klagen über Ein- und Durchschlafstörungen. Prädisponierende Faktoren für Insomnien sind:

- somatische und psychiatrische Co-Morbiditäten
- Gebrechlichkeit
- niedriger Bildungsgrad
- geringes Einkommen und
- Verlust des Lebenspartners

Insomnien bei Älteren werden zumeist ohne Ursachenabklärung und ohne psychoedukative Maßnahmen medikamentös behandelt. Oftmals sind organische Ursachen für Insomnien verantwortlich: Vor allem das Restless legs Syndrome (RLS) und das Schlaf-Apnoe-Syndrom (SAS) führen neben anderen internistischen Erkrankungen zu vermehrtem nächtlichem Aufwachen mit Schlafqualitätsminderung und konsekutiver Tagesmüdigkeit.

RLS zeigen eine Prävalenzrate von 25 Prozent bei älteren Menschen und können durch Gabe von nonergolinen Dopaminagonisten wie Ropinirol und Pramipexol gut behandelt werden. Davor sollte jedoch der Ferritinspiegel kontrolliert und bei einem Wert unter 50ng/ml substituiert werden, da ein niedriger Ferritinspiegel ein RLS-Syndrom aggravieren kann. Aber auch Antikonvulsiva (wie z.B. Gabapentin und Opioide) haben sich bewährt). Die Diagnose eines RLS beruht besonders in der Geriatrie auf der Beobachtung (motorische Unruhe, Reiben und Umfassen der Beine, Wippen mit umfassten Beinen, herumgehen) – siehe RLS-Kriterien (Hening et al. 2009).

Bei Demenzpatienten kommt es zu einer verstärkten Degeneration chronobiologischer Systeme. Bei REM-Schlafverhaltensstörungen, die vor allem Lewy-Body-als auch Parkinson-Demenzpatienten zeigen, kommt es nicht zur physiologischen Relaxation der Muskeln im REM-Schlaf. Alkohol und SSRI sowie SNRI und Selegilin können diese REM-Schlaf-Verhaltensstörungen verstärken. In der Therapie hat sich Clonazepam 0,5 bis 1mg, auch längerfristig verordnet, gut bewährt.

9.1. Therapie von Insomnien bei älteren Menschen

Vor der Verordnung von Hypnotika sollten bei allen Patienten psychoedukative Maßnahmen versucht werden. Bei einzelnen Patienten sind auch Verhaltenstherapie, Lichttherapie am Morgen, autogenes Training oder progressive Muskelrelaxation sinnvoll. Insgesamt sind jedoch nicht pharmakologische Verfahren und Schlafhygienemaßnahmen bei älteren Menschen wenig evaluiert, und die Evidenzlage ist gering (Ebben et al. 2009; Fetveit 2009).

In der medikamentösen Auswahl sollte immer auf Hangover-Effekte, Aktivitätsminderung und Sturzgefahr geachtet werden. Medikamente gegen Insomnien im Alter sind in ihrer Langzeitwirksamkeit nicht geprüft, und es liegen kaum doppelblinde und plazebokontrollierte Studien vor. Eine medikamentöse Therapie der Schlafstörung über einen Zeitraum von zehn Tagen bis maximal vier Wochen muss immer kritisch geprüft werden. Bei älteren Menschen gibt es für eine länger dauernde pharmakologische Therapie von primären Insomnien keine wissenschaftliche Evidenz. Die verabreichte „Off-Label-Medikation" sollte kein Abhängigkeitspotenzial aufweisen. Ausnahmen hiervon sind schwere psychiatrische Komorbiditäten, Low-Dose-Abhängigkeit und palliative Gesamtkonzepte.

9.1.1. Benzodiazepine und Nicht-Benzodiazepin-Hypnotika.

Diese Substanzen können über einen kurzen Zeitraum von maximal vier bis sechs Wochen eingesetzt werden, wenn das erhöhte Sturzrisiko, das Suchtpotenzial und eine mögliche Toleranzentwicklung beachtet werden. Benzodiazepine mit langer Halbwertszeit können nicht nur das Sturzrisiko erhöhen, sondern auch die Kognition massiv verschlechtern. Da Benzodiazepine wegen der zentral sedierenden und muskelrelaxierenden Wirkung nicht nur eine erhöhte Sturzgefahr aufweisen, sondern auch die kognitive Leistungsfähigkeit reduzieren, sollten diese bei Demenzpatienten nicht eingesetzt werden. Demenzpatienten zeigen auch vermehrt paradoxe Wirkungen und delirante Symptome. Nach Langzeitanwendung kommt es bei plötzlich stationär aufgenommenen Patienten regelmäßig zu teils lebensbedrohlichen Entzugserscheinungen mit vegetativen Störungen, Agitation, deliranter Unruhe und epileptischen Anfällen. Trotz dieses Gefahrenpotenzials werden Benzodiazepine

sehr häufig eingesetzt. So zeigte eine kanadische Studie mit über 2.000 Heimbewohnern, dass die Hälfte der Patienten Benzodiazepine erhielt (Voyer et al. 2006).

9.1.2. Omega-I-Benzodiazepinrezeptoragonisten (Z-Substanzen): Zolpidem ist ein Nicht-Benzodiazepin, seine Langzeitwirksamkeit bei Insomnien im höheren Lebensalter ist am besten belegt. Eine der Nebenwirkungen kann Benommenheit sein. Die Anzahl von Hüftfrakturen nach Sturz war in einer großen Fallkontrollstudie von Wang et al. 2001 bei älteren Patienten verdoppelt. Andere seltene Nebenwirkungen sind Halluzinationen, Wahnvorstellungen und Delirien. Auch Rebound-Insomnien kommen bei geringeren Absetzphänomenen vor.

9.1.3 Antipsychotika. Auch Antipsychotika wurden primär nicht zur Behandlung von Insomnien entwickelt. Niedrig potente Neuroleptika der älteren Generation zeigen stärker sedierende Eigenschaften und werden deshalb gerne verwendet. Bei dementen Patienten mit gleichzeitig bestehenden schweren Verhaltensstörungen zeigt Risperidon (0,5 bis 1,0mg) eine Stabilisierung des Schlaf-Wach-Rhythmus, ohne selbst sedierende Eigenschaften zu besitzen. Im Gegensatz zu Melperon zeigt Risperidon weniger häufig Schwindel, Gangunsicherheit und Tagessedierung. Das häufig verwendete Prothipendyl wirkt gut schlafinduzierend und zeigt kaum anticholinerge Nebenwirkungen, ist in Überdosierung jedoch sehr toxisch. Wegen ihrer antidopaminerger Eigenschaften sind Antipsychotika jedoch im Hinblick auf RLS mit Vorsicht einzusetzen, wegen 5-HT2-blockierender Eigenschaften auch im Hinblick auf schlafbezogene Atmungsstörungen.

9.1.4. Antihistaminika. Da Antihistaminika deutlich anticholinerge Nebenwirkungen haben und neben deliranten Zuständen auch zur Obstipation und Harnverhaltung beitragen können, sollten sie bei älteren Patienten nicht zum Einsatz kommen.

9.1.5. Melatonin und Melatoninrezeptoragonisten. Etwa 50 Prozent aller älteren Menschen mit Insomnien zeigen eine nächtliche reduzierte Melatoninsekretion. In Studien ist belegt, dass ausreichende Bewegung im Freien (vormittags und nachmittags je zwei Stunden) die Melatoninspiegel erhöhen. Agomelatin, ein melatonerges Antidepressivum, wäre für die Indikation Insomnie zwar günstig, wurde diesbezüglich jedoch noch zu wenig untersucht.

9.1.6. Pregabalin
Schlafstörungen sind eine häufige Komorbidität von Schmerzsyndromen und Angsterkrankungen. Klinische Studien konnten zeigen, dass der Kalziumkanalmodulator Pregabalin komorbide Schlafstörungen bei neuropathischen Schmerzzuständen und bei generalisierter Angststörung effektiv lindern kann. Beim Einsatz von Pregabalin sollte v.a. auf die Nierenfunktion des Patienten und eine etwaige ZNS-beeinflussende Komedikation (z.B. Lorazepam, Opioide) geachtet werden.

Tabelle 8 listet die häufigsten Medikamente zur Behandlung von Insomnien sowie ihre Dosierungen auf.

10. Besonderheiten bei Kindern und Jugendlichen

Im Einschulungsalter liegen laut der aktuellen Kölner Kinderschlafstudie am häufigsten Ein- und Durchschlafstörungen (18 Prozent) vor, gefolgt von Alpträumen (14 Prozent) und Schlafwandeln (drei Prozent) sowie Pavor nocturnus (Nachtschreck, vier Prozent). Bei fünf bis zehn Prozent handelt es sich um eine schwere Störung, die auch mit Verhaltensauffälligkeiten verbunden ist. Ein- und Durchschlafstörungen kommen deutlich häufiger vor, wenn man die Kinder befragt. Bei der Diagnostik kindlicher Schlafprobleme sollten

Tabelle 8
Die wichtigsten Medikamente zur Behandlung der Insomnie bei Älteren

Substanz	Handelsname	Stoffklasse	Dosierung bei Älteren	Kommentar zur Insomnie-Therapie im höheren Alter
Agomelatin	Valdoxan®	Melatoninagonist und Serotonin-rezeptorantagonist	25–50mg	Kein Wirknachweis, Transaminasenerhöhung, Schwindel
Diphenhyd-ramin	Calmaben®, Dibondrin® Noctor®	Antihistaminikum	50mg	Unbewiesene Wirkung, zahlreiche Risiken, keine Empfehlung
Melatonin	Circadin®	Melatonin	2–4mg	Gut verträglich, keine Toleranz- und Entzugssymptome, geringes Suchtpotenzial
Melperon	Buronil®	Neuroleptikum	25–50mg	Zahlreiche Risiken
Mirtazapin	Mirtabene®, Mirtel®, Remeron® SolTab	Antidepressivum NASSA	7,5–15mg	Orthostatische Störungen, metabolische Auswirkungen, Wirkung bei Patienten ohne Depression nicht belegt
Oxazepam	Adumbran®, Anxiolit®, Praxiten®	Benzodiazapin	10mg	Zahlreiche Risiken, hohes Abhängigkeitspotenzial, keine Empfehlung
Prothipendyl	Dominal® forte	Neuroleptikum	40–80mg	Orthostase, EPS, kein sicherer Wirknachweis
Trazodon	Trittico®	Antidepressivum SARI	25–75mg	Orthostatische Hypotonie, Sturzgefahr; Indikation für Schlafstörungen im Rahmen einer Depression
Triazolam	Halcion®	Benzodiazepin	0,25mg	Zahlreiche Risiken, hohes Abhängigkeitspotenzial, keine Empfehlung
Zopiclon	Somnal®	GABA-Rezeptoragonist	3,75–7,5mg	Zur kurzen Behandlung akuter Insomnie, Abhängigkeits-potenzial
Zolpidem	Ivadal®, Mondeal®, Zoldem®	Omega1-Benzodiazepin-rezeptoragonist	5–10mg	Zur kurzen Behandlung akuter Insomnie, Abhängigkeits-potenzial

Quelle: nach: Schwarz S 2010

deshalb auch die Kinder miteinbezogen werden. Mädchen und Buben sind in gleicher Weise betroffen, häufig ist das Auftreten in Kombination mit anderen Erkrankungen. Bruxismus ist ebenfalls eine häufige nächtliche Bewegungsstörung, die mit 14 bis 17 Prozent in der Kindheit die höchste Prävalenzrate zeigt und mit steigendem Lebensalter abnimmt. Der Zusammenhang von Schlafproblemen und psychischen Störungen ist für Angststörungen, Depressionen, posttraumatische Belastungsstörungen, Zwänge, dem hyperkinetischen Syndrom und Substanzabusus gut untersucht. In diesen Fällen steht in der Regel die Behandlung der Grunderkrankung im Vordergrund.

Insomnien bei Kindern führen zu hyperaktivem oder anderem auffälligem Verhalten. Tagesmüdigkeit bei Kindern und Jugendlichen kann ein erstes Symptom von Narkolepsie, Schlafapnoe oder verzögertem Schlafphasensyndrom sein. Störungen des Schlafs durch mangelnde Schlafhygiene ist die häufigste und am leichtesten zu behebende Störung. Gegen Bruxismus hat sich Clonazepam sehr bewährt (Saletu et al. 2005, Saletu et al. 2010).

10.1. Verzögertes Schlafphasensyndrom

Kinder mit verzögertem Schlafphasensyndrom klagen darüber, nicht vor drei bis fünf Uhr morgens einschlafen zu können. Bei dieser Patientengruppe handelt es sich meist um Teenager. Die Betroffenen haben große Mühe, rechtzeitig zur Schule aufzustehen. Es scheint sich bei diesem Problem um eine Veränderung der Melatoninausschüttung zu handeln. Neben einer Verhaltenstherapie hat sich hier auch eine Melatoninbehandlung zur Verkürzung der Einschlafzeit als sinnvoll erwiesen.

10.2. Narkolepsie

Die Tagesschläfrigkeit von Kindern, die an Narkolepsie leiden, ist mit der von gesunden Kindern nicht zu vergleichen. Narkoleptische Kinder können beim Sprechen, Essen oder sogar auf dem Fahrrad plötzlich einschlafen. Sie erfahren mehrmals am Tag unkontrollierte Schlafattacken, haben beim Einschlafen visuelle Halluzinationen und hören bizarre Töne. Beim Einschlafen und Erwachen kann es zu Bewegungsunfähigkeit und Sprachblockierung kommen. Ein Lachen oder eine Aufregung kann den plötzlichen Verlust des Muskeltonus auslösen. Die Dauer solcher Schlafattacken reicht von wenigen Sekunden bis zu einer halben Stunde. Die Behandlung wird mit Methylphenidat, Modafinil oder Zopiclone bei frakturiertem Nachtschlaf durchgeführt. Cave! Das Narkolepsie-Kataplexie-Syndrom ist in Österreich deutlich unterdiagnostiziert. Vom Erstauftreten bis zur Diagnosestellung vergeht häufig mehr als ein Jahrzehnt.

Narkolepsie kommt in seltenen Fällen auch bei Erwachsenen vor. In Deutschland (für Österreich liegen keine Zahlen vor) leiden laut Schätzungen der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung rund 40.000 Erwachsene an Narkolepsie. Die Ursachen für die Narkolepsie sind unbekannt. Wie bei Kindern werden auch beim erwachsenen Narkolepsiepatienten Modafinil und Methylphenidat zur Behandlung eingesetzt. Seit einigen Jahren ist innerhalb der EU zudem Sodium oxybate (SXB) zur Therapie der Narkolepsie mit Kataplexie beim Erwachsenen zugelassen. In einer rezenten Übersichtsarbeit (Alshaikh et al. 2012) zeigte sich, dass SXB Kataplexie und Tagesschläfrigkeit signifikant verringern kann.

10.3. Schlafwandeln

Ein typisches Verhalten beim Schlafwandeln ist das aufrechte Sitzen im Bett. Es kommt aber auch vor, dass Kinder tatsächlich im Schlaf wandeln und dabei den Eindruck erwecken, als wollten sie „fortgehen". In machen Fällen kommt es auch zu unpassenden Verhaltensweisen, z.B. wenn schlafwandelnde Kinder in einen Schrank urinieren. Am häufigsten kommt Schlafwandeln bei Kindern im Alter zwischen vier und acht Jahren vor. Es tritt gewöhnlich im ersten Drittel der Nacht, also in der tiefsten Schlafphase, auf. Da Kinder in der Regel aus dem Schlafwandeln „herauswachsen", ist eine medikamentöse Behandlung selten notwendig. Allerdings sollten für schlafwandelnde Kinder Sicherheitsvorkehrungen getroffen werden.

10.4. Pavor nocturnus

Wenn Eltern mitten in der Nacht von den gellenden Schreien ihres Kindes geweckt werden, finden sie es oft im Bett aufrecht sitzend vor, mit erhitztem Gesicht und in Schweiß gebadet. Wenn es dann aufwacht, ist es verwirrt, desorientiert und kann sich auch an keine „bösen Träume" erinnern. Am nächsten Morgen weiß es gewöhnlich nichts mehr von den Vorgängen in der Nacht. Nächtliche Panikattacken kommen am häufigsten im Alter zwischen vier und zwölf Jahren vor. Clonazepam hat sich wegen seiner den Tiefschlaf reduzierenden und Anti-Arousal-Wirkung klinisch sehr bewährt.

10.5. Alpträume

Alpträume treten gewöhnlich in einer späteren Schlafphase als Panikattacken auf, wenn der Traumschlaf seinen Höhepunkt erreicht. Bei Alpträumen kommt es selten zu Äußerungen wie Reden, Schreien oder um sich schlagen. Im Alter von drei bis sechs Jahren treten sie am häufigsten auf und lassen dann wieder nach.

10.6. Nächtliche rhythmische Bewegungsstörungen

Säuglinge und Kleinkinder fallen beim Schlafeintritt manchmal in rhythmische Bewegungen, vermutlich um sich auf diese Weise zu beruhigen. Obwohl Kinder dabei mit Kopf oder Körper gegen die Stangen ihres Gitterbettes oder gegen die Bettwand schlagen können – was die Eltern sehr erschreckt –, verletzen sie sich fast nie. Ab dem vierten Lebensjahr nimmt dieses Verhalten wieder ab.

10.7. Restless Legs Syndrome (RLS)

RLS führt durch die Bewegungen der Beine oder auch Arme im Schlaf zu Tagesmüdigkeit und ADHS-ähnlichen Symptomen. Es wird wie bei Erwachsenen (allerdings off label) mit Selegilin behandelt.

10.8. Schlafapnoe

Kinder, die an Schlafapnoe leiden, schnarchen laut und klagen über morgendliche Kopfschmerzen. In manchen Fällen kommt es auch zu häufigen Entzündungen der oberen Atemwege. Die Behandlung besteht in Gewichtsreduktion, Schlafpositionsänderung und/oder Entfernung der Andenoide/Tonsillen sowie CPAP-Therapie

10.9. Diagnostik

Die Diagnostik kindlicher Insomnien sollte sehr ausführlich und unter Einbeziehung der Eltern sowie genauer Befragung der Kinder erfolgen:

1. gegenwärtiges Problem (Timing, erschwerende und entlastende Faktoren)
2. Schlafmuster (abendliche Aktivitäten, Schlafroutine, Bettzeit, Zeit bis zum Einschlafen, nächtliches Aufwachen und Reaktion der Eltern darauf, Schnarchen)
3. Schlafumgebung (Lärm und Licht im Raum, geteiltes Schlafzimmer)

4. morgendliches Aufwachen (Zeit, Spontaneität, Befinden)
5. Tagesschläfchen (Zeit, Qualität)
6. Störungen des Tagesablaufs (Schule, Arbeit, soziale Interaktionen)
7. Schul- und Entwicklungsgeschichte des Kindes, medizinische Probleme (Probleme mit dem Größenwachstum, Übergewicht, Enuresis, gastroösophagialer Reflux, Tonsillitis oder Pharyngitis, Mundatmung, otolaryngologische Erkrankungen)
8. Medikamentenanamnese
9. Familiäre Anamnese von Schlafproblemen (Parasomnien, Schlafapnoe, Restless Legs Syndrome, periodische Schlafbewegungen, Narkolepsie, zirkadiane Rhythmusstörungen)
10. Verhaltens- und psychologische Probleme
11. soziales Umfeld (Familienstruktur und -funktion, Stressoren)

EEG ist bei Pavor nocturnus und Schlafwandeln indiziert, Schlaflabor immer bei Hypersomnien, Schlafapnoe, Narkolepsie und RLS. Eine Leistungsdiagnostik ist bei fraglicher Beeinträchtigung der Intelligenz vorzusehen, sowie die komplette Komorbiditätsabklärung entsprechend dem vermuteten Störungsbild.

10.10. Behandlung der Insomnien im Kindes- und Jugendalter

Am Beginn steht die Psychoedukation gefolgt von Aufklärung über Schlafhygiene. Verhaltensorientierte Methoden und Entspannungstechniken sind die nächsten Schritte. Medikamentöse Behandlung ist bei Kindern bei Narkolepsie, RLS und bei schwerer Schlafphasenverzögerung indiziert, wobei es sich bei der Verordnung von Medikamenten für betroffene Kinder und Jugendliche immer um eine Off-Label-Behandlung handelt.

Der Einsatz von Melatonin wird aktuell bei Kindern untersucht und zeigt einen guten Effekt auf die Reduktion von Schlaflosigkeit, während Verhaltenstherapie im Vergleich dazu gute Effekte auf die Schlaflatenz zeigt. Die empfohlene Dosis von Melatonin liegt bei 0,05mg/kg, als Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen in den ersten Tagen beschrieben. Die Einnahme erfolgt ein bis zwei Stunden vor der Schlafenszeit. In nur einer Woche tritt ein zufriedenstellender Erfolg ein.

11. Zusammenfassung

Die Inzidenz für Schlafstörungen liegt – Studien zufolge – bei etwa zehn Prozent der Bevölkerung. Die Prävalenz für Insomnien nimmt mit steigendem Lebensalter zu. Zwischen 75 und 90 Prozent aller Personen mit Schlafstörungen leiden unter einer (psychiatrischen) Komorbidität. Die Kosten für unbehandelte Insomnien sind erheblich und werden vor allem aufgrund von Unfällen und Einbußen der Produktivität im täglichen Leben verursacht.

Insomnien umfassen ein breites Spektrum an Störungsbildern. Die Diagnostik von Insomnien muss daher umfassend sein. Sie beinhaltet nicht apparative, apparative und Leistungsdiagnostik. Vor Beginn jeglicher Therapie einer Insomnie steht die Psychoedukation mit genauer Aufklärung über Schlaf, Schlafmuster und „Schlafmythen" sowie der Erklärung der Bestandteile einer guten Schlafhygiene. Erst wenn diese Maßnahmen wirkungslos bleiben, sollten weitere therapeutische Schritte gesetzt werden.

In der medikamentösen Therapie der Insomnie steht nach wie vor der Einsatz von Benzodiazepinen und Z-Substanzen an erster Stelle in der Kurz- als auch in der Langzeitbehandlung. Das Nebenwirkungs- und Wechselwirkungsprofil muss gerade bei Benzodiazepinen besonders beachtet werden. Auch schlafanstoßende Antidepressiva erweisen sich, vor allem bei Vorliegen psychiatrischer Komorbiditäten, als sinnvoll und wirksam. Antipsychotika der zweiten Generation haben bei bestimmten Formen der Insomnie ebenfalls eine protherapeutische Wirkung. Psychotherapeutische und hier vor allem verhaltenstherapeutische Ansätze haben sich in der Behandlung bestimmter Formen der Insomnie bewährt.

Beim älteren Menschen nehmen Schlafstörungen deutlich zu. Über 40 Prozent der über 65-Jährigen klagen über Ein- und/oder Durchschlafstörungen. Vor der Verordnung von Medikamenten sollte auch hier der Einsatz von Psychoedukation erprobt werden. Wenn Medikamente zum Einsatz kommen, so ist auf Komorbiditäten, Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sowie weitere Faktoren, wie etwa die Erhöhung der Sturzneigung, zu achten.

Kinder sind ebenfalls nicht selten von verschiedenen Formen der Insomnie betroffen. In das diagnostische Gespräch müssen Kinder, so dies möglich ist, unbedingt miteinbezogen werden, da sie häufiger Ein- und Durchschlafstörungen angeben, als dies von den Eltern beobachtet wird. In der Behandlung steht auch bei dieser Personengruppe die Psychoedukation an erster Stelle, gefolgt von verhaltensorientierten Maßnahmen und Entspannungstechniken. Eine medikamentöse Therapie ist lediglich bei schweren Verlaufsformen der Narkolepsie, des Restless Legs Syndrome sowie bei schwerer Schlafphasenverzögerung indiziert. Werden Medikamente zur Therapie der Insomnie bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt, so handelt es sich immer um Off-Label-Verordnungen. Die dargestellten Empfehlungen unterscheiden sich zum Teil von den zugelassenen Indikationen. Bitte beachten Sie die aktuellen Fachinformationen. ■

Zitierte und weiterführende Literatur

- *Alshaikh MK, Tricco AC, Tashkandi M, Mamdani M, Straus SE, Bahamman AS. Sodium oxybate for narcolepsy with cataplexy: systematic review and meta-analysis. J Clin Sleep Med. 2012 Aug 15;8(4):451-8*
- *American Academy of Sleep Medicine. ICSD-2 – International classification of sleep disoders. 2nd ed. Diagnostic and coding manual. American Academy of Sleep Medicine. Westchester, Illinois, 2005*
- *Balter MB, Uhlenhuth EH. New epidemiologic findings about insomnia and its treatment. J Clin Psychiatry. 1992;53 Suppl:34-9*
- *Benca RM. Section 16. Psychiatric Disorders. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds) Principles and Practice of Sleep Medicine, 5th ed., 2011, St. Louis, Missouri, Elsevier*
- *Chervin RD, Archbold KH, Dillon JE, et al. Associations between symptoms of inattention, hyperactivity, restless legs, and periodic leg movements. Sleep. 2002;25:213-8*
- *Chilcott LA, Shapiro CM. The socioeconomic impact of insomnia. An overview. Pharmacoeconomics 1996;10 Suppl 1:1-14*
- *Christer GM et al. The Extent and Impact of Insomnia as a Public Health Problem. J Clin Psychiatry. 2002;(Suppl 1):8-12*
- *Cortesi F, Giannotti F, Sebastiani T, Panunzi S, Valente D. Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: a randomized placebo-controlled trial. J Sleep Res. 2012 May 22.;doi: 10.1111/j.1365-2869.2012.01021.x. [Epub ahead of print]*
- *Daley M et al. The Economic Burden of Insomnia: Direct and Indirect Costs for Individuals with Insomnia Syndrome, Insomnia Symptoms, and Good Sleepers. Sleep. 2009; Vol. 32, No. 1*
- *David J, Durgan DJ, Bryan, RM Jr. Cerebrovascular Consequences of Obstructive Sleep Apnea. J Am Heart Assoc. 2012;1: online August 13*
- *Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie u.a. (Hrsg.): Nicht organische Schlafstörungen – Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kinder- und Jugendalter. Köln, Deutscher Ärzte-Verlag 2000. (AWMF-Leitlinien-Register Nr. 028/012). In Überarbeitung! http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/ll/kjpp-012.htm*
- *Doose H: Epilepsien im Kindes- und Jugendalter. Flensburg, Druckzentrum H. Junge 1998.*
- *Ebben MR, Spielman AJ: Non-pharmacological treatments for insomnia. J Behav Med. 2009;32(3):244-254*
- *Fetveit A. Late-life insomnia: a review. Geriatr Gerontol Int. 2009 Sep;9(3):220-34*
- *Finn L, Young T, Palta M, Fryback DG. Sleep disordered breathing and self-reported general health status in the Wiscounsin sleep cohort study. Sleep. 1998;21:701-706*
- *Fricke-Oerkermann L, Plück J, Schredl M, Heinz K, Mitschke A, Wiater A, Lehmkuhl G. Prevalence and course of sleep problems in childhood. Sleep. 2007 Oct;30(10):1371-7*
- *Galecki P et al. Efficacy of trazodone in the treatment of insomnia. Pol Merkur Lekarski. 2010 Jun;28(168):509-12*
- *Godet-Cayré V et al. Insomnia and absenteeism at work. Who pays the cost? Sleep. 2006 Feb;29(2):179-84*
- *He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and Apnea Index in Obstructive Sleep Apnea. Experience in 385 Male Patients. Chest. 1998; 94(1):9-14*
- *Hening W et al. Sleep Med. 2009 Oct;10(9):976-81; Benes H. et al. Mov Disord. 2007;22 Suppl 18:S401-8*
- *Hillmann et al. The Economic Cost of Sleep Disorders. Sleep. 2006;Vol. 29, No. 3*
- *Kasper S et al. Efficacy of pregabalin and venlafaxine-XR in generalized anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled 8-week trial. Int Clin Psychopharmacol. 2009 Mar;24(2):87-96*
- *Katz DA et al. Clinical correlates of insomnia in patients with chronic illness. Arch Intern Med 1998;158:1099-107*
- *Leigh JP. Employee and job attributes as predictors of absenteeism in a national sample of workers: the importance of health and dangerous conditions. Soc Sci Med. 1991;33,127–37*
- *Matteson-Rusby SE, Pigeon WR, Gehrman P, Perslis ML. Why treat insomnia? Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2010;12(1)*
- *Mayer G et al. S3 Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen Kurzfassung. 2009;AWMF-Register Nr. 063/001; 4*
- *Mendelson WB. A review of the evidence for the efficacy and safety of trazodone in insomnia. J Clin Psychiatry. 2005 Apr;66(4):469-76*
- *Montserrat JM, Navajas D, Parra O, Farré R. Continuous positive airway pressure treatment in patients with OSA (Chapter 15). European Respiratory Momograph, European Respiratory Society. 2012;online August 18*
- *National Sleep Foundation. Sleep in America: A survey of US adults. A report prepared by the Gallup Organization for the National Sleep Foundation. Los Angeles, CA: National Sleep Foundation; 1991*

- *Ramchandani P, Wiggs L, Webb V, Stores G. A systematic review of treatments for settling problems and night waking in young children. BMJ. 2000 Jan 22;320(7229):209-13*
- *Roth T. Insomnia: Definition, Prevalence, Etiology and Consequences. Journal of Clinical Sleep Medicine. 2007(Suppl to Vol 3):7-10*
- *Roth T et al. The effect of pregabalin on pain-related sleep interference in diabetic peripheral neuropathy or postherpetic neuralgia: a review of nine clinical trials. Curr Med Res Opin. 2010 Oct;26(10):2411-9*
- *Saletu B, Saletu-Zyhlarz G. Was Sie schon immer über Schlaf wissen wollten. 2001 Wien, Ueberreuter*
- *Saletu A, Parapatics S, Anderer P, Matejka M, Saletu B. Controlled clinical, polysomnographic and psychometric studies on differences between sleep bruxers and controls and acute effects of clonazepam as compared with placebo. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2010;260: 63–174*
- *Saletu A, Parapatics S, Saletu B, Anderer P, Prause W, Putz H, Adelbauer J, Saletu-Zyhlarz GM: On the pharmacotherapy of sleep bruxism: placebo-controlled polysomnographic and psychometric studies with clonazepam. Neuropsychobiology 2005;51:214-225*
- *Saletu-Zyhlarz GM, Hassan Abu-Bakr M, Anderer P, Gruber G, Mandl M, Strobl R, Gollner D, Prause W, Saletu B. Insomnia in depression: Differences in objective and subjective sleep and awakening quality to normal controls and acute effects of trazodone. Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiat 2002;26:249-260.*
- *Saletu-Zyhlarz G, Saletu B, Anderer P, Brandstätter N, Frey R, Gruber G, Klösch G, Mandl M, Grünberger J, Linzmayer L. Nonorganic insomnia in generalized anxiety disorder. 1. Controlled studies on sleep, awakening and daytime vigilance utilizing polysomnography and EEG mapping. Neuropsychobiology 1997;36:117-129*
- *Schwarz S et al. Insomnia in the elderly. An under-diagnosed and over-treated syndrome. Internist (Berl). 2010 Jul;51(7):914-22*
- *Scott GW et al. Insomnia - treatment pathways, costs and quality of life. Cost Effectiveness and Resource Allocation. 2011,9:10*
- *Shahar E et al. Sleep-disordered Breathing and Cardiovascular Disease – Cross-sectional Results of the Sleep Heart Health Study. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001;163:19-25*
- *Silber MH. Clinical Practice. Chronic insomnia. N Engl J Med. 2005 Aug;25;353(8):803-10*
- *Shuttle Rhodin Sh et al. J Clin Sleep Med. 2008;4(5):487-504*
- *Smits MG, Nagtegaal EE, van der Heijden J, Coenen AM, Kerkhof GA. Melatonin for chronic sleep onset insomnia in children: a randomized placebo-controlled trial. J Child Neurol. 2001 Feb;16(2):86-92*
- *Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of Obstructive Sleep Apnoea by Continuous Positive Airwa Pressure Applied through the Nares. The Lancet. 1981 April 18:862-865*
- *Töpfer V, Kirsten A, Woehrle H, Teschler H, Magnussen H. Moderne Therapie der Schlafapnoe. Der Internist; 2008;49: 12:1446-1451*
- *Tribl GG, Schmeiser-Rieder A, Rosenberger A, Saletu B, Bolitschek J, Kapfhammer G, Katschnig H, Holzinger B, Popovic R, Kunze M, Zeitlhofer J. Sleeping habits in the Austrian population. Sleep Medicine. 2002;3:21-28*
- *Van Geijlswijk IM, van der Heijden KB, Egberts AC, Korzilius HP, Smits MG. Dose finding of melatonin for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia: an RCT. Psychopharmacology (Berl). 2010 Oct;212(3):379-91. Epub 2010 Jul 29*
- *Voyer P et al. Influence of prior cognitive impairment of the severity of delirium symptoms among older patients. J Neurosci Nurs. 2006 April;38(2):90-101*
- *Vgontzas AN et al. Sleep Apnea and Daytime Sleepiness and Fatigue: Relation to Visceral Obesity, Insulin Resistance, and Hypercytokinemia, JCE & M. 2000;85:3:1151-1158*
- *Wang PS et al. Zolpidem use and hip fractures in older people. J Am Geriatr Soc. 2001 Dec;49(12):1685-90*
- *Wiater A, Schäfer Th. et al.: Schlafbezogene Atmungsstörungen im Kindesalter. Pädiatrische Praxis. 1997;52,637-656*
- *Wilson SJ et al. J of Psychopharmacol. 2010;24(11):1577-1600*
- *World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. Tenth Revision. Geneva, WHO. 1992;Vol 1*
- *Zeitlhofer J, Rieder A, Kapfhammer G, Bolitschek J, Skrobal A, Holzinger B, Lechner H, Saletu B, Kunze M. Zur Epidemiologie von Schlafstörungen in Österreich. Wien Klin Wochenschr. 1994;106(3):86-88*
- *Zeitlhofer J, Seidel S, Klösch G, Moser D, Anderer P, Saletu B, Bolitschek J, Popovic R, Lehofer M, Mallin W, Fugger B, Holzinger B, Kerbl R, Saletu A, Machatschke IH, Pavelka R, Högl B: Sleep habits and sleep complaints in Austria: current self-reported data on sleep behaviour, sleep disturbances and their treatment. Acta Neurol Scand. 2010;122(6):398-403*

Mit freundlicher Unterstützung von:

CSC

ANGELINI

TRITTICO® retard

Pfizer

ÖGPB

Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie

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, Gynäkologie, Kinderheilkunde sowie Krankenhauspsychologen und Mitglieder der ÖGPB. **Geschäftsführung:** Thomas Zembacher **Beteiligung:** Alleinige Gesellschafterin der Medizin Medien Austria GmbH ist die Süddeutscher Verlag Hüthig GmbH. Gesellschafter der Süddeutscher Verlag Hüthig GmbH sind die Süddeutscher Verlag GmbH mit 91,98%, Herr Holger Hüthig mit 7,02%, Frau Ruth Hüthig mit 0,45%, Frau Beatrice Hüthig mit 0,28% und Herr Sebastian Hüthig mit 0,28 %. **Für den Inhalt verantwortlich:** O. Univ.-Prof. Dr. h.c. mult. Dr. Siegfried Kasper, Univ.-Prof. Dr. Peter Hofmann (Vorsitz), Prim. Priv.-Doz. Dr. Andreas Erfurth, Univ.-Prof. Dr. Richard Frey, Univ.-Prof. Dr. Birgit Högl, OA Dr. Thomas Jenny, Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Claudia Klier, ÄD Prim. Dr. Ingrid Leuteritz, Dr. Rainer Popovic, Prim. Dr. Bruno Pramsohler, Prim. Dr. Christa Rados, Priv.-Doz. Dr. Michael Rainer, Prim. Dr. Angelika Rießland-Seifert, Univ.-Prof. Dr. Bernd Saletu, Univ.-Prof. Dr. Gerda Saletu-Zyhlarz, Prim. Dr. Manfred Stelzig, Dr. Evelyn Walter, MR Dr. Albert Wuschitz **Medical Writer:** Sabine Fisch **Projektverantwortung:** Mag. Andrea Budin **Titelbild:** Alwin_Gasser_pixelio.de **Lektorat:** Karl Heinz Javorsky **Art Direction:** Karl J. Kuba **Layout und DTP:** Johannes Spandl, Bernadette Brandl **Druck:** Friedrich VDV, 4020 Linz **Auflage:** 1.500.

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 der Firmen CSC und Pfizer.

sonderausgabe september 2009

CliniCum neuropsy
Das Medium für Psychiatrie und Neurologie

Angststörungen
Medikamentöse Therapie

Konsensus-Statement – State of the art 2009

Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Bach, Univ.-Doz. Dr. Andreas Conca,
Univ.-Prof. Dr. Richard Frey, O. Univ.-Prof. Dr. Max Hermann Friedrich,
Ass. Prof. Dr. Brigitte Hackenberg, Prim. Univ.-Prof. Dr. Reinhard Haller,
Univ.-Prof. Dr. Peter Hofmann, Dir. Dr. Marion Kalousek,
Prim. Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer, Prim. Dr. Susanne Lentner,
Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Marksteiner, Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Musalek,
OA Dr. Angela Naderi-Heiden, Univ.-Prof. Dr. Nicole Praschak-Rieder,
Priv.-Doz. Dr. Michael Rainer, Univ.-Prof. DDr. Gabriele-Maria Sachs,
Univ.-Prof. Dr. Harald Schubert, Prim. Dr. Manfred Stelzig, Prim. Dr. Anton Tölk,
Prim. Dr. David Vyssoki, Univ.-Prof. Dr. Johannes Wancata,
Univ.-Prof. Dr. Matthäus Willeit, Prim. Dr. Elmar Windhager, Prim. Dr. Margit Wrobel

Vorsitz: O. Univ.-Prof. Dr. DDr. h.c. Siegfried Kasper,
O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer

Unter der Patronanz:

ÖGPB

Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie

P.b.b. Verlagspostamt 1050 Wien, Zulassungsnummer: GZ 02Z032080 M

Vorwort

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

O. Univ.-Prof. DDr.
Hans-Peter Kapfhammer
Univ.-Klinik für Psychiatrie, Graz

Angsterkrankungen zählen gemeinsam mit Depressionen zu den häufigsten Erkrankungen auf dem Gebiet der Psychiatrie und stellen auch in anderen organmedizinischen Richtungen, z.B. der inneren Medizin, einen bedeutsamen Faktor dar. Während vor etwa 20 Jahren lediglich zwischen Angstneurosen und Phobien unterschieden wurde, finden sich nun in der Fachliteratur Unterscheidungen wie z.B. spezifische Phobie, soziale Phobie, Panikstörung mit/ohne Agoraphobie, generalisierte Angsterkrankung, posttraumatische Belastungsstörung sowie Zwangsstörung. Diese Erkrankungen zeigen einen unterschiedlichen Erkrankungsbeginn und -verlauf und bedürfen daher unter einem klinisch-praktischen Gesichtspunkt einer speziellen Beachtung. So kann eine Komorbidität zwischen den Angsterkrankungen untereinander bestehen, jedoch ist diese auch mit anderen psychiatrischen Erkrankungen, vorwiegend der Depression, möglich. Die Bedeutsamkeit der Komorbidität liegt einerseits im Verlauf, andererseits in der Schwere der Erkrankung, da z.B. bei einer komorbiden Angsterkrankung und Depression von einer langsameren Genesung und von höheren Suizidraten ausgegangen werden muss.

Das praktische Interesse im Umgang mit Angsterkrankungen hat mit der Möglichkeit der Therapierbarkeit begonnen: Zuerst wurde die Panikstörung ausführlich untersucht, gefolgt von der sozialen Phobie und der generalisierten Angsterkrankung. Insbesondere durch den Einsatz von Medikamenten der Klasse der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), in weiterer Folge auch anderer spezifisch wirksamer Medikamente aus der Gruppe der Antidepressiva, wurde die Möglichkeit geboten, effektiv und mit einem für den Patienten akzeptablen Nebenwirkungsprofil zu behandeln. Unter einem psychotherapeutischen Gesichtspunkt wurden in letzter Zeit insbesondere kognitiv-verhaltenstherapeutische Aspekte in den Vordergrund gestellt, die ergänzend zu der eher umfassenden Sichtweise, wie sie psychodynamische Konzepte vorgeben, verstanden werden können. Patienten mit Angststörungen haben meistens das Gefühl, dass sie die Einzigen sind, die davon betroffen sind, und dass sie sich aufgrund dieser Symptomatik eher verstecken sollten, da man ihnen keine effektive Behandlung bieten könne. Im Gegensatz dazu zeigen epidemiologische Daten, dass die Erkrankung sehr häufig auftritt, nach Jahren intensiver Forschung gut bekannt ist und günstige Therapieaussichten zeigt.

Das vorliegende Konsensus-Statement stellt die konsensuelle Meinung der Autoren dar. Das ursprünglich im Jahr 2004 herausgegebene Konsensus-Statement wurde vollständig überarbeitet und auf den neuesten wissenschaftlichen Stand gebracht. An dieser Stelle sei auch den sechs Unternehmen der Arzneimittelindustrie gedankt, die für die Entstehung dieser Arbeit eine finanzielle Unterstützung bereitstellten.

Die Grundzüge der in diesem Konsensus-Dokument festgehaltenen Diagnose- und Therapiegepflogenheiten sollen nicht nur Anhalt für die tägliche Praxis geben, sondern auch entsprechenden politischen Gremien als Ausgangspunkt für einen effektiven und kostengünstigen Umgang mit Angststörungen dienen.

Wir hoffen sehr, dass Ihnen das Konsensus-Dokument „Angststörungen" für die Behandlung und das Verständnis der Angsterkrankungen nützlich ist, und würden uns über eine Rückmeldung freuen.

In diesem Sinne zeichnen

O. Univ.-Prof. Dr. DDr. h.c. Siegfried Kasper

O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer

ÖGPB

Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie

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

Angststörungen

1. Begriffsbildung und historischer Abriss der wissenschaftlichen Beschäftigung mit Angststörungen

Angst ist eine ubiquitär vorkommende komplexe Emotion, der nicht von vornherein pathologische Wertigkeit zukommt. Der Begriff selbst leitet sich vom lateinischen „angor" (Beklemmung, Angst, Unruhe) bzw. „anxietas" (Ängstlichkeit, Sorgfalt) her und beschreibt seiner althochdeutschen Wurzel „angi, engi" (= neuhochdeutsch „Enge") entsprechend „nicht bloß Mutlosigkeit, sondern quälende Sorge, (einen) zweifelnden, beengenden Zustand überhaupt". Der Zustand kann in Form unterschiedlicher psychischer und physischer Symptome in Erscheinung treten (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1
Psychopathologische Zeichen der Angst

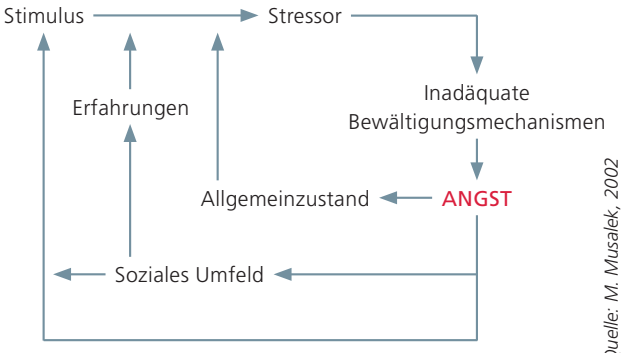
Stimmung: Einengung, Unsicherheit, Beunruhigung, Ausgesetzt-Sein, In-die-Enge-getrieben-Sein, Atem-benommen-Sein, Abgewürgt-Sein, Furcht, Sorge um die Gesundheit, Lebensangst etc.
Antrieb: Spannung, Unruhe, Erregung, Panik, Erstarren
Bewusstsein: Einschränkung der Besonnenheit, der Übersicht, des Denkens etc.
Leibsymptomatik: Kopfdruck, Herzklopfen, zugeschnürter Hals, Herzschmerzen, Zittern, Schwindel, Atemstörungen, Impotenz, Frigidität
Vegetativum: Sympathikuserregung: weite Pupillen, Puls- und Blutdruckanstieg, Mundtrockenheit, Schwitzen, erhöhter Muskeltonus; Parasympathikuserregung: Übelkeit, Erbrechen, Harndrang, Durchfall

„Das Angstsyndrom ist ein Verhaltensgrundmuster, ist aber individuell sehr verschieden." *Ch. Scharfetter, 1991*

Das pathologische Moment der Angst findet sich vor allem in der erhöhten Intensität und Dauer sowie im Auftreten derselben in einem besonderen (dem Beobachter meist nicht nachvollziehbaren) Kontext und nicht zuletzt auch in der (den) daraus resultierenden Einschränkung(en) der Betroffenen. Die heute üblichen Klassifikationen von Angststörungen wie z.B. ICD-10 und DSM-IV finden sich im Wesentlichen auch in den Beschreibungen von Sigmund Freud, die wiederum ihre Grundlagen in den psychopathologischen Studien von Pierre Janet haben.

Schon in seinen frühen Arbeiten trennte Freud die Angstneurose diagnostisch von der Neurasthenie und reihte sie neben den Zwangsneurosen und der Hysterie in die Gruppe der Neurosen ein. Dementsprechend finden sich z.B. auch im ICD-10 unter der Diagnosehauptkategorie „Neurotische-, Belastungs- und somatoforme Störungen" die diagnostischen Unterklassen phobische Störungen und sonstige Angststörungen, Zwangsstörungen sowie Reaktionen auf schwere Belastungen und Anpassungsstörungen bzw. dissoziative und somatoforme Störungen. Im Rahmen der seit der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts einsetzenden intensiven wissenschaftlichen Beschäftigung mit Angststörungen wurden mannigfache Erklärungsmodelle zu deren Entstehung entwickelt, die von frühen einfachen über später immer komplexer werdenden psychologischen bzw. biologischen Modellen bis hin zu integrativen kybernetischen Modellen reichen und die in ihrer Gesamtheit die bis heute andauernde Vorläufigkeit diagnostischen und pathogenetischen Wissens widerspiegeln. Die möglichen Zusammenhänge und deren Interaktionen miteinander sind in Abbildung 1 festgehalten.

Abbildung 1
Erklärungsmodell zur Entstehung der Angst



Quelle: M. Musalek, 2002

Freud wies in diesem Zusammenhang bereits 1906 darauf hin, „dass in manchen Fällen von Angstneurose sich eine Ätiologie überhaupt nicht erkennen" (lasse). Trotz des heutigen hohen Wissenstands auf dem Gebiet der Angststörungen, der natürlich über den damaligen weit hinausreicht und im Folgenden noch ausführlich dargestellt wird, ist diesem Satz auch heute noch eine gewisse Aktualität nicht abzusprechen.

In den vergangenen Jahren wurde die Erforschung neurobiologischer Zusammenhänge vermehrt in den Vordergrund gerückt. Interessante und praktisch-therapeutisch relevante Zusammenhänge wurden u.a. aus dem „Molecular Neuroimaging" abgeleitet. Dies bedeutet z.B. die Erkenntnis, dass – ausgehend von der genetischen Prädisposition – verschiedene, für die Angstverarbeitung relevante Hirnstrukturen (z.B. Nucleus amygdalae) unterschiedliche Aktivierungsmuster zeigen, was einer unterschiedlichen Vulnerabilität (seelische Widerstandsfähigkeit, Resilienz) für Angsterkrankungen entsprechen könnte.

2. Epidemiologie

Systematische Untersuchungen zur Lebenszeitprävalenz von Angsterkrankungen gibt es erst seit den 80er Jahren des vorigen Jahrhunderts. Demnach liegt die Lebenszeitprävalenz für alle Angsterkrankungen bei ca. 16 Prozent, die 12-Monats-Prävalenz bei ca. zehn Prozent (siehe auch Tabelle 2).

Tabelle 2

Systematische Übersicht über 1-Jahres- und Lebenszeitprävalenzraten der Angststörungen nach der Methode der besten Schätzung auf der Grundlage der weltweit publizierten Studien

	1-Jahres-Prävalenz (%)	Lebenszeitprävalenz (%)	Frauen (%) **	Männer (%) **
Panikstörung	0,99	1,2	2,7 (1,6*)	1,2 (0,76*)
Agoraphobie	1,6	3,1	2,9 (4,2)	1,1 (1,7)
Generalisierte Angststörung	2,6	6,2	2,6 (8,4)	1,4 (5,2)
Soziale Phobie	4,5	2,5*	4,6 (2,9*)	3,0 (1,8*)
Spezifische Phobien	3,0	4,9	10,6 (8,2*)	4,4 (3,5*)
Angststörungen	10,6	16,6	16,4 (18,5)	8,9 (10,4)

** Die im Vergleich zur 1-Jahres-Prävalenz niedrigere Lebenszeitprävalenz bei der sozialen Phobie resultiert aus der statistischen Methode der jeweils getrennt durchgeführten besten Schätzung, wobei nicht in allen Studien für beide Zeiträume Daten angegeben waren.*

*** Für Frauen und Männern folgen zunächst die 1-Jahres-Prävalenzen, in Klammern die Lebenszeitprävalenzen.*

Modifiziert nach: Somers et al. 2006

Daten speziell für Österreich liegen nicht vor. Heimische Experten schätzen aber, dass für österreichische Versorgungsverhältnisse im Vergleich zu internationalen Daten von einer sehr ähnlichen Behandlungsbedürftigkeit ausgegangen werden muss. Frauen dürften häufiger als Männer (Verhältnis 2:1) von Angsterkrankungen betroffen sein.

Auffällig ist die Korrelation zwischen Alter und Typ der Angststörung. So treten spezifische Phobien häufig bereits im Kindesalter und soziale Phobien erstmals in der Pubertät auf. Die Panikstörung wiederum gilt als Erkrankung der späten Adoleszenz und des jungen Erwachsenenalters, und generalisierte Angststörungen treten nicht selten erst nach dem 40. Lebensjahr auf.

Zu den psychosozialen Risikofaktoren für die Entwicklung einer Angsterkrankung zählt auch der Familienstatus: Verwitwete oder getrennt lebende Personen erkranken häufiger als ledige oder verheiratete. Besonders vulnerabel sind die Phasen während reifungsabhängiger Verselbstständigungsprozesse.

Auffallend ist die hohe Komorbidität: 30 bis 80 Prozent aller Patienten mit einer Angststörung leiden an einer weiteren Angststörung, auch die Komorbidität mit anderen psychiatrischen Erkrankungen ist hoch. So erkranken bis zu 60 Prozent aller Patienten mit Panikstörungen später auch an einer Depression, darüber hinaus finden sich bei gezielten Untersuchungen überproportionale Komorbiditätsraten zwischen Angststörungen und verschiedenen Substanzabhängigkeiten – speziell von Alkohol und Tranquilizern.

3. Genese

3.1. Biologische Grundlagen

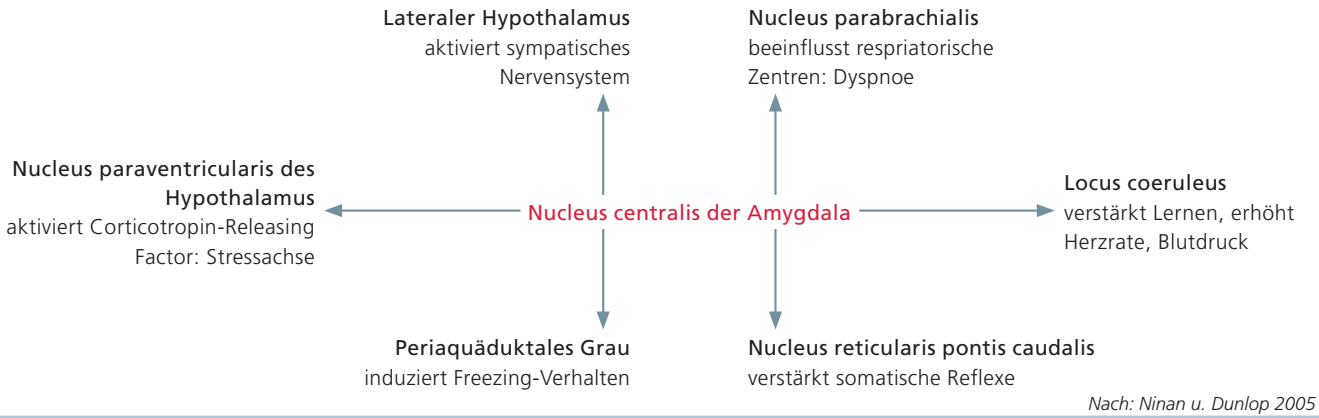
Angststörungen werden neurobiologisch im Zusammenhang mit Balancestörungen der Neurotransmitter Serotonin, Noradrenalin, Dopamin, GABA und Glutamat diskutiert. Medikamentöse Strategien bei Angsterkrankungen, die diese Neurotransmittersysteme beeinflussen, sind daher auch aus neurobiologischer Sicht sinnvoll. Entsprechende Hinweise zur Abstützung neurobiologischer Hypothesen konnten mittlerweile durch moderne molekularbiologische Tiermodelle sowie durch bildgebende Verfahren (z.B. Positronenemissionstomographie, PET oder funktionelles MRI) und biochemische Nachweise gewonnen werden. Der Aktivität der Amygdala mit ihren vielfältigen Verbindungen zu zahlreichen motorischen, viszeralen und humoralen Reaktionssystemen kommt innerhalb eines neuronalen Angstregelkreises eine zentrale Bedeutung zu (vgl. Abbildung 2). Eine genetische Prädisposition kann vorliegen. Pathophysiologisch können sich Störungen von Schilddrüse, Nebenniere und Wachstumshormonen ungünstig auf die Entwicklung einer Angsterkrankung auswirken.

3.2. Psychosoziale Grundlagen

Die Ätiologie der Angststörungen lässt sich anhand verschiedener Modelle beschreiben: neurobiologischer Modelle, Modelle genetischer Disposition sowie psychologischer Modelle. Zu den psychologischen Modellen zählen Persönlichkeitsmodelle, kognitive Schemata, soziale Kompetenz, Entwicklungsmodelle, lerntheoretische sowie psychodynamische Modelle. Die individuelle neurobiologische Vulnerabilität wirkt dabei prädisponierend, sofern ent-

Abbildung 2

Grundlegende Efferenzen des zentralen Nucleus der Amygdala in der Vermittlung der Angstreaktionen



Nach: Ninan u. Dunlop 2005

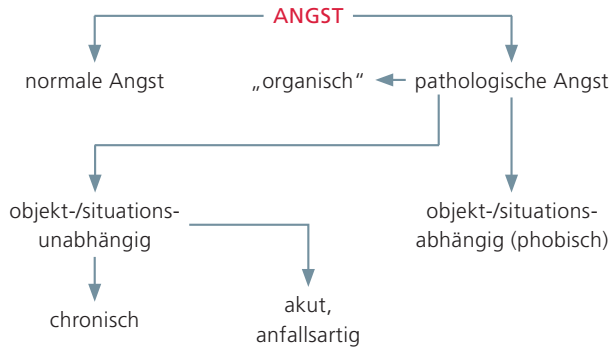
sprechende psychosoziale Faktoren zutreffen. Es gibt eine Reihe von psychosozialen Ursachen der Angststörungen: zu den häufigsten zählen emotional belastende Erlebnisse während der Kindheit bzw. Jugend, Missbrauch, das Modelllernen am Beispiel sozial ängstlicher Eltern sowie ungünstige Bindungsstile der Eltern wie etwa Überbehütung oder Demütigung. Menschen mit Angststörungen nehmen ihre Umwelt bewusster wahr und treffen mitunter Fehlurteile über die Gefährlichkeit einer Situation. So kann es zu unangepasstem Vermeidungsverhalten kommen.

4. Diagnostik

Bei der klinisch relevanten „pathologischen" Angst sollte die „organische" Angst von den objekt- oder situationsunabhängigen oder -abhängigen (phobischen) Angstzuständen unterschieden werden. Objekt-/situationsunabhängige Angst kann wiederum in chronische und akute, anfallsartige Zustände unterteilt werden (siehe auch Abbildung 3).

Da es sich bei Angst um eine ubiquitär vorkommende, normale, lebenserhaltende Emotion handelt, liegt der Unterschied zwischen „Normalangst" und „pathologischer Angst" nicht in der Qualität derselben, sondern in der Dauer und der Intensität, im Kontext ihres Auftretens und etwaiger aus ihr folgender Beeinträchtigungen bzw. Freiheitsgradverluste.

Abbildung 3
Differenzialdiagnose von Angststörungen



Als „organisch bedingte" Angstzustände kann man jene bezeichnen, die z.B. auf eine Stoffwechselentgleisung (z.B. Hyperthyreose), Gehirnverletzung, eine Entzündung bzw. einen Tumor zurückgeführt werden können.

Die wichtigsten Differenzialdiagnosen unter den Angststörungen sind phobische Störungen, Panikstörung, generalisierte Angststörung, Zwangsstörung, Anpassungsstörung, akute Belastungsstörung und posttraumatische Belastungsstörung (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3
Diagnostische Klassifikation nach ICD-10

F40 Phobische Störung
- F40.0 Agoraphobie
  - .00 ohne Panikstörung
  - .01 mit Panikstörung
- F40.1 soziale Phobie
- F40.2 spezifische (isolierte) Phobien

F41 Andere Angststörung
- F41.0 Panikstörung
- F41.1 generalisierte Angststörung
- F41.2 Angst und depressive Stimmung, gemischt

F42 Zwangsstörung
- F42.0 vorwiegend Zwangsgedanken oder Grübelzwang
- F42.1 vorwiegend Zwangshandlungen (Zwangsrituale)
- F42.2 Zwangsgedanken und -handlungen, gemischt

F43 Reaktionen auf schwere Belastungen und Anpassungsstörungen
- F43.0 akute Belastungsreaktion
- F43.1 posttraumatische Belastungsstörung
- F43.2 Anpassungsstörungen
  - .20 kurze depressive Reaktion
  - .21 längere depressive Reaktion
  - .22 Angst und depressive Reaktion, gemischt
  - .23 mit vorwiegender Beeinträchtigung von anderen Gefühlen
  - .24 mit vorwiegender Störung des Sozialverhaltens

4.1. Phobische Störungen

Allen phobischen Störungen gemeinsam ist die irrationale Furcht vor bestimmten Situationen oder Objekten, die zu einem Vermeidungsverhalten und somit zur Kontrolle der umschriebenen Angst führt. Häufig treten phobische Störungen in Bezug auf Tiere, enge Räume, Höhen, Flugzeuge, gefährliche Gegenstände, Blut, körperliche Verletzungen, medizinische Utensilien oder medizinische Orte auf.

4.1.1. Agoraphobie

Bei der Agoraphobie kommt es zum Vermeidungsverhalten gegenüber Situationen, in denen das Auftreten von Angstanfällen befürchtet wird. Zentrales Thema ist die Angst, in eine hilflose Situation geraten zu können. Es kommt zu einer gehäuften Assoziation mit Panikanfällen und in vielen Fällen auch zur Angst vor weiteren Angstanfällen (Phobophobie). Die Erkrankung neigt zur Generalisierung mit allen sekundären psychosozialen und psychiatrischen Konsequenzen.

4.1.2. Soziale Phobie

Die soziale Phobie ist charakterisiert durch unangemessene, häufig chronische Angst und Vermeidung von sozialen Situationen, in denen

Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Bach
Abteilung für Psychiatrie, Landeskrankenhaus Steyr

Univ.-Doz. Dr. Andreas Conca
1. Abteilung für Psychiatrie I, Landeskrankenhaus Rankweil

Univ.-Prof. Dr. Richard Frey
Klin. Abt. für Biologische Psychiatrie, Univ.-Klinik für Psychiatrie, Wien

Foto: Privat

O. Univ.-Prof. Dr. Max Hermann Friedrich
Univ.-Klinik für Psychiatrie des Kindes- und Jugendalters, Wien

Ass. Prof. Dr. Brigitte Hackenberg
Univ.-Klinik für Neuropsychiatrie des Kindes- und Jugendalters, Wien

Prim. Univ.-Prof. Dr. Reinhard Haller
Sonderkrankenanstalt für Suchtkranke Frastanz

der Betroffene einer interpersonalen Bewertung ausgesetzt sein könnte. Hinzu kommt die Angst vor leistungsbezogenem Versagen, sozialer Beschämung und Demütigung. Sozialphobische Ängste zeigen ein breites Spektrum und können spezifisch (d.h. nur in wenigen Situationen) bis generalisiert sein. Typisch ist die ausgeprägte Erwartungsangst bei bevorstehender Konfrontation.

4.2. Panikstörung

Unerwartete, meistens ohne unmittelbar subjektiv wahrgenommene Gefahr auftretende Angstanfälle (Dauer meist bis zu 15 Minuten) ohne somatisch-medizinische Ursache werden als Panikstörung bezeichnet. Typisch ist die anhaltende Besorgnis vor wiederkehrenden Angstanfällen (antizipatorische Angst). Die Anfälle sind durch ein crescendohaftes Ansteigen der furchtsamen Empfindung charakterisiert, und die Patienten zeigen eine Vielzahl somatischer Symptome. Häufig sind Todesangst, das Gefühl des Kontrollverlusts oder einer unmittelbar bevorstehenden seelischen und/oder körperlichen Katastrophe, Depersonalisation und Derealisation. Aus der antizipatorischen Angst (Phobophobie, Angst vor der Angst) resultiert zudem häufig ein agoraphobes Vermeidungsverhalten.

4.3. Generalisierte Angststörung (GAD)

Die generalisierte Angststörung ist charakterisiert durch ein anhaltend erhöhtes Angstniveau ohne beherrschende Paniksymptome sowie ohne klare phobische Ausrichtung der Angst. Unrealistische Besorgnis und übertriebene Katastrophenerwartungen dominieren. Die Patienten zeigen weiterhin muskuläre Verspannungen, autonom-nervöses Hyperarousal sowie Hypervigilanz in Bezug auf die Umwelt. Die Erkrankung neigt zur Chronifizierung.

4.4. Zwangsstörung (OCD)

Zwang wird definiert als Gefühl eines subjektiven Gezwungenseins (intrusiv), dominiert von innerem willentlichem Widerstand (ich-dyston) und erhaltener Einsichtsfähigkeit. Mentale Erlebnisse wie Zwangsvorstellungen sind ebenso häufig wie Zwangshandlungen, etwa Waschen, Zählen, Wiederholen oder Ordnen. Inhaltlich werden Schmutz und Kontamination ebenso thematisiert wie Sexualität oder Religion, aber auch unbelebt-immaterielle Aspekte wie Ordnung oder Ästhetik. Die Patienten sind einem unangenehmen, quälenden und angstbesetzten emotionalen Distress ausgesetzt. Das Spektrum der Symptome ist breit und reicht von abnormer Risikoabschätzung mit erhöhter Angstbereitschaft über pathologische Zweifel bis hin zu einem inneren Unvollständigkeitsgefühl.

4.5. Reaktionen auf schwere Belastungen und Anpassungsstörungen

Eine psychotraumatische Störung tritt unmittelbar oder mittelbar auf unterschiedliche psychosoziale oder psychobiologische Stressoren auf und ist explizit ereignisbezogen. Problematisch kann jedoch die Definition von Belastung und Trauma sein. In Abhängigkeit von Schwere, syndromaler Ausprägung und Verlaufsdynamik der Reaktionen werden folgende Störungen unterschieden: Anpassungsstörung, akute Belastungsstörung und posttraumatische Belastungsstörung.

4.5.1. Anpassungsstörung

Die Anpassungsstörung ist eine über einen Zeitraum von bis zu sechs Monaten andauernde maladaptive Auseinandersetzung mit unterschiedlichen Stressoren, die jedoch nicht von ungewöhnlicher Schwere (im Vergleich zur akuten Belastungsstörung bzw. PTSD)

Tabelle 4

Kurzbeschreibung der Angststörungen anhand von ICD-10- und DSM-IV-Definition

Panikstörung: Die Panikstörung ist durch häufige Panikattacken charakterisiert. Panikattacken sind Zustände mit intensiver Angst und Unwohlsein, die nach ICD-10 von mindestens vier von insgesamt 14 somatischen und psychischen Symptomen begleitet werden (13 bei DSM-IV). Eine Panikattacke erreicht ihren Höhepunkt nach zehn Minuten und dauert im Durchschnitt 30 bis 45 Minuten. Oft fürchtet der Patient, unter einer schwerwiegenden körperlichen Erkrankung zu leiden, wie z.B. an einem Herzinfarkt.

Agoraphobie: Etwa zwei Drittel der Patienten mit einer Panikstörung leiden gleichzeitig unter einer Agoraphobie, die durch Furcht an Orten und in Situationen gekennzeichnet ist, in denen ein Entkommen schwierig oder medizinische Hilfe nicht verfügbar wäre, wenn eine Panikattacke aufträten würde. Beispiele für solche Situationen sind Menschenmengen, Schlangestehen, weit weg von zu Hause sein oder Reisen in öffentlichen Verkehrsmitteln. Die Situationen werden vermieden bzw. unter Unwohlsein und Angstzuständen ertragen.

Generalisierte Angststörung: Die Hauptmerkmale der generalisierten Angststörung sind übergroße Befürchtungen und Sorgen. Die Patienten leiden weiterhin an körperlichen Angstsymptomen sowie unter Ruhelosigkeit, Reizbarkeit, Konzentrationsschwierigkeiten, Muskelverspannungen, Schlafstörungen und leichter Ermüdbarkeit. Die Patienten neigen zu Sorgen, dass z.B. ein Verwandter ernsthaft krank werden oder einen Unfall haben könnte.

Spezifische Phobie: Als spezifische Phobie wird eine exzessive und übertriebene Angst vor einzelnen Objekten oder Situationen bezeichnet (Fliegen im Flugzeug, Höhen, Tiere, Anblick von Blut und Verletzungen usw.).

Soziale Phobie: Diese Erkrankung wird durch eine deutliche andauernde und übertriebene Angst gekennzeichnet, durch andere Leute negativ in sozialen Situationen beurteilt zu werden. Sie ist mit körperlichen und kognitiven Symptomen verbunden.
Die Situationen werden vermieden oder unter intensiver Angst und Unwohlsein ertragen. Typisch für solche Situationen sind Sprechen in der Öffentlichkeit, Sprechen mit Unbekannten oder die Furcht, der kritischen Beurteilung durch andere Menschen ausgesetzt zu sein.

Zwangsstörung: Die Zwangsstörung wird durch Zwangshandlungen und Zwangsgedanken (oder beides) gekennzeichnet, die wegen des damit verbundenen Unwohlseins, des Zeitaufwands für die Zwangshandlungen und der Einschränkung der beruflichen und sozialen Leistungsfähigkeit zu starken Beeinträchtigungen führen.
Beispiele für Zwangsgedanken sind Furcht vor Ansteckung oder sich aufdrängende sexuelle, körperliche oder religiöse Vorstellungen. Beispiele für Zwangshandlungen sind Wasch-, Kontroll-, Wiederholungs-, Ordnungs- oder Zählzwang, Horten von Gegenständen oder Angst vor Berührung.

Posttraumatische Belastungsstörung: Ausgelöst durch ein traumatisches Ereignis von außergewöhnlicher Schwere, entweder innerhalb von sechs Monaten oder danach (verzögerter Typ) auftretend. Unausweichliche Erinnerung oder Wiederinszenierung des Ereignisses im Gedächtnis, in Tagträumen oder Träumen. Symptomatologisch eher uncharakteristisch, Gefühlsabstumpfung, emotionaler Rückzug, vegetative Störung, Vermeidung von Reizen, die eine Wiedererinnerung an das Trauma hervorrufen können.

sein soll. Die Leitsymptome sind Angst, Depressivität und inadäquates Sozialverhalten. Die Erkrankung muss abgegrenzt werden von normalen „adaptiven" Reaktionen auf psychosoziale Probleme, von spezifischen Achse-I-Störungen (z.B. Depression) und unterschwelligen (subsyndromalen) Störungen. Auffallend ist die hohe Komorbidität mit anderen psychischen Erkrankungen.

4.5.2. Akute Belastungsstörung

Die akute Belastungsstörung setzt ein Trauma von ungewöhnlicher Schwere voraus. Die Reaktion dauert zwischen zwei Tagen und einem Monat. Charakteristisch ist das Vorhandensein von Symptomclustern (intrusiv, vermeidend oder autonom). Symptomatologische Schwerpunkte sind (vor allem in der Konzeptualisierung nach DSM-IV) weiters akut dissoziative Symptome wie Gefühlsbetäubung, Entfremdung, Mangel an emotionaler Reagibilität, Depersonalisation oder Derealisation sowie dissoziative Amnesie.

4.5.3. Posttraumatische Belastungsstörung (PTSD)

Im Zentrum einer posttraumatischen Belastungsstörung steht ein erlebtes Trauma, das lebensbedrohlich war und subjektiv Gefühle von Furcht, Horror oder Hilflosigkeit vermittelte. Diese Traumata führen zu atypischen, nicht normativen Stressreaktionen. Betroffene erleben das Trauma wieder oder erinnern sich daran, vermeiden äußere und innere traumabezogene Stimuli, leiden unter autonomem Hyperarousal und assoziierten Defiziten. Eine posttraumatische Belastungsstörung dauert zumindest vier Wochen an. Zur Diagnosestellung einer PTSD müssen folgende Kriterien erfüllt sein (in Anlehnung an ICD-10): ein traumatisches Ereignis (bei dem das Individuum anwesend war) außerhalb der menschlichen Erfahrung oder die Beobachtung eines solchen, ein unwillkürliches ständiges bildhaftes Wiedererleben des Traumas („Flashbacks", „Intrusionen"), das Vermeiden von Reizen, die mit dem Trauma assoziiert werden, eine Verminderung der Reagibilität („emotionale Erstarrung"), anhaltende Symptome eines erhöhten Erregungsniveaus („Hyperarousal") sowie die Dauer der Symptome (länger als einen Monat).

4.5.4. Emotionale Störung mit Trennungsangst des Kindesalters/Störung mit sozialer Ängstlichkeit des Kindesalters

Beide Störungen sind für das Kindesalter typisch, beginnen in der Regel vor dem sechsten Lebensjahr und manifestieren sich häufig durch Schulverweigerung („Schulphobie") und Somatisierung. Im Vordergrund steht entweder eine fokussierte, übermäßige Angst vor der Trennung von solchen Personen, an die das Kind gebunden ist, oder eine durchgängige oder wiederkehrende Angst vor fremden Personen. In beiden Fällen kommt es durch die unangemessene Angst zu einer Beeinträchtigung der sozialen Beziehungen und der schulischen Leistung durch Abwesenheit. Eine Dauer von mindestens vier Wochen ist für die Diagnose nach dem „Multiaxionalen Klassifikationsschema für psychische Störungen des Kindes- und Jugendalters (MAS)" nach ICD-10 erforderlich.

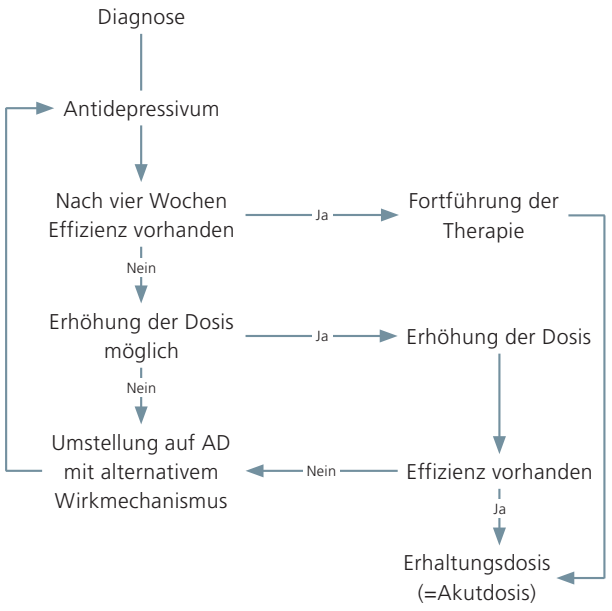
5. Therapie

5.1. Medikamentöse Therapie

Eine Reihe von Substanzen und Substanzklassen können zur Therapie von Angsterkrankungen eingesetzt werden. Zum Teil sind die therapeutischen Erfolge evidenzgesichert, zum Teil finden Substanzen Verwendung, die sich in der klinischen Praxis bewährt haben, für die jedoch noch keine spezifische Indikation vorliegt. Die pharmakologische Therapie von Angsterkrankungen gliedert sich genauso wie die Therapie einer Depression in drei Phasen: Zu Beginn wird eine Akuttherapie verordnet, nach Stabilisierung eine Erhaltungstherapie, und schließlich wird mit einer prophylaktischen Therapie ein Rückfall verhindert.

Generell sollte bei selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) am Anfang eine reduzierte Standarddosis verordnet, d.h. einschleichend dosiert werden, ebenso kann eine Komedikation mit Benzodiazepinen zu Beginn der Akuttherapie sinnvoll sein. In Analogie zur Therapie depressiver Erkrankungen können Dosierungsschritte bzw. Dosierungsumstellungen von Antidepressiva auch bei Angsterkrankungen vorgenommen werden, wie aus Abbildung 4 ersichtlich ist. Bei Angstpatienten erscheint eine Aufklärung über mögliche Nebenwirkungen der Pharmakotherapie besonders empfehlenswert, um die Compliance zu sichern.

Abbildung 4
Stufenschema bei der medikamentösen Behandlung von Angsterkrankungen



Univ.-Prof. Dr. Peter Hofmann
Univ.-Klinik für Psychiatrie, Graz

Dir. Dr. Marion Kalousek
Ärztliche Direktion, SMZ Baumgartner Höhe Otto-Wagner-Spital, Wien

Prim. Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer
Landesnervenklinik Sigmund Freud, Graz

Prim. Dr. Susanne Lentner
API SKH für Alk.-, Medikam.- und Drogenabh., Kalksburg Wien

Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Marksteiner
Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie, LKH Klagenfurt

Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Musalek
API SKH für Alk.-, Medikam.- und Drogenabh., Kalksburg Wien

Antidepressiva und andere Medikamente zur Behandlung von Angststörungen*

Substanzgruppen	ASRI	SSRI					SNRI	
Wirkstoffe	Escitalopram	Citalopram	Fluoxetin	Fluvoxamin	Paroxetin	Sertralin	Duloxetin	Milnacipran
Pharmakodynamik								
Serotonin (5-HT)	+++[1]	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Noradrenalin (NA)	0	0	0	0	0	0	+++	+++
Monoaminooxidase (MAO)	0	0	0	0	0	0	0	0
Anticholinerg (mACH)	0	0	0	0	+	0	0	0
Antihistaminerg (H_1)	0	0	0	0	0	0	0	0
Serotonin-2-Rezeptorblocker (5-HT_2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Dopamin (DA)	0	0	0	0	0	+	0	0
α_1-Blocker (α_1)	0	0	0	0	0	0	0	0
α_2-Blocker (α_2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Glutamat	–	–	–	–	–	–	–	–
Melatonin (MT_1, MT_2)	–	–	–	–	–	–	–	–
$\alpha_2\delta$-Ligand von spannungsabhängigen Ca-Kanälen	–	–	–	–	–	–	–	–
Pharmakokinetik								
Metabolit	Desmethyl-Escitalopram	Didemethyl-Citalopram	Norfluoxetin	–	–	N-Desmethyl-Sertralin	4-Hydroxy-Dul., 5-Hydroxy-6-Methoxy-Duloxetin (beide inaktiv)	–
Halbwertszeit (h)	30	35	96	13–22	24	22–36	12	8–10
Bioverfügbarkeit (%)	80	80	85	53	65	88	50	85
Plasmaeiweißbindung (%)	80	80	75	80	95	98	96	13
Dosierung (mg/Tag)[5]								
Soziale Phobie	10–20	–	–	–	20–50	25–200	–	–
Panikstörung	5–20	5–30	–	–	10–60	25–200	–	–
Zwangsstörungen	10–20	5–60	10–80	50–300	20–60	50–200	–	–
Zwangsstörungen Kinder	–	–	–	–	–	50 (25–200)[9]	–	–
Postraumat. Belastungsstörungen	–	–	–	–	20–50	25–200	–	–
Generalisierte Angststörung	10–20	–	–	–	20–50	–	30–60	–
Depression	10–20	5–40	10–80	50–300	20–50	50–200	60–120	25–100 aufgeteilt in 2 Einzelgaben
Nebenwirkungen								
Anticholinerge Wirkung	0	0	0	0	+	0	0[3]	0[3]
Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe	++	++	++	++	++	++	++	+
Sedierung	0	0	0	0	0	0	0	0
Agitation, Schlafstörungen	+	+	++	++	+	++	+	+
Sexuelle Funktionsstörungen	+	+	++	+	++	+	0	0
Orthostatische Hypotonie	0	0	0	0	0	0	0	0
Gewichtszunahme	0	0	0	+	0/+	0	0	0
EKG-Veränderungen	0	0	0	0	0	0	0	0
Thrombozytenaggregationshemmung	++	++	++	++	++	++	0	0

** Die Angaben beziehen sich auf mögliche Anfangsdosierung bei Einstellung der Patienten bis zur maximal empfohlenen Tagesdosis.*

Fußnoten:

1) Selektive allosterische Bindung
2) Nur in Depressionsstudien mit Kapseln, bei anderen Indikationen und Tabletten nicht vorgekommen
3) Pseudoanticholinerge, noradrenerge Wirkung wie z.B. Mundtrockenheit, Obstipation, Schwitzen
4) Klinisch wahrscheinlich unbedeutsame Serotonin-Wiederaufnahmevermehrung
5) Dosierungen beziehen sich auf die „Indikation"
6) Antagonistische Wirkung auf 5-HT_{2c}-Rezeptoren
7) Stationär bis 600mg
8) Stationär bis 600mg, ab 75mg für geriatrische Patienten
9) 25–200mg beziehen sich auf das Alter 6–12 Jahre, 50mg initial auf 13–17 Jahre

	GM	NaSSA	SARI	NARI	RIMA	Andere	Antikonvulsiva
Venlafaxin ER	Tianeptin	Mirtazapin	Trazodon	Reboxetin	Moclobemid	Agomelatin	Pregabalin
+++	++[4]	+++	+	+	0	+++[6]	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	0	++	0	0	0	0
0	–	+++	+	0	0	0	0
–	+++	–	–	–	–	0	0
–	–	–	–	–	–	+++	0
–	–	–	–	–	–	–	+++
O-Desmethyl-Venlafaxin (ODV)	extensiv metabolisiert, 2 Haupt-metaboliten	Desmethyl-Mirtazapin	Metachloro-phenyl-Piperazin	–	geringe Nach-weisbarkeit pharm. aktiver Meta-boliten	hydroxyliertes und demethyliertes Agomelatin (beide inaktiv)	–
15	2,5–7,2	20–40	9,1	13	2–4	1–2	6,3
45	99	50	100	60	50–80	<5	≥90
27	95	85	85–95	92–97	50	95	–
75–225	–	–	–	–	600	–	–
–	–	–	–	–	–	–	–
–	–	–	–	–	–	–	–
–	–	–	–	–	–	–	–
–	–	–	150–300[7]	–	–	–	–
75–225	–	–	150–300[7]	–	–	–	150–600
75–375	3x12,5	15–45	150–300[8]	8–12 aufgeteilt in 2 Einzelgaben	300–600 aufgeteilt in 2 Einzelgaben	25–50	–
0[3]	0	0	0	0[3]	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	+
+[2]	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0

Abkürzungen:
ASRI: Allosterischer Serotonin-Wiederaufnahmeinhibitor
SSRI: Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmeinhibitor
SNRI: Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmeinhibitor
GM: Glutamat-Modulator
NaSSA: Noradrenalin- und Serotonin-spezifisches Antidepressivum
SARI: Serotonin-Antagonist und Wiederaufnahmeinhibitor
NARI: Noradrenalin-Wiederaufnahmeinhibitor
RIMA: Reversibler Monoaminooxidase-A-Inhibitor

Legende:
– keine Daten verfügbar bzw. keine Indikation
0 keine Wirkung
+ geringe Wirkung
++ moderate Wirkung
+++ starke Wirkung

Stand September 2009

Zur Beurteilung von Therapieeffekten bei Angststörungen ist eher ein längerer Zeitraum zu veranschlagen als bei depressiven Störungen, bevor Änderungen/Umstellungen vorgenommen werden.

5.1.1. Benzodiazepine

Benzodiazepine werden im klinischen Alltag sehr häufig verordnet. Sie nehmen einen zentralen Stellenwert in der Psychopharmakotherapie von Angsterkrankungen, vor allem in der Akutbehandlung, ein. Die anxiolytische Wirksamkeit dieser Substanzgruppen, insbesondere auf somatische, angstassoziierte Symptome, ist durch mehrere kontrollierte Studien belegt. Trotz guter Wirksamkeit treten häufig Nebenwirkungen wie Sedierung, Benommenheit, verzögerte Reaktionsfähigkeit, Beeinträchtigung der kognitiven Fähigkeiten etc. auf.

Da es sich bei Angststörungen meist um chronische Krankheiten handelt, die eine längerfristige Pharmakotherapie erfordern, ist jedoch die Behandlung mit Benzodiazepinen problematisch. Das Hauptproblem einer längerfristigen Benzodiazepinbehandlung besteht einerseits in der Gefahr einer Abhängigkeits- und Toleranzentwicklung, andererseits in der kognitiven Beeinträchtigung. Während eines Benzodiazepinentzugs kommt es auch regelhaft zu einer Zunahme von Angst und innerer Unruhe.

Aus diesem Grund erfordert die Behandlung mit Benzodiazepinen eine kritische Abwägung gegenüber alternativen Behandlungen. Nach einer Behandlungsdauer von vier bis sechs Wochen kann meist ein vorsichtiges Reduzieren und schließlich Absetzen der Benzodiazepine erfolgen. In einer Langzeitperspektive ist zu empfehlen, das Benzodiazepin zusammen mit einem serotonergen Antidepressivum zu kombinieren und es dann sukzessiv zu reduzieren und auszuschleichen.

Die Erfahrungen mit einem mehrmonatigen Einsatz von Benzodiazepinen zeigen, dass ein maximaler Therapieeffekt nach sechs Wochen beobachtet wird, darüber hinaus aber kaum mehr ein Zuwachs an positiver Wirksamkeit erreicht wird. Einige Patienten – vor allem jene mit einer bereits langfristigen und kontrollierten Benzodiazepineinnahme – können auch auf diesem medikamentösen Regime wirksam und sicher belassen werden. Dies vor allem dann, wenn wiederholte Versuche einer Umstellung auf ein Antidepressivum mit wesentlicher Symptomverschlechterung einhergingen.

5.1.2. Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

Die Wirksamkeit der meisten SSRI wurde bei Panikstörung, generalisierter Angststörung, Sozialphobie, posttraumatischer Belastungsstörung sowie Zwangsstörung in einer Reihe von doppelblind plazebokontrollierten Studien belegt. Zu Beginn der Behandlung können jedoch bei manchen Patienten Nebenwirkungen wie Unruhe, Zunahme der Angstsymptome und Schlafstörungen auftreten, die durch eine reduzierte Anfangsdosis oder durch Zugabe von Benzodiazepinen gemildert bzw. verhindert werden können. Angesichts der guten Wirksamkeit, des günstigen Nebenwirkungsprofils und der Sicherheit sind mehrere SSRI als First-line-Therapeutika für die Behandlung unterschiedlicher Angststörungen anzusehen.

5.1.2.1. Citalopram: Citalopram hat sich als gut wirksames First-line-Therapeutikum bei verschiedenen Indikationen der Angsterkrankungen etabliert. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 5 bis 10mg täglich, die empfohlene Tagesdosis nach Einstellung 20 bis 60mg täglich.

5.1.2.2. Escitalopram: Escitalopram, das S-Enantiomer von Citalopram, stellt die pharmakologische Weiterentwicklung von Citalopram dar. Die Wirksamkeit von Escitalopram bei Sozialphobie konnte in randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Kurz- und Langzeitstudien nachgewiesen werden. Gute Wirksamkeit zeigte sich ebenfalls in kontrollierten Studien bei generalisierter Angststörung und bei Panikstörung. Weiters senkt eine Erhaltungstherapie mit Escitalopram bei generalisierter Angststörung das Rückfallrisiko. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 5 bis 10mg täglich, die empfohlene Tagesdosis nach Einstellung 10 bis 20mg täglich.

5.1.2.3. Fluoxetin: Fluoxetin hat sich in kontrollierten Studien, insbesondere auch bei Zwangsstörungen, als effektiv erwiesen. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 bis 20mg täglich, die empfohlene Tagesdosis nach Einstellung 20 bis 80mg täglich. Fluoxetin ist nicht für GAD bzw. Panikstörung zugelassen. Entsprechende Studien haben für diese Indikation keinen Effekt erkennen lassen.

5.1.2.4. Fluvoxamin: Fluvoxamin entfaltet eine günstige Wirkung bei Zwangsstörung und Panikstörung. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 50mg täglich, die empfohlene Tagesdosis nach Einstellung 100 bis 300mg täglich.

5.1.2.5. Paroxetin: Paroxetin hat sich in einer Reihe von Studien als gut wirksame Substanz bei sozialer Phobie, Panikstörung, Zwangsstörung, posttraumatischer Belastungsstörung und generalisierter Angststörung – auch über einen längeren Beobachtungszeitraum hin – erwiesen. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 bis 20mg täglich, die empfohlene Tagesdosis nach Einstellung 20 bis 60mg täglich.

5.1.2.6. Sertralin: Sertralin weist insbesondere günstige Effekte bei posttraumatischer Belastungsstörung, bei Zwangsstörungen, der sozialen Phobie und Panikstörungen auf. Die empfohlene Anfangsdosis bei PTSD beträgt 25 bis 50mg täglich, die empfohlene Tagesdosis nach Einstellung 50 bis 200mg täglich. Sertralin ist in der Indikation „Zwangsstörung" auch für Kinder und Jugendliche zugelassen. Bei PTSD beträgt die Anfangsdosis bei Kindern und Jugendlichen (Kinder ab sechs Jahren) 25mg/d.

5.1.3. Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI): Venlafaxin ER, Duloxetin, Milnacipran

Venlafaxin ER (d.h. die retardierte Form von Venlafaxin) ist bei der Indikation generalisierte Angststörung eine gut wirksame Substanz. Die Wirksamkeit konnte sowohl in Kurz- als auch Langzeitstudien bestätigt werden. Venlafaxin ER ist auch für die Behandlung der sozialen Phobie zugelassen und zeigt günstige Effekte bei der PTSD. Die empfohlene Anfangsdosis für die retardierte Form von Venlafaxin (ER) beträgt 75mg täglich, die empfohlene Tagesdosis nach Einstellung 75 bis 225mg täglich. Die nicht retardierte Form von Venlafaxin wurde für die Indikation „Angststörung" nicht untersucht.

Duloxetin zeigt aufgrund seines dualen Wirkmechanismus günstige Effekte bei der Angstsymptomatik. Duloxetin konnte in Kurz- und Langzeitstudien eine hohe Wirksamkeit bei der Behandlung der generalisierten Angststörungen belegen und wurde von der EMEA im Juli 2008 in dieser Indikation zugelassen. Die empfohlene Startdosis beträgt für Patienten mit generalisierter Angststörung 30mg einmal täglich, unabhängig von den Mahlzeiten. Bei Patienten mit einem unzureichenden Ansprechen sollte die Dosis auf 60mg erhöht

werden, was der üblichen Erhaltungsdosis für die meisten Patienten entspricht.

Das ebenfalls dual wirksame Medikament Milnacipran zeigte in einer offenen Studie vor allem eine gute Wirksamkeit bei generalisierter Angststörung. Da Milnacipran keinen First-pass-Effekt in der Leber aufweist, kann es bei Patienten mit Leberschädigung ohne Dosisanpassung verabreicht werden. Milnacipran ist im gesamten Dosisbereich dual wirksam. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 25 bis 50mg täglich, die empfohlene Tagesdosis nach Einstellung 100mg täglich.

Die ebenso wie bei der Depression auch mit Angst regelhaft einhergehende körperliche und dabei insbesondere die Schmerzsymptomatik kann therapeutisch günstig beeinflusst werden. SNRI können in den ersten Tagen nach Einnahme zu Übelkeit, Unruhe und Schlafstörungen führen, die nach einer weiteren Einnahme meist wieder zurücktreten.

5.1.4. Serotonin-(5-HT_2)-Antagonist und Wiederaufnahmehemmer (SARI): Trazodon

In einer doppelblinden, plazebokontrollierten, randomisierten Studie konnte die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Trazodon in der GAD aufgezeigt werden. Die bei PTSD häufig auftretenden Schlafstörungen können durch Trazodon effektiv behandelt werden.

Die Wirksamkeit von Trazodon beruht auf einem ausgeprägten 5-HT_2-Rezeptor-Antagonismus kombiniert mit einer schwächeren Serotonin-Wiederaufnahmehemmung. Die Blockade der 5-HT_2-Rezeptoren führt einerseits zu einer Verstärkung der antidepressiven Wirkung von Serotonin über die 5-HT_{1A}-Rezeptoren und verhindert andererseits Nebenwirkungen wie Schlafstörungen, sexuelle Funktionsstörungen und Agitation, welche durch eine serotonerge Stimulierung der 5-HT_2-Rezeptoren hervorgerufen werden. Die in klinischen Studien nachgewiesene anxiolytische Wirkung von Trazodon bei Depressionen ist ebenfalls auf eine Blockade von 5-HT_2-Rezeptor-Subtypen zurückzuführen.

Zu Beginn der Behandlung empfiehlt sich eine niedrige Initialdosis: mindestens drei Tage 50mg, danach drei Tage 100mg und die darauffolgenden drei Tage 150mg. Die empfohlene Tagesdosis nach Einstellung beträgt 150–300mg/Tag, stationär bis 600mg.

5.1.5. Noradrenerg, spezifisch serotonerges Antidepressivum (NaSSA): Mirtazapin

Mirtazapin, das seine duale Wirkung über einen rezeptorspezifischen Mechanismus und nicht über eine Wiederaufnahmehemmung entfaltet, konnte in einer offenen Studie eine Wirksamkeit bei Sozialphobie aufzeigen. In einer weiteren vorläufigen Studie wurde auch die Effektivität bei depressiven Patienten mit komorbider generalisierter Angststörung dargestellt. Therapeutisch günstig ist die Verbesserung der klinischen Schlafparameter durch Mirtazapin.

5.1.6. Partieller 5-HT_{1A}-Agonist: Buspiron

Buspiron als partieller 5-HT_{1A} -Agonist hat sich bei generalisierter Angststörung in mehreren kontrollierten Studien als wirksam erwiesen. Jedoch wird ein maximaler Therapieerfolg erst nach drei bis vier Wochen erzielt. Im Vergleich zu Benzodiazepinen zeigt Buspiron keine Abhängigkeitsentwicklung und behindert nicht die Gedächtnisleistung. Mit seinem relativ günstigen Nebenwirkungsprofil stellt es gegenüber Benzodiazepinen eine interessante Behandlungsoption dar. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 5 bis 10mg täglich, die empfohlene Tagesdosis nach Einstellung 30 bis 60mg täglich.

5.1.7. Selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (NARI): Reboxetin

Reboxetin als einziger derzeit verfügbarer NARI zeigte in einer kontrollierten Studie Wirksamkeit in der Behandlung der Panikstörung. In einer offenen Studie wurde auf die Wirksamkeit von Reboxetin bei Sozialphobie hingewiesen. Die antriebssteigernde Wirkung könnte auch für diese Indikationen in der Praxis ein wichtiger Zusatzeffekt sein.

5.1.8. Glutamat-Modulator (GM) Tianeptin

Obwohl keine spezifischen Studien von Tianeptin zur Behandlung der Angststörungen vorliegen, lässt der Wirkmechanismus (Beeinflussung glutamaterger Neurone) erwarten, dass sowohl die mit der Depression einhergehende Angstsymptomatik als auch spezifische Angststörungen, wie z.B. die posttraumatische Belastungsstörung, durch Tianeptin günstig beeinflusst werden könnten. Die signifikante Verbesserung von Angst bei Depression wurde in klinischen Studien mehrfach nachgewiesen – und zwar im gleichen Ausmaß wie bei SSRI und Amitriptylin.

5.1.9. Trizyklische Antidepressiva (TZA)

Die Effektivität der TZA wurde bei mehreren Formen der Angststörung gezeigt, insbesondere für Clomipramin. Die anxiolytische Wirksamkeitslatenz beträgt wie bei SSRI zwei bis vier, in manchen Fällen bis zu sechs Wochen und bei Zwangsstörungen im Generellen länger. Die empfohlenen Anfangsdosen sind für Clomipramin 25 bis 50mg täglich, die empfohlenen Tagesdosen nach Einstellung liegen im Bereich der Depressionsindikation, d.h. bei 75 bis 225mg täglich. Die Langzeitwirkung der TZA ist gut. Allerdings treten unter Therapie mit trizyklischen Antidepressiva in der klinisch notwendigen Dosierung häufig Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Obstipation, orthostatische Hypotension, Tachykardie, Sedierung, psychomotorische Störungen, Gewichtszunahme etc. auf. Wegen dieser zum Teil erheblichen Nebenwirkungen und mangelnder Sicherheit (z.B. Kardiotoxizität, Glaukom, Prostatahypertrophie) sollten TZA als Medikamente der dritten Wahl angesehen werden.

OA Dr.
Angela Naderi-Heiden
Klin. Abt. für Biologische Psychiatrie, Univ.-Klinik für Psychiatrie, Wien

Foto: Privat

Univ.-Prof. Dr. Nicole Praschak-Rieder
Klin. Abt. für Biologische Psychiatrie, Univ.-Klinik für Psychiatrie, Wien

Priv.-Doz. Dr.
Michael Rainer
Psychiatrische Abteilung Donauspital im SMZ Ost, Wien

Univ.-Prof. DDr.
Gabriele-Maria Sachs
Klin. Abt. für Sozialpsychiatrie, Univ.-Klinik für Psychiatrie, Wien

Univ.-Prof. Dr.
Harald Schubert
Niedergelassener Facharzt für Psychiatrie, Innsbruck

Foto: Privat

Prim. Dr.
Manfred Stelzig
Psychosomatische Ambulanz, Christian-Doppler-Klinik, Salzburg

5.1.10. Antipsychotika

Niedrig dosierte typische Neuroleptika (Antipsychotika der 1. Generation) im Sinne einer „Neuroleptanxiolyse" kamen bei Angststörungen, insbesondere bei generalisierter Angststörung, ebenfalls zur Anwendung. Sie erwiesen sich als zum Teil effektiv, jedoch ist ihre Anwendung bei längerfristiger Einnahme wegen der Entwicklung einer möglicherweise auftretenden tardiven Dyskinesie, nicht empfehlenswert. Studien zur Wirkung einiger atypischer Antipsychotika (Antipsychotika der neuen Generation) (z.B. Quetiapin) bei Angsterkrankungen deuten auf eine gute Wirksamkeit bei der generalisierten Angststörung hin. Ein anxiolytischer Effekt wird vermutlich über eine 5-HT_2-Blockade vermittelt.

5.1.11. Antikonvulsiva: Pregabalin

Pregabalin, ein α2-δ-Ligand an spannungsabhängigen Kalziumkanälen, zeigte in mehreren großen plazebokontrollierten Studien eine rasche Wirksamkeit und gute Verträglichkeit bei der Indikation generalisierte Angststörung. Der anxiolytische Effekt von Pregabalin zeigte sich in der Verminderung sowohl der psychischen als auch der somatischen Symptome der Angst. Auch die bei Angstpatienten oft auftretenden Schlafstörungen können mit dieser Substanz positiv beeinflusst werden. Pregabalin wird nicht über CYP450 metabolisiert und zeichnet sich durch ein geringes Interaktionspotenzial aus. Pregabalin wird auch für die Behandlung von peripheren und zentralen neuropathischen Schmerzen eingesetzt.

5.1.12. Antihistaminika: Hydroxyzin

Hydroxyzin erwies sich in zwei kontrollierten Studien in der Behandlung der generalisierten Angststörung als wirksam. Limitierend kann jedoch die unter dieser Substanz anfänglich auftretende Sedierung sein.

5.1.13. Opipramol

Es liegen für Opipramol günstige Resultate aus einer doppelblinden und plazebonkontrollieren Studie bei generalisierter Angststörung vor.

5.1.14. Phytopharmaka

Eine Reihe von Phytopharmaka wie Johanniskraut oder Baldrianpräparate sind freiverkäuflich erhältlich. Es gibt für diese Präparate aber keinen gesicherten Wirksamkeitsnachweis, wie er vergleichbar für andere Wirkstoffgruppen (wie z.B. die SSRI) vorliegt.

5.1.15. Beta-Blocker

Nicht kardioselektive Beta-Blocker (z.B. Propranolol) können in bestimmten Situationen als Komedikation bei Angststörungen gegeben werden, um eine mit Angst einhergehende körperliche Symptomatik kurzfristig zu kontrollieren (z.B. „stage anxiety": Lampenfieber). Kontrollierte Studien ließen jedoch keinen anxiolytischen Effekt erkennen, sodass u.a. auch aufgrund des immer wieder diskutierten möglichen depressiogenen Effekts der Beta-Blocker von dieser Medikation abgeraten werden sollte.

5.1.16. Agomelatin

Agomelatin ist das erste Antidepressivum, das antagonistisch auf 5-HT_{2C}-Rezeptoren, die u.a. mit Angst und Depression in Verbindung gebracht werden, und zugleich agonistisch auf MT1- und MT2-Rezeptoren wirkt.

Dieser synergistische Wirkmechanismus trägt zur antidepressiven Wirksamkeit von Agomelatin bei. Außerdem kann Agomelatin dadurch die zirkadiane Rhythmik, also den Schlaf-Wach-Rhythmus, der bei depressiven Patienten oft erheblich gestört ist, wiederherstellen. Die signifikante Verbesserung von Angst bei Depression wurde in klinischen Studien mehrfach nachgewiesen. In einer Vergleichsstudie zeigte Agomelatin bei depressiven Patienten nach sechs Wochen eine stärkere Wirkung auf die Angstsymptome als Sertralin. Spezifische Studien für die verschiedenen Angsterkrankungen wurden noch nicht durchgeführt.

5.2. Psychotherapeutische Behandlungen

Im Rahmen dieses State-of-the-art-Papers zur medikamentösen Therapie von Angststörungen können psychotherapeutische Aspekte nur im Überblick andiskutiert werden. Auf den praktisch relevanten Stellenwert diverser Verfahren gerade in der Behandlung von Angststörungen sei explizit hingewiesen.

Prinzipiell sollen psychotherapeutische Maßnahmen (ebenso wie die medikamentöse Therapie) von Anfang an in einem Gesamtbehandlungsplan eingebunden sein und nicht erst zum Tragen kommen, wenn etwa die medikamentösen Maßnahmen keinen ausreichend zufriedenstellenden Erfolg gezeigt haben. Auch sollte hierbei die psychotherapeutische Methode nicht überbewertet werden, da das Gelingen der Beziehungsgestaltung Therapeut zu Patient und die Erfahrung des Therapeuten (störungsspezifische Kompetenz) von ebenso großer Wichtigkeit sind.

Eine geglückte Veränderung des Lebensstils wird von Patienten nicht selten als positiver Therapieerfolg gewertet, auch wenn eine völlige Symptomfreiheit nicht erreicht worden ist. Daher sind im Rahmen einer psychotherapeutischen Behandlung nicht ausschließlich Therapieziele zu formulieren, die sich auf die Symptomebene beziehen müssen. Auch sollten die zeitlichen und finanziellen Ressourcen des Patienten mitberücksichtigt werden.

5.2.1. Supportive Psychotherapie

Unter einer supportiven (=unterstützenden) Psychotherapie wird eine einfache Form der Psychotherapie verstanden, die den Patienten selbst zur Änderung seines Verhaltens zu einem funktionaleren, d.h. besser geeigneten Weg führen soll, der weniger Stress oder Probleme bereitet. Die üblichen Inhalte der supportiven Psychotherapie können auch bei Patienten mit Angststörungen eingesetzt werden: Aufklärung und ausführlich wiederholte Information über die Erkrankung und deren Behandlungsmöglichkeiten (psychoedukative Maßnahmen), problemorientiertes Gespräch, konkrete Ratschläge, Vermittlung einer praktischen Lebensphilosophie, Bestätigung und Hebung des Selbstwertgefühls, Erlernen einer gelasseneren Haltung, Symptomanalyse, paradoxe Intervention, indirekte und direkte Suggestion sowie Entspannungsmethoden.

5.2.2. Kognitive Verhaltenstherapie

Eine genaue Störungsdiagnostik in der Psychotherapie ist im Hinblick auf die Planung therapeutischen Vorgehens (störungsspezifische Strategien) wichtig. Eine exakte psychotherapiebezogene Diagnostik hilft, verhaltenstherapeutische störungsspezifische Maßnahmen zu planen. Unterschieden werden Verfahren bei gerichteten Ängsten, die gekennzeichnet sind durch unangemessene Intensität, Hilflosigkeitszustand sowie Flucht- und Vermeidungsverhalten, bei ungerichteten Ängsten und bei generalisierter Angststörung. Die verhaltenstherapeutischen Behandlungsrichtlinien erfordern wie bei allen Methoden den Aufbau einer guten therapeutischen Beziehung, die exakte Erhebung der Lebensgeschichte mit allen Faktoren, die für die jeweilige Angststörung typisch sind. Danach werden

kognitive Strategien, Entspannungstechniken, imaginative Verfahren und Expositionstherapie angewandt. Die kognitive Verhaltenstherapie kann aus der Sicht der „Evidence Based Medicine" bei Phobien und bei OCD als das psychotherapeutische Verfahren der ersten Wahl angesehen werden.

5.2.3. Psychodynamische Psychotherapie

Die Stärken der Psychodynamischen Therapien beruhen darin, Übertragungs- und Gegenübertragungsphänomene therapeutisch nutzbar zu machen. Indikationen für psychodynamische Verfahren können gestellt werden, wenn lebensgeschichtliche Konflikte in einem ursächlichen Zusammenhang mit Angststörungen erhoben werden können und beim Patienten die Fähigkeit für einsichtsvermittelnde Psychotherapieverfahren besteht.

Psychodynamische Verfahren bei Angststörungen setzen speziell an der Funktion des Angsterlebens in dysfunktionalen Beziehungsmustern an und zielen darüber auf eine bessere Symptombewältigung.

Die empirische Datenlage zu psychodynamischen Verfahren ist im Vergleich zur kognitiven Verhaltenstherapie deutlich geringer. Ergebnisse aus mehreren offenen Studien zur Panikstörung sind aber vielversprechend.

5.2.4. Systemische Therapie

Der systemische Ansatz bietet Zugang über Personen, die mit dem Patienten in relevanter Verbindung zum Problem stehen und zu dessen Lösung beitragen können. Empirische offene oder kontrollierte Studien, die eine eindeutige, der Methode zuordenbare Wirksamkeit nachweisen, sind noch ausständig.

5.2.5. Biofeedback-Therapie

Mithilfe der computerunterstützten Darstellung physiologischer Vorgänge (z.B. Atmung, Herzfrequenz, Muskelspannung, Hautleitfähigkeit, Hauttemperatur etc.) lernen Patienten die kontrollierte Beeinflussung der typischen körperlichen Symptome der Angst. Das verringert das subjektive Gefühl der Ohnmacht gegenüber den als bedrohlich erlebten physiologischen Abläufen. Die nonverbale Methode ist auch für Kinder und Jugendliche geeignet. Sie ist jedoch in einen gesamttherapeutischen Rahmen wie z.B. bei der generalisierten Angststörung zu stellen.

5.2.6. Andere psychotherapeutische Verfahren

Musiktherapie, körperorientierte Verfahren wie etwa Tanztherapie und Kunsttherapie (sind in Österreich nicht als eigene Psychotherapiemethoden anerkannt) sollen in diesem Zusammenhang erwähnt werden und können, eingebunden in ein therapeutisches Gesamtkonzept, für die Behandlung von Angststörungen nützlich sein.

6. Spezielles therapeutisches Vorgehen ...

Angstpatienten neigen zu erhöhter Selbstbeobachtung und zeigen eine durchschnittlich erhöhte Somatisierungsneigung. Für jede der verschiedenen Angststörungen scheint eine bestimmte Kombination von psychotherapeutischer und medikamentöser Therapie vorteilhaft zu sein, wobei zu Beginn immer die Therapiemotivation abgeklärt werden muss. Nachfolgend werden Anregungen für therapeutische Strategien gegeben, die auf der Grundlage von klinischen Studien bzw. „Evidence Based Medicine" besonders empfehlenswert erscheinen.

6.1. ... bei phobischen Störungen

6.1.1. Agoraphobie

Bei Vorhandensein einer Agoraphobie ohne Panikstörung ist eine volle Exposition anzustreben, diese kann vorteilhaft mit Antidepressiva kombiniert werden, nicht jedoch mit Benzodiazepinen, wenngleich Letztere manchmal zur Einleitung oft nicht zu umgehen sind.

6.1.2. Soziale Phobie

Bei sozialer Phobie ist eine Kombination aus psychotherapeutischer mit medikamentöser Therapie empfehlenswert. Als geeignete psychotherapeutische Methoden sind die Verhaltenstherapie bzw. die kognitive Therapie und die Expositionstherapie am besten untersucht. Für die medikamentöse Therapie können SSRI, Venlafaxin ER und vorübergehend Benzodiazepine eingesetzt werden. Sofern keine Kontraindikation besteht, können zusätzlich vorübergehend Beta-Blocker (bei Dominanz von physiologischen Symptomen wie Zittern oder Schwitzen, etwa in sozialen Situationen) eingesetzt werden.

6.1.3. Spezifische Phobien

Bei spezifischen Phobien besitzt das Expositionstraining die höchste Erfolgswahrscheinlichkeit. In bestimmten Fällen kann zusätzlich eine kognitive Therapie verordnet werden.

6.2. ... bei Panikstörung

Die kognitive Verhaltenstherapie gilt bei Panikstörungen als Therapieverfahren der Wahl. Bei ausgeprägtem Vermeidungsverhalten (Panikstörung mit Agoraphobie) ist ein Expositionstraining zusätzlich nötig. Damit ein Expositionsverfahren bei Vermeidungsverhalten auch zum Ziel führt, ist es in einen psychotherapeutischen Gesamtbehandlungsplan mit entsprechendem Prozessmodell einzubetten. Eine Kombination mit einer medikamentösen Therapie (SSRI) ist für sehr viele Patienten mit Panikstörungen angezeigt.

6.3. ... bei generalisierter Angststörung

Bei generalisierter Angststörung ist ein mehrphasiger Therapieansatz zu empfehlen. Der erste Schritt besteht darin, durch Beratung die verschiedenen Ängste zu identifizieren. Danach sollte gezielt ein psychologisches Management wie Beratung, Verhaltenstherа-

Prim. Dr. Anton Tölk
Institut für Psychotherapie, Landesnervenklinik Wagner-Jauregg, Wien

Foto: MedCommunications

Prim. Dr. David Vyssoki
Ambulanz ESRA, Zentrum für Psychotraumatologie, Wien

Univ.-Prof. Dr. Johannes Wancata
Klin. Abt. für Sozialpsychiatrie, Univ.-Klinik für Psychiatrie, Wien

Foto: Privat

Univ.-Prof. Dr. Matthäus Willeit
Klin. Abt. für Biologische Psychiatrie, Univ.-Klinik für Psychiatrie, Wien

Prim. Dr. Elmar Windhager
Abt. für Psychiatrie, Klinikum Wels-Grieskirchen

Prim. Dr. Margit Wrobel
5. Psych. Abt., SMZ Baumgartner Höhe Otto-Wagner-Spital, Wien

pie, kognitive Verhaltenstherapie oder Entspannung eingesetzt werden. Gleichzeitig wird die Einnahme von speziell wirkenden Psychopharmaka (SSRI, SNRI bzw. Pregabalin) empfohlen.

6.4. ... bei Zwangsstörung

Bei Zwangshandlungen verspricht die verhaltenstherapeutische Methode einer Exposition mit Response-Prävention die größte Wirksamkeit. Die (kognitive) Verhaltenstherapie stellt sich bei mentalen Zwängen als sehr viel schwieriger dar. Eine Kombination mit serotonergen Antidepressiva ist fast die Regel. Therapien mit Medikamenten wie auch psychotherapeutische Verfahren führen bei Zwangsstörungen oft nur zu einer deutlichen Symptomreduktion, nicht aber zu einer vollständigen Remission.

6.5. ... bei posttraumatischer Belastungsstörung

Aus Untersuchungen ist bekannt, dass etwa 20 Prozent aller Menschen, die als Erwachsene eine schwere traumatische Erfahrung gemacht haben, an PTSD erkranken. Wird diese Erfahrung jedoch im Kindes- und Jugendalter gemacht, so liegt das Erkrankungsrisiko bei etwa 60 Prozent. Im Rahmen der Akutversorgung einer posttraumatischen Belastungsstörung gilt es, die äußeren Rahmenbedingungen zu berücksichtigen. Befindet sich das Opfer in einer stabilen und sicheren psychosozialen Situation ohne Täterkontakt? Gerade bei Missbrauchsdelikten in der Familie kommt es oft zu jahrelangem Täterkontakt. Auch der körperliche Gesundheitszustand des Opfers sollte ausreichend evaluiert werden.

Folgende Erstmaßnahmen werden bei Kontakt mit einem Opfer empfohlen: Eine sichere Umgebung sollte ebenso wie ein psychosoziales Helfersystem organisiert werden, mit PTSD-Behandlung erfahrene Psychotherapeuten sollten frühzeitig hinzugezogen und der Patient und gegebenenfalls sein Angehöriger sollten über traumatypische Symptome und Verläufe informiert werden.

Die traumaspezifische Stabilisierung soll von entsprechend qualifizierten Ärzten und Psychotherapeuten übernommen werden. Krisenintervention und ressourcenorientierte Interventionen wie imaginative Verfahren oder Distanzierungstechnik gelten als zeitgemäß. Eine Pharmakotherapie kann entweder adjuvant oder symptomorientiert verordnet werden. Die Medikamente aus den Substanzklassen der SSRI oder SNRI gelten bei PTSD als Therapie der ersten Wahl, wobei lediglich Sertralin und Paroxetin die entsprechende Zulassung haben. Besondere Vorsicht ist bei der Verabreichung von Benzodiazepinen geboten, da die Suchtgefahr bei Patienten mit PTSD äußerst hoch ist. Letztlich ist das Therapieziel immer die psychosoziale Reintegration.

Von den Psychotherapiemethoden hat sich bisher die Verhaltenstherapie und die Eye-Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) am wirksamsten erwiesen. Eine weitere erfolgreiche evaluierte Therapie ist die Exposition mit dem traumatischen Ereignis (Expositionsvorgehen: Vergegenwärtigen des Traumas zusammen mit dem Psychotherapeuten). Die therapeutische Exposition wird vorbereitet und ergänzt durch Entspannungsmethoden und Atemübungen. In der verhaltenstherapeutischen Exposition in sensu wird das traumatische Ereignis mehrfach wiederholt berichtet, bis eine Habituation, mit abgeschwächter Reaktion bei Konfrontation mit den Erinnerungen an das Trauma, erfolgt. Bei komplexer PTBS sind Stabilisierungs– und Affektsteuerungstechniken entwickelt worden (Imaginationsmethode des „sicheren Ortes" dient dem Schutz vor unkontrollierbaren Intrusions- und Flashback-Attacken).

In der psychopharmakologischen Behandlung werden vor allem in Studien gute Therapieerfolge durch SSRI beschrieben, die als Mittel der ersten Wahl gelten. Venlafaxin zeigte eine dem Sertralin vergleichbar gute Wirkung (Quelle: U. Frommberger und A. Maercker, Posttraumatische Belastungsstörung: in Therapie psychischer Störungen State of the Art (Hg.): U. Voderholzer, F. Hohagen 2008/2009).

7. Therapie bei Kindern und Jugendlichen

Angst- und Panikstörungen werden auch im Kindes- und Jugendalter diagnostiziert. Die Prävalenz liegt in den USA bei vier bis neun Prozent, für Europa liegen keine Zahlen vor. Generalisierte Angststörungen sind dabei häufig mit vegetativen Symptomen verbunden. Panikstörungen wiederum sind charakterisiert durch wiederkehrende, ausgeprägte Angstattacken, die sich nicht auf eine spezifische Situation oder besondere Umstände beschränken. Die Häufigkeit von Angststörungen im Kindesalter wird in epidemiologischen Längsschnittstudien zwischen 5 und 18 Prozent je nach Alter angegeben.

Als typische Störung des Kindesalters gilt die emotionale Störung mit Trennungsangst während der ersten Lebensjahre. Dieser an sich normale Entwicklungsschritt kann bei außergewöhnlichem Schweregrad oder abnormer Dauer zur Beeinträchtigung sozialer Funktionen führen.

Die Leitsymptome bei Kindern können von somatischen Beschwerden maskiert werden, etwa wiederholtes Auftreten von Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen oder Kopfschmerzen. Weiters können bei diesen Kindern übertriebene Sorgen bezüglich alltäglicher Ereignisse und Probleme wie Schul- oder Arbeitssituation festgestellt werden, aber auch die Sorge, dass den Eltern etwas zustößt. Betroffene Kinder haben Schwierigkeiten, diese Sorgen zu kontrollieren, was wiederum zu Konzentrationsschwierigkeiten und Nervosität führt. Wiederholte Albträume sowie extremes und wiederholtes Leiden in Erwartung, etwa Unglücklichsein, Schreien, Wutausbrüche oder Anklammern, runden das klinische Bild ab.

Bei der Therapie von Angsterkrankungen im Kindes- und Jugendalter steht die psychologische Betreuung im Mittelpunkt, ebenso wie die Erziehungsberatung und Aufklärung des Umfelds. Systemische Familientherapie und Verhaltenstherapie werden altersentsprechend eingesetzt und können unterstützt werden durch gezielte Pharmakotherapie mit SSRI. Positive Studienergebnisse liegen für Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin und Citalopram vor. Sertralin ist das einzige SSRI, das in der Indikation Zwangsstörungen auch für Kinder und Jugendliche zugelassen ist. Anxiolytika werden vor allem in der Anfangsphase der Behandlung empfohlen.

Aufgrund ihres Nebenwirkungsspektrums und ihrer Toxizität sind trizyklische Antidepressiva wie auch bei Erwachsenen als Medikamente dritter Wahl anzusehen. Bei der Behandlung der Angsterkrankung von Kindern unter sieben Jahren wird von einer Therapie mit SSRI nur in seltenen Fällen Gebrauch gemacht.

In der Pharmakotherapie können bei ausgeprägter antizipierter Angstproblematik und Schlafstörungen Antidepressiva (bevorzugt SSRI) sowie Benzodiazepine (z.B. Alprazolam, Clonazepam, Chlordiazepoxid) indiziert sein. Außerdem werden Beta-Rezeptorblocker (z.B. Propranolol, Metoprolol) mit guter Wirkung auf die begleitenden vegetativen Phänomene angewandt.

8. Therapie bei älteren Menschen

Die Prävalenz der Angststörung bei älteren Menschen scheint bei bis zu 15 Prozent zu liegen. Die Diagnostik ist komplex: Oft sind Informationen über die Symptome ungenau, die Angstsymptome können sich atypisch präsentieren (z.B. als körperliche Beschwerden), zudem steht nur eine begrenzte Anzahl geeigneter Beurteilungsinstrumente zur Verfügung. Aufgrund hoher organischer Komorbidität erschwert sich die Diagnose ohnehin. Besonders häufig treten Angstsyndrome bei kardiovaskulären Erkrankungen, Parkinson- und Alzheimer-Erkrankung, Schilddrüsenleiden (Hypothyroidismus) sowie bei depressiven Erkrankungen im Zusammenhang mit langjährig zurückliegenden traumatisierenden Ereignissen auf.

Zumeist sind Angststörungen bei Älteren komorbid mit anderen Erkrankungen z.B. bei Depressionen, Schlaganfall, Morbus Parkinson, Demenz, Alkoholabhängigkeit, Somatisierungsstörungen und kardiovaskulären Erkrankungen. Die Unterscheidung der Angst und Agitation beim Demenzpatienten ist eine diagnostische Herausforderung.

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer Angsterkrankung müssen differenzialdiagnostisch eine Depression, eine Demenz, Substanzmissbrauch, Medikamentennebenwirkungen sowie körperliche Erkrankungen ausgeschlossen werden. Danach können medikamentöse und nicht medikamentöse therapeutische Konzepte angestrebt werden. Antidepressiva stellen auch in der Gerontopsychiatrie die erste Wahl bei Angsterkrankungen dar (z.B. SSRI bzw. NaSSA). Aufgrund von Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil sollten neuere Antidepressiva verordnet werden. Die Substanzen sind sowohl bei primärer Angststörung als auch bei Komorbidität (Depression und Angst) geeignet. Die Dauer der Therapie hängt von Wirkung, Krankheitsverlauf und Verträglichkeit ab, die Medikamente sollten aber auch von Patienten über 65 Jahre im Sinn einer Rückfallsprophylaxe über sechs Monate nach Remission eingenommen werden.

Benzodiazepine sind zwar wirksame Medikamente, müssen jedoch mit Vorsicht eingesetzt werden, da sie mit kognitiven Beeinträchtigungen sowie mit Sturz- und Frakturgefahr assoziiert sind. Als nicht pharmakologische Methoden können die beschriebenen psychotherapeutischen Verfahren sowohl im Einzel- als auch im Gruppensetting je nach vorliegender Psychotherapiefähigkeit des Patienten empfohlen werden.

9. Therapieresistenz

Einer Therapieresistenz können differenzialdiagnostisch andere psychische Ursachen der Symptomatik bzw. eine Komorbidität mit Depression, Zwang, Persönlichkeitsstörung oder Suchtmittelmissbrauch zugrunde liegen. Gerade Abhängigkeitskrankheiten haben eine starke Assoziation mit Angststörungen. Auch endokrinologische Probleme können eine Ursache für Therapieresistenz sein.

Bei gleichzeitiger Sucht muss die Angsttherapie – zur Vermeidung einer Chronifizierung – unbedingt durch eine effiziente Behandlung begleitender Abhängigkeitsprozesse ergänzt werden. Andererseits sollte bei vordergründig manifesten Substanzabhängigkeiten routinemäßig nach zusätzlichen Angststörungen gefahndet werden, die unbehandelt zu Rückfällen durch neuerliche Selbstmedikation führen könnten. Aber auch körperliche Ursachen wie eine bis dato unbekannte somatische Erkrankung können den Therapieerfolg beeinträchtigen (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5
Körperliche Ursachen bei Therapieresistenz

- Schilddrüsenstörungen
- Blutzuckerstörungen
- Herz-Kreislauf-Erkrankungen
- Multiple Sklerose
- Temporallappenepilepsie
- Phäochromocytom

etc.

Zur Abklärung erneutes Screening: EKG, EEG, Blutbild und Differenzialblutbild, Schilddrüsenparameter etc.

Untersuchungen zufolge leiden z.B. bis zu 60 Prozent aller Patienten mit kardiovaskulären Krankheiten auch an Angststörungen. Schließlich kann die Therapieresistenz auch pharmakologische Ursachen haben, wie eine schlechte Compliance wegen nicht tolerierter Nebenwirkung, eine Abschwächung der Wirkung durch Interaktionen, die Einnahme einer falschen Dosis bzw. ein Therapiebeginn mit zu hoher Dosis sowie eine zu kurze Behandlungsdauer oder falsche Einnahmefrequenz. Aber auch die Psychotherapie führt nicht immer zu einem adäquaten Erfolg. In diesem Fall muss die Wahl der Therapiemethode überdacht werden. Als Hauptursache für das Versagen der Psychotherapie gelten unklare Zielsetzungen, eine schlechte Therapeutenbeziehung bzw. falsche Behandlungstechnik. Im Zusammenhang mit einem zögerlichen Therapieansprechen ist auch an die die Symptome aufrechterhaltende psychosoziale Belastung zu denken.

Ist eine Therapieresistenz evident, gilt es, sowohl psychotherapeutische als auch psychopharmakologische Strategien zu überdenken. Möglicherweise kann ein Wechsel der Medikation oder die Kombination mit einem anderen Pharmakon – unter Berücksichtigung auf die spezielle Pharmakodynamik der Medikation – den gewünschten Erfolg bringen. Komorbide Störungen sowie andere körperliche Erkrankungen müssen in jedem Fall suffizient therapiert sein.

10. Medikamentöse Langzeitbehandlung

Angststörungen sind häufig chronisch und bedürfen einer Langzeitbehandlung (Erhaltungstherapie: 12 bis 24 Monate nach Akuttherapie; Rezidivprophylaxe: Zeit danach), die an die erfolgreiche Akuttherapie anschließt.

In der klinischen Praxis kann bei Angstpatienten daran gedacht werden, die Therapie abzusetzen, wenn sie etwa ein Jahr symptomfrei sind, keine Komorbidität (mehr) vorliegt und der Patient sich dazu bereit fühlt. In vielen Fällen ist jedoch eine Langzeitbehandlung über viele Jahre, oft auch „lebensbegleitend", indiziert.

11. Komorbiditäten

Die Komorbiditäten bei Angststörungen, meist mit Depression, aber auch mit einer bipolaren Störung verbunden, sind mit bis zu 60% in der Literatur angegeben. Eine Komorbidität bedeutet immer einen prinzipiell schwereren und potenziell therapieresistenten Verlauf, der auch mit einer höheren Suizidalität verbunden ist. Wenn eine Angsterkrankung komorbid mit einer anderen Erkrankung auftritt, sollte zusätzlich die Medikation gegeben werden, für die die Indikation besteht, wenn nicht von der Substanz, mit der die Angststörung behandelt wird, diese Indikation bereits gegeben ist. ■

Mit freundlicher Unterstützung von:

Impressum

Verleger: Medizin Medien Austria GmbH DVR Nr.: 1042475 **Verlags- und Redaktionsadresse:** Wiedner Hauptstraße 120-124, 1050 Wien, Tel.: 01/546 00-0, Fax: DW 730, E-Mail: medizin@medizin-medien.at **Geschäftsführung:** Thomas Zembacher **Für den Inhalt verantwortlich:** O. Univ.-Prof. Dr. DDr. h.c. Siegfried Kasper, O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer (Vorsitz), Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Bach, Univ.-Doz. Dr. Andreas Conca, Univ.-Prof. Dr. Richard Frey, O. Univ.-Prof. Dr. Max Hermann Friedrich, Ass. Prof. Dr. Brigitte Hackenberg, Prim. Univ.-Prof. Dr. Reinhard Haller, Univ.-Prof. Dr. Peter Hofmann, Dir. Dr. Marion Kalousek, Prim. Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer, Prim. Dr. Susanne Lentner, Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Marksteiner, Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Musalek, OA Dr. Angela Naderi-Heiden, Univ.-Prof. Dr. Nicole Praschak-Rieder, Priv.-Doz. Dr. Michael Rainer, Univ.-Prof. DDr. Gabriele-Maria Sachs, Univ.-Prof. Dr. Harald Schubert, Prim. Dr. Manfred Stelzig, Prim. Dr. Anton Tölk, Prim. Dr. David Vyssoki, Univ.-Prof. Dr. Johannes Wancata, Univ.-Prof. Dr. Matthäus Willeit, Prim. Dr. Elmar Windhager, Prim. Dr. Margit Wrobel **Projektverantwortung:** Claudia Lorbeer, Mag. Tanja Hagenhofer **Titelbild:** John Foxx Images™ **Lektorat:** Karl Heinz Javorsky **Art Direction:** Karl J. Kuba **Layout und DTP:** Johannes Spandl **Druck:** Friedrich VDV, 4020 Linz **Auflage:** 15.500. 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 der Firmen Boehringer Ingelheim, CSC, Eli Lilly, Lundbeck, Pfizer, Servier.

sonderausgabe november 2016

CliniCum neuropsy
Das Medium für Psychiatrie und Neurologie

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:

ÖGPB

Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische 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

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.

ÖGPB

Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie

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, Gößler 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. CliniCum neuropsy 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.

Coverbild: Margot Holzapfel; Fotos: Archiv (13), Privat (4), MedUni Wien (2), Paula Cremer (1), Mani Hausler (1)

Schizophrenie

Inhalt

1. Definition der Schizophrenie ____ 4

2. Epidemiologie und Verlauf ____ 4

3. Biologische Grundlagen ____ 4

3.1. Dopaminerge Mechanismen
3.2. Serotonerge Mechanismen
3.3. Glutamaterge Mechanismen
3.4. Pathophysiologie

4. Ätiopathogenetisches Grundkonzept ____ 6

5. Diagnostik ____ 6

5.1. Symptome
5.2. Allgemeine diagnostische Merkmale
5.3. Diagnosegruppen der Schizophrenie
5.4. Organische Abklärung bzw. Kontrollen bei Vorliegen von psychotischen Symptomen
5.4.1. Ersterkrankung
5.4.2. Mehrfacherkrankungen

6. Die kognitive Symptomatik ____ 8

7. Beurteilungsinstrumente zur standardisierten Diagnostik ____ 9

8. Allgemeine Grundlagen der Behandlung von Patienten ____ 9

8.1. Arzt-Patienten-Beziehung
8.2. Auswahl der Pharmakotherapie

9. Die atypischen Antipsychotika ____ 10

9.1. Wirkung
9.2. Pharmakologie

10. Die typischen Neuroleptika ____ 11

10.1. Wirkung
10.2. Pharmakologie
10.2.1. Einteilung nach der neuroleptischen Potenz
10.2.2. Einteilung nach chemischen Substanzgruppen

11. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von typischen Neuroleptika und atypischen Antipsychotika ____ 12

11.1. Antidopaminerge Nebenwirkungen
11.1.1. Extrapyramidal motorische Nebenwirkungen (EPS)
11.1.2. Endokrinologische Nebenwirkungen
11.2. Antiadrenerge Nebenwirkungen
11.3. Antihistaminerge Nebenwirkungen
11.4. Anticholinerge Nebenwirkungen
11.5. Metabolisches Syndrom
11.6. Weitere Nebenwirkungen
11.6.1. Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen
11.7. Interaktionsproblematik
11.7.1. Interaktionen von atypischen Antipsychotika mit SSRI
11.8. Therapeutic Drug Monitoring

12. Die zeitdimensionierte Behandlung ____ 15

12.1. Akuttherapie psychotischer Erkrankungen
12.1.1. Kriterien der Auswahl der Medikation
12.1.2. Implementierung und Dosierung in der Akutphase
12.1.3. Notfalltherapie
12.1.3.1. Die Inhalation als innovative Darreichungsform von Loxapin
12.1.4. Maßnahmen bei Therapieresistenz in der Akutphase
12.2. Therapie bei Erstmanifestation
12.2.1. Richtlinien bei Ersterkrankung einer Schizophrenie
12.2.2. Prädiktoren für den Therapieverlauf
12.3. Rückfallprophylaxe und Langzeitbehandlung
12.3.1. Längerfristiges Therapiemanagement
12.3.2. Auswahl der atypischen Antipsychotika
12.3.3. Dauer der Behandlung

13. Adjuvante Therapie ____ 22

13.1. Benzodiazepine
13.2. Niederpotente typische Neuroleptika
13.3. Lithium
13.4. Antikonvulsiva
13.5. Antidepressiva
13.6. Elektrokonvulsionstherapie

14. Schwangerschaft und Geburt ____ 23

15. Schizophrenie und wahnhafte Störungen beim älteren Menschen ____ 23

15.1. Wichtige Differenzialdiagnosen

16. Psychotische Störungen im Kindes- und Jugendalter ____ 25

16.1. Überblick
16.2. Epidemiologie
16.3. Symptomatik
16.4. Ultra-High-Risk(UHR)-Phase
16.5. Behandlung der Ultra-High-Risk(UHR)-Phase
16.6. Behandlung, Verlauf und Prognose der Schizophrenie im Kindes- und Jugendalter

17. Psychotherapie ____ 27

18. Soziotherapeutische Interventionen ____ 27

19. Rehabilitation ____ 27

19.1. Soziale Rehabilitation
19.2. Berufliche Rehabilitation
19.3. Medizinische Rehabilitation

Literaturverzeichnis ____ 29

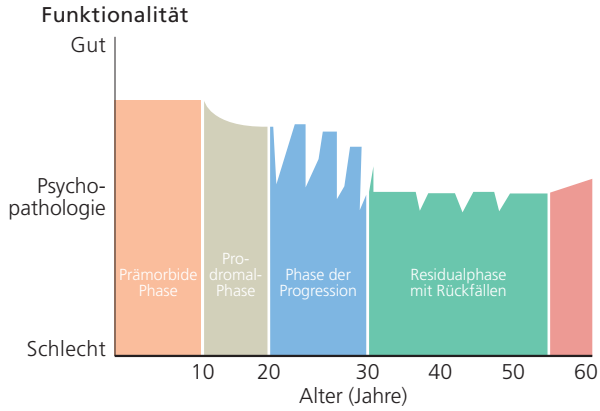
1. Definition der Schizophrenie

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. wahnhafte, kurze, polymorphe und nicht näher bezeichnete psychotische Störungen mit einbeziehen, erhöhen die Prävalenz auf 2,3 Prozent. Werden auch affektive und substanzinduzierte Psychosen miterfasst, 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.

Abbildung 1
Verlauf der Schizophrenie



Quelle: nach Liebermann

Der Verlauf einer klassischen schizophrenen Erkrankung kann eingeteilt werden in:

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

Die prämorbide 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 Psychotherapie, Wien

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

Editorial Board

Prof. Priv.-Doz. Dr. Michael Bach
APR – Ambulante Psychosoziale Rehabilitation, Salzburg

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

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

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

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-HT1A-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 Mescalin 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-HT2A-Rezeptorantagonisten und relativ schwächere Dopamin-D2-Antagonisten. 5-HT1A- und 5-HT2C-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 schizophreniforme 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 Gößler
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 Erstmanifestationen 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 Jugendheilkunde, 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 Donaustadt – 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 Erlebens 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, Interesselosigkeit, 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, Haltungsstereotypien, 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 Psychotherapie, Wien

Prim. Dr. Elmar Windhager
Klinikum Wels-Grieskirchen

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 (nüchtern wie auch postprandial), HbA1c
- 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 Handlungsplanung, Problemlösen, Flexibilität des Denkens und das Arbeitsge-

dächtnis), 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 assoziert (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 Nervenarz 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).

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

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 Symptome 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-HT2A-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-HT2A-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 5HT1A-Rezeptor sowie Antagonismus am 5-HT2A-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 α1-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 Weiteren 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 1	2	3	4	5	6	Monatlich	Vierteljährlich	Halbjährlich
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. Zuclopenthixol)*

Quelle: Benkert und Hippius (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 Blutplasmaspiegels 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. Sedierung 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 Plasmaspiegelerniedrigung 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	Dehydro-aripiprazol	75	3–5	14	27	60	99
CLOZ	1A2, 3A4, 2D6	Desmethyl-clozapin	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-Desmethyl-olanzapin	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-Desalkyl-quetiapin)	7	1–2	1–2	75	25	83
QUET XR	3A4, 2D6	20 Metaboliten, ein aktiver Metabolit (N-Desalkyl-quetiapin)	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	Dehydro-sertindol	72	10	14	5	95	90
ZIPR	3A4	S-Methyldihydro-ziprasidon	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-Methyldihydroziprasidon. 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.

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.

12.1.1. Kriterien der Auswahl der Medikation

Atypische Antipsychotika gelten in der akuten Behandlung der Schizophrenie wegen ihres insgesamt günstigeren Profils unerwünschter 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-Stoffwechsels	(+)	(+)	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 neuroleptisches 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	Paliperidon
Rezeptorprofile					
D_1	0	0	++	+	+
D_2	+++	+++	+	++	+++
5-HT_{1A}	0	++	++	+	0
5-HT_{2A}	0	+++	+++	+++	+++
α1	0	0	++	+-	++
α2	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*

Quelle: nach Schizophrenie Medikamentöse Therapie Konsensus-Statement – State of the art 2008

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 Dosistitration, 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 Dibenzooxapin 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
Antipsychotika	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
Benzodiazepine	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 Acutely 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 prämorbides 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 (Dosierunsgintervall): 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-lable-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)

rung, 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	• Mangel an Information • Schweregrad der Symptomatik • Mangel an Einsicht, Verleugnung • Komorbidität
Behandlungsbezogen	• Nebenwirkungen • Inadäquate therapeutische Beziehung • Unpassender Gesamtbehandlungsplan
Umweltfaktoren	• 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. deltoidal oder gluteal	i.m. gluteal	i.m. deltoidal oder gluteal	i.m. deltoidal oder gluteal	i.m. deltoidal 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 neuropsy

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 beigepackt, sodass nach Präferenz des Patienten und seinem Gewicht die Injektion deltoidal 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 verabreichet 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 neuropsy).

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, Topiramat)

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 Topiramat. 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 Topiramat 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 wahnhafte Störungen beim älteren Menschen

In der Literatur sind die Themen Schizophrenie, aber auch wahnhafte 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 neuropsy

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 Wahninhalten
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-Bonnent-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 neuropsy.

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 eingeengtes 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 prämorbide 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 Autismusspektrums 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. Prämorbide 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 Komorbidäten 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 15 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	15	Schizophrenie	1998
Ziprasidon	10	Bipolare Störung	2010
Aripriprazol	15 13	Schizophrenie Manie	2005 2013

**gemäß österreichischem Konsensuspapier*
Quelle: Gößler 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 2009 (NICE) und der S3-Behandlungsleitlinien der DGPPN 2006 kann zusammenfassend festgestellt werden:
Psychotherapeutische Verfahren bei schizophrenen Erkrankungen sollten zuallererst auf die Erfassung und Behandlung krankheitsspezifischer 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 krankheitsspezifischer 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 (Bäuml 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, Zipursky RB. Delayed –onset hypothesis of antipsychotic 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 Hippius 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.*
- *Gößler R. Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter. CliniCum neuropsy 2015; 2:16-20.*
- *Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthoj 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, Glenthoj 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 Neuropsychiatr 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 neuropsy 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, Oberlerchner H, Praschak-Rieder N, Sachs GM, Stetter R, Walter E. Depot-Antipsychotika/-Neuroleptika. Konsensus-Statement – State of the art 2014. CliniCum neuropsy 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 neuropsy 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 neuropsy 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, Ruhrmann 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, Aer J, Hallikainen T, Ryynänen 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 großteils 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 Hüthig Fachinformationen GmbH (SVHFI). Gesellschafter SVHFI sind die Süddeutscher Verlag GmbH mit 99,718%, Herr Holger Hüthig mit 0,102%, Frau Ruth Hüthig mit 0,09%, Herr Sebastian Hüthig mit 0,045% und Frau Beatrice Hüthig 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 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 **Projektverantwortung:** Christine Kreibich, Martina Tschapka **Titelbild:** Margot Holzapfel **Lektorat:** Karl Heinz Javorsky **Art Direction:** Karl J. Kuba **Herstellung:** Friedrich Druck & Medien GmbH, A-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.

sonderausgabe september 2014

CliniCum neuropsy
Das Medium für Psychiatrie und Neurologie

Depot-Antipsychotika/ -Neuroleptika

Konsensus-Statement – State of the art 2014

Editorial Board: Prim. Priv.-Doz. Dr. Andreas Erfurth,
Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Geretsegger, Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Haring,
Univ.-Prof. Dr. Armand Hausmann, Assoz.-Prof. PD Dr. Alex Hofer,
O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer, Prim. Dr. Adelheid Kastner,
Dir. Prim. Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Marksteiner,
Univ.-Prof. Dr. Angela Naderi-Heiden, Prim. Mag. Dr. Herwig Oberlerchner, MAS,
Univ.-Prof. Dr. Nicole Praschak-Rieder, Univ.-Prof. DDr. Gabriele-Maria Sachs,
Prim. Dr. Robert Stetter, Dr. Evelyn Walter

Vorsitz: O. Univ.-Prof. Dr. h.c. mult. Dr. Siegfried Kasper
Chefarzt Dr. Georg Psota

Unter der Patronanz:

ÖGPB

Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie

Vorwort

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

Chefarzt Dr. Georg Psota
Psychosoziale Dienste in Wien

Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie

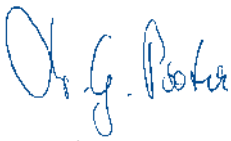
Die Akut- und Langzeittherapie schizophrener Erkrankungen wurde in den vergangenen Jahren durch die Verfügbarkeit von neueren Medikamenten entscheidend verbessert. Nebenwirkungen, die früher im Vordergrund standen und die Patienten zusätzlich zu ihrer Erkrankung stigmatisierten, finden sich erfreulicherweise nur mehr sehr selten. Dadurch hat sich die Adhärenz verändert, und Patienten diskutieren mit ihrem Behandlungsteam die verschiedenen medikamentösen, aber auch psychotherapeutischen und soziotherapeutischen Hilfestellungen.

In den vergangenen Jahren wurden neuere Depot-Antipsychotika eingeführt, die eine wertvolle Bereicherung der Therapie schizophrener Patienten darstellen und insbesondere für die Langzeittherapie erfolgversprechend sind. Bereits bei der stationären Behandlung werden die Vor- und Nachteile den Patienten und deren Angehörigen mitgeteilt, so dass die Depotmedikation häufig als Mittel der Wahl angesehen wird.

Die Weiterentwicklungen und Neuzulassungen von Depot-Antipsychotika waren nun Anlass für die Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie (ÖGPB), das bereits im Jahr 2006 erstmals publizierte Konsensus-Statement einer weiteren Überarbeitung zu unterziehen. Dies geschah sowohl in persönlicher Diskussion als auch im schriftlichen Austausch.

Wir hoffen, dass es uns wieder gelungen ist, Ihnen eine wertvolle Unterstützung für eine effektive und praxisnahe Therapie in der täglichen Praxis zu geben, und wir würden uns auch sehr freuen, wenn politische Gremien nicht nur die festgehaltenen Diagnose- und Therapiecharakteristika als Ausgangspunkt für einen effektiven Umgang mit schizophrenen Erkrankten heranziehen würden, sondern auch die pharmaökonomischen Berechnungen in ihre Überlegungen einbeziehen könnten.

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



Chefarzt Dr. Georg Psota

Zitierung der Arbeit wie folgt:
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, Oberlerchner H, Praschak-Rieder N, Sachs GM, Stetter R, Walter E. Depot-Antipsychotika/-Neuroleptika. Konsensus-Statement – State of the art 2014. CliniCum neuropsy Sonderausgabe September 2014.

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

Coverbild: Margot Holzapfel; Fotos: Archiv (16); photo&artist, maik rietentidt, Berlin (1)

Depot-Antipsychotika/-Neuroleptika

1. Einleitung

Zwei Drittel aller Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises erweisen sich im Krankheitsverlauf als chronisch-rezidivierend. Damit verbunden sind Einschränkungen für die betroffenen Patienten und deren betreuende Angehörige. Eine kontinuierliche medikamentöse Behandlung mit Antipsychotika kann das Rezidivrisiko senken, die Lebensqualität der Betroffenen erhöhen und die Angehörigen entlasten. Die Behandlung sowohl der akuten als auch der chronifizierten Schizophrenie stellt das therapeutische Team auch heute noch vor eine ganze Reihe von Herausforderungen.

Noch vor wenigen Jahrzehnten galt – bei chronischer Schizophrenie – die Therapie mit Depot-Neuroleptika häufig als Mittel der Wahl. Antipsychotische Medikamente der ersten Generation (typische Neuroleptika) wiesen allerdings erhebliche Nebenwirkungen auf. Besonders zu erwähnen sind hier extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen, insbesondere Spätdyskinesien sowie das maligne neuroleptische Syndrom.

Mit der Entwicklung der Antipsychotika der zweiten Generation (atypische Antipsychotika), die lange Zeit ausschließlich in oraler Form zur Verfügung standen, geriet die Behandlung mit Depot-Neuroleptika etwas in den Hintergrund, wenn man von der forensischen Psychiatrie und einigen ambulanten Zentren absieht. Depot-Neuroleptika galten zunehmend als Therapie der zweiten oder gar dritten Wahl.

Es ist bemerkenswert, dass der Gebrauch von Depotmedikation in der Therapie der Schizophrenie in diversen europäischen Ländern unterschiedlich ausgeprägt ist. Die Verschreibungsraten sind in Frankreich mit 23,4 Prozent (Fourrier et al. 2000) und in Großbritannien mit 29 Prozent (Barnes et al. 2009) deutlich höher als in den übrigen europäischen Ländern.

Seit einiger Zeit kommen mehrere atypische Depot-Antipsychotika zur Anwendung. Von neuen Depot-Antipsychotika kann eine Optimierung der Adhärenz erwartet werden. Einerseits haben diese die Vorteile der Wirksamkeit und Verträglichkeit von atypischen Antipsychotika (Kasper et al. 2003), andererseits können diese zu einer stabilen und kontinuierlichen Behandlung beitragen.

2. Depot- versus Oralmedikation: Pro und Contra

Die Vorteile einer Therapie mit Depot-Neuroleptika sind u.a. die lang anhaltende Wirkung, die Sicherung therapeutischer Wirkspiegel und die bessere Therapieadhärenz als unter oraler antipsychotischer Therapie. Eine Übersicht der Vor- und Nachteile einer Behandlung der chronischen Schizophrenie mit Depotpräparaten finden Sie in Tabelle 1.

3. Compliance – Adhärenz

Der Begriff „Compliance" entstand in den 70er Jahren des 20. Jahrhunderts und kann mit dem Wort „Therapietreue" übersetzt werden. Der Patient befolgt die ärztlichen Behandlungsvorschläge, er nimmt also etwa eine bestimmte Medikation über eine bestimmte Dauer ein, um eine Krankheit zu heilen oder die Symp-

Tabelle 1
Vor- und Nachteile von Depot-Antipsychotika

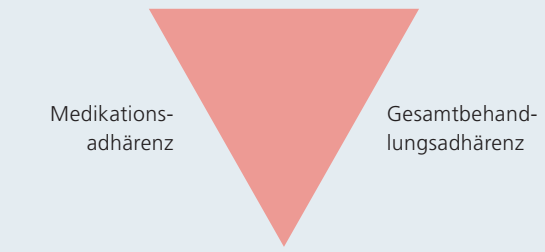
Vorteile	Nachteile
• zuverlässige Freisetzung eines antipsychotischen Wirkstoffes über eine längere Zeitspanne, damit günstigere Symptomkontrolle • bessere Kontrolle der Einnahme • besserer Outcome **Pharmakologisch:** • bessere Bioverfügbarkeit als p.o. • kein „First pass effect", daher niedrigere Dosierungen erforderlich • konstantere Plasmaspiegel, dadurch – weniger Nebenwirkungen – keine Wechselwirkungen mit Kaffee, Tee, Antazida (Komplexbildung, geringere gastrointestinale Motilität) • kein Risiko einer zufälligen Dosierung oder Überdosierung in suizidaler Absicht durch den Patienten • häufigere Kontakte: psycho- und soziotherapeutische Ansätze stützen sich auf zuverlässige Grundmedikation	• schlechtere Steuerbarkeit • Scheu vor Injektion • geringe Auswahl an Substanzen • geringere ärztliche Flexibilität durch konstante Plasmaspiegel bzw. anhaltende biologische Aktivität nach Absetzen: problematisch bei zu hoch gewählten Depotdosierungen, bei Unterdosierung ist aber eine rasche Dosisanpassung oder passagere Kombination mit oraler Medikation möglich • Nebenwirkungen analog zu den oralen Muttersubstanzen: bei typischen Depot-Neuroleptika Bedenken hinsichtlich Risiken für Spätdyskinesie, malignes neuroleptisches Syndrom • nach individuellem Empfinden der Patienten mitunter reduziertes Gefühl der Autonomie und höhere Stigmatisierung

Quelle: adaptiert nach Konsensus-Statement „Einsatz von Depot-Antipsychotika/-Neuroleptika" Medizin Medien Austria 2011

tome zumindest zu verbessern. Für den Arzt bedeutet „Compliance", im Zuge der Therapie auf die Wünsche und persönlichen Lebensumstände des Patienten so weit wie möglich einzugehen. Vor einigen Jahren wurde der Begriff „Compliance" zunehmend durch „Adhärenz" ersetzt. Adhärenz basiert stärker auf einer symmetrischen Arzt-Patienten-Beziehung und bezieht nicht nur die Therapietreue des Patienten mit ein, sondern auch eine aktive Mitgestaltung des Erkrankten im Rahmen der Therapie (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1
Definition von Adhärenz

Adhärenz: Der Patient handelt entsprechend den Vereinbarungen, die gemeinsam zwischen Patient und Arzt getroffen werden



Adhärenz (regelmäßige Einnahme >80%)
Partielle Adhärenz (regelmäßige Einnahme >50%)
Non-Adhärenz (regelmäßige Einnahme <20%)

- Der adhärente Patient versteht Therapieentscheidungen besser und ist besser informiert.
- Der Begriff Adhärenz ersetzt zunehmend den Begriff Compliance, der die Bereitschaft des Patienten bezeichnet, ärztliche Anweisungen konsequent zu befolgen.

Quelle: WHO, 2003, Robinson et al. 2002, Weiden et al. 2009, Velligan et al. 2009

Bei dem Begriff Adhärenz steht die aktive Zusammenarbeit von Arzt und Patient im Sinne einer gemeinsamen Entscheidungsfindung und Therapiezielvereinbarung im Vordergrund. Entsprechend hat die Weltgesundheitsorganisation (2003) „Adhärenz" definiert als „das Ausmaß, in dem das Verhalten einer Person, wie die Medikamenteneinnahme mit der mit dem Therapeuten vereinbarten Empfehlung übereinstimmt". Adhärenz beeinflussende Faktoren sind vielfältig und umfassen die Patienten, die Erkrankung, die Therapie, sozioökonomische Faktoren, das Behandlungsteam und das Gesundheitssystem (WHO 2003).

4. Vorteile für eine Depotbehandlung in der Schizophrenietherapie

4.1. Förderung der Adhärenz durch Depot-Antipsychotika

Durch die entweder zweiwöchentliche oder einmal im Monat erfolgende Verabreichung einer Depotmedikation ist ein regelmäßiger Kontakt mit therapeutischen Einrichtungen gesichert. Die medikamentöse Therapiekontrolle ist unter Depotmedikation meistens leichter möglich. Durch konstante Plasmaspiegel wird die Tolerabilität der Medikation und infolgedessen auch die Adhärenz erhöht (Keith et al. 2009; Eerdekens et al. 2004).

Im Zusammenhang mit einer Depotbehandlung wurden sowohl Patienten- als auch Arzteinstellungen untersucht: Die Gabe einer Depotmedikation kann durchaus als entlastend empfunden werden, da die tägliche Medikamenteneinnahme wegfällt. Andererseits erleben Patienten die Therapie mit Depot-Neuroleptika auch nachteilig, da sie weniger Eigenkontrolle haben. Patienten, die bereits eine Depotmedikation erhalten haben, sprechen sich mehrheitlich für die Fortsetzung dieser Darreichungsform aus. Patienten, die noch nie ein Depot erhalten haben, lehnen diese Form der Behandlung dagegen eher ab. Hier ist auch Überzeugungsarbeit durch die behandelnden Ärzte gefragt. Studien zufolge lehnen allerdings 80 Prozent der Psychiater eine Depotmedikation ab, weil sie der Ansicht sind, ihre Patienten nicht von den Vorteilen dieser Darreichungsform überzeugen zu können. Dies gilt insbesondere für Depot-Neuroleptika der ersten Generation.

Studiendaten zeigen, dass die Adhärenz der Patienten unter oraler Medikation bei 59 Prozent liegt, unter Depotmedikation dagegen bei 89 Prozent (Weiden et al. 2009).

4.2. Rückfallsprophylaxe durch Depot-Antipsychotika

Besonderes Augenmerk in der medikamentösen antipsychotischen Behandlung der Schizophrenie muss auf die Rückfallprophylaxe gelegt werden. Studiendaten von Robinson et al. 1999 konnten zeigen, dass das Risiko für einen Rückfall nach Unterbrechung der antipsychotischen Therapie fünfmal höher liegt als bei kontinuierlicher Medikamenteneinnahme. Mehr als zwei Drittel aller schizophrenen Patienten nehmen ihre Medikation bereits drei Monate nach Therapiebeginn nicht mehr regelmäßig ein, was die Rückfallsraten stark erhöht (Maples et al. 2003).

Eine eingeschränkte Adhärenz findet sich übrigens nicht nur in der Behandlung der Schizophrenie oder anderer psychiatrischer Erkrankungen, auch in der Therapie z.B. internistischer Erkrankungen wie der arteriellen Hypertonie ist die Adhärenz problematisch: Rund 50 Prozent aller Hypertoniker hören – einer Studie zufolge – innerhalb

Editorial Board

Prim. Priv.-Doz. Dr. Andreas Erfurth
SMZ Baumgartner Höhe OWS, Wien

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

Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Haring
Landeskrankenhaus Hall in Tirol

Univ.-Prof. Dr. Armand Hausmann
Univ.-Klinik für Psychiatrie, Innsbruck

Assoz.-Prof. PD Dr. Alex Hofer
Univ.-Klinik für Psychiatrie, Innsbruck

O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer
Univ.-Klinik für Psychiatrie, Graz

von sechs bis zwölf Monaten mit der Einnahme der blutdrucksenkenden Medikamente auf (Mazzaglia et al. 2009).

Die Ursachen für das Absetzen der antipsychotischen Therapie sind vielfältig: mangelnde Krankheitseinsicht, komplizierte Einnahmeschemata, schlechte Symptomkontrolle, unerwünschte Nebenwirkungen, geringe Unterstützung im sozialen Umfeld oder auch Substanzmissbrauch gehören zu den häufigsten Gründen für einen Abbruch der antipsychotischen Therapie (Oehl et al. 2000).

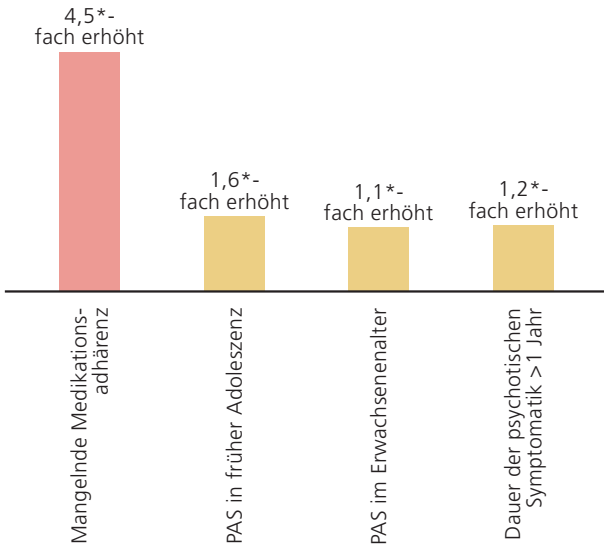
Die Absetzraten von oralen Antipsychotika in den USA betragen 74 Prozent (Lieberman et al. 2005). Nicht-Adhärenz trägt in 61 Prozent der Fälle zum Absetzten der Medikation bei (Valenstein et al. 2001). Es stellt sich also nicht die Frage, wann ein Depot-Antipsychotikum zum Einsatz kommen soll, sondern eher, wann nicht. In Deutschland wurden allerdings nur 36 Prozent der Patienten ein Depot-Antipsychotikum überhaupt angeboten (Heres et al. 2006 und 2007).

Ein Absetzen oder eine Unterbrechung der antipsychotischen Medikation hat gravierende Folgen: Nach einer Unterbrechung der medikamentösen Therapie von einem bis zehn Tagen müssen fast zwölf Prozent der Patienten wegen eines Rückfalls hospitalisiert werden. Nach einer Unterbrechung von elf bis 30 Tagen steigt diese Zahl auf rund 16 Prozent (Kozma et al. 2003). Wird mehr als 30 Tage lang die Medikation nicht eingenommen, erreicht die Hospitalisierungsrate aufgrund eines Rückfalls rund 22 Prozent (siehe Abbildung 2).

Für die Depotmedikation in der Schizophreniebehandlung spricht der starke Rückgang der Rehospitalisierung aufgrund eines Rückfalls (siehe Tabelle 2).

Abbildung 2
Rückfallsrate nach Absetzen der antipsychotischen Medikation

Mangelnde Therapietreue erhöht die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv



**Hazard ratio*
PAS=Prämorbide Auffälligkeiten

- Die regelmäßige Medikation ist ein entscheidender Faktor für den Therapieerfolg
- Das Aussetzen oder Unterbrechen der Medikation ist der wichtigste Prädiktor für ein Rezidiv
- Eine niedrige Therapietreue erhöht das Rezidivrisiko um das Drei- bis Vierfache

Quelle: Robinson D. et al. Arch Gen Psychiatr 1999, 56 (3):241–247

Tabelle 2
Sämtliche Parameter (Hospitalisierungsrate, Kosten, Aufenthaltsdauer) gehen unter Depotmedikation deutlich zurück

n=147	sechs Monate vor Depot	sechs Monate nach Depot
Hospitalisierungsrate	49,7%	22,4%
Aufenthaltsdauer	7,3 Tage	4,7 Tage
Totale Kosten	€ 7.880,14	€ 5.591,49
Patienten hospitalisiert	79 (53,7%)	44 (29,9%)

Quelle: Peng X. et al. ClinicoEconomics and Outcomes Research 2011

Auch eine Kohortenstudie aus Finnland (Tiihonen et al. 2011) kommt zu ähnlichen Ergebnissen. Dabei wurden 2.588 Patienten mit Schizophrenie zwischen 2000 und 2007 beobachtet. Verglichen wurde eine orale mit der Depotmedikation. Es stellte sich heraus, dass das Rückfallsrisiko unter Depot nur rund ein Drittel des Risikos unter oraler Medikation beträgt.

In einer Metaanalyse untersuchten 2011 Leucht und Kollegen die Rezidivraten unter Depot-Antipsychotika versus orale Antipsychotika. Zehn Studien mit insgesamt 1.700 Patienten konnten in die Metaanalyse eingeschlossen werden. Depot-Antipsychotika reduzierten das Risiko eines Rückfalls relativ um 30 Prozent und absolut um zehn Prozent, was einen signifikanten Vorteil gegenüber einer Therapie mit oralen Antipsychotika darstellt. Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine rezente Übersichtsarbeit von Kane et al. 2013.

4.3. Frühbehandlung mit Depot-Antipsychotika

Wesentlich für einen günstigeren Krankheitsverlauf ist aber nicht nur die regelmäßige Einnahme der antipsychotischen Medikation,

Prim. Dr. Adelheid Kastner
Landesnervenklinik Wagner-Jauregg, Linz

Dir. Prim. Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer
Landesnervenklinik Sigmund Freud, Graz

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

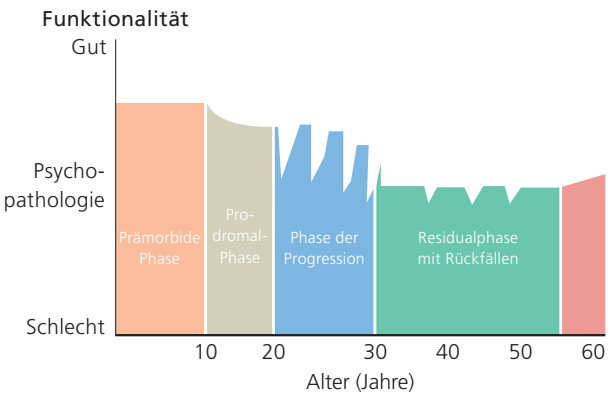
Univ.-Prof. Dr. Angela Naderi-Heiden
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien

Prim. Mag. Dr. Herwig Oberlerchner
Landeskrankenhaus Klagenfurt

Univ.-Prof. Dr. Nicole Praschak-Rieder
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien

sondern auch eine möglichst frühzeitige und kontinuierliche Behandlung. Abbildung 3 zeigt den Verlauf einer schizophrenen Erkrankung.

Abbildung 3
Verlauf der Schizophrenie



Quelle: nach Lieberman JA et al. Biol Psychiatry 2001, 50 (11): 884–897

Der Zusammenhang zwischen der Dauer der unbehandelten Erkrankung (DUP) und ungünstigerem Therapieergebnis lässt sich in den meisten Fällen gut belegen (Bottlender und Möller 2003; Marshall, Lewis et al. 2005). Sehr häufig erfolgt eine Einstellung auf Depotmedikation erst, wenn sich die Erkrankung in einem chronischen Verlauf befindet. Es ist zu überlegen, diesen Zeitpunkt durchaus in ein früheres Stadium der Erkrankung vorzuverlegen.

Neurobiologisch zeigen sich bei chronischem Verlauf einer Schizophrenie intrakortikale Volumsabnahmen, die im Zusammenhang mit Medikations-Noncompliance interpretiert werden. In einer klinischen Studie konnte bei Patienten mit einer Ersterkrankung, die frühzeitig mit Depot-Antipsychotika behandelt wurden, eine Zunahme des intrakortikalen Myelinationsvolumens nachgewiesen werden, nicht jedoch unter oralen Medikation (Bartzokis et al. 2012). Diese Studie weist darauf hin, dass Depot-Antipsychotika aufgrund einer verbesserten Adhärenz einen neuroprotektiven Effekt haben könnten. Eine weitere Studie weist ebenfalls auf die Bedeutung der Therapieadhärenz im Zusammenhang mit Rückfallhäufigkeit bei Erstmanifestation hin. Mithilfe von Magnetresonanzuntersuchungen bei Patienten mit Ersterkrankung einer Schizophrenie wurde ein Zusammenhang zwischen Rückfallrate und Gehirnvolumenverlust gefunden. In einer Follow-up-Studie über sieben Jahre zeigte sich eine Volumenabnahme im präfrontralen Kortex, die mit der Dauer des Rückfalles assoziiert war (Andreasen et al. 2013). In mehreren Studien zur Wirksamkeit von Depots bei Ersterkrankten konnte ein reduziertes Rückfallrisiko nachgewiesen werden (Taylor et al. 2013)

Editorial Board

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

Prim. Dr. Robert Stetter
Landesklinikum Mostviertel, Mauer bei Amstetten

Dr. Evelyn Walter
Institut für Pharmaökonomische Forschung, Wien

4.4. Verbesserung der kognitiven Funktionsstörungen und Depot-Antipsychotika

Es ist nicht immer so, dass die Patienten ihre Medikation bewusst nicht einnehmen. Vielfach ist das Therapieregime bei oraler Medikation kompliziert und berücksichtigt die kognitiven Einschränkungen der Patienten nicht. Nicht selten glauben daher die Betroffenen, ihre Medikation bereits eingenommen zu haben. Patienten mit Schizophrenie haben kognitive Störungen, insbesondere in den Bereichen Konzentrationsfähigkeit und Gedächtnis. Es konnte auch ein deutlicher Zusammenhang zwischen schlechter Adhärenz und kognitiven Defiziten beschrieben werden, sodass eine Verbesserung der Adhärenz durch Depot-Antipsychotika auch zur Verbesserung der kognitiven Funktionen führen kann. Eine erste Umstellungsstudie von Haloperidol-Decanoat auf Risperidon Depot zeigte eine signifikante Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten in den Bereichen Aufmerksamkeit, Gedächtnis und exekutive Funktionen (Zuzuki et al. 2012). Die umgestellte Therapie verbesserte nach einem Jahr die klinische Symptomatik im PANSS, die mit Verbesserungen der psychosozialen Funktionen und Neurokognitionen korrelierten (Pandina et al. 2013).

5. Depot-Antipsychotika in der Schizophrenie-behandlung

Fast alle Guidelines (CPA Can J Psychiatry 2005; NIMH) empfehlen Depots in der Therapie der Schizophrenie. Die in Österreich erhältlichen Depot-Neuroleptika und -Antipsychotika sind in der Tabelle im Mittelaufschlag ersichtlich.

Derzeit stehen vier atypische Depot-Antipsychotika in Österreich zur Verfügung:
- Risperidon LAI (LAI=long acting injectable)
- Olanzapin LAI
- Paliperidonpalmitat LAI
- Aripiprazol LAI

Risperidon LAI

Risperidon LAI kam 2003 als erstes atypisches Depot-Antipsychotikum auf den Markt und eröffnete neue Möglichkeiten der suffizienten Dauertherapie bei chronischer Schizophrenie.

Olanzapin LAI

Seit 2009 ist Olanzapin LAI als Therapieoption für Patienten mit chronischer Schizophrenie verfügbar. Olanzapin LAI kann in zwei- oder vierwöchentlichen Intervallen verabreicht werden. Die Umstellung von oralem Olanzapin kann aufgrund des raschen Wirkeintritts der Depotformulierung direkt, ohne orale Supplementierung, erfolgen. Die zur Verfügung stehenden Depotdosierungen entsprechen 1:1 den oralen Dosierungen von Olanzapin, die Dosierung der Depotform kann daher entsprechend flexibel und individuell auf die Bedürfnisse des Patienten abgestimmt gewählt werden. Wegen der Möglichkeit des Auftretens eines Postinjektionssyndroms mit Delir und/oder übermäßiger Sedierung ist ein dreistündiges Beobachtungsintervall unmittelbar nach Gabe von Olanzapin LAI derzeit vorgeschrieben.

Paliperidonpalmitat LAI

Paliperidonpalmitat, eine Weiterentwicklung von Risperidon LAI, steht seit 2011 zur Verfügung. Diese zusätzliche Therapieform bietet neue Möglichkeiten für eine weitere Dauerbehandlung für Patienten, die an Schizophrenie erkrankt sind. Erwähnenswert ist der Umstand, dass unter Paliperidonpalmitat die sedierende Komponente wegfällt. Es kann daher vorkommen, dass bei der Einstellung auf Paliperidon-

palmitat die Patienten anfangs agitierter sind, was oft mit einer psychotischen Exazerbation verwechselt wird. In diesem Fall sollte die Vormedikation noch eine Woche weiter gegeben werden.

Aripiprazol LAI

Ende 2013 wurde Aripiprazol LAI von der European Medicines Agency (EMA) zugelassen, seit 1.9.2014 ist es in Österreich frei verschreibbar. Das Depot-Antipsychotikum wird einmal monatlich i.m. injiziert, wobei Start- und Erhaltungsdosis vom Hersteller mit 400mg angegeben werden. Eine Titration ist nicht erforderlich. Wenn unerwünschte Wirkungen auftreten, kann die Dosierung auf 300mg reduziert werden. Empfohlen wird, nach der ersten Injektion für 14 Tage 10 bis 20mg orales Aripiprazol weiter zu dosieren, um die therapeutische Aripiprazol-Konzentration aufrechtzuerhalten. Aripiprazol LAI stellt eine interessante Option in der Depotmedikation dar, da die Substanz im Gegensatz zu den anderen drei erhältlichen Depots ein partieller Dopamin-D2-Rezeptoragonist ist.

6. Pharmakologie neuer antipsychotischer Depotformen

Die Charakteristika der in Österreich auf dem Markt befindlichen atypischen Depot-Antipsychotika finden Sie in Tabelle 3.

Die Depotpräparationen von Antipsychotika der ersten Generation wie z.B. Haloperidol-Decanoat beruhten auf einer Esterbildung zwischen einer Hydroxylgruppe des aktiven Moleküls und einer Fettsäure mit unterschiedlich langer Kohlenstoffkette und anschließender Suspension in einer öligen Lösung als Transportmedium für die Injektion. Die komplexere chemische Struktur der Antipsychotika der zweiten Generation erfordert unterschiedliche pharmakologische Ansätze für die Depotformulierung. Bei Risperidon LAI wurde die Depotwirkung durch Einbettung des aktiven Moleküls in spezielle, natürlich abbaubare polymerische Mikrosphären in wässriger Lösung realisiert, die sukzessive Freisetzung des Wirkstoffs erfolgt durch Diffusion. Paliperidonpalmitat LAI stellt eine Esterbildung des

Tabelle 3
Charakteristika der Depot-Antipsychotika

Charakteristika	Aripiprazol LAI	Olanzapin LAI	Paliperidonpalmitat	Risperidon LAI
Markteinführung	2013	2009	2011	2003
Wirkstoff	Aripiprazol	Olanzapin	9-OH-Risperidon	Risperidon und 9-OH-Risperidon
Europäische Indikationen	Erhaltungstherapie der Schizophrenie bei Erwachsenen	Erhaltungstherapie der Schizophrenie bei Erwachsenen	Erhaltungstherapie der Schizophrenie bei Erwachsenen	Erhaltungstherapie der Schizophrenie bei Erwachsenen
Injektionsfrequenz	monatlich	zwei- bis vierwöchentlich	monatlich	zweiwöchentlich
Startdosis	400mg	210mg/2 Wochen 300mg/2 Wochen 405mg/4 Wochen	150mg an Tag 1 100mg an Tag 8 Deltoidale Injektion	25mg
Erhaltungsdosis	400mg Intramuskulär (gluteal)	150mg/2 Wochen 210mg/2 Wochen 300mg/2 Wochen 300mg/4 Wochen 405mg/4 Wochen	75mg (25–150mg) Deltoidale oder gluteale Injektion	25mg (max. 50mg) Deltoidale oder gluteale Injektion
Orale Supplementierung erforderlich	Ja – 14 Tage lang	Nein	Nein	Ja – 21 Tage lang
Observierung nach der Injektion	Nein	Ja (drei Stunden)	Nein	Nein

Quelle: nach Citrome L. Int J Clin pract 2010, 64 (2):216–239 sowie diverse Fachinformationen

Tabelle 4
Äquivalenzdosen von Atypika oral versus Depot

Atypische Antipsychotika	Oral: äquivalente Zieldosis	Depotdosierung: Frequenz	Handelsname
Aripiprazol	15–30mg	400mg/monatlich	Abilify Maintena®
Olanzapin	10mg 15mg 20mg	150mg/2 Wochen oder 300mg/4 Wochen 210mg/2 Wochen oder 405mg/4 Wochen 300mg/2 Wochen	Zypadhera®
Paliperidon	6mg 9mg	75mg/monatlich 100mg/monatlich	Xeplion®
Risperidon	<3mg oral 3mg bis 5mg oral >5mg oral	25mg/zweiwöchentlich 37,5mg/zweiwöchentlich 50mg/zweiwöchentlich	Risperdal Consta®

Depot-Antipsychotika/-Neuroleptika

Substanz	Aripiprazol LAI	Flupentixol-Decanoat	Haloperidol-Decanoat
Handelsname	Abilify Maintena®	Fluanxol Depot®	Haldol Decanoat®
Wirkstoffklasse	Atypika	Tioxanthene	Butyrophenone
Trägerstoff	Keiner, verzögerte Resorption durch geringe Löslichkeit	Gemüseöl	Sesamöl
Injektionsstelle	i.m. gluteal	i.m. gluteal; >200mg: an zwei Stellen injizieren	i.m. gluteal
Observierung nach der Injektion	nein	nein	nein
Anwendungsgebiet	Erhaltungstherapie der Schizophrenie bei Erwachsenen	Erhaltungstherapie chronische Schizophrenie und andere Psychosen	Antipsychotische Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe
Empfohlenes Intervall	Monatlich	2–4 Wochen	4 Wochen
t_{max}	5–7 Tage	3–7 Tage	3–9 Tage
Erhältliche Dosierungen in Österreich in mg	300, 400	12,5; 25; 50; 100	50; 100
Einstellung	400mg/Monat; 10–20mg oral zusätzlich für 14 Tage	4mg/Tag oral; äquivalent 120mg/2–4 Wochen	4mg/Tag oral; äquivalent 50mg/4 Wochen
Umstellung von Depot-Neuroleptika der 1. auf 2. Generation			
Dosierung Erhaltungstherapie	400mg/Monat	50–200mg/4 Wochen (initial); 20–40mg/2–3 Wochen (mittlere Erhaltungsdosis)	25–75mg (max. 100mg)/4 Wochen

Olanzapin-Pamoat	Paliperidonpalmitat	Risperidon LAI	Zuclopenthixol-Decanoat
Zypadhera®	Xeplion®	Risperdal Consta®	Cisordinol Depot®
Atypika	Atypika	Atypika	Thioxanthene
Pamoatsalz in wasserbasierter Suspension	Wasserbasierte Suspension	Microspheres in wasserbasierter Suspension	Gemüseöl
i.m. gluteal	i.m. deltoidal oder gluteal	i.m. deltoidal oder gluteal	i.m. gluteal
ja (3 Stunden) Cave: Postinjektionssyndrom	nein	nein	nein
Erhaltungstherapie der Schizophrenie bei Erwachsenen	Erhaltungstherapie der Schizophrenie bei Erwachsenen	Erhaltungstherapie der Schizophrenie bei Erwachsenen	Erhaltungstherapie der Schizophrenie und anderer Psychosen
2–4 Wochen	monatlich	2 Wochen	2–4 Wochen
4 Tage	13 Tage	>3 Wochen	4–7 Tage
150; 210; 300; 405	25; 50; 75; 100; 150	25; 37,5; 50	20; 40; 100
10mg/Tag oral; äquivalent 210mg/2 Wochen oder 405mg/4 Wochen; 15–20mg/Tag oral; äquivalent 300mg/2 Wochen	Tag 1: 150mg, Tag 8: 100mg, deltoidal	25mg/2 Wochen (evtl. Dosiserhöhung ab 3. Depotinjektion; parallel oral 3 Wochen, dann ausschleichen	orale Dosis/Tag x 8 = erste Depotinjektion
	Verabreichung anstelle der nächsten vorgesehenen Depotinjektion; deltoidal oder gluteal	erste und zweite 25mg zeitgleich mit klassischen Depot-Neuroleptika, wenn dieses zweiwöchig appliziert wurde (bei 3-Wochen-Intervall – nur erste Injektion 25mg)	
10mg/Tag oral; äquivalent 150mg/2 Wochen oder 300mg/4 Wochen; 15mg/Tag oral; äquivalent 210mg/2 Wochen oder 405mg/4 Wochen; 20mg/Tag oral; äquivalent 300mg/2 Wochen	75mg/monatlich (mittlere Erhaltungsdosis); deltoidal oder gluteal	25–50mg/2 Wochen (ältere Patienten: 25mg)	100–400mg (max. 750mg)/4 Wochen; ev. kürzeres Intervall

Stand 2014

9-Hydroxy-Risperidon mit der Palmitinsäure in wässriger Suspension dar, das auf Grund einer niedrigeren Wasserlöslichkeit eine langsame Freisetzung des Wirkstoffs erlaubt. Olanzapinpamoat ist ein schwer lösliches mikrokristallines Salz von Olanzapin und Pamoasäure, das in wässriger Lösung langsam dissoziiert; die Dissoziationsgeschwindigkeit ist im Plasma im Vergleich zu den lokalen Verhältnissen im Muskelgewebe sehr viel höher. Aripiprazol LAI ist ein Monohydrat in lyophilisierter Pulverform; die unmittelbar vor der Applikation hinzugefügte wässrige Suspension rekonstituiert das aktive Molekül.

Neben der im Vergleich zu typischen Depots verbesserten Wirksamkeit, der guten Verträglichkeit und der geringeren Gefahr von Gewebeschäden an der Injektionsstelle sei an dieser Stelle noch einmal auf die signifikante Verbesserung der Rückfallsraten unter Depot-Antipsychotika verwiesen.

Wird ein Schizophreniepatient von oraler auf Depotmedikation umgestellt, so ist – bei Verwendung von Depot-Antipsychotika – bei Risperidon LAI eine Supplementierung über 21 Tage erforderlich, bei Aripiprazol LAI von 14 Tagen. In Tabelle 4 (siehe Seite 7) sehen Sie die Äquivalenzdosen von Antipsychotika bei der Umstellung von oral auf Depot.

6.1. Nebenwirkungen der Depot-Antipsychotika/-Neuroleptika

Die häufige Ablehnung einer Depotmedikation durch Patienten, aber auch durch Ärzte fußt nicht zuletzt auf den Nebenwirkungen, die vor allem unter Depot-Neuroleptika der ersten Generation auftreten. Die atypischen Depot-Antipsychotika weisen im Vergleich zu oralen Atypika deutlich weniger Nebenwirkungen wie extrapyramidale Symptome und tardive Dyskinesien auf.

- Seltener EPS, Orthostase
- Risperidon LAI: bessere Tolerabilität im Vergleich zu oral, geringerer Prolaktinanstieg (Chue et al. 2005)
- Olanzapin LAI: Achtung auf das Postinjektionssyndrom (Sedierung, delirante Symptomatik, Hypotension), sonst wurden zwischen Olanzapin oral und Olanzapin LAI keine Unterschiede festgestellt (Kane et al. 2010).

In etwa 0,07 Prozent der Fälle kommt es nach der Depotinjektion von Olanzapin LAI zum Postinjektionssyndrom. Ungefähr einmal alle 1.400 Injektionen tritt dieses Syndrom auf. Zu den Symptomen gehören Sedierung, Schwindel, generelles Schwächegefühl, Desorientiertheit, Verwirrtheit, unklare Sprache und Agitation. Das Auftreten des Syndroms wurde in klinischen Studien im Zusammenhang mit übermäßig hohen Olanzapin-Plasmaspiegeln beobachtet. Als Ursache dafür kommen die folgenden Ereignisse infrage: irrtümliche intravasale Injektion, Verletzung eines Blutgefäßes bei der intramuskulären Injektion (Anritzen oder Anstechen), Blutung am Injektionsort.

Zu den injektionsbedingten Nebenwirkungen von Depot-Antipsychotika zählen zum Beispiel Schmerzen an der Einstichstelle (am häufigsten fünf Minuten nach der Injektion), Blutungen, Knotenbildungen, Verhärtungen der Haut und Hautverdickungen sowie Erytheme (dies betrifft vorwiegend ältere Depot-Antipsychotika). Das Auftreten derartiger Nebenwirkungen korreliert eng mit der Anzahl der Injektionen, der Art der verwendeten Suspension und der Injektionsmenge.

Bei Paliperidon müssen die ersten beiden Injektionen in einem einwöchigem Abstand erfolgen und unbedingt deltoidal appliziert werden, da sonst der Wirkspiegel erst nach Monaten erreicht wird. Die anderen neuen Depotpräparate werden gluteal verabreicht (siehe dazu auch Abbildung 4).

6.2. Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Da bei Depot-Antipsychotika die Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt und der First-Pass-Metabolismus nahezu wegfallen, ist vor allem das CYP450-Enzymsystem in der Leber als mögliche Ursache für pharmakokinetische Wechselwirkungen zu beachten (siehe Tabelle 5).

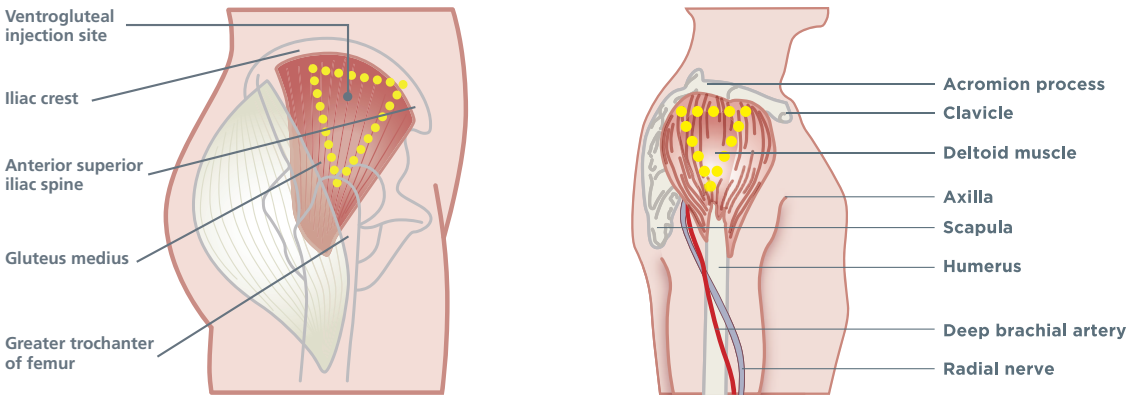
Tabelle 5
Wechselwirkungen von Depotpräparaten

Substanz	CYP450-Substrat	CYP4502D6-Inhibitor
Aripiprazol	2D6, 3A4	0
Flupentixol	2D6	0
Haloperidol	1A2, 3A3, 2D6	++
Olanzapin	1A2	0
Paliperidon	Renale Elimination	0
Risperidon	(3A4), 2D6	+
Zuclopenthixol	2D6	0

Legende: 0 keine oder minimale Hemmung; + leichte Hemmung; ++ moderate Hemmung

Quelle: www.mediq.ch

Abbildung 4
Optimale deltoidale und gluteale Injektionsstellen



Aus: Kozier et al. Fundamentals of nursing concepts, process and practice (5th ed). Menlo Park, CA: Addison Wesley Longman, Inc; 1998 p 784–785

Generell ist zu sagen, dass Vorsicht geboten ist, wenn Substanzen verordnet werden, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern. Antipsychotika/Neuroleptika, die über das CYP450-System metabolisiert werden, hemmen auch andere Substanzen im Abbau, so beispielsweise bei der gemeinsamen Gabe von Risperidon mit Fluoxetin oder Paroxetin. Zigarettenrauchen induziert CYP1A2, es kann der Abbau von Haloperidol, Fluphenazin und Olanzapin beschleunigt werden.

Bei Abbau von Paliperidon spielt der hepatische Metabolismus klinisch eine geringe Rolle (minimale Beteiligung von CYP2D6, CYP3A4, keine Beteiligung von CYP1A2), die Substanz wird im Wesentlichen renal eliminiert. Bei der Verabreichung von Paliperidon sind keine hepatischen Interaktionsrisiken bekannt. Die gleichzeitige Gabe von Carbamazepin führt zu einer Senkung der Plasmakonzentrationen von Paliperidon von etwa 30 bis 40 Prozent und ist am ehesten auf die Induktion des Transportproteins p-Gp zurückzuführen.

Aripiprazol wird über verschiedene Wege, größtenteils jedoch über die Leber, unter Beteiligung von CYP2D6 und CYP3A4 metabolisiert.

6.3. Besonderheiten im Umgang mit Depot-Antipsychotika

Willigt der Patient in die Depotmedikation ein, muss mithilfe einer oralen Therapie die Verträglichkeit und das Ansprechen auf die Substanz festgestellt werden. Wird als Depotmedikation Risperidon LAI oder Aripiprazol LAI ausgewählt, muss die Behandlung mit der oralen Muttersubstanz zunächst fortgesetzt werden (siehe auch Tabelle 3).

Bei Olanzapin LAI ist eine Nachbeobachtung nach Injektion über drei Stunden in einer medizinischen Einrichtung erforderlich (wegen des Risikos eines Postinjektionssyndroms). Generell muss bei Umstellung von oral auf Depot anfangs ein engmaschiges Wirkungs- und Nebenwirkungsmonitoring durchgeführt werden.

Die Umstellung von einer oralen auf eine Depotmedikation erfordert eine umfassende Information des Patienten durch den Arzt. Dazu gehören die Erläuterung der Wirkungsweise, der Art der Applikation, der Dauer bis zum Wirkungseintritt, der notwendigen Injektionsfrequenz, der Vorteile, aber auch der Nachteile einer Depot-Antipsychotika-Gabe. Es ist eine ausreichend lange Behandlung mit dem oralen Äquivalent des gewünschten Depot-Antipsychotikums durchzuführen, um Wirksamkeit und richtige Dosierung des neuen Präparates feststellen zu können. Auch hier gilt: Wird Risperidon LAI oder Aripiprazol LAI als neue Medikation gewählt, ist zu Beginn der Behandlung mit dem Depotpräparat eine Fortsetzung der oralen Therapie notwendig. Anfangs sollten alle Patienten, die von einer Depotmedikation auf eine andere Depotmedikation umgestellt werden, engmaschig überwacht werden, um Wirkung und mögliche Nebenwirkungen festzustellen. Sollten Patienten jedoch seit Jahren auf eine bestimmte alte Depotmedikation mit guter Wirkung eingestellt sein, sollte eine Umstellung auf ein neues Präparat nur nach sehr sorgfältiger Abwägung aller Vor- und Nachteile erfolgen.

Die Umstellung von einer auf eine andere Depotmedikation gilt als schwierig und sollte nur dann erfolgen, wenn das bisherige Medikament nicht ausreichend wirksam ist, die Nebenwirkungen als zu belastend erlebt werden oder die bisherige Medikation nicht mehr verfügbar ist. Eine solche Umstellung entspricht faktisch einer Neueinstellung und erhöht das Rückfallrisiko um bis zu 30 Prozent.

Wie Depotpräparate dosiert werden und was bei der Umstellung von oral auf Depot bzw. von Depot auf ein anderes Depot zu beachten ist, sehen Sie in der Übersichtstabelle im Mittelaufschlag.

7. Depotbehandlung der bipolaren Störung

Die Literatur über Depotmedikation in der Behandlung von Patienten mit bipolarer Störung, nimmt sich im Vergleich zu derjenigen bei Patienten mit Schizophrenie sehr bescheiden aus. Weiters bezieht sich die vorhandene Literatur auf die klassischen Neuroleptika Haloperidol Depot, Fluphenazin Depot sowie Flupenthixol Depot. Eine Zulassung zur Phasenprophylaxe hat keine dieser Substanzen (Bond et al. 2007). Durch die starke D2-Blockade können klassische Neuroleptika depressive Symptome wie Anhedonie induzieren. Dementsprechend können sie zur affektiven Destabilisierung bipolarer Patienten beitragen. Derzeit liegen auch keine Daten zur phasenprophylaktischen Verhinderung depressiver Rezidive vor. Die Situation bei den neueren Antipsychotika gestaltet sich folgendermaßen: Obschon in Österreich keine Zulassung für ein Depotpräparat vorliegt, besteht klinischerseits ein großer Bedarf an Depotmedikation bei Patienten mit bipolarer Störung. Die vorliegenden wissenschaftlichen Daten beziehen sich fast exklusiv auf die Risperidon-Depot-Monotherapie (Yatham et al. 2007; Quiroz et al. 2010; Vieta et al. 2012) oder Augmentationstherapie mittels Lithium oder Valproat (McFadden et al. 2009). Eine Zusammenfassung wurde von Fagiolini et al. (Expert Opin 2010) publiziert. Aufgrund der guten wissenschaftlichen Evidenz wurde Risperidon LAI durch die amerikanische FDA in der Indikation Phasenprophylaxe bei Patienten mit bipolarer Störung I als Monotherapie oder als Augmentationstherapie mit den Stimmungsstabilisierern Lithium oder Valproat zugelassen. Abzuwarten bleibt, ob Depot-Antipsychotika auch in Österreich für die Behandlung von Patienten mit bipolarer Störung zugelassen werden.

8. Einsatz von Depot-Antipsychotika in der ambulanten Behandlung

Eine tragfähige, therapeutische Arzt-Patienten-Beziehung ist eine wesentliche Voraussetzung, um die Adhärenz zu verbessern. Jeder Rückfall kann diese Beziehung beeinträchtigen, andererseits ist es eine klinische Beobachtung, dass Rückfälle, wenn entsprechend darauf reagiert wird, in der Folge die Adhärenz erhöhen können. Im Sinne der Befähigung des Patienten (empowerment) ist es eine absolute Voraussetzung, den Patienten über die Vorteile und Nachteile einer bestimmten Therapieform zu informieren.

Zusammenfassend stellen Depot-Antipsychotika für niedergelassene Ärzte oft zusätzliche Anforderungen in der Erhaltung und Pflege einer gelingenden Arzt-Patienten-Beziehung dar, können aber vor allem bei chronisch-rezidivierenden Krankheitsverläufen die Lebensqualität der Patienten und ihrer Angehörigen deutlich erhöhen.

9. Einsatz von Depot-Antipsychotika in der Forensik

Forensische Patienten bilden eine besondere Gruppe. Zumeist handelt es sich um Patienten mit chronischen Erkrankungsverläufen, weshalb sich bei forensischen Patienten im Durchschnitt häufiger gravierende soziale und kognitive Erkrankungsfolgen finden. Gewaltdelikte schizophren Erkrankter treten zumeist erst nach längerer Erkrankungsdauer auf, das „schizophrene Initialdelikt" ist ein seltenes Phänomen.

Einer langfristigen Behandlung und Sicherung der Adhärenz und letztlich auch Compliance kommt daher speziell im forensischen Umfeld große Bedeutung zu, da nur dadurch die Rückfallwahrscheinlichkeit und das Risiko für neuerliche Gewalttätigkeit und Straftaten gesenkt werden kann.

Depot-Antipsychotika werden im stationären forensischen Bereich bei folgenden Indikationen angewendet:

- Schizophrene Psychosen (Schizophrenie, schizoaffektive Störung, organische Psychosen) mit Neigung zu gewalttätigem Verhalten (v.a. bei Wahnsymptomen und imperativen akustischen Halluzinationen)
- Bipolare Erkrankung mit rezidivierenden manisch-psychotischen Episoden
- Minderbegabte mit schwersten Störungen der Impulskontrolle
- Psychotische Komorbidität bei Suchterkrankungen

Erfahrungen mit Therapeutischem Drug Monitoring (TDM) zeigen, dass in seltenen Fällen bedeutsame Spiegelschwankungen möglich sind. Bei gesicherter Verabreichung und massiven Rezidiven sind daher solche Spiegelschwankungen in Betracht zu ziehen und daher sind in drei- bis sechsmonatigen Intervallen (bzw. nach Exazerbation sofort) Bestimmungen der Antipsychotika-Spiegel empfehlenswert.

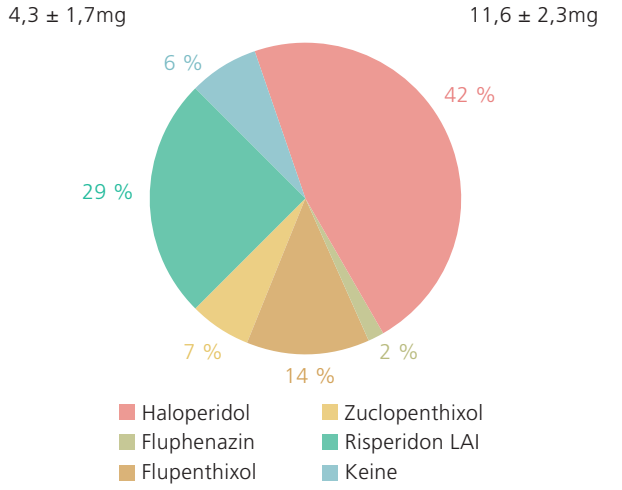
In der Behandlung und Nachbehandlung forensischer Patienten mit schizophrener Erkrankung gelten eng definierte gesetzliche Voraussetzungen. Eine mögliche Entlassung aus dem Maßnahmenvollzug bzw. aus einer Anstalt für geistig abnorme Rechtsbrecher obliegt den im Folgenden dargestellten Bedingungen des Österreichischen Strafgesetzbuches:

§ 47 StGB Abs 1: Aus einer Anstalt für geistig abnorme Rechtsbrecher sind die Eingewiesenen stets nur unter Bestimmung einer Probezeit bedingt zu entlassen …

Abs 2: Die bedingte Entlassung aus einer … Maßnahme ist zu verfügen, wenn nach der Aufführung und der Entwicklung des Angehaltenen in der Anstalt, nach seiner Person, seinem Gesundheitszustand, seinem Vorleben und nach seinen Aussichten auf ein redliches Fortkommen anzunehmen ist, dass die Gefährlichkeit, gegen die sich die vorbeugende Maßnahme richtet, nicht mehr besteht.

Abbildung 5

Antipsychotische Depotmedikation in der forensischen Psychiatrie[1]



1) bezieht sich auf die 118 Patienten der FORAM Linz

Quelle: Thomas Stompe 2011

Der Abbau der in der Erkrankung begründeten Gefährlichkeit stellt somit die zentrale Voraussetzung der bedingten Entlassung dar, wobei dieser Abbau anhaltend über eine kontinuierliche und mittels Weisung für mindestens fünf Jahre gerichtlich angeordnete Behandlung gesichert werden soll.

Beobachtungen an 118 betreuten Patienten im Ambulanzverbund FORAM in Linz im Beobachtungszeitraum September 1999 bis September 2006 haben gezeigt, dass es in diesem Zeitraum zu keinem einzigen Rückfall in strafrechtlich relevantes Verhalten kam. Knapp 60 Prozent dieser Patienten hatten eine dem schizophrenen Formenkreis zuordenbare Diagnose, der überwiegende Teil davon (90 Prozent) wurde mit Depot-Neuroleptika behandelt (siehe Abbildung 5). Durch eine antipsychotische/neuroleptische Depotmedikation ist die medikamentöse Behandlung, auch nach der bedingten Entlassung aus dem stationären Maßnahmenvollzug, gesichert. Reicht eine Depotmedikation in der forensischen Psychiatrie nicht aus, sind zusätzlich orale Antipsychotika der ersten oder zweiten Generation zu verordnen.

Insgesamt ermöglichen Depot-Antipsychotika eine relativ nebenwirkungsarme und effiziente Behandlungsmöglichkeit im Rahmen einer forensisch-psychiatrischen Langzeittherapie und damit eine raschere Vorbereitung auf sozialen Empfangsraum (Ausgänge) bzw. eine frühzeitigere Entlassung in die ambulante (Nach-)Betreuung.

10. Pharmaökonomie

Die weltweite Lebenszeitprävalenz der Schizophrenie liegt bei etwa einem Prozent. In Österreich erleiden – legt man diese Zahlen zugrunde – also mindestens 80.000 Menschen mindestens einmal in ihrem Leben eine psychotische Episode, die die Kriterien der Schizophrenie erfüllt. Jährlich erkranken in Österreich 800 Menschen neu an Schizophrenie. Die Folgen der Krankheitslast, die die Schizophrenie hinsichtlich Lebensqualität, soziale Integration und Erwerbsfähigkeit mit sich bringt, sind beträchtlich. Als Krankheitslast bezeichnet die Weltgesundheitsorganisation die Kluft, die sich zwischen aktuellem Gesundheitszustand und idealer Situation ergibt, in der jedermann bis ins hohe Alter frei von Krankheit und Behinderung lebt. Ursächlich für diese Kluft sind vorzeitige Sterblichkeit, Behinderung und bestimmte, zu gesundheitlichen Defiziten beitragende Risikofaktoren. Diese Krankheitslast ist Verursacher von Kosten im Gesundheitssystem und der Volkswirtschaft.

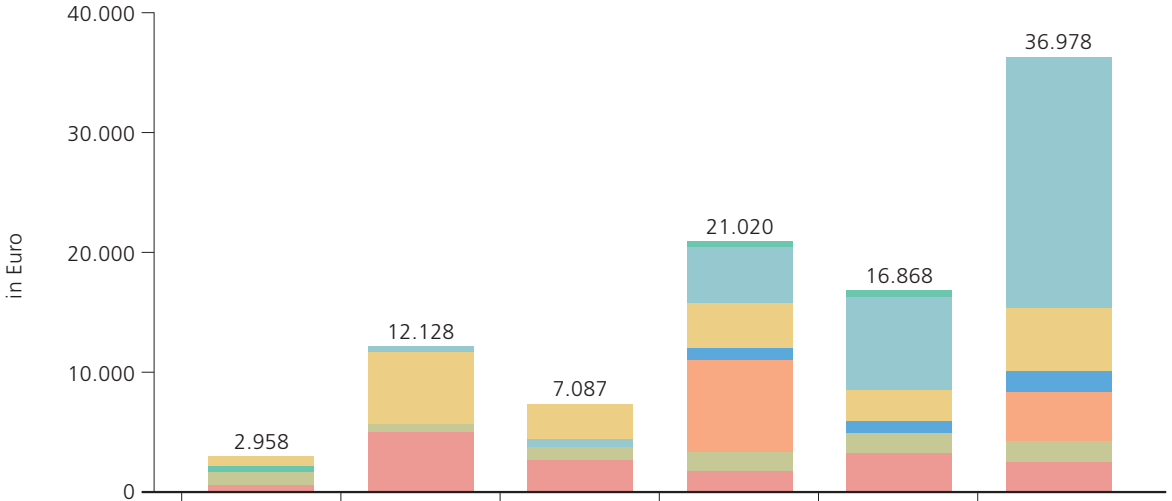
Die Krankheitslast lässt sich folgendermaßen darstellen:

- Kosten (direkte und indirekte Kosten)
- Behinderungsgrad (DALY – disability-adjusted life year/behinderungsbereinigtes Lebensjahr)
- Lebensqualität (QALY – quality-adjusted life year/qualitätsadjustiertes Lebensjahr)

Der QALY ist das arithmetische Produkt von Lebenserwartung und der Qualität der verbleibenden Lebensjahre. Die Zeit, die eine Person aller Wahrscheinlichkeit nach in einem bestimmten Gesundheitszustand verbringt, wird mit einem Korrekturfaktor für die reduzierte Lebensqualität multipliziert. Je höher der QALY, desto besser die Lebensqualität (zwischen 1 „perfekte Gesundheit und „0" für Tod). Das DALY ist ein alternatives Instrument zur Quantifizierung der Krankheitslast. DALYs summieren die durch vorzeitigen Tod verlorenen Lebensjahre und die mit Behinderung gelebten Lebensjahre. Je höher der DALY, desto höher ist die Krankheitslast.

Abbildung 6

Jahreskosten pro Patient, der an Schizophrenie erkrankt ist (Berechnungsjahr 2004)



	Granada	Groningen	London	Lund	Mannheim	Zürich
andere	16	0	0	491	532	46
Pflegeheime	0	314	103	4.395	7.713	21.174
CMHC/Tagespflege	920	5.984	3.091	4.126	2.740	5.804
Ambulante Patienten	226	57	23	1.032	861	1.400
Ambulanz/Tagesklinik	156	26	0	7.703	285	4.484
Psychopharmaka	1.181	768	1.484	1.947	2.019	1.695
Stationäre Behandlung	459	4.979	2.387	1.278	2.715	2.425

Quelle: Salize HJ et al. 2009

Eine Berechnung der Gesamtkosten der Schizophrenie ist in Abbildung 6 dargestellt. Ein systematischer Überblick über die Literatur zum Thema Krankheitskosten für die Schizophrenie ermittelte jährliche Kosten je nach Gesundheitssystem bis zu rund € 37.000 pro Patient, in Deutschland liegen die Kosten zwischen € 14.000 und € 18.000. Zusätzlich entstanden Privatausgaben durch Angehörige in Höhe von € 950 bis € 1.700 und Produktivitätsverluste von € 25.000 bis € 30.000 (Konnopka et al. 2009).

Die durch psychische Erkrankungen verursachten Kosten in Österreich betragen drei bis vier Prozent des Bruttoinlandsprodukts, das ist ein Betrag zwischen acht und elf Milliarden Euro. Die Gesamtkosten in Österreich aufgrund von affektiven Erkrankungen im Jahr 2004 betrugen € 2,46 Milliarden. In dieser Berechnung sind die indirekten Kosten mit eingeschlossen (Meise et al. 2008). Die indirekten Kosten übersteigen dabei die direkten Krankheitskosten allerdings bei Weitem. Für Deutschland wird geschätzt, dass 25 bis 37 Prozent der schizophrenen Patienten bereits in jungen Jahren erwerbsunfähig sind.

Ransmayr et al. 2014 schätzen die direkten Gesamtkosten von Schizophrenie in Österreich auf 254 Millionen Euro für das Jahr 2015. Davon entfallen rund 26 Millionen Euro auf die medikamentöse Therapie und die verbleibenden 228 Millionen Euro auf nicht medikamentöse Therapiekosten.

10.1. Lebensqualität und Schizophrenie

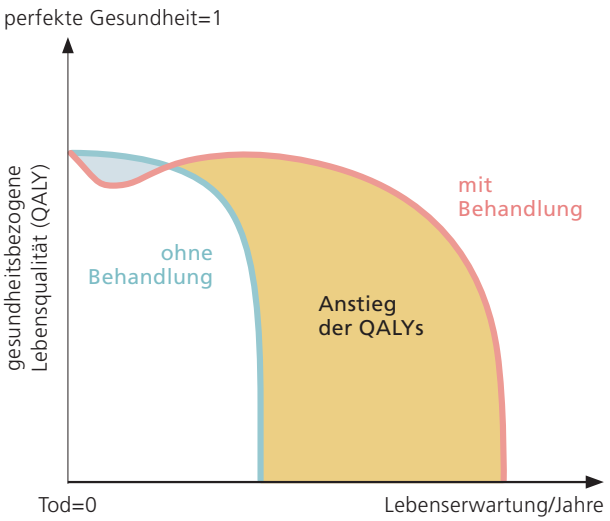
Qualitätsadjustierte Lebensjahre verbinden die Lebensqualität (Nutzwert/Utilities zwischen 0 und 1 innerhalb eines Jahres) mit der Lebenszeit in einem Indikator, das heißt, der Nutzenwert entspricht dem Gesundheitszustand des Patienten. Bei einem Schizophrenie-patienten heißt das z.B.: ein Jahr verbracht mit einer Lebensqualität von 0,77 (Schizophrenie ohne Rückfall) entspricht auch einer Menge von 0,77 QALYs (siehe Abbildung 7).

Abbildung 7

Qualitätsadjustiertes Lebensjahr (QALY)

QALYs verbinden die Lebensqualität mit der Lebenszeit, d.h., der Nutzenwert entspricht dem Gesundheitszustand der Patientengruppe.

- Ein Jahr verbracht mit der Lebensqualität von 0,77 entspricht auch einer Menge von 0,77 QALYs.
- Je höher die QALY, desto besser die Lebensqualität



Quelle: Evelyn Walter nach: NHS Innovations London 2009

Für Schizophreniepatienten bedeutet etwa eine Erkrankung mit Rückfall und Spitalsaufenthalt einen QALY von 0,42 (zum Vergleich: Für Encephalitis disseminata liegt dieser Wert bei 0,55, für ischämische Herzerkrankungen bei 0,63 und für Diabetes, ohne Insulin, bei 0,76. Ein Wert von 1 entspräche völliger Gesundheit und 0 der Tod).

11. Modellrechnung für Österreich

Die vorliegende Modellrechnung untersucht die Kosteneffektivität der Behandlung der Schizophrenie mit oralen Antipsychotika (First-line mit Risperidon oder Olanzapin) im Vergleich zu einer Umstellung auf ein Depot-Antipsychotikum/-Neuroleptikum (Paliperidon LAI). Die Indikation in dieser Modellrechnung ist die Schizophrenie gemäß DSM III-R/DSM IV. Die Analyse wurde aus der Perspektive des Gesundheitswesens durchgeführt. Der Beobachtungszeitraum betrug fünf Jahre. Als Analyseform wurden Kosten-Nutzwert-Analyse (CUA) und das Markov-Modell gewählt. Berechnet wurden die direkten medizinischen Kosten. Das Ergebnis waren die qualitätsadjustierten Lebensjahre (QALY).

11.1. Markov-Modell

Markov-Modelle sind anzuwenden, wenn aus medizinischen oder ökonomischen Gründen längere Zeithorizonte bzw. unterschiedliche Gesundheitszustände zu wählen sind. Ein Markov-Modell enthält verschiedene a priori festgesetzte Gesundheitszustände (Markov-Zustände), die von einer hypothetischen Kohorte von Patienten durchlaufen werden können.

Dabei wird die Zeit in feste Zyklen (Markov-Zyklen) eingeteilt. Nach jedem Zyklus können die Patienten mit Übergangswahrscheinlichkeiten entweder in andere Gesundheitszustände übertreten, im aktuellen verweilen oder an der Krankheit sterben. Die Übergangswahrscheinlichkeiten hängen einzig und allein vom momentanen Gesundheitszustand ab.

Die klinischen Daten für diese Modellrechnung stammen aus neun randomisierten, plazebo- und vergleichsgruppenkontrollierten Studien (in erster Linie Zulassungsstudien) mit vergleichender Studienpopulation und Einschlusskriterien. Die Mortalitätsraten wurden aus der epidemiologischen Literatur recherchiert. Die Hospitalisierungsraten wurden aus klinischen und ökonomischen Analysen errechnet, Nebenkosten mithilfe der Literatur ermittelt.

Die Kosten umfassen:
- Arzneimittelkosten
- ärztliche Leistungen
- Laborkosten
- Behandlungskosten
- stationäre Kosten

Diese Kosten wurden aus offiziellen Preislisten, Tarifkatalogen und dem LKF-Katalog entnommen und entsprechen den Kosten für 2011. Kosten und Outcomes wurden mit fünf Prozent diskontiert.

Eine Gegenüberstellung von oraler versus Umstellung auf Paliperidon LAI zur Behandlung der Schizophrenie zeigt in einem Zeitraum von fünf Jahren eine geringe Kostendifferenz zuungunsten der Depotmedikation von € 1.990,71. Demgegenüber steht eine deutliche Verbesserung der QALYs bei Depotmedikation gegenüber oraler Medikation (Depot: 3,62, orale Medikation: 3,20 – siehe auch Tabelle 6).

Mithilfe des Markov-Modells kann gezeigt werden, dass in der Behandlungsgruppe, die auf ein Depot umgestellt wird, nach fünf Jahren 55 Prozent der Patienten noch auf Therapie sind, 24 Prozent ändern die Therapie, und fünf Prozent erhalten keine Therapie mehr. In der Gruppe der Patienten, die oral therapiert werden, erhalten 32 Prozent nach fünf Jahren ihre First-line-Therapie, 54 Prozent ändern diese, und sieben Prozent erhalten keine Therapie. Laut der vorliegenden Modellrechnung ist die Depotmedikation aus gesundheitsökonomischer Sicht eine kosteneffektive Therapie.

12. Zusammenfassung

Depot-Antipsychotika stellen eine wertvolle Alternative zur oralen Medikation in der Behandlung schizophrener Patienten dar und sollten besonders in der Langzeittherapie eingesetzt werden. Sie tragen zur Sicherung der therapeutischen Wirkung bei und sind besonders bei Patienten mit fehlender bzw. im Therapieverlauf schwankender Krankheits- und Therapieeinsicht sowie im Allgemeinen geringer Adhärenz eine ernst zu nehmende Option, da sie die Behandlung über einen längeren Zeitraum sichern und damit das Risiko eines Rezidivs minimieren. Dies ist im ambulanten Setting sehr wichtig, in der Forensik ist die Depotmedikation Mittel der Wahl. Auch bei Ersterkrankten kann durch einen frühen Behandlungsbeginn mit einer Depotmedikation ein reduziertes Rückfallrisiko erwartet werden. ■

Tabelle 6
Eine Depotmedikation ist eine kostengünstige und wirksame Behandlung der Schizophrenie

Strategie	5-Jahres-Kosten in €	QALYs (5 Jahre)	ICER (5 Jahre)
Behandlung mit oralen Antipsychotika	26.338,23	3,20	
Behandlung mit Paliperidon LAI	28.328,94	3,62	4.739,79
Differenz	1.990,71	0,42	

ICER=Incremental Cost-Effectiveness Ratio

Quelle: Walter et al. Value in Health Volume 15, Issue 7, 2012

Weiterführende Literatur** (in alphabethischer Reihenfolge)**:

- *Andreasen NC, Liu D, Ziebell S, Vora A, Ho BC. Relapse duration, treatment intensity, and brain tissue loss in schizophrenia: a prospective longitudinal MRI study. Am J Psychiatry 2013; 170(6): 609–15.*
- *Bartzokis G, Lu PH, Raven EP, Amar CP, Detore NR, Couvrette AJ, Mintz J, Ventura J, Casaus LR, Luo JS, Subotnik KL, Nuechterlein KH. Impact on intracortical myelination trajectory of long acting injection versus oral risperidone in first-episode schizophrenia. Schizophr Res 2012; 140(1–3):122–8.*
- *Bottlender R, Möller H.J. The impact of duration of untreated psychosis on short- and long term outcome in schizophrenia. Current Opinion in Psychiatry 2003; 16 39–43.*
- *Chue P, Eerdekens M, Augustyns I, Lachaux B, Molcan P, Eriksson L, Pretorius H, David AS. Comparative efficacy and safety of long-acting risperidone and risperidone oral tablets. Eur Neuropsychopharmacol 2005;15(1):111–7.*
- *Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. Arch Gen Psychiatry. 2005; 62(9):975–83.*
- *Citrome L. Paliperidone palmitate – review of the efficacy safety and cost of a new second – generation depot antipsychotic medication. Int J Clin Pract 2010; 64(2): 216–239.*
- *Fagiolini A, Casamassima F, Mostacciuolo W, Forgione R, Goracci A, Goldstein BI. Risperidone long-acting injection as monotherapy and adjunctive therapy in the maintenance treatment of bipolar I disorder. Expert Opin Pharmacother 2010;11(10):1727–40.*
- *Heres S, Hamann J, Kissling W, Leucht S. Attitudes of psychiatrists toward antipsychotic depot medication. J Clin Psychiatry 2006; 67(12):1948–53.*
- *Heres S, Schmitz FS, Leucht S, Pajonk FG. The attitude of patients towards antipsychotic depot treatment. Int Clin Psychopharmacol 2007; 22(5):275–82.*
- *Kane JM, Detke HC, Naber D, Sethuraman G, Lin DY, Bergstrom RF, McDonnell D. Olanzapine long-acting injection: a 24-week, randomized, double-blind trial of maintenance treatment in patients with schizophrenia. Am J Psychiatry 2010; 167(2):181–9.*
- *Kane JM, Kishimoto T, Correll CU Assessing the comparative effectiveness of long-acting injectable vs. oral antipsychotic medications in the prevention of relapse provides a case study in comparative effectiveness research in psychiatry. J Clin Epidemiol 2013; 66(8 Suppl):S37–41.*
- *Kasper S, Lerman MN, McQuade RD, Saha A, Carson WH, Ali M, Archibald D, Ingenito G, Marcus R, Pigott T. Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. International Journal of Neuropsychopharmacology 2003; 6: 325–337.*
- *Kasper S, Papadimitriou G (ed) Schizophrenia: Biopsychosocial Approaches and Current Challenges. 2009; 2 nd edition. London: Informa Healthcare.*
- *Keith S. Use of long-acting risperidone in psychiatric disorders: focus on efficacy, safety and cost-effectiveness. Expert Rev Neurother 2009; 9(1):9–31. Review.*
- *Konnopka A, Klingberg St., Wittorf A, König HH. Die Kosten der Schizophrenie in Deutschland: Ein systematischer Literaturüberblick. Psychiat Prax 2009; 36;211–218.*
- *Leucht C, Heres S, Kane JM, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia-A critical systematic review and meta-analysis of randomized lang-term trials. Schizophr Res. 2011.*
- *Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med 2005; 353(12):1209–23.*
- *Maples N, Velligan D, DiCocco M, Castillo D, Lam Y, Ereshefsky L, Korell S, Archuleta D, Miller AL. Has medication adherence improved with the new-generation atypical antipsychotics? Schizophr Res 2003;60:325.*
- *Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, Filippi A, Sessa E, Immordino V, Borghi C, Brignoli O, Caputi AP, Cricelli C, Mantovani LG. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. Circulation 2009; 20;120:1598.*
- *Oehl M, Hummer M, Fleischhacker WW. Compliance with antipsychotic treatment. Acta Psychiatr Scand 2000;102(Supl. 407):83–6.*
- *Pandina G, Bilder R, Turkoz I, Alphs L. Identification of clinically meaningful relationships among cognition, functionality, and symptoms in subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder. Schizophr Res 2013; 143(2–3):312–8.*
- *Quiroz JA, Yatham LN, Palumbo JM, Karcher K, Kushner S, Kusumakar V. Risperidone long-acting injectable monotherapy in the maintenance treatment of bipolar I disorder. Biol Psychiatry 2010; 68(2):156–62.*
- *Ransmayr S, Mehnert A, Mahlich J. Budget Impact Analyse von Paliperidon Palmitat im österreichischen Versorgungskontext. Pharmacoecon Ger Res Artic 2014; DOI 10.1007/s40275-013-0003-0, published online 24 January 2014.*
- *Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, Geisler S, Koreen A, Sheitman B, Chakos M, Mayerhoff D, Bilder R, Goldman R, Lieberman. Predictors of Relapse Following Response From a First Episode of Schizophrenia or Schizoaffective Disorder. Arch Gen Psychiatry 1999; 56:241–7.*
- *Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, Bilder RM, Hinrichsen GA, Lieberman JA. Predictors of medication discontinuation by patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder. Schizophr Res 2002; 57(2–3):209–19.*
- *Salize HJ, McCabe R, Bullenkamp J, Hansson L, Lauber C, Martinez-Leal R, Reinhard I, Rössler W, Svensson B, Torres-Gonzalez F, van den Brink R, Wiersma D, Priebe S. Cost of Treatment in Schizophrenia in Six European Countries. Schizophr Res 2009;111:70–77.*
- *Suzuki H, Gen K. The influence of switching from haloperidol decanoate depot to risperidone long-acting injection on the clinical symptoms and cognitive function in schizophrenia. Hum Psychopharmacol 2012; 27(5):470–5.*
- *Taylor M, Ng KY. Should long-acting (depot) antipsychotics be used in early schizophrenia? A systematic review. Aust N Z J Psychiatry 2013; 47(7):624–30.*
- *Tiihonen J, Haukka J, Taylor M, Haddad PM, Patel MX, Korhonen A. Nationwide Cohort Study of Oral and Depot Antipsychotics After First Hospitalization for Schizophrenia. Am J Psychiatry. 2011 Jun;168(6):603–9.*
- *Valenstein M, Copeland LA, Owen R, Blow FC, Visnic S. Adherence assessments and the use of depot antipsychotics in patients with schizophrenia. J Clin Psychiatry 2001; 62(7):545–51.*
- *Vieta E, Montgomery S, Sulaiman AH, Cordoba R, Huberlant B, Martinez L, Schreiner A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess prevention of mood episodes with risperidone long-acting injectable in patients with bipolar I disorder. Eur Neuropsychopharmacol 2012; 22(11):825–35.*
- *Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, Scott J, Carpenter D, Ross R, Docherty JP; Expert Consensus Panel on Adherence Problems in Serious and Persistent Mental Illness. The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. J Clin Psychiatry 2009; 70 Suppl 4:1–46.*
- *Weiden PJ, Schooler NR, Weedon JC, Elmouchtari A, Sunakawa A, Goldfinger SM. A randomized controlled trial of long-acting injectable risperidone vs continuation on oral atypical antipsychotics for first-episode schizophrenia patients: initial adherence outcome J Clin Psychiatry 2009;(70):1397–1406.*
- *Yatham LN, Fallu A, Binder CE. A 6-month randomized open-label comparison of continuation of oral atypical antipsychotic therapy or switch to long acting injectable risperidone in patients with bipolar disorder. Acta Psychiatr Scand Suppl. 2007;(434): 50–6.*

Margot Holzapfel

Hot Summer

Acryl auf Leinwand, 120x100cm, 2014

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 großteils autodidaktischen Wirken folgte ihr Kunststudium an der LEONARDO KUNSTAKADEMIE SALZBURG unter der Leitung von Prof. Hannes BAIER
- 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, Gynäkologie, Kinderheilkunde sowie Krankenhauspsychologen und Mitglieder der ÖGPB. **Geschäftsführung:** Thomas Zembacher **Beteiligung:** Alleinige Gesellschafterin der Medizin Medien Austria GmbH ist die Süddeutscher Verlag Hüthig GmbH. Gesellschafter der Süddeutscher Verlag Hüthig GmbH sind die Süddeutscher Verlag GmbH mit 91,98%, Herr Holger Hüthig mit 7,02%, Frau Ruth Hüthig mit 0,45%, Frau Beatrice Hüthig mit 0,28% und Herr Sebastian Hüthig mit 0,28 %. **Für den Inhalt verantwortlich:** O. Univ.-Prof. Dr. h.c. mult. Dr. Siegfried Kasper, Chefarzt Dr. Georg Psota (Vorsitz); Prim. Priv.-Doz. Dr. Andreas Erfurth, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Geretsegger, Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Haring, Univ.-Prof. Dr. Armand Hausmann, Assoz.-Prof. PD Dr. Alex Hofer, O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer, Prim. Dr. Adelheid Kastner, Dir. Prim. Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Marksteiner, Univ.-Prof. Dr. Angela Naderi-Heiden, Prim. Mag. Dr. Herwig Oberlerchner, MAS, Univ.-Prof. Dr. Nicole Praschak-Rieder, Univ.-Prof. DDr. Gabriele-Maria Sachs, Prim. Dr. Robert Stetter, Dr. Evelyn Walter **Projektverantwortung:** Mag. Andrea Budin **Leitung Ressort Medizin Medien Print:** Denis Nößler **Titelbild:** Margot Holzapfel **Lektorat:** Karl Heinz Javorsky **Art Direction:** Karl J. Kuba **Layout und DTP:** Johannes Spandl, Karl J. Kuba **Druck:** Friedrich VDV, 4020 Linz **Auflage:** 5.300. Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit ausdrücklicher, schriftlicher Genehmigung von Medizin Medien Austria GmbH.

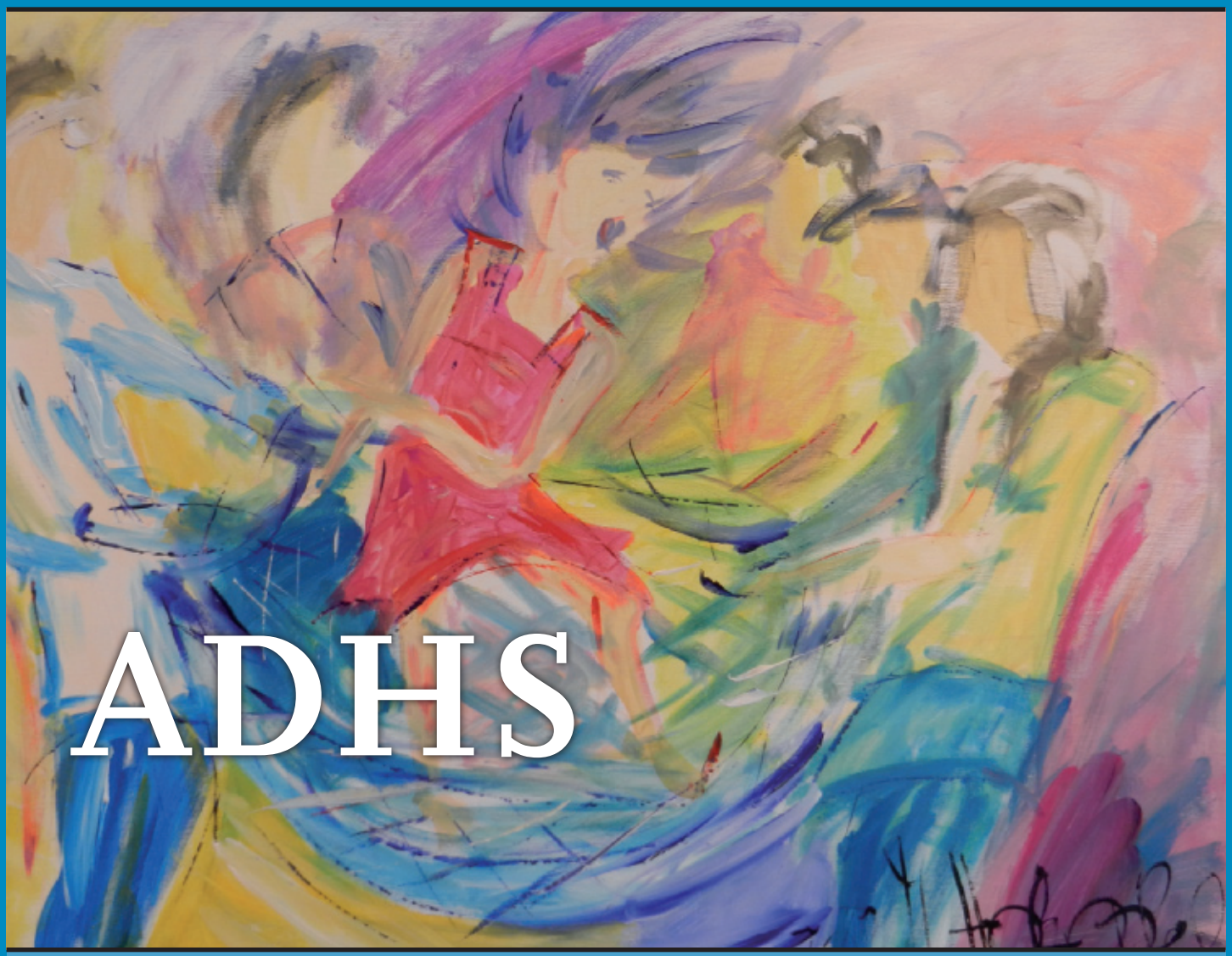
Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme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

Mit freundlicher Unterstützung von Janssen und Lundbeck.

sonderausgabe april 2012

CliniCum

Das Magazin für die Führungskräfte im Krankenhaus



ADHS

Konsensus-Statement – State of the art 2012

Editorial Board: Prim. Dr. Karl Ableidinger, Prim. Dr. Ralf Gößler, Dr. Alexandra Kutzelnigg, Univ.-Prof. Dr. Manfred Maier, Univ.-Prof. Dr. Christian Popow, Dr. Barbara Schmidt, Dr. Georg Weiss, Dr. Ernst Wenger

Lecture Board: Dr. Reinhold Glehr, Marion Hackl, OA Dr. Matthias Hartmann, Prim. Dr. Klaus Kranewitter, Dr. Susanne Lentner, Dr. Wolfgang Menz, OA Dr. Hans Scheidinger, Prim. Dr. Wolfgang Wladika

Vorsitz: Ass.-Prof. Dr. Brigitte Hackenberg

P.b.b. Verlagspostamt 1050 Wien. Zulassungsnummer: GZ 02Z032080 M

Vorwort

Ass.-Prof. Dr.
Brigitte Hackenberg
Klinisches Kompetenzzentrum für Psychosomatik, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Wien

Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) zählen zu den häufigsten psychischen Störungen im Kindes- und Jugendalter. Es wird davon ausgegangen, dass etwa drei bis zwölf Prozent aller Kinder unter ADHS leiden. Die große Schwankungsbreite in den Prävalenzzahlen lässt sich durch das Anwenden unterschiedlicher Klassifizierungssysteme erklären. Wie bei vielen psychiatrischen Diagnosen handelt es sich auch beim Störungsbild der ADHS um ein wissenschaftliches Konstrukt, für dessen klinische Relevanz es international und transkulturell viele Belege gibt, zu dessen Validität jedoch noch nicht alle Fragen beantwortet sind. Auch die rasanten Fortschritte der Molekularbiologie und der Neurowissenschaften führten nicht dazu, ein klares biologisches Substrat der Störung zu beschreiben. Unbestritten ist die biopsychosoziale Entstehungs- und Verlaufsdynamik des Störungsbildes ADHS mit allen seinen Komorbiditäten. In den internationalen Konsensus-Statements zur Diagnostik und Behandlung von ADHS besteht Übereinstimmung über die Notwendigkeit einer mehrdimensionalen Diagnostik- und Therapiekonzeption, die gleichrangige Bedeutung von psychoedukativen, verhaltensmodifizierenden und medikamentösen Therapiemethoden für die Kernsymptomatik sowie eine sorgfältige Erfassung und Behandlung der häufigen Komorbiditäten beinhalten.

Warum ein österreichischer Konsens? Nicht in allen europäischen Ländern herrschen vergleichbare Standards für die suffiziente und fachgerechte Versorgung von kinder- und jugendpsychiatrisch behandlungsbedürftigen Patienten. Die praktische Umsetzung multimodaler und multisystemischer Behandlungsansätze muss immer auf die regionale Verfügbarkeit und auf bereits etablierte Kooperationen abgestimmt werden.

Die erste Initiative zur Bildung eines österreichischen Konsensus-Papiers stieß bei seiner ersten Aussendung im Februar 2009 bei den einzelnen Fachgesellschaften auf spontan positives Interesse, da unter den spezialisierten Behandlern bereits ein informeller Konsens und mehrere Arbeitspapiere entwickelt worden waren. Besonderes Anliegen war es, auf die Unterschiede der einzelnen Fachdisziplinen Rücksicht zu nehmen, d.h., nicht nur das Störungsbild selbst in den Mittelpunkt zu stellen, sondern auch die unterschiedlichen Zugänge der einzelnen Fachdisziplinen zum Thema ADHS zu berücksichtigen. Die Einbeziehung der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ) und des Fachverbandes der Ergotherapie in den österreichischen Konsens kann so als qualitätssichernde Maßnahme angesehen werden, ebenso wie die Berücksichtigung der Allgemeinmedizin, die im Diagnose- und Behandlungsprozess eine andere Rolle spielt als die Kinder- und Jugendpsychiatrie.

So versteht sich dieses Papier als Versuch, jenen gemeinsamen Nenner zu finden, der für den österreichischen Weg der Methodenvielfalt unter Einhaltung empirischer und qualitätssichernder Grundsätze möglich ist. Nicht das „Abstractum" ADHS, sondern der individuelle Zugang zum Patienten soll handlungsleitendes Prinzip sein. Der wissenschaftliche Diskurs bleibt selbstverständlich weiter lebendig. Allen die an diesem Papier mitgearbeitet haben sei an dieser Stelle herzlich gedankt.

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

Margot Holzapfel ***www.margotholzapfel.at***

Zusammenhalt

„Wir sind derer viele. Unsere gemeinsame Kraft kann ein Netz entstehen lassen, das Wärme, Halt und Freiheit gleichzeitig hervorbringen kann."

Ass.-Prof. Dr. Brigitte Hackenberg

Foto: privat

ADHS

1. Diagnose und Differenzialdiagnosen

ADHS zeichnet sich durch ein durchgehendes Muster an Unaufmerksamkeit, Überaktivität und Impulsivität aus, das in einem für den Entwicklungsstand des betroffenen Kindes abnormen Ausmaß situationsübergreifend auftritt (Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin). Details zur Symptomatik laut ICD10 und DSM-IV finden Sie in Tabelle 1.

Tabelle 1
Symptome der ADHS nach ICD10 und DSM-IV

Kernsymptome der Unaufmerksamkeit
- Schwierigkeiten, Einzelheiten zu beachten, Flüchtigkeitsfehler
- Mühe mit der Daueraufmerksamkeit
- Schwierigkeiten zuzuhören
- Mühe, Anweisungen oder Aufgaben zu Ende zu bringen
- Schwierigkeiten bei der Organisation von Aufgaben/Aktivitäten
- Mühe, sich länger geistig anzustrengen
- Häufiges Verlieren und Verlegen von Gegenständen
- Leichte Ablenkbarkeit durch äußere Reize
- Übermäßige Vergesslichkeit im Alltag

Kernsymptome der Hyperaktivität
- Ständige Unruhe in Händen und Füßen
- Mühe, ruhig sitzen zu bleiben
- „Zappelphilipp" (bei Erwachsenen innere Unruhe)
- Schwierigkeiten, ruhig zu spielen
- „Innerlich wie von einem Motor angetrieben"

Kernsymptome der Impulsivität
- Übermäßiges Reden
- Antworten, bevor Frage vollständig gestellt wurde
- Schwierigkeiten abzuwarten, bis man an der Reihe ist
- Störendes Verhalten gegenüber anderen

Laut DSM-IV muss der Beginn der Symptomatik bereits im Kindesalter vor dem siebenten Lebensjahr eruierbar sein. Für die neuen Diagnosekriterien nach DSM-V werden derzeit Überlegungen angestellt, das Alterslimit für den Beginn der Symptomatik auf das 12. Lebensjahr anzuheben, da es sich in der klinischen Praxis häufig als schwierig erweist, typische ADHS-Symptome bereits im Vorschulalter verlässlich zu identifizieren (siehe Kapitel 4). Die Symptome müssen deutlich ausgeprägt sein, die persönliche Entwicklung nachhaltig behindern, über mindestens sechs Monate hinweg anhalten, sich in unterschiedlichen Lebensbereichen (Kindergarten, Schule, Freizeit, zu Hause) manifestieren und schwerwiegender sein als bei Kindern gleichen Alters und gleichen Entwicklungsstandes. Die Kardinalsymptome sind Unaufmerksamkeit (Aufmerksamkeitsstörung, Ablenkbarkeit), Überaktivität (Hyperaktivität, motorische Unruhe) und Impulsivität (nicht warten können). Ab wann diese Verhaltensweisen einen Auffälligkeitsgrad aufweisen, der störungswertig ist, unterliegt einer sozialen Bewertung. Wegen der breiten altersbedingten Normvariation ist das Störungsbild nur dann zu diagnostizieren, wenn dadurch das Verhalten und die soziale Anpassungsleistung des Kindes in besonderem Maß beeinträchtigt sind (Frölich J, Döpfner M, 1997). In ca. 65 Prozent der Fälle persistiert die Erkrankung (im Sinne einer nur partiellen Remission der Symptomatik) in das Erwachsenenalter. Neben der störungsspezifischen Diagnostik sind komorbide Störungen, störungsrelevante Rahmenbedingungen und Differenzialdiagnosen zu erheben.

Komorbide Störungen sind häufig, sie betreffen etwa zwei Drittel aller Kinder mit der Primärdiagnose ADHS. Im Vordergrund stehen oppositionelle Störungen und Störungen des Sozialverhaltens, dazu auch affektive, vor allem depressive Störungen, Angststörungen, Tic-Störungen, umschriebene Entwicklungsstörungen, Teilleistungs- und dysexekutive Störungen. Mehrfachdiagnosen sind häufig. Bei gleichzeitigem Vorliegen einer tiefgreifenden Entwicklungsstörung wird diese als vorrangig angesehen, sie tritt häufig in Kombination mit ADHS auf.

Die Diagnose ADHS oder hyperkinetische Störung sollte nicht gestellt werden, wenn Unruhe und Hyperaktivität durch eine andere schwere psychische Störung (agitierte Depression, psychomotorische Störung bei Angststörung oder reaktive Bindungsstörung mit Enthemmung) bedingt ist (MAS-ICD 2005).

2. Epidemiologie

Je nachdem, welche Klassifikationskriterien angewendet und ob Eltern- und Lehrerurteil kombiniert werden oder nicht, variieren die internationalen Prävalenzzahlen für das Schulalter zwischen 2,4 und sieben Prozent, für das Vorschulalter um 1,8 Prozent. Es kann davon ausgegangen werden, dass ADHS kulturübergreifend mit vergleichbaren Prävalenzraten gefunden wird (Rohde et al. 2005), die weltweite Prävalenzrate wird – sie wurde nach einer umfassenden Metaregressionsanalyse zwischen 1978 und 2005 erfasst – mit 5,29 Prozent angenommen (Polanczyk et al. 2007).

Für Österreich liegt bis heute keine umfassende epidemiologische Studie zu ADHS im Kindes- und Jugendalter vor. Im Rahmen mehrerer Diplomarbeiten an der Medizinischen Universität Wien wird seit mehreren Jahren allerdings ein Screening an Wiener Schulen durchgeführt, das – auf lange Sicht – erste Einblicke in die Häufigkeit dieser Erkrankung (zumindest für den Wiener Raum) ermöglichen soll.

3. Ätiologie

Pathophysiologisch wird eine Fehlregulation des zentralen Dopaminstoffwechsels als ursächlich für die ADHS vermutet, auch serotoninerge und noradrenerge Fehlsteuerung spielen mit hoher Wahrscheinlichkeit eine wichtige Rolle. Eine entscheidende Rolle kommt zudem einer genetischen Komponente zu: Kinder mit ADHS haben ungefähr viermal häufiger Verwandte mit dieser Erkrankung im Vergleich zu gesunden Kindern. Diskutiert werden zusätzlich ein Einfluss hypoxischer Zustände unter bzw. nach der Ge-

burt, aber auch pränatale Risikofaktoren. Auch Frühgeburten, Schwangerschaftsinfektionen, Nikotin- und Drogenabusus sowie übermäßiger Lakritzekonsum spielen eine Rolle. Ungünstige psychosoziale Bedingungen sind für die Erkrankung bedeutsam, gelten jedoch nicht als primäre Ursache von ADHS: Inkonsistentes Erziehungsverhalten kann die Störung jedoch nachteilig beeinflussen.

4. ADHS bei Kleinkindern

Die Diagnose ADHS bei Kindern unter sieben Jahren ist schwierig zu stellen. Die Symptome sind bei Kleinkindern zwischen drei und sechs Jahren unspezifischer als bei Schulkindern, denn Hyperaktivität bzw. Impulsivität sind bei Kleinkindern bis zu einem gewissen Grad alterstypisch. Tabelle 2 zeigt Unterschiede in der Symptomatik bei Schul- und Kleinkindern.

Die Hauptsymptome, Aufmerksamkeitsprobleme, Hyperaktivität und Impulsivität, sind bei Kleinkindern deutlich schwerer abgrenzbar als bei Schulkindern. Mehr Augenmerk muss daher bei der Diagnostik der ADHS bei Kleinkindern auf die Nebensymptomatik gelegt werden. Kleine Kinder mit der Verdachtsdiagnose ADHS weisen häufig Schwierigkeiten im Befolgen von Regeln auf, sie zeigen sich im Familienverband trotzig und haben Schwierigkeiten, ein Nein zu akzeptieren. Weiters sind sie durch häufigere Unfälle gefährdet, da ihre Fähigkeit, Gefahren zu antizipieren, nicht gut entwickelt ist.

Aktuelle Problemanamnese, Familien-, Schwangerschafts-, Entwicklungs- (inklusive Sauberkeitsentwicklung), soziale, Ernährungs- und Kindergartenanamnese sind neben einer längeren Verhaltens- und Spielbeobachtung und einem Zeichenversuch die Eckpfeiler der Diagnostik beim Kleinkind. Hilfreich ist der standardisierte Elternfragebogen von Wurst et al. aus dem Jahr 1999, mit dessen Hilfe die wichtigsten Informationen bereits vor dem bzw. für das Erstgespräch zusammengestellt werden können. Ein orientierender Neurostatus, bei neurologischen Auffälligkeiten auch ein detaillierter Neurostatus, Gewichts- und Längenmessung ergänzen den Befund.

Nach Schilddrüsenhormonbestimmung sind EKG, EEG und bildgebende Untersuchungen bei spezifischer Fragestellung indiziert. Wichtig ist, schon im Anamnesegespräch nicht nur nach den Schwächen der Kinder zu fragen, sondern auch nach vorhandenen Stärken. Auch die elterlichen Reaktionen auf das kindliche Verhalten sollten thematisiert werden (z.B. Hilflosigkeit, Aggression, körperliche Strafen).

4.1. Psychologische Diagnostik

Spezifische Aufmerksamkeitstests wie auch explizite neuropsychologische Diagnostik kommen bis dato mit gezielter Indikation zum Einsatz.

Form, Methodik und Spektrum der Untersuchungen wie auch die empfohlene Therapie müssen dem Lebensalter des Kindes entsprechend angepasst werden. In verschiedenen Entwicklungsphasen sind unterschiedliche Aspekte einer möglichen Symptomentstehung zu beachten und daher entsprechend altersadäquate diagnostische Instrumente zu verwenden.

Neben der obligaten Untersuchung des allgemeinen Entwicklungs- und Begabungsprofils sowie der Exploration der Familiendynamik für jede Altersstufe (s.o.) ist für Säuglinge und Kleinkinder schwerpunktmäßig an videogestützte Interaktions- und/oder Bindungsdia-

Tabelle 2
ADHS-Symptome bei Schulkindern und Jugendlichen und bei Kindergarten- und Vorschulkindern

Symptome	ADHS bei Schulkindern und Jugendlichen	ADHS bei Kindergarten- und Vorschulkindern
Hauptsymptome		
Aufmerksamkeitsprobleme	+++	+++ (schwer abgrenzbar)
Hyperaktivität	++	+++ (schwer abgrenzbar)
Impulsivität	++	+++ (schwer abgrenzbar)
Nebensymptome		
Regelakzeptanz	+	+++
Trotzverhalten	+	+++
Gruppenintegration	+	++
Frustrationstoleranz	+	++
Unfallgefährdung	+	++

Quelle: C. Popow

Editorial Board

Prim. Dr. Karl Ableidinger
Kinder- und Jugendpsych. und Psychother., LK Amstetten-Mauer

Prim. Dr. Ralf Gößler
Krankenhaus Hietzing mit neurologischem Zentrum Rosenhügel, Wien

Dr. Alexandra Kutzelnigg
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien

Univ.-Prof. Dr. Manfred Maier
Zentrum für Public Health, MUW

Univ.-Prof. Dr. Christian Popow
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Wien

Dr. Barbara Schmidt
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, LKH Klagenfurt

Fotos: Privat (6), Archiv (2)

gnostik sowie psychosoziale Stress- und Traumanamnese; für Vorschulkinder vorrangig an Bindungsdiagnostik, Beachtung der Peer-Group-Dynamik (inkl. soziale und/oder kognitive Unter- oder Überforderung im Kindergarten, Geschwisterdynamik etc.), Diagnostik von SI-Störung (Wahrnehmungsverarbeitungsstörung) sowie (projektive) Persönlichkeitsdiagnostik; und für Vorschulkinder: v.a. an Teilleistungsdiagnostik, (projektive) Persönlichkeitsdiagnostik sowie an soziale und/oder kognitive Unter- oder Überforderung in der Schule inkl. Gruppendynamik zu denken bzw. entsprechende Verfahren zum Einsatz zu bringen.

Folgende Tests können für die psychologische Testung bei Kindergarten- und Vorschulkindern empfohlen werden:

1. Allgemeine Beurteilung/Anamnese:
   - Elternfragebogen für Klein- und Vorschulkinder CBCL 1 ½–5
   - Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen, CBCL 4–18
   - Fragebogen für Erzieherinnen von Klein- und Vorschulkindern, CTRF 1 ½–5 VBF-EN und VBF-ER, Eltern- und ErzieherInnenversion des Verhaltensbeurteilungsbogens für Vorschulkinder
   - SDQ-Fragebogen zu Stärken und Schwächen
2. Leistungstests
   - KAB-C
   - SON-2 ½–7
3. spezifische Tests:
   - FEW
   - KTK
   - M-ABC II
4. exekutive Funktionen:
   - NEPSY, A Developmental Neuropsychological Assessment (ab drei Jahren)
   - BRIEF-P, Behavior Rating Inventory of Executive Function – Preschool Version
5. ADHS-Diagnostik
   - DISYPS-II, Beurteilungsbogen für Eltern und ErzieherInnen für drei- bis sechsjährige Kinder (FBB-ADHS-V)
   - TeaCH (Test of everyday attention for children)

Ein wesentlicher Aspekt in der Diagnostik der ADHS im Kleinkindalter ist die ergotherapeutische Abklärung, vor allem wegen der häufigen komorbiden sensorischen Integrationsprobleme. Dabei ist eine standardisierte Diagnostik (ET6-6, M-ABC-2, FEW-2, SIPT=Sensory Integration and Praxis Test) ergänzend zur Verhaltensbeobachtung in verschiedenen Situationen (z.B. freies Spiel, Regelspiel, soziale Situationen, gezielte Aufgabenstellungen) anzustreben. Leider ist die Krankenkassen-finanzierte ergotherapeutische Versorgung in Österreich nur sehr begrenzt bzw. nur mit langen Wartezeiten verfügbar. Dabei werden auch kaum standardisierte ergotherapeutische Untersuchungen angeboten.

Dr. Georg Weiss
Institut für Heilpädagogik, Salzburg

Dr. Ernst Wenger
Facharzt für Kinder- und Jugendheilkunde, Hallein

4.2. Therapie

Eine der wichtigsten therapeutischen Maßnahmen bei der Behandlung von Kleinkindern mit der Diagnose ADHS ist die gute Aufklärung der Eltern und sonstiger in die Betreuung des Kindes einbezogener Personen über alle ADHS-spezifischen Aspekte. Als nützlich erweist sich hier unterstützende Literatur wie etwa „Die 1,2,3-Formel" (Wermter C 2011), „Kinderjahre" (Largo RM 2000) oder „Das kompetente Kind" (Juul J, Engeler S 2003).

Klare Botschaften, klar geregelte und nicht überfordernde Tagesstruktur und konsistente Regeln, Konsequenz bei wenigen wichtigen Forderungen (Verhalten bei Gefahren, Rücksichtnahme, keine körperliche Gewalt) sind im Umgang mit betroffenen Kleinkindern oft hilfreich. Wichtig ist auch, dass positive Verstärkung (Lob) immer wirksamer ist als Bestrafung und Tadel.

Wichtigster Bestandteil der Behandlung von ADHS-Vorschulkindern ist die Ergotherapie, da die Komorbidität sensorischer Integrationsstörungen und dysexekutiver Probleme häufig ist und Ergotherapie, bei entsprechender Indikation, auch das ADHS-bezogene Problemverhalten indirekt bessern kann. Den Kindern/Bezugspersonen werden Möglichkeiten der Regulation des Erregungsniveaus über die Sensorik (Alert-Programm), die Nutzung von sensomotorischen Strategien sowie auf Verhaltensebene vermittelt. Je nach Komorbidität werden weitere therapeutische Methoden angewandt.

Weitere Methoden wie Motopädagogik, ergotherapeutisches Klettern und Reiten sowie Spielangebote bringen neben einem verbesserten Verhalten in der Gruppe auch Verbesserungen der sensorischen Integration und der assoziierten Probleme. Sie bessern auch das Selbstwertgefühl. Allerdings muss hier angemerkt werden, dass nicht alle angeführten Methoden hinsichtlich ihrer Effizienz hinreichend evaluiert sind.

Psychotherapeutisch empfiehlt sich Eltern- und Erziehungsberatung sowie eventuell Spieltherapie, wobei vor allem eine Kombination von Kind-, Eltern- und umgebungsbezogenem Training angestrebt werden soll. Wichtig ist die Entlastung der Kinder, die ihre Symptome bzw. die damit assoziierten Probleme nicht verschuldet haben, sowie die Fokussierung auf die positiven Aspekte der ADHS, wie z.B. vielseitige Interessen, Lerneifer und Hilfsbereitschaft.

Die Medikation im Kindergarten- und Vorschulalter ist einerseits durch die schlechte Datenlage und durch Arzneimittelgesetz-bedingte Einschränkungen (nur Off-label-Verwendung von Methylphenidat und Atomoxetin), anderseits durch ethische Überlegungen (Eingriff in das noch großen Veränderungen unterliegende Gehirn und unsichere Diagnose) Beschränkungen unterworfen. Daher wird die Indikation zur medikamentösen Therapie unterhalb des vierten Lebensjahres extremen Ausnahmefällen vorbehalten sein.

Im fünften Lebensjahr werden vor allem die Grenzen der Familien- und Kindergartenbelastbarkeit gelegentlich eine Medikation überlegenswert erscheinen lassen. Dabei ist zu beachten, dass die Bioverfügbarkeit von Methylphenidat bei Vorschulkindern anders ist als bei größeren Kindern und daher primär in nicht retardierter Form verabreicht werden sollte (Wigal SB et al. 2009).

Üblicherweise beginnt der Therapieversuch mit 2,5mg/Tag. Liegt eine Unverträglichkeit auf Methylphenidat oder die Notwendigkeit einer Rund-um-die-Uhr-Therapie vor, mag in Ausnahmefällen auch an Atomoxetin gedacht werden, die Datenlage dazu ist allerdings bisher auf Einzelbeobachtungen beschränkt. Mit Ausnahme der Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren zeigen diätetische Maßnahmen keinen nachweisbaren Effekt.

5. ADHS im Schulalter

ADHS steht häufig im diametralen Gegensatz zu jenen Anforderungen, mit denen sich Schulkinder üblicherweise konfrontiert sehen.

Diese sollen hier überblicksartig dargestellt werden:

- Die Aufmerksamkeit soll möglichst ständig auf den Unterricht gerichtet sein.
- Die Anweisungen sollen vollständig erfasst und befolgt werden.
- Die Lernmotivation soll kontinuierlich vorhanden sein.
- Es soll ruhig gesessen und konzentriert gearbeitet werden.
- Alle nötigen Unterrichtsmaterialien sollen möglichst vollständig vorhanden sein.
- Hefte sollen ordentlich geführt werden.
- Es soll vom Schüler möglichst immer ein respektvolles Verhalten gezeigt werden.
- Fehler sollen als Ansporn zur Verbesserung gesehen werden.

Die Schule stellt für fast alle Kinder mit ADHS den „ultimativen Provokationstest" dar, da genau diejenigen Anforderungen gestellt werden, die für die betroffenen Kinder am schwierigsten zu erbringen sind. Bei ADHS-Betroffenen sind die Exekutivfunktionen durch die Erkrankung nicht altersgemäß entwickelt. Das bedeutet konkret: Die Fähigkeit zur Selbststeuerung und Selbstkontrolle ist vermindert, den Kindern gelingt es kaum, sich zu fokussieren, sie nehmen zwar alles wahr, ihre Aufmerksamkeitsspanne ist jedoch sehr kurz. Impulsen wird meist unmittelbar nachgegeben, ohne die Folgen zu bedenken.

ADHS-Kinder leben fast vollständig im Hier und Jetzt. Es kann nur wenig Information gleichzeitig aufgenommen werden, neue Inhalte „kippen" die alten sofort. Den Kindern fällt es schwer, mit ihrer Aufmerksamkeit zwischen unterschiedlichen Aufgaben zu wechseln.

Kinder, die an ADHS leiden, können mit allgemeinen Zieldefinitionen, wie „ich will mehr lernen", nur wenig anfangen. Sinnvoller sind klare Zieldefinitionen mit erreichbaren Ergebnissen. Nachfolgend eine solche konkrete Zieldefinition, die das „Wo" und „Wie" klar beinhaltet, z.B.: „Wenn ich abends im Bett liege, lerne ich noch für zehn Minuten Vokabeln." „Wenn-dann-Pläne" können Kinder mit ADHS schnell verinnerlichen, was ihre Fähigkeit zur Selbstregulation erhöht.

5.1. Empfehlungen für Lehrkräfte

- Informieren Sie sich über ADHS, und versuchen Sie, die Kinder mit ihren Schwächen, Nöten und Stärken zu verstehen.
- Kinder mit ADHS benötigen einen „Coach", der sie eng, aber liebevoll führt.
- Schaffen Sie eine angstfreie Atmosphäre, und haben Sie Geduld, damit sich auch ein Kind mit ADHS traut, mehrmals nachzufragen, wenn es nicht aufgepasst oder etwas nicht verstanden hat.

Vermieden werden sollte das ständige Hinweisen auf Defizite, vielmehr sollten positive Aspekte unterstützt und gefördert werden. In Zusammenarbeit mit den Eltern können zudem Strukturen erarbeitet werden, die das Kind stützen und die Arbeit erleichtern. Dazu gehören:

- Klare, deutliche, eindeutige, genaue und konsistente Vorgaben
- Kurze Zeiteinheiten für bestimmte Aufgaben
- Regelmäßigkeit in der Organisation des Schultages
- Sitzplatz vorne allein oder neben einem ruhigen Kind – nicht am Fenster, das lenkt zu sehr ab
- Nur die Gegenstände auf dem Tisch lassen, die gerade benötigt werden
- Große Aufgaben in bewältigbare Einzelschritte zerlegen

Kinder mit ADHS haben oft einen ausgeprägten Bewegungsdrang. Dieser kann in ruhigere Bahnen gelenkt werden, wenn das Kind in der Klasse Aufgaben erhält, die Bewegung zulassen, wie etwa die Tafel zu reinigen, Hefte abzusammeln oder im Turnunterricht Matten oder Bälle einzusammeln. Ohnehin wäre es – und nicht nur für Kinder mit ADHS – sinnvoll, immer wieder kurze Bewegungseinheiten in den Schulalltag einzubauen. Alle Regeln, die im Klassenzimmer gelten, sollen möglichst gemeinsam mit den betroffenen Kindern erarbeitet werden, das erhöht die Verbindlichkeit.

6. ADHS aus der Sicht des Kinderarztes

Der Kinderarzt nimmt bei der Diagnose und Therapie von Kindern mit ADHS eine wesentliche Rolle ein. Das hat mehrere Gründe: Zum einen kennt der Kinderarzt die vom ihm betreuten Kinder meist von Geburt an. Er kennt die Familiensituation, die durchgemachten Erkrankungen und mögliche Probleme des Kindes. Häufig stellt der Kinderarzt die erste Anlaufstelle bei allen gesundheitlichen Problemen des Kindes dar, wie etwa, wenn ADHS vermutet wird.

Der Kinderarzt beobachtet die Entwicklung seiner Patienten und deren soziales und familiäres Umfeld meist von klein auf. Er begleitet und berät die Familie bei Auftreten von Beeinträchtigun-

Lecture Board

Dr. Reinhold Glehr
Präsident der ÖGAM, Allgemeinmediziner, Hartberg

Marion Hackl
Ergo Austria, Ergotherapeutin, Wien

OA Dr. Matthias Hartmann
Abt. für Kinder- und Jugendpsychiatrie, LNK Wagner-Jauregg, Linz

Prim. Dr. Klaus Kranewitter
Ambulatorium für Entwicklungsdiagnostik und Therapie, Salzburg

Dr. Susanne Lentner
Präsidentin der ÖGPB, FÄ für Psychiatrie, Wien

Dr. Wolfgang Menz
Kinderpsychiatrische Beobachtungs- und Therapiestation, Carina, Feldkirch

Fotos: Bernhard Bergmann (1), Privat (6), Archiv (1)

gen diagnostisch und therapeutisch. So kann etwa der Mutter-Kind-Pass Regulationssörungen erfassen, welche als Vorboten eines ADHS Bedeutung haben. Darauf aufbauen kann vom Kinderarzt der Verdacht ADHS geäußert werden.

Wenn das Kind ins Schulalter kommt, wird der Kinderarzt zum Teil des Behandlungsnetzwerkes. So können etwa im Vorfeld weiterführender Untersuchungen in speziellen Zentren diverse Tests durchgeführt, Fragebögen ausgefüllt und mit dem betroffenen Kind und den Eltern bzw. Erziehungsberechtigten besprochen werden.

Auch eine Überweisung zu psychologischen Tests durch den Kinderarzt ist möglich und sinnvoll. Wird in einem spezialisierten Zentrum die Diagnose ADHS gestellt, so kann der Kinderarzt/die Kinderärztin im Behandlungsverlauf die Therapie überwachen und kontrollieren, in der Langzeittherapie die Fallführung übernehmen.

Einen weiteren wesentlichen Partner für den Kinderarzt in der Behandlung und Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit ADHS stellen die Schulärzte dar. Diese haben die Aufgabe, die Lehrer in gesundheitlichen Fragen der Schüler zu beraten und die hierfür erforderlichen Untersuchungen der Schüler durchzuführen.

Einmal jährlich muss der Schularzt jedes Kind untersuchen. Diese Möglichkeit sollte genutzt werden, um Verhaltensauffälligkeiten zu ermitteln und zu dokumentieren. Schulärzte können erste Ansprechpartner an der Schnittstelle zwischen behandelndem Arzt und Lehrer sein.

Limitationen bestehen durch die gesetzlichen Grundlagen: In Pflichtschulen sind Schulärzte nicht regelmäßig anwesend und haben relativ wenig Zeit für einzelne Kinder (etwa zehn bis 15 Minuten pro Jahr/pro Schüler) zur Verfügung. In Bundesschulen ist die regelmäßige Anwesenheit eines Schularztes/einer Schulärztin dagegen verpflichtend. Hier liegt der Zeitrahmen pro Jahr und Schüler im Durchschnitt bei immerhin 40 Minuten.

Eine enge Kooperation zwischen Schul- und Kinderärzten kann die Kommunikation zwischen den mit ADHS befassten Berufsgruppen erleichtern, sie verhilft sowohl zu einer rascheren Diagnose als auch Therapieeinleitung. Zudem ermöglicht eine solche Zusammenarbeit auch eine bessere Information jener Lehrer, die von ADHS betroffene Kinder unterrichten.

Bei Unklarheiten in der Diagnosestellung sowie bei komplexen Diagnosesituationen (Komorbidität) sollte zur Diagnosesicherung ein Kinder- und Jugendpsychiater hinzugezogen werden. Da bis heute keine spezifischen psychologischen Testverfahren für die ADHS vorliegen, muss die Diagnose weiterhin klinisch gestellt werden. Bei ADHS hat die Ausschlussdiagnostik einen höheren Stellenwert als bei anderen psychischen Störungen. Eine sichere Diagnose kann leichter durch einen Facharzt gestellt werden, dem auch die differenzialdiagnostisch auszuschließenden psychischen Störungsbilder vertraut sind.

7. Multimodale Behandlungsstrategien bei ADHS

ADHS ist nicht eine Erkrankung mit einem festgelegten Symptomenkomplex. Vielmehr handelt es sich um einen Krankheitscluster, der – je nach betroffenem Kind – unterschiedliche Ausprägungen zeigt und daher auch ein multimodales und multidisziplinäres diagnostisches und therapeutisches Vorgehen erforderlich macht.

Abbildung 1 auf Seite 8 zeigt ein Mehrebenendiagramm der aufwendigen Diagnostik der ADHS, dessen Inhalte den Deutschen AWMF-Leitlinien entnommen wurden.

In diesen Leitlinien findet sich auch ein Algorithmus für das therapeutische Vorgehen bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS, wie Abbildung 2 auf Seite 9 zeigt.

Die vorliegenden Algorithmen bieten eine gute Grundlage für die Behandlung von ADHS bei Kindern und Jugendlichen.

Eine sinnvolle Ergänzung zum empfohlenen therapeutischen Vorgehen stellt das „Treatment-Package" nach Russell Barkley dar. Er schlägt eine multimodale Behandlungsstrategie vor, die folgende Punkte umfasst:

1. Evaluation (Diagnose)
2. Psychoedukation
3. Medikation
4. Modifikation (Verhalten)
5. Intervention
   - zu Hause
   - in der Schule
   - im sozialen Umfeld

Barkley schlägt folgende empirisch belegte Behandlungsansätze vor:

- Psychopharmaka
- Psychoedukation und Elterntraining/Training von Ressourcenpersonen
- soziales Kompetenztraining für Jugendliche
- Lehrerfortbildung
- regelmäßige sportliche Aktivitäten

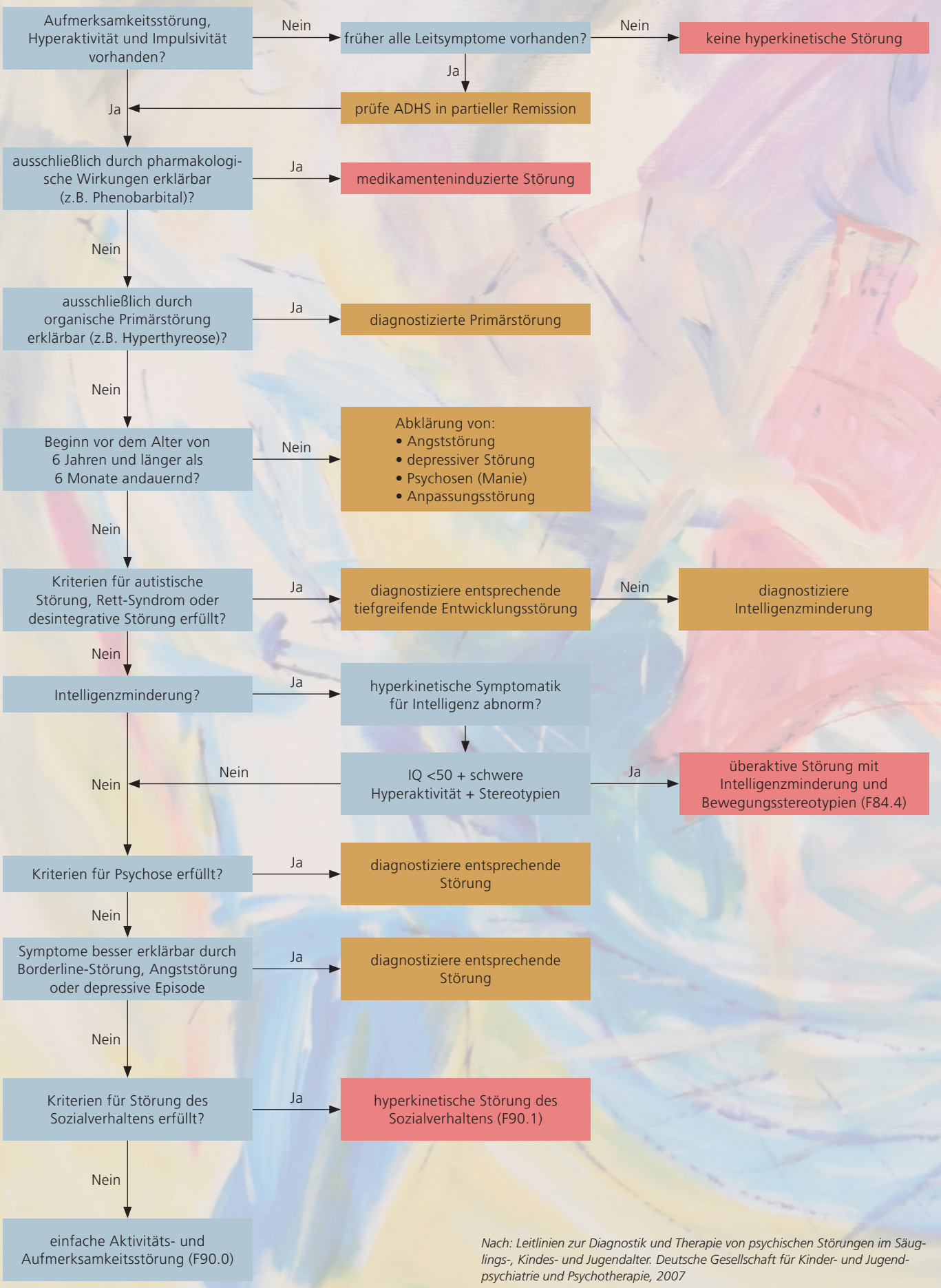
Das Behandlungssetting ist üblicherweise ein ambulantes. Eine teilstationäre Therapie sollte bei schwerer Symptomatik und Gefährdung der sozialen Integration, bei ambulant schwieriger medikamentöser Einstellung oder komplexer klinischer Symptomatik (Komorbidität) angedacht werden. Eine stationäre Aufnahme des betroffenen Kindes oder Jugendlichen ist nur anzustreben, wenn die familiären Ressourcen überfordert sind und/oder wenn das Kind bzw. der Jugendliche mit einem täglichen Kontextwechsel überfordert ist.

OA Dr. Hans Scheidinger
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Wien

Prim. Dr. Wolfgang Wladika
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, LKH Klagenfurt

Abbildung 1

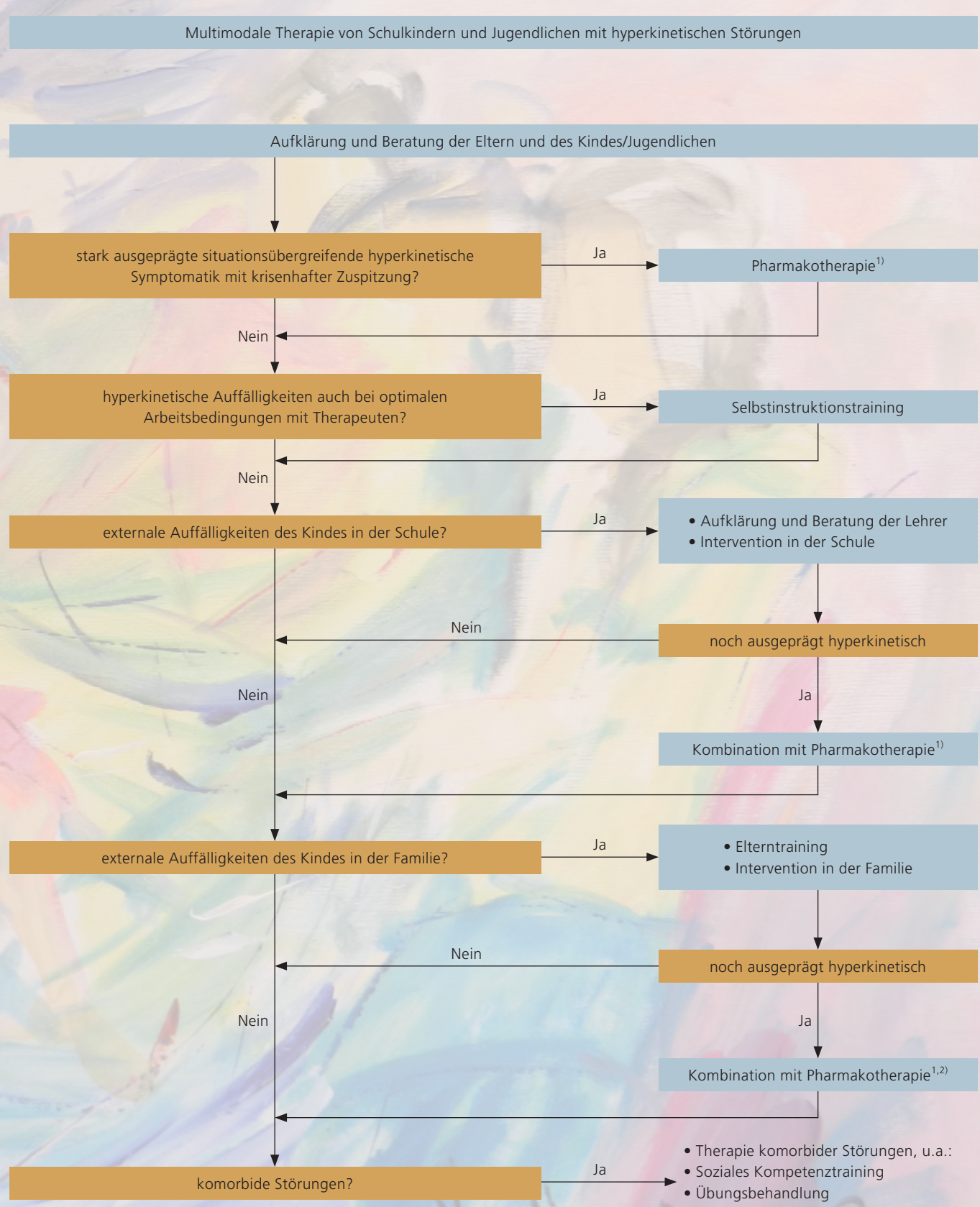
Diagnostik der ADHS



Nach: Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie, 2007

Abbildung 2

Therapeutisches Vorgehen bei ADHS



1) Soweit keine Kontraindikation vorliegt
2) Wenn hyperkinetische Störung nicht auf familiären Kontext beschränkt ist

Nach: Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie, 2007

8. ADHS und die Rolle der Psychotherapie

ADHS ist, wie bereits eingangs erwähnt, eines der häufigsten psychiatrischen Störungsbilder mit Beginn in der Kindheit und reicht teilweise bis weit ins Erwachsenenalter hinein. Die Therapie der Erkrankung sollte multimodal sein, um optimale Ergebnisse zu erreichen. Die Psychotherapie in der Behandlung der ADHS fokussiert auf drei Bereiche:

1. Behandlung der Kernsymptome:
   - Aufmerksamkeitsstörung
   - Impulsivität
   - Hyperaktivität
2. Behandlung der komorbiden Begleitsymptome:
   - 2.1. Im Kindesalter:
     – oppositionell-aggressive Verhaltensstörungen
     – emotionale Störungen
     – Lernschwierigkeiten und schulisches Versagen
   - 2.2. Im Jugendalter
     – Medikamenten- oder Alkoholmissbrauch
     – depressive Symptome
     – Ängste
     – Somatisierungsstörungen
     – Persönlichkeitsstörungen und posttraumatische Belastungsstörung
3. anhaltende Funktionsbeeinträchtigungen bis ins Erwachsenenalter:
   - „explosives" Temperament
   - Stimmungsschwankungen
   - Dysphorie
   - Reizbarkeit mit Funktionsbeeinträchtigungen in verschiedenen Lebensbereichen (Partnerschaft, Arbeitsplatz, Selbstwertgefühl, Vermeidungsverhalten)

In der psychotherapeutischen Behandlung der ADHS steht der verhaltenstherapeutische Ansatz im Vordergrund. Diese Therapiemethode ist am besten evaluiert und hat sich in der Praxis bewährt (vgl. MTA-Studie 2003). Dabei wird einerseits patientenzentriert, anderseits eltern- bzw. familienzentriert gearbeitet. Im besten Fall wird auch das schulische Umfeld einbezogen. An erster Stelle steht die Psychoedukation. Dem Alter des Kindes/Jugendlichen entsprechend erfolgt die Beratung aufklärend und in altersgerechter Form, um das Verständnis für die Störung zu fördern und die Umstände und Ursachen zu erläutern.

Nachfolgende Auflistung zeigt das optimale Vorgehen bei der Behandlung der ADHS in Listenform sowohl die Patienten selbst als auch ihr Umfeld betreffend sowie den Stellenwert der Psychotherapie innerhalb dieses multimodalen therapeutischen Vorgehens:

1. Patientenzentriert
   a. Psychoedukation: altersentsprechende Aufklärung und Beratung über das Störungsbild und die damit einhergehenden Probleme sowie mögliche Behandlungsansätze
   b. Selbstinstruktionstraining: Verbesserung von Konzentration und Ausdauer, Reduktion der Impulsivität mit eingeübten Problemlösungsschritten, Selbstinstruktionskarten
   c. Selbstmanagement: Anleitung zur Selbstbeobachtung und Selbststeuerung mit dem Ziel, angemessene Verhaltensweisen zu entwickeln. Dies ermöglicht dem Betroffenen, selbst etwas gegen sein Störungsbild zu tun, und fördert daher die Leistung und die Selbstverstärkung.
   d. Soziales Kompetenztraining, Ärgerkontrolltraining
   e. Spieltherapie: Steigerung von Spiel- und Beschäftigungsintensität – THOP nach Döpfner (1998) für Kinder mit hyperkinetischem und oppositionellem Problemverhalten
   f. Neurofeedback – über die Aktivierung durch Theta- und Betafrequenzen (CAVE: Studienlage noch nicht ausreichend)
   g. Pharmakotherapie
2. Elternzentriert:
   a. Psychoedukation
   b. Elterntraining
   c. Eltern-Kind-Therapie – verhaltenstherapeutischer Ansatz, um Veränderungen in der Eltern-Kind-Interaktion zu erzielen – dies wird sinnvollerweise mit Interventionen in der Schule kombiniert
3. Schul-/Berufszentriert:
   a. Psychoedukation
   b. Intervention im Kindergarten, der Schule, der Arbeitsstelle
   c. Beratung von Pädagogen

Der verhaltenstherapeutische Ansatz wurde in einer Reihe von Studien in seiner Wirksamkeit belegt und erweist sich sowohl zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen als auch von Erwachsenen als sinnvoll und zielführend. Zwei große Studien sollen exemplarisch angeführt werden, um die Wirksamkeit der Verhaltenstherapie zur Behandlung von ADHS im Kindes- und Jugendalter zu illustrieren.

8.1. Multisite Multimodal Treatment Study of Children (=MTA-Studie)

In dieser US-amerikanischen Studie von Richters et al. aus dem Jahr 1995 wurden 579 Kinder im Alter von sieben bis neun Jahren in vier Gruppen parallel mit verschiedenen Behandlungskonzepten behandelt. Die Studiendauer betrug 14 Monate. 67 Zentren waren daran beteiligt. Folgende Methoden wurden untersucht:

1. Pharmakotherapie mit Beratung
2. Verhaltenstherapie mit Eltern-, Kind- und schulzentrierten Interventionen
3. kombinierte Therapie (Medikation, Verhaltenstherapie und Beratung)
4. Routinebehandlung

Am besten schnitt in dieser multizentrischen Studie die kombinierte Therapie ab, allerdings zeigte sich auch die Pharmakotherapie mit Beratung als sehr erfolgreich. Bei der Reduktion der internalisierenden und aggressiven Begleitsymptome sowie der Verbesserung der sozialen Kompetenzen, der Eltern-Kind-Beziehung und der schulischen Leistungen erwiesen sich Pharmakotherapie mit Beratung und Verhaltenstherapie als effizienteste Methoden. Bei der Reduktion der Kernsymptome war die Pharmakotherapie mit Beratung der Verhaltenstherapie überlegen. Nach 36 Monaten verminderten sich die Unterschiede zwischen den einzelnen Methoden mit einer Stabilisierung der Therapieeffekte.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt die Kölner adaptive multimodale Therapiestudie (=KAMT-Studie) von Döpfner et al. aus dem Jahr 2004.

8.2. Weitere psychotherapeutische und andere Ansätze

In der Behandlung Erwachsener mit ADHS hat sich das kognitiv-verhaltenstherapeutisch orientierte Einzelpsychotherapieprogramm nach Safren et al. (2005) bewährt. Das Programm basiert auf dem lerntheoretischen Modell der Funktionsdefizite und umfasst fünf zusammenhängende Module:

- Organisations- und Planungsstrategien
- Umgang mit Ablenkbarkeit
- Bearbeitung von dysfunktionalen Grundannahmen
- Emotionsregulation

- Umgang mit Vermeidungsverhalten, Psychoedukation von Partnern und Familienangehörigen

Im Bereich der Gruppentherapie wird das Freiburger Programm (Hesslinger et al. 2002) mit verhaltenstherapeutischen Elementen sowie Elementen aus der Dialektisch Behavioralen Therapie nach Linehan (1993) erfolgreich eingesetzt. Exemplarisch soll hier das Freiburger Programm aufgeführt werden.

Dieses umfasst 13 Sitzungen in einer geschlossenen Gruppe und enthält die nachfolgenden Programmpunkte:
1. Vermittlung grundlegender Informationen zum Thema adulte ADHS
2. Training von störungsrelevanten Copingstrategien
3. Methoden der Alltagsstrukturierung
4. Organisationsplanung
5. Emotionsregulation
6. Impulskontrolle und Stressmanagement (Skillstraining)

Das Ziel dieses Programms ist die Anwendung von Verhaltensanleitungen nach dem Motto: „ADHS kontrollieren und nicht von ADHS kontrolliert werden."

In der Behandlung der Kernsymptome der ADHS haben sich phosphatarme Diät, Homöopathie, nicht direktive und tiefenpsychologische Behandlungsansätze sowie alleinige Mototherapie, Krankengymnastik, Psychomotorik und Entspannungsverfahren als entbehrlich erwiesen. Zunehmendes Interesse weckt die Gabe von Omega-3- und -6-Fettsäuren als Nahrungsergänzung (siehe Kapitel 9.4. auf Seite 13).

Neurofeedback hat sich in einigen kleineren Studien bewährt – aber auch hier sind weitere Arbeiten notwendig, um dieses Verfahren für die Behandlung von ADHS empfehlen zu können.

9. Medikamentöse Therapie der ADHS

ADHS ist ein ätiologisch und neurobiologisch heterogenes Störungsbild, für das eine Reihe von neurobiologischen und psychosozialen Faktoren vermutet wird. Es kommt zu Störungen der Informationsverarbeitung, der motorischen Kontrolle, der Aufmerksamkeitssteuerung und der exekutiven Funktionen.

Die Wirksamkeit von Stimulanzien zur Behandlung der ADHS fußt auf der Katecholamin-Hypothese. Diese geht von einer Verminderung von Noradrenalin und Dopamin im synaptischen Spalt aus. Weiters gibt es Hinweise darauf, dass auch das serotonerge System mitbetroffen sein könnte. ADHS ist das Resultat eines gestörten Zusammenspiels zahlreicher Transmitter- und endokriner Systeme. Stimulanzien und Atomoxetin greifen in diesen gestörten Kreislauf ein und sorgen für eine verbesserte Regulierung der betroffenen Neurotransmittersysteme. Abhängig von komorbiden Störungen und klinischen Parametern werden auch andere Substanzen zur Therapie der ADHS eingesetzt.

Einer Entscheidung für eine Pharmakotherapie sollen folgende Entscheidungskriterien zugrunde gelegt werden:
- Intensität der Störung
- Akuität der Situation
- Beeinträchtigung von Patient und Umfeld
- Alter des Kindes/Jugendlichen
- Verfügbarkeit der Pharmakotherapie
- psychosoziales Umfeld
- Compliance

Die Kriterien für eine medikamentöse Behandlung der ADHS sind nachfolgend aufgelistet:
- Wirksamkeit
- Gute Verträglichkeit/günstiges Nebenwirkungsprofil/ Wechselwirkungspotenzial
- Tagesprofil der Symptomatik
- Gute Praktikabilität
- Missbrauchspotenzial
- Ökonomische Parameter
- Komorbide Störungen
- Körperliche Erkrankung
- Akzeptanz/Compliance/Adherence

Für Kinder im Vorschulalter sind derzeit keine Medikamente zur Behandlung der ADHS zugelassen. Welche Pharmazeutika ab einem Alter von sechs Jahren zum Einsatz kommen können, sehen Sie in Tabelle 3.

9.1. Stimulanzien

Für den Einsatz von Stimulanzien spricht die lange Erfahrung mit diesen Medikamenten, die große Studienanzahl (bisher wurden mehr als 300 Studien publiziert) sowie die gute Wirksamkeit. Etwa 80 Prozent der mit Stimulanzien behandelten Patienten sind Responder. Stimulanzien gelten mittlerweile als Standardtherapie der ADHS. In der Gruppe der Stimulanzien stehen mittlerweile kurz und lang wirksame Präparate zur Verfügung, die in den Tabellen 4 und 5 aufgeführt sind.

In ihrem Statement aus 2006 stellte die ESCAP fest, dass lang und kurz wirksame Präparate als gleichberechtigt zu gelten haben und – je nach Störungsbild – individuell eingesetzt werden sollen. Rezente Studiendaten deuten zudem darauf hin, dass zumindest zwei der drei auf dem Markt befindlichen Methylphenidat-XR-Präparationen, Medikinet® retard und Concerta®, bei Kindern und Jugendlichen etwa gleich gut wirksam sind (Döpfner M et al. 2011).

Zur Wirksamkeit von Extended-released-Präparaten in der ADHS-Therapie zeigen Studiendaten von Silva et al. 2005 ähnliche Ergebnisse. Die Vorteile einer Behandlung der ADHS mithilfe von lang wirksamen Stimulanzien sind nachfolgend aufgeführt:
- kontinuierliche Wirkspiegel (weniger on/off und Rebound-Phänomene)
- weniger Nebenwirkungen

Tabelle 3
Behandlungsoptionen bei ADHS

Stimulanzien	Methylphenidat Amphetamin
Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer	Atomoxetin
Nicht zugelassene Substanzen/Off-Label-Use	Trizyklische Antidepressiva MAO-Hemmer Antidepressiva mit dualem Wirkmechanismus Alpha-Agonisten Antipsychotika Antiepileptika β-Blocker

Quelle: R. Gößler

- bessere Benutzerfreundlichkeit
- höhere Compliance/Adherence
- geringeres Stigma

Zu den häufigeren Nebenwirkungen der Stimulanzien zählen u.a.: Appetitverlust, Kopf- und Bauchschmerzen, Arrhythmie, Tachykardie, Puls- und Blutdruckveränderungen, Agitation, Schlafstörungen. Gelegentlich bis selten treten u.a. folgende Nebenwirkungen auf: Dysphorie, Tics, Wachstumsstörungen, „Wesensveränderung", psychotische Reaktionen. Sehr selten bzw. mit unbekannter Häufigkeit gefunden wurden u.a.: Konvulsionen, Blutbildveränderungen, plötzlicher Herztod, zerebrovaskuläre Erkrankungen, einschließlich Vaskulitis, Hirnblutungen, zerebrovaskuläre Ereignisse, zerebraler Verschluss.

Kontraindiziert sind Stimulanzien bei:

- Diagnose oder Anamnese von verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen wie bspw. Schizophrenie, schwere Depression, Borderline-Störungen oder bipolaren affektiven Störungen
- Hyperthyreoidismus sowie Thyreotoxikose
- Vorbestehende Herz-Kreislauf-Erkrankungen einschließlich bspw. schwerer Hypertonie, Herzinsuffizienz, arterieller Verschlusskrankheit, Angina pectoris
- Vorbestehende zerebrovaskuläre Erkrankungen, wie z.B. zerebrale Aneurysmen, Gefäßabnormalitäten und Schlaganfall
- Während der Behandlung mit MAO-Hemmern oder innerhalb von mindestens 14 Tagen nach Absetzen solcher Substanzen
- Glaukom
- Phäochromozytom

Mit Vorsicht zu verordnen sind Stimulanzien u.a. bei:

- Minderbegabung
- tiefgreifenden Entwicklungsstörungen
- Epilepsie
- bestehender oder zurückliegender Drogen- oder Alkoholabhängigkeit

9.2. Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer

Seit 2006 ist Atomoxetin in Österreich auf dem Markt. Die Substanz ist ein Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer. Etwa 50 bis 70 Prozent der Patienten sprechen auf Atomoxetin an. Das Medikament hemmt hochselektiv den präsynaptischen NA-Rezeptor, erhöht die NA-Wirkung im präfrontalen Kortex und wirkt indirekt auf die DA-Spiegel. Das einzige Atomoxetin-Präparat auf dem Markt ist Strattera®. Die Dosis liegt zwischen 0,5 bis 1,8mg/kg/Tag, die Halb-

Tabelle 4
Kurz wirksame Stimulanzien (in Österreich zugelassen)

Handelsname	Wirkdauer in Stunden	Anfangsdosis in mg/Tag	Darreichungsform in mg	Empfohlene Dosis in mg/kg	Maximale Dosis lt. Hersteller in mg/Tag	Maximale Dosis lt. Konsensus (ESCAP 2006), Leitlinien dt. KJP
Ritalin®	2–4	5–10	10 Tabletten	0,3–2	60 oder höher	Individuell
Medikinet®	2–4	5–10	5, 10, 20 Tabletten	0,5–2	60 oder höher	Individuell
D, L-Amphetamin-Saft®	3–6	2,5–5	Saft, Kapseln (magistraliter)	0,1–0,5	40–60	Individuell

Quelle: R. Gößler

Tabelle 5
Lang wirksame Präparate

Handelsname	Wirkdauer in Stunden	Anfangsdosis in mg	Darreichungsform Hartkapsel in mg	Empfohlene Dosis in mg/kg	Maximale Dosis lt. Hersteller in mg	Maximale Dosis lt. Konsensus (ESCAP 2006), Leitlinien dt. KJP in mg/kg	Besonderheiten
Concerta XL®	8–12	18 (ca. 22% IR)	18–27–36–54	Nach klinischer Einschätzung	54	108; 2	Kapsel kann nicht geöffnet werden
Medikinet® ret.	3–8	5–10 (ca. 50% IR)	5–10–20–30–40	0,3–1	60	100; 2	Kapsel kann lt. Hersteller geöffnet werden*
Ritalin LA®	3–8	20 (ca. 50% IR)	20–30–40	Nach klinischer Einschätzung	60	Keine Info	Kapsel kann lt. Konsensus geöffnet werden*
Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer							
Atomoxetin®	18–24	10	10–18–25–40–60–80–(100)	1,2	1,8mg/kg	Keine Info	Kapsel soll nicht geöffnet werden

** Kapseln können bei Medikinet® ret. und Ritalin LA® laut Konsensus (ESCAP 2006) bei Kindern mit Schluckproblemen geöffnet werden.*
Für Medikinet® ret. ist diese Strategie auch vom Hersteller untersucht und empfohlen, bei Ritalin LA® nicht.

Quelle: R. Gößler

wertszeit beträgt zwischen fünf und sieben Stunden. Der maximale Effekt ist erst nach mehreren Wochen zu beobachten.

Die Nebenwirkungen von Atomoxetin können sein: Übelkeit und Erbrechen, Blähungen, Appetitstörungen, Gewichtsverlust, Schlafstörungen, Obstipation, Dyspepsie, Schwindel, Kopfschmerzen, Schwitzen, Mundtrockenheit, Hitzewallungen, Kältegefühl in den Extremitäten, sexuelle Dysfunktion, Dysmenorrhoe, Palpitationen, Sinustachykardie, Dysurie, Dermatitis, Pruritus, Hautausschlag.

Selten treten auf: Blutdruckveränderungen, Ohnmacht, Pulsveränderungen, Depression, psychotische Symptome, suizidale Verhaltensweisen, frühmorgendliches Erwachen sowie Reizbarkeit und Stimmungsschwankungen, Schwindel, Somnolenz und Müdigkeit, Harnverhalten und Harnverzögerung, Anstieg der Transaminasen, Gelbsucht und Hepatitis. Kontraindiziert ist Atomoxetin bei: Überempfindlichkeit gegen Atomoxetin, Medikamenteninteraktionen (wird über CYP-P450 verstoffwechselt), gleichzeitiger Gabe von MAO-Hemmern, Engwinkelglaukom, LF-Störungen, kardialer Symptomatik, Epilepsie, Psychose, Depression, Schwangerschaft.

In den 2007 überarbeiteten Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde wird Atomoxetin vor allem dann empfohlen, wenn der Patient selbst oder jemand in seinem unmittelbaren Umfeld Substanzabusus betreibt, Tics vorliegen, Angst als Komorbidität auftritt oder bei abendlichen Verhaltens- und Einschlafproblemen.

In den 2007 veröffentlichten Leitlinien der American Academy of Children and Adolescent Psychiatry (AACAP) gilt Atomoxetin als First-Line-Therapie bei vorliegendem Substanzabusus sowie bei Tics und Angststörungen (Pliszka et al.). Empfohlen wird das Medikament aufgrund der langen HWZ auch bei ADHS-Symptomatik von ADHS-Patienten am Abend und bei autistischen Störungen mit komorbidem ADHS.

Bei erwachsenen ADHS-Patienten sieht der European Consensus adult ADHD 2010 eine Indikation von Atomoxetin bei komorbidem Substanzabusus, emotionaler Dysregulation und sozialer Phobie vor (Kooji et al. 2010).

9.3. Weitere Substanzklassen/Off-Label-Use

Ebenfalls zur Behandlung der ADHS werden nachfolgende Substanzen eingesetzt. Diese Substanzen sind zur ADHS-Therapie nicht zugelassen.

- Trizyklische Antidepressiva: Imipramin, Desipramin, Amitryptilin, Nortryptilin. CAVE: Toxizität, kardiale Nebenwirkungen, Antriebsveränderungen u.a.
- Dual wirksame Antidepressiva: SNRI (Venlafaxin) und NARI (Bupropion, Reboxetin)
- Antipsychotika: Risperidon, Aripiprazol
- Antiepileptika: Carbamezin
- Betablocker: Pindolol, Propranolol

Viele dieser Präparate weisen ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil auf. Sie sollen ausschließlich nach sorgfältiger Überlegung, genauer Abklärung vorhandener Komorbiditäten und individuell verordnet werden.

In den USA zur ADHS-Behandlung zugelassen ist der Alpha-2-Agonist Clonidin, der in Studien eine ähnliche Wirkung wie Atomoxetin zeigt, wobei die Effektstärke von Clonidin allerdings geringer ist. Clonidin vermindert die NA-Ausschüttung aus dem Locus coeruleus und wirkt vor allem positiv auf hyperaktiv-impulsives und aggressives Verhalten. Ebenfalls in den USA zugelassen ist Guanfacin und der Alpha-1-Agonist Modafinil.

Bevor eine medikamentöse Behandlung der ADHS begonnen wird, sind folgende Untersuchungen durchzuführen:

- körperliche Untersuchung
- Blutdruck und Pulskontrolle
- Gewichts- und Längenmessung
- Erhebung der Anamnese: Gab es epileptische Anfälle in der Vorgeschichte, wie ist die körperliche Belastbarkeit etc.?
- EKG und EEG bei spezifischer Fragestellung

Während einer medikamentösen Behandlung sind jedenfalls regelmäßige ärztliche Kontrollen indiziert. Zu beachten ist, dass eine Monotherapie anzustreben ist.

9.4. Neuroprotektion bei ADHS

Ungesättigte Fettsäuren haben sich in der Vergangenheit als sinnvolle Nahrungsergänzung zur Verbesserung der Hirnleistung erwiesen. In einer groß angelegten Studie bei Kindern mit DCD (= Developmental Coordination Disorder) von Richardson et al. aus 2005 zur Nützlichkeit von ungesättigten Fettsäuren (PUFA) zeigten sich verbesserte Aufmerksamkeitsleistungen.

Ein Review (Schuchardt et al. 2010) zur Wirksamkeit von mehrfach ungesättigten Fettsäuren zeigt, dass spezielle Kombinationen einen positiven, dosisabhängigen Effekt auf Kinder mit ADHS-Symptomen, Dyslexie, Dyspraxie und Autismus haben. Kinder mit ADHS haben niedrigere Omega-3- und -6-Fettsäurespiegel im Plasma sowie in der Phospholipidmembran der Erythrozyten. Den größten Effekt auf ADHS-Symptome hatte eine Kombination der Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA mit der Omega-6-Fettsäure GLA. DHA alleine hatte keine Wirkung. In vielen vorhandenen Studien wurde jedoch keine psychiatrische ADHS-Differenzialdiagnostik durchgeführt.

In einer Reihe randomisierter, plazebokontrollierter Studien konnte die Wirksamkeit von essenziellen hochdosierten Omega-3-/Omega-6-Fettsäuren bei Aufmerksamkeitsstörungen bzw. Störungen schulischer Fertigkeiten wie Lesen und Schreiben sowie auf das Verhalten gezeigt werden. In Österreich ist derzeit ein Omega-3-/Omega-6-Fettsäure-Präparat als diätetisches Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke zur Behandlung von Aufmerksamkeits- und Aktivitätsstörungen in der Kindheit und Adoleszenz verfügbar (Equazen Pro®).

Das Präparat kann sowohl in Form einer adjuvanten Gabe, zusätzlich zur Medikation, aber auch als Therapieschritt zwischen Psychoedukation und Pharmakotherapie angeboten werden. Um keine falschen Hoffnungen zu wecken, ist die Bedeutung der hochdosierten Einnahme über mindestens zwölf Wochen zu erklären. Erste Erfolge zeigen sich meist nach drei bis vier Wochen. Entsprechend Studien beträgt die Dosierung bei Omega-3-/Omega-6-Fettsäuren 792mg/Tag (EPA 558mg, DHA 174mg, GLA 60mg), das entspricht 3x2 Kapseln bzw. Kaukapseln oder 15ml flüssig Equazen Pro® täglich.

10. ADHS bei Erwachsenen

Anhand von epidemiologischen Studien an Erwachsenen sowie Verlaufsstudien an Jugendlichen und Adoleszenten konnte gezeigt werden, dass rund zwei Drittel der betroffenen Kinder auch als Er-

wachsene unter ADHS leiden. Etwa zwei bis 4,5 Prozent aller Erwachsenen weisen die Diagnose ADHS auf. Da erstgradig Verwandte ein erhöhtes Risiko aufweisen, selbst von ADHS betroffen zu sein, ergeben sich daraus häufig Konsequenzen für die gesamte Familie, die in der Behandlung der betroffenen Kinder auch mitbedacht werden sollten.

Diagnosekriterien, wie sie in DSM-IV und ICD10 vorgegeben werden, sind nur teilweise hilfreich, da sie keine für das Erwachsenenalter spezifizierten und adaptieren Diagnosekriterien enthalten. Zudem kann die Kernsymptomatik – Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität – im Erwachsenenalter durch Kompensationsstrategien, aber auch psychische Erkrankungen bis zur Unkenntlichkeit maskiert sein, was die Diagnostik zu einer Herausforderung werden lässt.

Erste und wichtigste Voraussetzung für eine korrekte Diagnose ist eine komplette psychiatrische Längsschnitt- und Querschnittuntersuchung sowie die Erfassung von Komorbiditäten und Berücksichtigung von Differenzialdiagnosen, so vor allem:
- Substanzmissbrauch bzw. -abhängigkeit
- Persönlichkeitsstörungen (dissozial, impulsiv, emotional-instabil, ängstlich-selbstunsicher)
- affektive Störungen (Depression oder bipolare Störung)
- Angststörungen
- Tic-Störungen einschließlich Tourette-Syndrom
- Teilleistungsstörungen (z.B. Legasthenie, Dyskalkulie)
- Schlafstörungen

Selbstverständlich müssen im Vorfeld auch internistische und/oder neurologische Erkrankungen, die ADHS-ähnliche Symptome verursachen können, genau abgeklärt werden.

Für Erwachsene existieren nur wenige Diagnosekriterien, die spezifisch und evidenzbasiert für diese Altersgruppe definiert wurden. Hier sind vor allem die Wender-Utah-Kriterien (Ward et al. 1983) zu nennen, die speziell für diese Patientengruppe formuliert wurden.

Für eine sichere Diagnose muss die Erkrankung bereits vor dem siebenten Lebensjahr aufgetreten sein, müssen Aufmerksamkeitsdefizit und Hyperaktivität sowie zumindest zwei weitere Kriterien (Affektlabilität, desorganisiertes Verhalten, verminderte Affektkontrolle, Impulsivität, emotionale Überreagibilität) vorhanden sein.
Die Behandlung der ADHS beim Erwachsenen fußt auf vier Säulen:
a) Aufklärung, Psychoedukation, b.B. psychosoziale Intervention
b) Coaching, Erlernen von strukturierenden Fertigkeiten für den Alltag
c) Psychotherapeutische Behandlung (inkl. Aufmerksamkeitstraining, Verhaltensanalyse etc.)
d) medikamentöse Therapie

International wurden zwei psychotherapeutische Behandlungsansätze der ADHS des Erwachsenenalters in ihrer Wirksamkeit anhand von offenen Studien evaluiert: das kognitiv verhaltenstherapeutische Einzelpsychotherapieprogramm nach Safren (2005) und das störungsspezifische Gruppentherapieprogramm nach Hesslinger (2004), wobei eine Reduktion der ADHS-Symptomatik, depressiver Begleitsymptome und eine Verbesserung der Lebenszufriedenheit beschrieben wurden (siehe Abschnitt Psychotherapie).

Für die medikamentöse Behandlung der ADHS bei Erwachsenen liegen nur wenige Studien aus dem deutschsprachigen Raum vor. Als belegt gilt die Wirksamkeit von:
- Stimulanzien (Methylphenidat, z.B. Concerta®, Ritalin®, Medikinet®)
- Atomoxetin

Für SNRI, Reboxetin, Desipramin, Lithium, Bupropion, Moclobemid und Modafinil liegen Studien mit nur kleinen Fallzahlen und über kurze Zeiträume vor.

In Österreich ist derzeit kein Präparat für die medikamentöse Therapie der ADHS im Erwachsenenalter zugelassen. In den deutschen Leitlinien (Ebert et al. 2003) werden Stimulanzien (Methylphenidat) als Therapie der ersten Wahl in der Behandlung der ADHS beim Erwachsenen empfohlen. In Studien konnte gezeigt werden, dass Stimulanzien sowohl das Aufmerksamkeitsdefizit als auch die Hyperaktivität und Impulsivität im Vergleich zu Plazebo signifikant verbessern. Eine erhöhte Suchtgefahr besteht – wird der empfohlene Dosisbereich eingehalten – bei Patienten ohne vorbekannte Suchterkrankung nicht (Ludolph et al. 2006).

Die Dosierungsempfehlung für Methylphenidat liegt bei bis zu 1mg/kg täglich. Als wichtige Alternative steht Atomoxetin, ein selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, zur Verfügung. Für erwachsene Patienten wird eine Tagesdosis von 80mg bis 100mg empfohlen. Dabei sollte mit 40mg/Tag begonnen und über sieben Tage auf 80mg bis 100mg hochtitriert werden. Direkte Vergleichsstudien mit Stimulanzien liegen nicht vor. Wie einige Vertreter aus der Gruppe der Stimulanzien ist Atomoxetin in den USA für Erwachsene mit ADHS zugelassen. Innerhalb der EU besteht die Zulassung jedoch nur für Kinder und Jugendliche mit ADHS, eine Weiterverordnung über das 18. Lebensjahr hinaus ist möglich. Dies gilt seit Kurzem auch für OROS Methylphenidat, sodass zumindest für die Weiterbehandlung zwei Substanzen mit unterschiedlichem Wirkmechanismus zur Verfügung stehen. In Deutschland besteht seit April 2011 auf Basis von zwei Studien der Universitätsklinik des Saarlandes die Zulassung für Medikinet® adult zur Behandlung der ADHS bei Erwachsenen (Rösler et al., 2009 und 2010, Retz et al., 2011).

11. Zusammenfassung

ADHS ist die häufigste psychiatrische Störung im Kindes- und Jugendalter. Sie persistiert sehr häufig (bis zu 65 Prozent) ins Erwachsenenalter. Eine genaue Anamnese, die Erhebung der individuellen Bedürfnisse der Patienten, aber auch ihrer sozialen Umgebung und eine umfassende Diagnostik müssen vor jeder Behandlungsentscheidung stehen. Niedergelassene Kinderärzte und Schulärzte stellen wichtige Partner im Behandlungskonzept der ADHS dar.

Zur Behandlung der ADHS ist in jedem Lebensalter ein multimodales Konzept notwendig, das Psychoedukation, Psychotherapie (vor allem Verhaltenstherapie), Elterntraining, medikamentöse Therapie und Ergotherapie umfasst.

Das Kind bzw. der Jugendliche mit ADHS benötigt Unterstützung nicht nur im familiären, sondern auch im schulischen Umfeld. Hier kommt den Schulärzten eine wesentliche Rolle zu, die die Lehrer über die Erkrankung aufklären und Verhaltensmaßnahmen für den Umgang mit einem ADHS-Kind bieten können.

Die medikamentöse Behandlung der ADHS soll nur einen Teil der Therapie darstellen. Hier ist im Einzelfall genau abzuwägen, welches Medikament für die Betroffenen indiziert ist. Anzustreben ist

möglichst eine Monotherapie. Ist eine Kombinationstherapie erforderlich, sind die Komorbiditäten des Patienten zu berücksichtigen.

Nahrungsergänzungsmittel mit Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren haben sich in mehreren Studien bei verschiedenen Verhaltensstörungen des Kindesalters als teilweise wirksam erwiesen. Die spezielle Zusammensetzung (Verhältnis der Omega-Fettsäuren) und die hohe Dosierung sind bedeutend für den Therapieerfolg. ■

Literatur (alphabetisch)

- *Arbeitsgruppe Deutsche Child Behavior Checklist (2000) Elternfragebogen für Klein- und Vorschulkinder Köln: Arbeitsgruppe Kinder-, Jugend- und Familiendiagnostik (KJFB)*
- *Arbeitsgruppe Deutsche Child Behavior Checklist (1998) Elternfragebügen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen. Deutsche Bearbeitung der Child Behavior Checklist (CBCL 4-18). Einführung und Anleitung zur Handauswertung. 2. Auflage, bearbeitet von M. Doepfner et al. Köln: Arbeitsgruppe Kinder-, Jugend- und Familiendiagnostik (KJFB)*
- *Arbeitsgruppe Deutsche Child Behavior Checklist (2000) Fragebogen für ErzieherInnen von Klein- und Vorschulkindern. Köln: Arbeitsgruppe Kinder-, Jugend- und Familiendiagnostik (KJFB)*
- *Barkley Russell A: Attention Deficit Hyperactivity Disorder. A Handbook for Diagnosis and Treatment. Guilford Pubn, 3. Auflage, Januar 2006 (engl.)*
- *Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie u.a. (Hrsg.): Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. Deutscher Ärzte Verlag, 3. überarbeitete Auflage 2007 - ISBN: 978-3-7691-0492-9, S. 239 - 254*
- *Döpfner M et al. Verhaltensbeurteilungsbogen für Vorschulkinder (VBV). Weinheim: Beltz Tests 1993*
- *Döpfner M. Schürmann S. Frölich J: Therapieprogramm für Kinder mit hyperkinetischem und oppositionellem Problemverhalten (THOP). September 1998. Beltz PVU*
- *Döpfner M et al. Effectiveness of an adaptive multimodal treatment in children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder – global outcome. Eur Child Adoles Psychiatry. 2004;13 Suppl 1:117-29*
- *Döpfner M et al. Comparison of the Efficacy of Two Different Modified Release Methylphenidat Preparations for Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in a Natural Setting: Comparison of the Efficacy of Medikinet Retard and Concerta – a Randomized, Controlled, Double-Blind Multicenter Clinical Crossover Trial. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology. Vol 21(5)2011,1-10*
- *Frölich J, Döpfner M. Individualized diagnosis in children with hyperkinetic disorders. Prax Kinderpsychol Kinderpsychiatr 1997 Oct;46(8):597-609*
- *Hesslinger et al. Psychotherapy of ADHD in adults – a pilot study using a structured skills training program, Eur Arch Psych Clin Neurosci, 252: 177-184, 2002*
- *Hesslinger B, Philipsen A, Richter H. Psychotherapie der ADHS im Erwachsenenalter: Ein Arbeitsbuch. Göttingen: Hogrefe 2004*
- *http://www.adhs.ch/download/docs/leitlinien/Leitfaden_zur_Diagnostik_der_ADHS_im_Erwachsenenalter%5B1%5D.pdf*
- *Juul J, Engeler S. Das kompetente Kind. Reinbeck 2003. Rowohlt*
- *Kooji SJ et al. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. BMC Psychiatry. 2010 Sep 3;10:67*
- *Largo RM. Kinderjahre: Die Individualität des Kindes als erzieherische Herausforderung. München 2000. Piper*
- *Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin sowie der Arbeitsgemeinschaft ADHS der Kinder- und Jugendärzte e. V., aktualisierte Fassung Januar 2007: http://www.dgspj.de/media/lladhs.pdf*
- *Linehan MM et al. Naturalistic follow-up of a behavioral treatment for chronically parasuicidal borderline patients. Arch Gen Psychiatry. 1993 Dec;50(12):971-4*
- *Ludolph A et al. Methylphenidate exerts no neurotoxic, but neuroprotective effects in vitro.J Neural Transm. 2006;113(12):1927-34*
- *Polanczyk G et al. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. Am J Psychiatry 2007; 164(6):942–948*
- *Retz W. et al. (2010) Multiscale assessment of treatment efficacy in adults with ADHD: A randomized plazebo-controlled, multi-centre study with extended-release methylphenidate. World J Biol Psychiatry. Dec 14. [Epub ahead of print].*
- *Richardson AJ et al. The Oxford Durham study: a randomized controlled trial of dietary supplementation with fatty acids in children with developmental coordination disorder. Pediatrics. 2005;115(5):1360-66*
- *Richters JE et al. NIMH collaborative multisite multimodal treatment study of children with ADHD: 1. Background and rationale. J Am Acad Child Adoles Psychiatry. 1995 Aug;34(8):987-1000*
- *Rohde LA et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in a diverse culture: do research and clinical findings support the notion of a cultural construct for the disorder? Biol Psychiatry 2005; 57:1436-41*
- *Rösler M. et al. (2009) A randomized, plazebo-controlled, 24-week, study of low-dose extended-release methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 259:120-129.*
- *Rösler M. et al. (2010) Twenty-four-week treatment with extended release methylphenidate improves emotional symptoms in adult ADHD. World J Biol Psychiatry. 11:709-18.*
- *Safren SA et al. Cognitive-behavioral therapy for ADHD in medication-treated adults with continued symptoms. Behav Res Ther. 2005 Jul;43(7):831-42*
- *Safren SA et al. Mastering Your Adult ADHD. A Cognitive-Behavioral Treatment Program. Cary, NC:Oxford University Press 2005*
- *Silva R et al. Efficacy of Two long-acting Methylphenidate Formulations in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in a Laboratory Classroom Setting. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology. Vol 15(4)2005: 637-654*
- *Schuchardt JP et al. Eur J Pediatr 2010; 169:149-164*
- *Wermter C. Die 1,2,3 Formel: Erziehen mit Liebe und Disziplin. GU-Ratgeber Kinder. München 2011. Gräfe und Unzer*
- *Ward MF, Wender PH, Reimher FW. The Wender Utah Rating Scale: An aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder. Am J Psychiatry 1993; 150:885-890*
- *Wigal SB, Gupta S, Greenhill LL, Posner K, Lerner M, Steinhoff K et al. Pharmacokinetics of methylphenidate in preschoolers with attention-deficit / hyperactivity disorder. Advances Preschool Psychopharmacol Jan 2009 207-218*
- *Wurst et al. Elternfragebogen (adaptiert nach Hinteregger und Aumüller (2000) 1999 http://www.kinderaerzteimnetz.de/aerzte/homepages/arzt1290c17d775db0/docs/20070407191435_ADHS-Fragenbogen%20nach%20I_%20Just_xls.pdf*

Mit freundlicher Unterstützung von:

MEDICE

NOVARTIS Ritalin LA

Sanova
Gesundheit richtig bewegen

EQUAZEN™ PRO

Wir danken folgenden Gesellschaften für die Unterstützung:

ÖGPB

ÖGAM
Österreichische Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin - Mitglied der WONCA

ÖGKJ
ÖSTERREICHISCHE GESELLSCHAFT FÜR KINDER- UND JUGENDHEILKUNDE

ergo AUSTRIA

Impressum

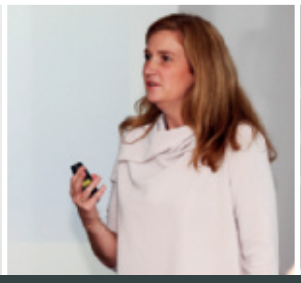
Verleger: Medizin Medien Austria GmbH DVR Nr.: 1042475 **Verlags- und Redaktionsadresse:** Wiedner Hauptstraße 120-124, 1050 Wien, Tel.: 01/546 00-0, Fax: DW 730, E-Mail: medizin@medizin-medien.at **Geschäftsführung:** Thomas Zembacher **Für den Inhalt verantwortlich:** Ass.-Prof. Dr. Brigitte Hackenberg (Vorsitz), Prim. Dr. Karl Ableidinger, Dr. Reinhold Glehr, Prim. Dr. Ralf Gößler, Marion Hackl, OA Dr. Matthias Hartmann, Prim. Dr. Klaus Kranewitter, Dr. Alexandra Kutzelnigg, Dr. Susanne Lentner, Univ.-Prof. Dr. Manfred Maier, Dr. Wolfgang Menz, Univ.-Prof. Dr. Christian Popow, OA Dr. Hans Scheidinger, Dr. Barbara Schmidt, Prim. Dr. Wolfgang Wladika, Dr. Georg Weiss, Dr. Ernst Wenger **Medical Writer:** Sabine Fisch **Projektverantwortung:** Mag. Andrea Budin **Titelbild:** Margot Holzapfel **Lektorat:** Karl Heinz Javorsky **Art Direction:** Karl J. Kuba **Layout und DTP:** Johannes Spandl **Druck:** Friedrich VDV, 4020 Linz **Auflage:** 12.500.

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 Medice, Novartis und Sanova.

Sonderdruck aus clinicum neuropsy 2018

CliniCum neuropsy
DAS FACHMEDIUM FÜR PSYCHIATRIE UND NEUROLOGIE



Experten-Meeting

ADHS in der Transitionsphase

Der abrupte Wechsel von der Kinder- und Jugendpsychiatrie zur Erwachsenenpsychiatrie ist für viele jugendliche ADHS-Patienten ein einschneidendes Erlebnis, das oft zum Abbruch der Therapie führt. Bei einem Expertengespräch in Wien diskutierten heimische Psychiater und eine Klinische Psychologin über Probleme in der Übergangsphase und Möglichkeiten, den Transitionsprozess besser zu gestalten.

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

Prim. Dr. Ralf Gößler

Liebe Leserinnen, liebe Leser!

ADHS im Erwachsenenalter? Vor wenigen Jahrzehnten wäre diese Diagnose noch belächelt worden. Heute wissen wir aber, dass es sich bei der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) um eine Erkrankung handelt, die in vielen Fällen einer lebenslangen Behandlung bedarf. Noch immer wird die adulte ADHS zu selten diagnostiziert und therapiert. Vor allem gehen an der Schnittstelle zwischen Kinder- und Jugendpsychiatrie und Erwachsenenpsychiatrie viele Patienten verloren. Das hat wahrscheinlich zum einen damit zu tun, dass die beiden eng verwandten Disziplinen zum Teil ganz unterschiedliche Zugänge zu ihren Patienten und manchmal auch andere Lösungsansätze haben. Zum anderen findet die Transition in einer Zeit großer hormoneller und neurobiologischer Veränderungen statt, in der die Jugendlichen zwischen Krise, Instabilität und Selbstfindung schwanken.

Auch für die Pharmakotherapie ist der Beginn des Erwachsenenalters ein entscheidender Lebensabschnitt. Stimulanzien und Nicht-Stimulanzien sind längst unverzichtbare Bestandteile des multimodalen Behandlungskonzeptes der ADHS im Kindes- und Jugendalter. Für einige Substanzen endet die Zulassung jedoch mit dem vollendeten 18. Lebensjahr. Erfolgreich behandelte Jugendliche können zwar weiterbehandelt werden, eine Neueinstellung bei erwachsenen Patienten ist aber nur off-label möglich. Diese Einschränkung der Therapieoptionen trägt das Ihre dazu bei, dass ADHS-Patienten im Erwachsenenalter oft unzureichend behandelt werden.

Ziel des Experten-Meetings zum Thema „Transition bei ADHS“ war es nicht nur, die medizinischen, psychologischen und sozialen Herausforderungen der Transitionsphase aufzuzeigen, sondern auch darüber zu diskutieren, wie der Transitionsprozess besser gestaltet werden kann. Klar ist, dass ein Arztbrief alleine nicht ausreichend ist. Im stationären Setting könnten Fallkonferenzen oder Boards ein geeignetes Format für eine strukturierte Patientenübergabe sein. Da die meisten ADHS-Patienten aber ambulant oder im niedergelassenen Bereich betreut werden, wäre es ideal, in Fallkonferenzen auch Kollegen aus der Praxis einzubeziehen. Eine andere Möglichkeit, die Übergabe besser zu strukturieren, wäre die Anführung von konkreten Kontaktpersonen und die stärkere Berücksichtigung spezieller Probleme im Verlegungsbrief. Transitionsambulanzen könnten ebenfalls ein Brückenschlag sein. Ihre Einrichtung scheitert jedoch häufig an begrenzten finanziellen, räumlichen oder personellen Gegebenheiten.

Zitierung wie folgt:
Kasper S, Gössler R, Barker-Benfield E, Huemer J, Kapusta N, Lanzenberger R, Papageorgiou K, Vanicek T, Wladika W.: ADHS in der Transitionsphase, Expertenkonsens. Sonderdruck CliniCum neuropsy, 2018

An der Schnittstelle zwischen Jugend- und Erwachsenenpsychiatrie

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung ist eine „lifetime illness“: Bis zu zwei Drittel der Patienten haben auch als Erwachsene noch Symptome und Einschränkungen. Der Übergang von der Kinder- und Jugendpsychiatrie zur Erwachsenenpsychiatrie gestaltet sich allerdings oft schwierig. Für viele Betroffene stellt die Transitionsphase eine große, manchmal unüberwindbare Herausforderung dar.

Transition ist ein multidimensionaler Prozess, der Änderungen im Leben beschreibt, die eine Anpassung an neue Situationen notwendig machen und eine Etablierung neuer Verhaltensweisen erfordern. Eine besondere Herausforderung für behandelnde Ärzte und Therapeuten ist die Transition von Patienten mit chronischen körperlichen und psychischen Leiden vom Jugend- zum Erwachsenenalter und der damit einhergehende Übergang von einem Kind-zentrierten zu einem Erwachsenen-orientierten Gesundheitssystem. Damit dieser Prozess gelingt, ist es in einer so sensiblen Phase unbedingt erforderlich, neben den medizinischen auch die psychosozialen, pädagogischen und beruflichen Bedürfnisse der Jugendlichen und jungen Erwachsenen miteinzubeziehen.

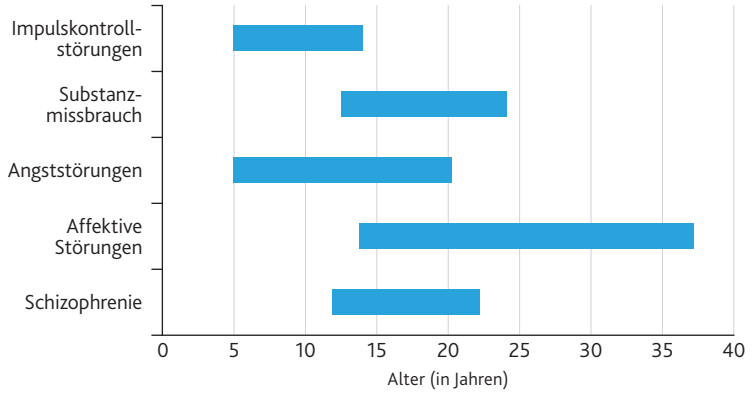
Herausforderungen des Erwachsenwerdens

Als Transitionsalter wird meist die Zeitspanne zwischen dem 14. und 25. Lebensjahr bezeichnet, also einem Alter, in dem die Heranwachsenden lernen müssen, zunehmend auf eigenen Beinen zu stehen: Identitätsentwicklung, Trennung von Eltern, Autonomieentwicklung, Intimität, Partnerschaft und Familiengründung, aber auch Militär- oder Zivildienst – all diese Aufgaben werden manchmal besser, manchmal weniger gut bewältigt. „Zugleich ist das eine Phase intensiver neuronaler Reifungsprozesse“, betont Ass.-Prof. PD Dr. Nestor Kapusta, Klinik für Psychoanalyse und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien. Im Rahmen dieses neurobiologischen Umbruchs kommt es auch zu einer Häufung psychischer Erkrankungen: Fast alle psychiatrischen Diagnosen haben einen Häufigkeitsgipfel in diesem Alter. Das gilt auch für Delinquenz , Suizidversuche (insbesondere bei Mädchen) und selbstverletzendes Verhalten. Während die Reifung der Jugendlichen ein allmählicher Prozess ist, verändern sich die strukturellen Anforderungen der medizinischen Versorgung mit dem 18. Lebensjahr meist relativ abrupt: Mit der Transferierung an die Erwachsenenpsychiatrie werden die jungen Patienten auf einmal mit Ärzten konfrontiert, die eine ganz andere Herangehensweise haben als Kinder- und Jugendpsychiater. „Wir sind weniger nachgehend, nachgiebig und tolerant“, so Kapusta. „Wir erwarten, dass die Patienten zu einem Termin kommen und sich auch ein Stück selbst um ihre Gesundheit kümmern.“ Es wird davon ausgegangen, dass Jugendliche mit 18 Jahren in der Lage sind, diese Anforderungen zu erfüllen.

Bei Patienten, die dieses Stadium der Reife noch nicht erreicht haben oder vielleicht nie erreichen, besteht im herkömmlichen Betreuungsmodell die Gefahr, dass sie im System verlorengehen. Erschwert wird die Transition oft auch dadurch, dass die Managementstrategien sich unterscheiden, die Patientenakten in verschiedenen Krankenhäusern unterschiedlich sind und der Transfer von Daten oder wichtigen Informationen nicht funktioniert.

Abbildung 1

Häufung psychischer Erkrankungen im Transitionsalter



Quelle: Arnett, J. J. (2000). Emerging adulthood: A theory of development from the late teens through the twenties. American Psychologist, 55, 469–480

Transitionsmodelle

Wie kann man diesen Übergang besser gestalten und Bruchstellen im Gesundheitssystem überbrücken? Für die verbesserte Kooperation zwischen Kinder- und Jugendpsychiatrie und Erwachsenenpsychiatrie wären im Wesentlichen folgende Modelle zu überlegen: Eine Möglichkeit wäre, dass die Kinder- und Jugendpsychiatrie das Altersspektrum über das 18. Lebensjahr hinaus erweitert, wie dies im pädiatrischen Fach seit vielen Jahren gut und erfolgreich etabliert ist. Zusätzlich sollte die Erwachsenenpsychiatrie frühzeitig in die (Mit-)Betreuung von Jugendlichen einsteigen, wozu sie in Österreich auch berechtigt ist (z.B. in Form von Liaison-Diensten oder Morbidity Conferences). Theoretisch wäre die Etablierung eines Zwischenbereichs denkbar, wobei eine Transitionspsychiatrie neben Vorteilen auch erhebliche Nachteile (z.B. Disziplinabspaltung, international weder etabliert noch geplant etc.) mit sich bringen würde. •••

ADHS-Prävalenz

Mit einer Prävalenz von 21,8 Prozent sind psychische Erkrankungen in der Transitionsphase ein relativ häufiges Problem. Manche beginnen im Jugendalter und nehmen im Lauf der nächsten Jahre noch zu (z.B. Störungen des Sozialverhaltens, Depressionen, Persönlichkeitsstörungen, Sucht oder Psychosen), andere nehmen mit dem Erwachsenwerden ab (Phobien, Autismus, Störung des Sozialverhaltens). Polanczyk und Mitarbeiter bezifferten 2007 in einem systematischen Review die weltweite Prävalenz von ADHS bei Kindern und Jugendlichen mit 5,29 Prozent. Für Erwachsene finden sich in der Literatur Prävalenzraten von 2,5 bis 3,4 Prozent. „Die Hälfte bis zwei Drittel der jugendlichen Patienten haben auch noch Symptome und Einschränkungen während des Erwachsenenalters", fasst Prim. Dr. Ralf Gößler, Vorstand der Abteilung für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Neurologisches Zentrum Rosenhügel, Wien, die Datenlage zusammen. „ADHS ist also in vielen Fällen eine lebenslange Erkrankung!" Dieser Aspekt wird auch in den Nice-Guidelines 2016 unterstrichen. Diskutiert wird zurzeit, ob die Geschlechtsdifferenz tatsächlich so groß ist, wie in den meisten Studien beschrieben (= deutliches Überwiegen des männlichen Geschlechts), oder ob es eine höhere Dunkelziffer von weiblichen ADHS-Patienten mit klinisch anderer Manifestation gibt. Bemerkenswert ist, dass der Geschlechtsunterschied in der Prävalenz mit zunehmendem Alter kleiner wird.

Ganz anders als in Studien sehen die Diagnose- und Behandlungsraten in der Praxis aus, wie das Beispiel der deutschen AOK-Daten zeigt: Während die ADHS-Diagnoserate bei Kindern und Jugendlichen mit 6,1 Prozent der erwarteten Prävalenz entsprach, wurde im Jahr 2014 nur bei 0,4 Prozent der Beitragszahler im Alter von 18 bis 69 Jahren eine ADHS diagnostiziert. Welche Auswirkungen die Unterschätzung der ADHS-Problematik im Erwachsenenalter für die Behandlung hat, zeigte eine Transitionskohorte, in der über 5.000 Patienten sechs Jahre lang nachverfolgt wurden: Im Alter von 15 Jahren erhielten noch 51,8 Prozent der diagnostizierten ADHS-Patienten eine entsprechende Medikation. Sechs Jahre später hatte nur noch ein Drittel der ursprünglichen Patienten die Diagnose ADHS, und die Medikationsrate war auf 6,6 Prozent gesunken (= minus 90 Prozent in sechs Jahren!).

In anderen Untersuchungen wurde geschätzt, dass 40 bis 70 Prozent der Patienten in der Transitionsphase ihre Therapien absetzen. „Die Folgen sind gravierend", warnt Gößler. „Es kommt dadurch unter anderem zu Rückfällen, Chronifizierungen, Einschränkungen und erhöhten Kosten." Bei vielen Patienten sei eine Langzeittherapie erforderlich. Complianceprobleme in der Transitionsphase führt der Psychiater nicht nur auf individuelle, sondern auch auf strukturelle Faktoren zurück. „Wichtig ist, neben der individuellen Therapie auch einen individuellen Transitionsplan zu erstellen."

> Gößler: „Die Hälfte bis zwei Drittel der jugendlichen Patienten haben noch Symptome und Einschränkungen während des Erwachsenenalters."

Bildgebung bei ADHS

- Strukturelle und funktionelle Unterschiede findet man bei ADHS vor allem im cingulo-fronto-parietalen Aufmerksamkeitsnetzwerk (zuständig für Aufmerksamkeit/Vigilanz, Exekutivfunktionen): dorsolateraler und ventrolateraler präfrontaler Kortex, anteriorer cingulärer Kortex, parietaler Kortex
- Eine Entwicklungsverzögerung im Vergleich zu Gesunden zeigt sich vor allem im präfrontalen Kortex (Cave: eine verspätete Reifung bestimmter Hirnregionen ist – speziesspezifisch – nicht per se negativ!).
- Graue Substanz (Anteil des ZNS, der vornehmlich Nervenzellkörper enthält): vermindert in kortikalen und subkortikalen Hirnregionen (präfrontaler, occipitaler und somatosensorischer Kortex, Inselregion), in einzelnen Hirnregionen aber auch vermehrt!
- Nach der Catecholaminhypothese ist ADHS die Folge einer Dysregulation der Dopamin- und Norepinephrin-Transmission. PET-Untersuchungen zeigen, dass Stimulantien den Dopamin- und Norepinephrin-Transporter blockieren und dadurch eine verbesserte neuronale Informationsübertragung induziert wird. Es konnte allerdings kein Unterschied in der NET-Konzentration zwischen Patienten mit ADHS und Gesunden gefunden werden.
- Limitationen der bildgebenden Verfahren: Standardabweichungen und Überlappungen sind oft groß (→ auch Gesunde können Extremwerte haben!). Aus ethischen Gründen ist die Möglichkeit, Neurotransmittersysteme vor dem 18. Lebensjahr zu untersuchen, sehr beschränkt. Außerdem ist es oft schwer zu differenzieren, ob die in der Bildgebung gefundenen Veränderungen Folge oder Ursache der Erkrankung sind.

ADHS-Ambulanz für Jugendliche und Erwachsene, Klinikum Klagenfurt

Im November 2008 wurde an der Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie des Klinikums Klagenfurt die erste ADHS-Ambulanz Österreichs eröffnet, die sich einen Nachmittag pro Woche auch intensiv mit dem Thema Transition beschäftigt. „Meist zwischen 25 und 40 Jahren, ca. 75 Prozent Männer, mit insgesamt hohem Leidensdruck", charakterisiert Prim. Dr. Wolfgang Wladika seine Patienten, für deren Erstbegutachtung er sich im Schnitt eine Stunde Zeit nimmt. Pro Jahr gibt es 60 bis 70 Erstvorstellungen, die Hälfte der Patienten weist sich selbst zu. Wichtige Eckpfeiler des Betreuungsnetzwerks, dass der engagierte Psychiater in den letzten Jahren für seine Patienten aufgebaut hat, sind ein nahegelegener niedergelassener Kassenpsychologe, der die psychologische Diagnostik übernimmt, die psychotherapeutische Ambulanz von „pro mente kärnten" und die enge Zusammenarbeit mit der Drogenambulanz Klagenfurt.

In der Ambulanz werden nicht nur erwachsene Patienten mit ADHS betreut. Viele Betroffene haben Komorbiditäten oder Störungsbilder, die die ADHS-Symptomatik nicht erkennen lassen und maskieren. Häufige Diagnosen sind Suchterkrankungen, Anpassungsstörungen (Burnout-Symptomatik), Persönlichkeitsstörungen, affektive Störungen und posttraumatische Belastungsstörungen. „Viel zu wenig bekannt sind im Erwachsenenbereich auch die Autismus-Spektrum-Störungen", so der Klagenfurter Psychiater.

Eine wichtige Erfahrung, die Wladika gemacht hat: „Es reicht nicht, einem ADHS-Patienten eine Adresse oder Telefonnummer in die Hand zu drücken – ein Großteil kommt nie an!" Als Behandler muss man sich darüber im Klaren sein, dass Vergesslichkeit, Organisations- und Zeitmanagementprobleme Teil der Erkrankung sind. Daher sollten Termine nicht vom Patienten, sondern von der betreuenden Stelle organisiert werden.

Klinische Instrumente und psychologische Diagnostik

Es gibt kein einfaches Testverfahren für ADHS. Bei der klinischen Diagnose gemäß ICD-10 oder DSM-5 gilt es, andere psychiatrische oder somatische Erkrankungen mit überlappender Symptomatik differenzialdiagnostisch auszuschließen. Standardisierte psychologische Testverfahren erlauben eine Objektivierung der Befunde.

Nach dem DSM-5 können drei Erscheinungsformen der ADHS unterschieden werden: der vorwiegend unaufmerksame ADHS-Typ, der vorwiegend hyperaktiv-impulsive Typ und der kombinierte Typ. „Den hyperaktiven Typ sehen wir am seltensten", berichtet Dr. Thomas Vanicek, Abteilung für Allgemeinpsychiatrie, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien. „Diese Patienten scheinen den geringsten Leidensdruck zu haben."

ADHS ist eine klinische Diagnose. Da neuropsychologische Defizite, die bei ADHS vorhanden sind, auch bei anderen Störungen auftreten können, müssen die Symptome immer im Gesamtkontext evaluiert werden. Eine Diagnosestellung nur anhand von Fragebogenverfahren oder neuropsychologischen Tests ist nicht zulässig. In der ICD-10 gibt es neun Kriterien für das Aufmerksamkeitsdefizit, die nicht nur Unaufmerksamkeit und Konzentrationsstörungen, sondern auch Probleme mit dem Organisations- und Zeitmanagement erfassen. Voraussetzung für die Diagnose eines Aufmerksamkeitsdefizits ist, dass mindestens sechs dieser neun Kriterien vorhanden sind und die Symptome nicht durch eine andere psychische Störung oder eine medizinische Erkrankung besser erklärt werden können. Ähnlich erfolgt die Diagnose einer Hyperaktivitätsstörung, die durch Hyperaktivität und Impulsivität charakterisiert ist. Auch hier gibt es neun Kriterien, von denen zumindest sechs erfüllt sein müssen. Zusätzlich wird gefordert, dass die Symptome mindestens sechs Monate bestehen, zwischen dem 5. und 12. Lebensjahr begonnen haben und über längere Zeit persistieren (also nicht episodisch sind). Es muss außerdem ein Leidensdruck vorhanden und die Funktionalität im Alltag in zumindest zwei Lebensbereichen beeinträchtigt sein.

Gibt es eine Late-Onset-ADHS?

Derzeit setzt die Diagnose einer ADHS noch den Beginn der Symptomatik in der Kindheit voraus. Jüngst publizierte Studien werfen jedoch die Frage auf, ob es nicht möglicherweise auch eine Late-Onset-ADHS gibt: U.a. führten britische Forscher bei 2.040 Studienteilnehmern, von denen 247 (12,1%) in der Kindheit die Kriterien für eine ADHS erfüllt hatten, im Alter von 18 Jahren eine neuerliche ADHS-Diagnostik durch und fanden dabei 166 ADHS-Fälle (8,1%). Bemerkenswert war jedoch, dass sich die beiden Patientengruppen relativ wenig überlappten: 78,1 Prozent der ursprünglichen ADHS-Kinder erfüllte die Kriterien im jungen Erwachsenenalter nicht mehr, nur bei 54 Personen persistierte die Diagnose. Das bedeutete zugleich auch, dass von den 166 adulten ADHS-Patienten 67,5 Prozent in der Kindheit noch keine ausreichende Symptomatik gehabt hatten.

Barker-Benfield: „Aufschlussreich ist auch die Beobachtung der Patienten in der Testsituation."

ADHS „sichtbar machen"

Ein wichtiger Teil der ADHS-Abklärung in jeder Altersgruppe ist die psychologische Diagnostik. Einer ihrer Vorteile ist, dass sie nicht nur auf subjektiven Berichten und Situationsschilderungen fußt, sondern eine Objektivierung der Befunde durch standardisierte Testverfahren ermöglicht. Dadurch kann etwa im Rahmen einer Verlaufsdiagnostik auch die Wirksamkeit einer Behandlung evaluiert werden. Ein weiterer Pluspunkt der psychologischen Untersuchung ist die Erfassung von komorbiden Symptomen. So findet man beispielsweise bei betroffenen Kindern und Jugendlichen in einem hohen Prozentsatz auch Lernstörungen.

In der psychologischen Diagnostik geht es jedoch nicht nur darum, ADHS durch diverse Fragebögen und andere Instrumente „sichtbar" zu machen. „Aufschlussreich ist auch die Beobachtung der Patienten in der Testsituation", erklärt Mag. Erika Barker-Benfield, Klinische- und Gesundheitspsychologin mit einer ADHS-Schwerpunkt-Praxis in Wien Liesing. „Schaffen sie es Termine einzuhalten? Wie schnell wird gearbeitet, wie lange durchgehalten? Wie hoch ist die Frustrationstoleranz?"

Für die Standarddiagnostik von ADHS bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen verwenden Psychologen Tests und Fragebögen, mit denen unter anderem Intelligenz, verbales Lernen, Gedächtnis, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit erfasst werden. Insbesondere Leistungsprobleme bei Personen in Ausbildung bedürfen einer ausführlichen Intelligenz- und Leistungsdiagnostik. „Eine Lese-Recht-Schreibstörung oder Dyskalkulie bleibt unbehandelt bis ins Erwachsenenalter bestehen."

Es gibt aber noch einen wesentlichen Aspekt der ADHS, der aus Sicht Barker-Benfields wieder mehr in den Fokus der Diagnostik und Therapie rücken sollte und durch Fragebögen nicht wirklich abgefragt werden kann: „Das ist die Emotionalität. Die Schwierigkeit ist, dass sich die ADHS in jedem Alter anders präsentiert. Um eine emotionale Entwicklungsverzögerung richtig beurteilen zu können, bedarf es daher eines altersbezogenen Störungsbildwissens."

Medikamentöse Therapieoptionen

Zu den Schwierigkeiten der Diagnostik der ADHS im Transitions- und Erwachsenenalter kommen noch Hürden bei der Behandlung durch unterschiedliche Zulassungsbestimmungen: Manche Substanzen können bei Erwachsenen nicht oder nur off-label eingesetzt werden.

„Die ADHS-Pharmakotherapie ist eine der Erfolgsgeschichten in der Psychiatrie", betont OA Dr. Konstantinos Papageorgiou, Klinische Abteilung für Allgemeine Psychiatrie, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, AKH Wien. „Sowohl Stimulanzien als auch Nicht-Stimulanzien haben hohe Effektstärken."

Methylphenidat

Eines der First-Line-Medikamente ist das Stimulanz Methylphenidat, zugelassen zur Behandlung der ADHS bei Jugendlichen und Kindern ab sechs Jahren. Bei Erwachsenen ist die Verordnung off-label, eine Weiterverordnung ist allerdings möglich, wenn die medikamentöse Therapie vor dem 18. Lebensjahr begonnen wurde. Die Substanz erhöht die Verfügbarkeit von Dopamin und Noradrenalin im synaptischen Spalt durch Wiederaufnahmehemmung und wirkt dadurch zentral stimulierend und sympathomimetisch. Kurz- und langwirksame Methylphenidatpräparate werden zwar als Betäubungsmittel eingestuft, es gibt aber hinreichende Evidenz dafür, dass eine indizierte Medikation nicht zu einer Abhängigkeit führt. „Die Datenlage zeigt sogar, dass das Risiko der Entwicklung einer Suchterkrankung bei nicht adäquat behandelten ADHS-Patienten viel höher ist als das Risiko einer Suchtproblematik bei einer ADHS, die mit einem Stimulans therapiert wird", so Papageorgiou. „Das gilt sowohl für das Methylphenidat als auch für die Amphetamine." Obwohl die Effektstärken der verschiedenen Methylphenidat-Formulierungen sehr ähnlich sind und sich in Metaanalysen keine großen Divergenzen in der Verträglichkeit fanden, zeigt die klinische Erfahrung, dass es im Einzelfall manchmal deutliche Unterschiede gibt. Bei unzureichendem Ansprechen und schlechter Verträglichkeit kann daher ein Wechseln des Präparates durchaus sinnvoll sein.

Atomoxetin

Für den selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Atomoxetin wurde die Zulassung vor einigen Jahren auf den Behandlungsbeginn im Erwachsenenalter erweitert. Zu beachten ist, dass die maximale Wirksamkeit erst nach vier bis sechs Wochen beurteilt werden kann, da das Nicht-Stimulans eine längere Wirklatenz hat. Ein gar nicht so seltener Grund für das Absetzen von Atomoxetin sind urogenitale Nebenwirkungen bis hin zum Harnverhalt, die auch bei jüngeren Patienten auftreten können.
Bemerkenswert ist, dass die mit dem Antidepressivum Fluoxetin verwandte Substanz ähnlich wie Methylphenidat nur schwach auf eine komorbide depressive Symptomatik wirkt. „Etwas besser spricht auf die beiden häufigsten ADHS-Therapeutika eine begleitende Angstsymptomatik an", so die Einschätzung des Experten. „Wenn die affektive Symptomatik mit der ADHS-Therapie nicht in den Griff zu bekommen ist, kann es durchaus gerechtfertigt sein, zusätzlich einen antidepressiven Versuch zu starten." Eine Kombination von SSRI/SNRI und Methylphenidat ist grundsätzlich möglich. Die gemeinsame Verabreichung von SSRI/SNRI und Atomoxetin wird wegen möglicher Interaktionen hingegen nicht empfohlen.

Neuere Substanzen

Andere Stimulanzien, die in der ADHS-Therapie eingesetzt werden, sind D-L-Amphetamin als magistrale Zubereitung und Lisdexamfetamindimesilat (LDX), eine langwirksame Prodrug, die erst im Blut zu aktivem D-Amphetamin metabolisiert wird. LDX ist in Österreich zugelassen bei Kindern ab sechs Jahren und seit Kurzem auch bei Erwachsenen, wenn Therapieversuche mit First-Line-Substanzen erfolglos waren. Aufgrund der langen Wirkdauer muss die Substanz nur einmal täglich eingenommen werden.
Eines der neuesten Medikamente auf dem Markt ist Guanfacin, ein retardiertes Antisympathotonikum, dessen schnell freisetzende Grundsubstanz ursprünglich zur Behandlung des Bluthochdrucks entwickelt wurde. Die Substanz, die eine lange Wirkdauer und eine sehr gute Effektstärke gegen die ADHS-Kernsymptomatik hat, ist in Österreich nur für Kinder und Jugendliche von sechs bis 18 Jahren zugelassen, kann aber weiterverordnet werden. „Interessant ist Guanfacin unter anderem deshalb,

Überschneidungen von ADHS-Symptomen mit anderen psychiatrischen Erkrankungen

Depression
Stimmungsschwankungen, Konzentrationsstörung, Reizbarkeit, Unruhe, Erschöpfung, Schlafstörungen, geringes Selbstwertgefühl, Rückzug

Bipolare Störung, Zyklothymie
Getriebenheit, Reizbarkeit, Ablenkbarkeit, Rededrang, Selbstüberschätzung, Ideenflucht, Impulsivität, Reizüberflutung, Insomnie

Angststörung
Gedankenkreisen, Unruhe, Vermeidungsverhalten

Persönlichkeitsstörungen
Emotionale Instabilität, Frustrationsintoleranz, Affektdysregulation, Impulsivität, antisoziales Verhalten, Defizite bei sozialen Interaktionen

Quelle: K. Papageorgiou Department of Psychiatry and Psychotherapy

weil es eher dämpfend als aktivierend wirkt", berichtet Papageorgiou. „Vor allem bei ADHS-Patienten, bei denen Unruhe, Überaktivität und Reizbarkeit im Vordergrund stehen, wird oft zusätzlich eine dämpfende Substanz benötigt." Da manche Patienten über eine Somnolenz berichten, wird das Medikament meist abends eingenommen.

Andere Antidepressiva und Nicht-Stimulanzien

Zu den Substanzen, die wegen ihres Wirkmechanismus als mögliche ADHS-Therapeutika untersucht wurden, gehören Venlafaxin, Duloxetin, Reboxetin, SSRIs und Trizyklika. Für keines dieser Medikamente gibt es jedoch robuste Daten oder eine Zulassung in der Indikation ADHS. Der NDRI Bupropion, dem eine rezente Metaanalyse eine gar nicht so schlechte Effektstärke bescheinigt, wird aber zumindest gelegentlich in Fällen, in denen die affektive Symptomatik eine wichtige Rolle spielt, verwendet oder als Komedikation eingesetzt.

Komorbiditäten bei Kindern

Eine der Herausforderungen in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit ADHS ist, dass mehr als 80 Prozent zumindest noch eine weitere Diagnose haben. „Die höchste Prävalenz haben Störungen des Sozialverhaltens und affektive Erkrankungen", berichtet Assoc.-Prof. Dr. Julia Huemer, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Medizinische Universität Wien. Andererseits findet man bei 50 Prozent aller Patienten mit Tic-Störung auch eine ADHS. Manche Kombinationen sind besonders gefährlich: Jugendliche ADHS-Patienten, die auch unter einer Störung des Sozialverhaltens leiden, haben ein besonders hohes Risiko, eine Substanzabhängigkeit zu entwickeln. Ein interessanter Befund aus ADORE, einer großen europäischen Beobachtungsstudie mit 1.458 Kindern: Das Komorbiditätsprofil war in beiden Geschlechtern sehr ähnlich. Wenig überraschend war die Erkenntnis der Forscher, dass die Einschränkungen der Lebensqualität umso höher waren, je mehr Komorbiditäten vorlagen.

Komorbiditäten sind auch aus prognostischer Sicht ungünstig. Brasilianische Forscher untersuchten in einem systematischen Review Prädiktoren für ein Fortschreiten einer kindlichen ADHS ins Erwachsenenalter und fanden vier Faktoren mit einer erhöhten Odds Ratio: Die Wahrscheinlichkeit steigt, wenn die ADHS schwer ist, therapiert werden muss und eine kormorbide Störung des Sozialverhaltens oder depressive Erkrankung vorhanden ist.

Komorbiditäten bei erwachsenen ADHS-Patienten

In der Literatur schwanken die Prävalenzzahlen für zumindest eine zusätzliche psychiatrische Erkrankung bei adulter ADHS zwischen 65 bis 89 Prozent. Die Verteilung ist allerdings etwas anders als in der Kindheit: Neben affektiven Störungen, Angsterkrankungen und Persönlichkeitsstörungen spielen auch Abhängigkeitserkrankungen eine große Rolle. Eine Frage, die sich dabei oft stellt und die auch Auswirkungen auf therapeutische Entscheidungen haben kann: Handelt es sich bei den Komorbiditäten wirklich um eigenständige Entitäten, oder sind vielleicht nicht doch überlappende neurobiologische Funktionsstörungen für die Symptomatik verantwortlich?

Komorbide psychosoziale Faktoren sind im Erwachsenenalter ebenfalls ein großes Thema: ADHS-Patienten sind häufiger inhaftiert, haben mehr Scheidungen hinter sich und relativ zu ihrer Intelligenz eine schlechtere Ausbildung und einen weniger qualifizierten Beruf. Insbesondere Emotionsregulationsdefizite sind ein Faktor, der oft zu einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität führt. Auch im Erwachsenenalter gibt es übrigens laut Studien keine größeren Geschlechtsunterschiede in der Prävalenz der verschiedenen Komorbiditäten!

Was tun, wenn man bei komorbiden Störungen oder Erkrankungen eine Polypharmazie vermeiden will? In den Guidelines wird empfohlen, die Erkrankung zuerst zu behandeln, die eine höhere Einschränkung des Funktionsniveaus nach sich zieht.

Papageorgiou: „Vor allem bei ADHS-Patienten, bei denen Unruhe, Überaktivität und Reizbarkeit im Vordergrund stehen, wird oft zusätzlich eine dämpfende Substanz benötigt."

Übersicht kurzwirksame Präparate

Name	Wirkdauer (h)	Anfangsdosis (mg/Tag)	Max. Dosis lt. Hersteller pro Tag	Erstverordnung auch >18a
Ritalin® (Methylphenidat)	2–4	5–10	60mg	–
Medikinet® (Methylphenidat)	2–4	5–10	60mg	–
D, L-Amphetamin-Saft®	3–6	2,5–5	40–60mg	–

Übersicht langwirksame Präparate

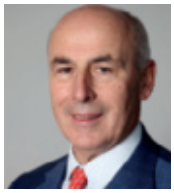
Name	Wirkdauer (h)	Anfangsdosis (mg/Tag)	Max. Dosis lt. Hersteller pro Tag	Erstverordnung auch >18a
Stimulanzien				
Concerta® (Methylphenidat)	8–12	18 (ca. 22% IR)	54mg	–
Elvanse® (Lisdexamfetamin)	13	30	70mg	+
Medikinet® ret. (Methylphenidat)	3–8	5–10 (ca. 50% IR)	60mg	–
Ritalin LA® (Methylphenidat)	3–8	20 (ca. 50% IR)	60mg	–
Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer				
Strattera® (Atomoxetin)	18–24	10	1,8mg/kg	+
Alpha-2A-Rezeptoragonist				
Intuniv® (Guanfacin retard)	24 (HWZ 18h)	1	4mg (<12J) 7mg (>12J)	–

+ Indikation, – keine Indikation

LA= Long Acting (langwirksam), IR=Initial Release

Quelle: adaptiert nach Konsensus-Statement ADHS, CliniCum Sonderausgabe 2012

Teilnehmer und Experten-Statements



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

Vorsitz, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien:
Wenn man sich die biologischen Vorgänge, die hormonelle Situation und die Hirnreifung ansieht, versteht man, warum die Transition eine ganz wichtige Phase ist.

Mag. Erika Barker-Benfield

Klinische Psychologin und Gesundheitspsychologin, Wien:
Die psychologische Diagnostik ist ein wichtiger Teil der ADHS-Abklärung in jeder Altersgruppe. Emotionalität sollte (wieder) viel mehr in den Fokus rücken.

Assoc.-Prof. Dr. Julia Huemer

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Medizinische Universität Wien:
Eine große therapeutische Herausforderung sind Komorbiditäten wie Störungen des Sozialverhaltens und affektive Erkrankungen: Mehr als 80 Prozent der Kinder mit ADHS haben mehr als eine Diagnose.

Assoc.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Nestor Kapusta

Universitätsklinik für Psychoanalyse und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien:
Ein paar Grundsätze, die bei der Transition mit ADHS hilfreich sind, sind unter anderem die rechtzeitige Vorbereitung der Transition, gemeinsame Planung und Arbeit, Beziehungspflege mit den Patienten und Einbeziehung von Eltern.

Univ.-Prof. Dr. Rupert Lanzenberger

Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien:
Man kann bei ADHS strukturelle und funktionelle Unterschiede, aber auch Veränderungen der Neurotransmittersysteme finden. Ursache und Wirkung sind in der Bildgebung aber schwer zu trennen.

Prim. Dr. Ralf Gößler

Vorsitz, Abteilung für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Behindertenpsychiatrie für Erwachsene, Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel, Wien:
ADHS ist in vielen Fällen eine „life-time illness“: Bis zu zwei Drittel der Patienten haben auch noch Symptome und Einschränkungen während des Erwachsenenalters.

OA Dr. Konstantinos Papageorgiou

Ambulanz für Depression, bipolare Erkrankung und ADHS, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien:
Die Effektstärken der Psychopharmakotherapie sind gut! Die medikamentöse Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung ist eine der Erfolgsgeschichten in der Psychiatrie.

Dr. Thomas Vanicek

Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien:
ADHS ist eine klinische Diagnose. Ähnliche neuropsychologische Defizite kommen auch bei anderen Störungen vor. Symptome müssen immer im Gesamtkontext evaluiert werden.

Prim. Dr. Wolfgang Wladika

Abteilung für Neurologie und Psychiatrie des Kindes- und Jugendalters, Klinikum Klagenfurt am Wörthersee:
Es reicht nicht aus, einem ADHS-Patienten eine Telefonnummer oder Adresse in die Hand zu drücken. Vergesslichkeit und Organisationsprobleme sind Teil der Erkrankung.

Impressum: **Offenlegung nach § 25 Mediengesetz:** Medizin Medien Austria GmbH. **DVR-Nr.:** 4007613. **Verlagsanschrift:** Forum Schönbrunn, Grünbergstraße 15, 1120 Wien, Tel.: 01/54 600-0, Fax: DW 50 612 **Geschäftsführer:** Dr. Karl Ulrich **Prokuristin:** Pia Holzer **Unternehmensgegenstand der Medizin Medien GmbH:** Herausgabe, Verlag, Druck und Vertrieb von Zeitungen und Zeitschriften sowie sonstiger periodischer Druckschriften. Die Produktion und der Vertrieb von Videofilmen. Die Durchführung von Werbungen aller Art, insbesondere Inseratenwerbung (Anzeigenannahme), Plakatwerbung, Ton- und Bildwerbung, Reportagen, Ausarbeitung von Werbeplänen und alle sonstigen zur Förderung der Kundenwerbung dienenden Leistungen. **Alleinige Gesellschafterin der Medizin Medien Austria GmbH** ist Süddeutscher Verlag Hüthig Fachinformationen GmbH (SVHFI). Gesellschafter SVHFI sind die Süddeutscher Verlag GmbH mit 99,718%, Herr Holger Hüthig mit 0,102%, Frau Ruth Hüthig mit 0,09%, Herr Sebastian Hüthig mit 0,045% und Frau Beatrice Hüthig mit 0,045%. **Grundsätze und Ziele:** Fortbildungs- und Informationsmedium für alle niedergelassenen Allgemeinmediziner, Fachärzte für Psychiatrie, Neurologie, Gynäkologie, Kinderheilkunde sowie Krankenhauspsychologen und Mitglieder der ÖGPB **Chefredaktion:** DI Monika Tenze-Kunit **Leitung Medizin Medien/Redaktion:** Mag. (FH) Manuela Klauser, DW 650, klauser@medizin-medien.at **Text:** Mag. Dr. Rüdiger Höflechner **Fotos:**Barbara Krobath **Art Direction:** Karl J. Kuba **Layout & DTP:** Sonja Vetters **Herstellung:** Friedrich Druck & Medien GmbH, 4020 Linz.
Herausgegeben mit freundlicher Unterstützung von Shire Austria GmbH. Entgeltliche Information gemäß § 26 Mediengesetz. Aufgrund der besseren Lesbarkeit wird auf die unterschiedliche geschlechtsspezifische („Gender"-) Schreibweise verzichtet. Die gewählten männlichen bzw. Pluralformen sind in diesem Sinne geschlechtsneutral zu verstehen.

C-ANPROM/AT/LDX/0001

sonderausgabe november 2015

CliniCum neuropsy
Das Medium für Psychiatrie und Neurologie

Demenzerkrankungen Medikamentöse Therapie

Konsensus-Statement – State of the art 2015

Editorial Board: Prim. Dr. Reinhard Bacher, Antonia Croy, Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter Fasching, Prim. Dr. Gerhard Fruhwürth, Prim. Univ.-Prof. Dr. Heinz Grunze, Prim. Dr. Christian Jagsch, Prim. Dr. Helmut Jelem MSc, O.Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Marcus Köller, Prim. Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer, Univ.-Prof. Dr. Nicole Praschak-Rieder, Chefarzt Prim. Dr. Georg Psota, Univ.-Prof. DDr. Gabriele-Maria Sachs, Prim. Dr. Kurt Stastka, Prim. Dr. Elmar Windhager, Prim. Dr. Andreas Winkler MSc, Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Dietmar Winkler, MR Dr. Albert Wuschitz, Dr. Katharina Zauner

Vorsitz: O.Univ.-Prof. Dr.h.c.mult. Dr.med. Siegfried Kasper
Priv.-Doz. Dr. Michael Rainer

Unter der Patronanz:

ÖGPB

Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie

Vorwort

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

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

Demenzerkrankungen gehören zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen im Alter und erreichen bei den 95- bis 99-Jährigen bereits 45%. Das Alter ist eindeutig der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten dieser demenziellen Erkrankung, und der Pflegeaufwand steigt mit zunehmendem Schweregrad und der Notwendigkeit der stationären Pflege massiv an. Das Wissen um die Ursachen und die Behandlungsmöglichkeiten der demenziellen Erkrankungen hat sich in letzter Zeit, insbesondere seit Einführung moderner Antidementiva, deutlich erhöht. Die Aufklärung der Angehörigen über die Symptomatik und den Zeitverlauf der Erkrankung ist insofern wichtig, da dadurch falsche Erwartungen korrigiert werden können bzw. eine adäquate Einschätzung im Umgang mit der Symptomatik erreicht werden kann.

Das vorliegende Konsensus-Statement ist ein Update des erstmals 2006 herausgegebenen Konsensus und befasst sich mit verschiedenen Aspekten der Demenzerkrankungen einschließlich Diagnostik und Differenzialdiagnostik und legt den Schwerpunkt auf die medikamentöse Therapie. Es soll ein Fortbildungsangebot an Ärzte – Fachärzte für Psychiatrie und/oder Neurologie, Allgemeinmediziner, Internisten und anderer Fachbereiche –, aber auch eine Information für Angehörigengruppen und in der Gesundheitspolitik Tätige sein und ein besseres Verständnis sowie ein vertieftes Wissen um den Einsatz verschiedener Antidementiva, die Indikationsstellung der Medikamente und die Therapieplanung bei Demenz ermöglichen. Wie bei den vorangegangenen Konsensus-Statements der ÖGPB wurde das nun vorliegende Konsensus-Dokument mit österreichischen Experten im schriftlichen Austausch erarbeitet. Das hier vorgestellte Statement stellt die konsensuelle Meinung der Teilnehmer dieser Arbeitsgruppe dar. Diese Arbeit wurde auch durch die finanzielle Unterstützung der forschenden Industrie und in Zusammenarbeit mit der Österreichischen Gesellschaft für Alterspsychiatrie und Alterspsychotherapie (ÖGAPP) ermöglicht. Wir möchten ihnen an dieser Stelle recht herzlich danken.

Obwohl versucht wurde, in diesem Konsensus-Papier den aktuellen Stand der Wissenschaft und der täglichen Praxis wiederzugeben, ist es uns bewusst, dass bereits bei Schriftlegung der eine oder andere Aspekt überholt sein könnte, so dass geplant ist, in regelmäßigen Abständen wieder eine Neuauflage zu erarbeiten.

Wir hoffen sehr, dass Ihnen dieses Konsensus-Statement „Demenz" für die Behandlung und das Verständnis demenzieller Erkrankungen nützlich ist, und wie immer würden wir uns über Rückmeldungen für die dritte Auflage freuen. In diesem Sinne zeichnen ...

ÖGPB

Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie

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

Priv.-Doz. Dr. Michael Rainer

Zitierung der Arbeit wie folgt:
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 neuropsy Sonderausgabe November 2015

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

Coverbild Margot Holzapfel; Fotos: Archiv (10), Privat (6), MedUniWien Matern (1), MedUniWien (1), Klinik Pirawarth (1), LKH Rankweil (1), LK Neunkirchen (1)

Demenzerkrankungen Medikamentöse Therapie

Inhalt

Vorwort 2

1. Einleitung 3

2. Diagnose und Differenzialdiagnose 3

3. Epidemiologie und Verlauf 6

4. Symptomatik 7

5. Ätiologie 8

6. Neurophysiologie und Schlaf 10

7. Therapie und Substanzklassen 11
   - 7.1 Cholinesterasehemmer 11
   - 7.2 Memantin 14
   - 7.3 Ginkgo biloba 14
   - 7.4 Nootropika 14
   - 7.5 Antidepressiva 15
   - 7.6 Antipsychotika/Neuroleptika 15
   - 7.7 Benzodiazepine 16
   - 7.8 Schlafmittel 16

8. Indikationsstellung und Therapievereinbarung 17
   - 8.1 Akuttherapie 17
   - 8.2 Langzeittherapie 17
   - 8.3 Auswahl der Medikation 18
   - 8.4 Therapieresistenz 18
   - 8.5 Suizidrisiko 19
   - 8.6 Spezielle Problemstellungen 19

9. Nicht medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten 19
   - 9.1 Psychotherapie und Soziotherapie 19
   - 9.2 Nahrungsergänzungsmittel als Prävention der Alzheimer-Demenz 20

Mittelaufschlag 12

1. Einleitung

Das vorliegende Konsensus-Statement befasst sich mit Demenzerkrankungen im Allgemeinen und der Alzheimer-Demenz im Besonderen. Der Schwerpunkt liegt hierbei auf der medikamentösen Therapie. Es soll ein Fortbildungsangebot an Ärzte – Fachärzte für Psychiatrie und/oder Neurologie, Allgemeinmediziner, Internisten und andere –, aber auch für Angehörigengruppen und in der Gesundheitspolitik Tätige sein und ein besseres Verständnis sowie ein vertieftes Wissen um den Einsatz verschiedener Substanzklassen, die Indikationsstellung und die Therapieplanung bei Demenz ermöglichen. Nur so sind letztlich auch verbesserte therapeutische Ergebnisse zu erzielen.

Demenzen stellen eines der größten gesundheitsökonomischen Probleme dar. Waren im Jahr 2000 ca. 90.500 Patienten von einer Demenz betroffen, so werden es im Jahr 2050 ca. 260.000 Patienten österreichweit sein. Weltweit rechnet man mit 115 Millionen Demenzpatienten. Gesundheits- und Pflegekosten in Österreich betrugen 2007 1,7 Milliarden Euro und werden im Jahr 2050 4,6 Milliarden Euro nach Schätzungen der Wiener Gebietskrankenkasse betragen. Bei den über 75-Jährigen fallen ca. 20% aller Haupt- oder Nebendiagnosen auf internen Abteilungen auf Demenzerkrankungen. Die Prävalenzraten in Pflegeheimen betragen für Demenzen 39–87%. Da diese enorme Anzahl von Patienten zu 90% von Hausärzten behandelt wird, ist eine exakte Diagnosestellung und optimale Therapie essenziell notwendig. Jedoch werden Demenzerkrankungen bei 40–60% übersehen. Eine Frühdiagnose erscheint deshalb besonders wichtig und ermöglicht eine erfolgversprechende mehrdimensionale Therapie.

2. Diagnose und Differenzialdiagnose

Die gegenwärtige psychiatrische Klassifikation nach ICD-10 (siehe Tabelle 1) und DSM-5 betrachtet die Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT) als erworbenes Symptommuster, welches sich aus Störungen der kognitiven Leistungsfähigkeit und nicht kognitiven Verhaltensänderungen zusammensetzen kann.

Tabelle 1
Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT) ICD-10-Leitlinien (F00)

1. Vorhandensein eines Demenzsyndroms
2. Verlauf: Schleichender Beginn mit langsamer Verschlechterung. Die Demenz ist irreversibel.
3. Ausschluss Organizität (z.B. Hyperthyreose, Hyperkaliämie, Vitamin-B-Mangel, Hydrocephalus, subdurales Hämatom)
4. Fehlen eines plötzlichen apoplektischen Beginns oder neurologischer Herdzeichen (Hemiparese, Sensibilitätsverlust, Gesichtsfeldausfälle und Koordinationsstörungen in der Frühphase, können jedoch in der Spätphase vorhanden sein)

Neben der Demenz bei Alzheimer-Krankheit unterscheidet das ICD-10 noch die vaskuläre Demenz (F01), die Demenz bei andernorts klassifizierten Krankheiten, z.B. Demenz bei primärem Parkinson-Syndrom (F02), und die nicht näher bezeichnete Demenz (F03).
Die kognitiven Störungen, allen voran die Abnahme der Gedächtnisleistung, aber auch Störungen im Bereich der Urteilsfähigkeit und des Denkvermögens wie auch eine verminderte Affektkontrolle und Störung des Antriebs oder Sozialverhaltens, müssen so ausgeprägt sein, dass sie zu einer Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten führen. Dieses Kriterium wird in der ICD-10 in Form einer dreistufigen Einteilung des Schweregrades differenziert berücksichtigt.
Als kognitive Testverfahren kommen neben dem MMSE (Mini-Mental-State-Examination) auch ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive section) und SIB (Severe Impairment Battery) infrage. Weiterhin sinnvoll sind CGI (Clinical Global Impression), ADL (Activities of Daily Living), CIBIC-Plus (Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input) und NPI (Neuropsychiatrisches Inventar). Sowie auch CERAD+ siehe Kapitel 8.3.

Tabelle 2
Welche kognitiven Screeningtests werden weltweit verwendet?

Testverfahren	Verwendung (in Prozent)
Mini-Mental-State-Examination (MMSE)	100%
Uhrentest	72%
Delayed Recall (verzögerter Worterinnerungstest)	56%
Wortflüssigkeit	39%
Gleichheiten erkennen	27%
Trail Making Test	25%

Quelle: Shulman K et al., 2006

Neue DSM-5-Kriterien bezüglich Neurocognitive Disorder (NCD)
„Schwere NCD" entspricht der im DSM-5 als Demenz bezeichneten Erkrankung
Diagnostische Kriterien
A Nachweis einer erheblichen Abnahme kognitiver Leistung, relativ zum vorherigen Leistungsniveau in einem oder mehreren kognitiven Bereichen (komplexe Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen, Lernvermögen und Gedächtnis, Sprache, perzeptiv-motorische Kognition oder soziale Kognition auf Basis von:
Besorgtheit des Patienten oder eines sachkundigen Informanten oder des Klinikers, dass eine erhebliche Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit stattgefunden hat).
Eine erhebliche Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit, vorzugsweise durch eine standardisierte neuropsychologische Testung bzw. bei deren Fehlen durch eine sonstige quantifizierte klinische Bewertung dokumentiert.
B Die kognitiven Einschränkungen beeinträchtigen die Unabhängigkeit in der Verrichtung alltäglicher Aktivitäten (d.h., zumindest ist Hilfe bei komplexen instrumentellen Alltagsaktivitäten wie Bezahlen von Rechnungen oder Einnahme von Medikamenten notwendig).
C Die kognitiven Einschränkungen treten nicht ausschließlich im Zusammenhang mit einem Delir auf.
D Die kognitiven Einschränkungen können nicht besser durch eine andere psychische Störung erklärt werden (z.B. Major Depression, Schizophrenie).

Für den Arzt für Allgemeinmedizin sind neben der Erhebung der Eigenanamnese fremdanamnestische Angaben von besonderer Bedeutung. Während Betroffene ihre Defizite häufig verleugnen, nehmen Angehörige oft erste Veränderungen wahr.
Auch hier ist zu beachten, dass Verleugnungs- und Verdrängungsmechanismen der Angehörigen die tatsächliche Wahrnehmung derartiger Symptome über lange Zeit verhindern.
Dazu gehören kognitive Beeinträchtigungen (Störung des Kurzzeitgedächtnisses) ebenso wie Wesens- und Verhaltensänderungen, z.B. sozialer Rückzug (vor allem von anspruchsvolleren, komplexeren sozialen Tätigkeiten), Antriebsschwäche, Desinteresse und Angst. Diese Symptome nehmen mit zunehmendem Schweregrad der Demenzerkrankung zu.

Eine beginnende Alzheimer-Demenz könnte man an folgenden Symptomen erkennen, diese Veränderungen zeigten sich bei Patienten, die später eine DAT entwickelten.

Verhalten (NPI)
1. Reizbarkeit, Depressionen, Veränderungen des Verhaltens während der Nacht
2. Angst, Veränderung des Appetits, Unruhe und Apathie
3. Euphorie, motorische Unruhe, Halluzinationen, Wahn, Enthemmung

Depression (GDS, Geriatrische Depressionsskala)
In der GDS nur geringe Unterschiede: Verlust der Energie, Einstellen der Aktivitäten, Verlust an Interesse, lieber zu Hause bleiben.
Der GDS wird auch als Depressionstest nach Yesavage bezeichnet und ist ein aus 15 Fragen bestehender Fragebogen. Mithilfe dessen eine eventuelle vorhandene Altersdepression oder depressive Stimmungslage im Rahmen des geriatrischen Assessments festgestellt werden kann (Yesavage J.A. et al., 1986).

Vorsitz

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

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

Editorial Board

Prim. Dr.
Reinhard Bacher
Landeskrankenhaus Rankweil

Antonia Croy
Mindmatters

Prim. Univ.-Prof. Dr.
Peter Fasching
Wilhelminenspital, Wien

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

Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL – Activities of Daily Living)
Deutliche Unterschiede bei beginnender Demenz, z.B. ein Spiel spielen, Rechnungen bezahlen, einkaufen, reisen.
Der ADL-Score misst die Alltagskompetenz von Patienten, die an degenerativen Erkrankungen leiden (z.B. DAT, Parkinson oder Multiple Sklerose). Das Verfahren nach Barthel umfasst zehn unterschiedliche Tätigkeitsbereiche, die vom Arzt oder Pflegepersonal mit Punkten bewertet werden (Barthel D.W. et al., 1965).

Bei weiter bestehenden Zweifeln, aber auch im Falle einer eindeutigen Symptomatik sollte eine Überweisung zum Facharzt erfolgen.

Die Aufgabe des Facharztes für Psychiatrie/Neurologie umfasst die nochmalige Anamneseerhebung unter Einbeziehung der Angehörigen, die organneurologische Untersuchung, das Erstellen des psychopathologische Status sowie eine Untermauerung der Ergebnisse durch entsprechende testpsychologische Untersuchungen. Hierfür sind das Screening beispielsweise die Mini-Mental-State-Examination (MMSE), das Montreal Cognitive Assessment (MOCA), der Uhrentest, der „Intracategorical Delayed Selective Reminding"-(IDSR)-Gedächtnistest sowie der DemTect als brauchbare Instrumente hervorzuheben.
Über obligatorische und fakultative Zusatzuntersuchungen gibt Tabelle 3 Aufschluss.

Wesentlich ist auch die Differenzialdiagnostik. Zunächst geht es einerseits um die Abgrenzung zwischen Demenz und Depression (siehe Tabelle 4) sowie andererseits zwischen Demenz und Delir.
Bei der Differenzialdiagnose zwischen Demenz und Delir ist zu bedenken, dass das Risiko, ein Delir zu entwickeln, mit steigendem Alter ansteigt. Eine vorbestehende Demenz erhöht dieses Risiko. Delirante Zustände werden bei älteren Patienten häufig übersehen, da die imponierende Verwirrtheit als Dauerzustand angenommen wird. Somit ist neben der Differenzialdiagnose das Erkennen einer Komorbidität von Demenz und Delir von klinischer Bedeutung.
Im Liquor können bestimmte Proteinkonstellationen nachgewiesen werden (Aß-Amyloid-Peptid1-42 und phosphorylisiertes Tau-Protein), die mit über 90%iger Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Demenz vom Alzheimer-Typ sprechen. Daher kann diese Untersuchung bei Betroffenen, die ein für eine DAT nicht typisches oder unklares Beschwerdebild zeigen, zu einer genaueren Klärung der Ursache beitragen, z.B. in der Abgrenzung der DAT zur depressiven Pseudodemenz. Es ist zu berücksichtigen, dass gerade am Beginn einer demenziellen Erkrankung Symptome einer depressiven Störung häufig sind, womit die Differenzialdiagnose Demenz/Depression oft schwierig ist.

Tabelle 3
Apparative Zusatzuntersuchungen bei Demenzabklärung

Obligatorisch	Fakultativ
Labor	**Labor**
– Blutbild, Diff.	– Harnsäure, Lipide
– Natrium, Kalium, Calcium	– Phosphor, Magnesium
– Nüchternglukose	– Blei, Quecksilber, Benzol, Kupfer
– Leber- und Nierenparameter	– HbA_{1c}
– CRP	– Homocystein, Thiamin
– TSH, T_3, T_4	– HIV
– Vit. B_{12}, Folsäure	– Serologie Lues, Borrelien
Neuroimaging	– Parathormon, Cortisol
– MRT (CCT) für die Differenzialdiagnose unerlässlich	– Coreuloplasmin
	Liquor
	– Entzündliche ZNS-Erkrankungen
	– Tau-Protein, Aβ42, Phospho-Tau
	Neuroimaging
	– HMPAO-SPECT, FDG-PET, Amyloid-PET
	Apparativ, weitere
	– Sonographie Halsgefäße
	– EKG
	– EEG
	– Polysomnographie

Tabelle 4
Abgrenzung der depressiven Pseudodemenz von seniler Demenz

Depression	Demenz
– Schneller, erkennbarer Beginn	– Schleichender, unklarer Beginn
– Symptome oft von kurzer Dauer	– Symptome dauern schon lange
– Stimmung ist beständig depressiv	– Stimmung und Verhalten fluktuieren
– Ich-weiß-nicht-Antworten sind typisch	– Angenähert richtige Antworten überwiegen
– Patient stellt Defizite besonders heraus	– Patient sucht Defizite zu verbergen
– Große Schwankungen der kognitiven Leistungsschwäche	– Kognitive Leistungsschwäche relativ konstant

Prim. Univ.-Prof. Dr. Heinz Grunze
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Salzburg

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

Prim. Dr. Helmut Jelem, MSc
LKH Thermenregion, Neunkirchen

O.Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer
Universitätsklinik für Psychiatrie, Graz

Prim. Univ.-Prof. Dr. Marcus Köller
SMZ Sophienspital, Wien

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

Vor allem zur Differenzierung depressiver Störungen ist die CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) als testpsychologisches Instrument hervorzuheben. Hier sollten sogenannte „Late-onset-Depressionen" eine besondere Berücksichtigung finden. Hierbei handelt es sich um erstmalige depressive Störungen im höheren und hohen Lebensalter, welche in der Literatur als Risikofaktor in der Entstehung demenzieller Erkrankung hervorgehoben werden.

Der in beiden Fällen gerechtfertigte Einsatz eines Antidepressivums kann unter Umständen bei diagnostischen Unklarheiten hilfreich sein, da im Falle einer Depression mit dem Abklingen der affektiven Störung eine deutliche Verbesserung der kognitiven Leistungen einhergeht. Beweisend ist dies jedoch nicht, da umgekehrt auch depressive Symptome bei Vorliegen einer DAT auf Antidepressiva-Therapie ansprechen.

Zu den neuen diagnostische Möglichkeiten zählen Amyloid-PET und FP-CIT-SPECT.
Ein Amyloid-PET, das mi F^{18}-Tracern durchgeführt wird, ermöglicht es, eine prodromale Alzheimer-Demenz, atypische Alzheimer-Demenz und unklare leichte kognitive Beeinträchtigungen zu verifizieren und dient auch zur Verlaufsdokumentation. Ein FP-CIT-SPECT kann eine Lewy-Body-Demenz (LBD) sehr elegant von einer Alzheimer-Demenz unterscheiden, da die Dopamintransporter bei LBD reduziert sind und szintigraphisch erfasst werden können.

Ein zweiter Schritt in der Differenzialdiagnostik ist die ätiologische Zuordnung der Demenz (siehe Abbildung 1). Bis zu 70% aller Demenzerkrankungen sind nach derzeitigem Wissensstand degenerativer Ätiologie, wobei wiederum mehr als die Hälfte dem Alzheimer-Typ zuzuordnen ist. Der Rest verteilt sich auf vaskuläre, gemischte und sekundäre Demenzformen.
Aufgrund der in der Zwischenzeit vorliegenden neuropathologischen Befunde muss davon ausgegangen werden, dass regelhaft eine Vielzahl verschiedenster neuropathologischer Veränderungen in der „gemeinsamen Endstrecke" Demenz münden.

3. Epidemiologie und Verlauf

Die Prävalenz der Demenzerkrankungen steigt mit zunehmendem Alter massiv an (siehe Abbildung 2 auf der nächsten Seite).

Nach einer Metaanalyse von neun Studien mit definierten Diagnosekriterien beträgt die Prävalenz in der Altersgruppe zwischen 45 und 64 Jahren 0,1%, zwischen 65 und 69 Jahren 1,53% und erreicht bei den 95- bis 99-Jährigen bereits 44,48%. Zunehmendes Alter ist eindeutig der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten einer demenziellen Erkrankung.
Nach Geschlechtern aufgeschlüsselt liegt die Prävalenz in allen Altersgruppen bei Frauen höher als bei Männern. Die Epidemiologie der Demenz in Österreich wird in Tabelle 5 auf Seite 7 dargestellt.
Die Pflegeaufwendungen pro Patient steigen mit zunehmendem Schweregrad und Notwendigkeit der stationären Pflege deutlich an.
Die Stadien und der Verlauf der Alzheimer-Demenz (DAT) illustriert Abbildung 3 auf der nächsten Seite.

Grundsätzlich sind hinsichtlich des Verlaufs der DAT ein präsymptomatisches und ein Frühstadium, weiters eine leichte bis mittlere und schließlich eine schwere Demenz zu unterscheiden. Im prä-

Abbildung 1
Häufigkeitsverteilung der Demenzformen

DIFFERENZIALDIAGNOSTIK

<10%	15–20%	10–15%	60–70%	
Sekundär	**Vaskulär**	**Gemischt**	**Degenerativ**	
Raumforderung	Multi-Infarkte	degenerativ + vaskulär	Alzheimer-Krankheit	40–50%
Toxisch	Mikroangiopathie		Frontotemporale Demenz	5–10%
Metabolisch	Amyloid-Angiopathien		Lewy-Körper-Krankheit	5–10%
Infektiös	Hämorrhagien		Parkinson-Demenz	1%
Mangelzustand			Chorea Huntington	<1%
			Andere	<1%

Nach L. Frölich 2005

Editorial Board

Univ.-Prof. Dr.
Nicole Praschak-Rieder
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien

Chefarzt Prim. Dr.
Georg Psota
Psychosoziale Dienste (PSD) in Wien

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

Prim. Dr.
Kurt Stastka
SMZ Süd – Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien

Prim. Dr.
Elmar Windhager
Klinikum Wels-Grieskirchen

Prim. Dr.
Andreas Winkler, MSc
Klinik Pirawarth, Bad Pirawarth

symptomatischen Stadium lassen sich lediglich Risikofaktoren (etwa bestimmte Genmutationen) definieren.
Darauf kann das Stadium des Mild Cognitive Impairment (MCI) folgen. Patienten mit diagnostiziertem MCI haben ein deutlich erhöhtes Risiko, später eine Demenz zu entwickeln (in der Literatur finden sich Werte zwischen vier und 25%). Eine leichte Demenz entspricht etwa einem MMSE von 26 bis 20, eine mittlere Demenz einem MMSE von 19 bis 11. Ab einem MMSE von ≤10 spricht man von einer schweren Demenz.
Während die DAT einen schleichenden Beginn und eine allmähliche Verschlechterung zeigt, sieht man bei vaskulären Demenzen, die eine pathogenetisch sehr heterogene Gruppe darstellen, häufig einen zeitlichen Zusammenhang zwischen ischämischem Ereignis und Verschlechterung.

Abbildung 2
Altersabhängige Prävalenzsteigerung von Demenz

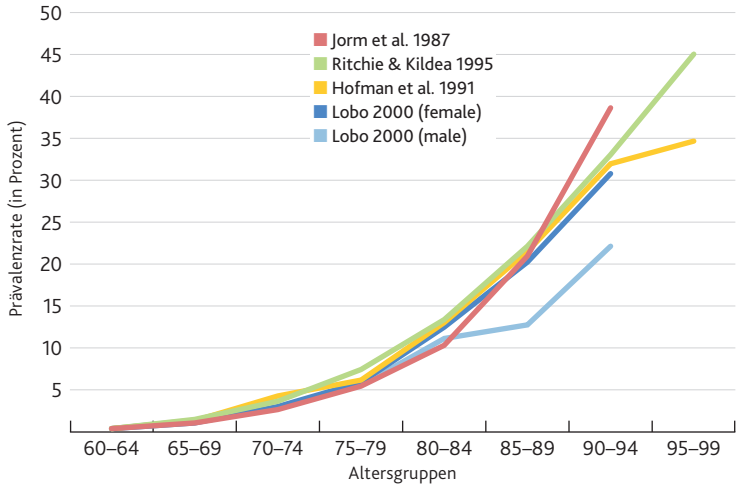
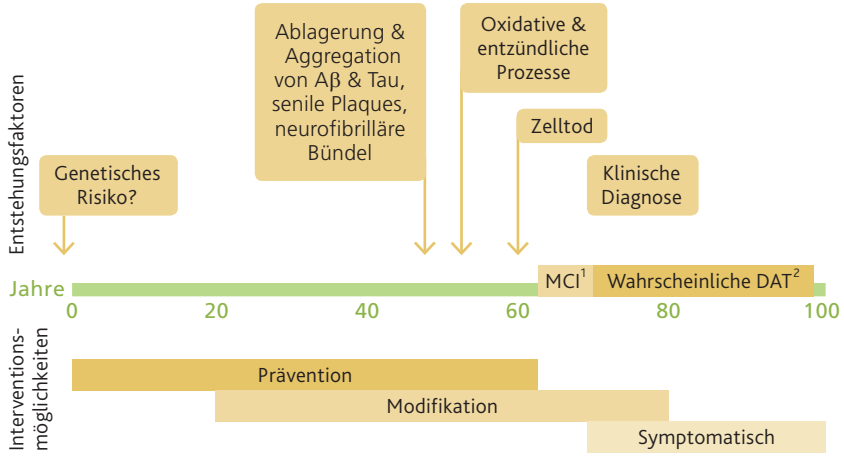


Tabelle 5
Epidemiologie der Demenz in Österreich

Im Jahr 2000	90.500 Demenzpatienten
Im Jahr 2050	262.300 Demenzpatienten
Neuerkrankungen 2000	23.600
Neuerkrankungen 2050	65.500
Anteil Alzheimer-Demenz	60–80%
Anteil Vaskuläre Demenz	10–25%
Anteil Lewy-Body-Demenz	7–25%
Anteil andere Demenzformen	<10%

Quelle: nach Konsensus-Statement Demenz 2010 der Österreichischen Alzheimergesellschaft und Österreichischer Demenz Bericht 2014, Bundesministerium für Gesundheit

Abbildung 3
Verlauf der Alzheimer-Erkrankung und Therapiestrategien



1 MCI=Mild Cognitive Impairment (leichte kognitive Störung)
2 DAT=Demenz vom Alzheimer-Typ (Alzheimer-Demenz)

Die Symptomatik der DAT im Zeitverlauf zeigt ganz bestimmte Muster. So beginnt sich häufig die Stimmung als erster Parameter noch vor dem kognitiven Abbau zu verändern, während Verhaltenssymptome oft später auftreten und motorische Symptome erst sehr spät im Krankheitsverlauf vorkommen (siehe Abbildung 4 auf der nächsten Seite).

4. Symptomatik

Die wichtigsten von Demenz betroffenen Bereiche lassen sich mit der „ABC-Regel" ausdrücken: A für Alltagsaktivitäten, B für „Behaviour" und/oder BPSD („Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia" – Psychische Symptome und Verhaltensauffälligkeiten bei Demenz) und C für „Cognition" (Kognition = Lernen, Gedächtnis).

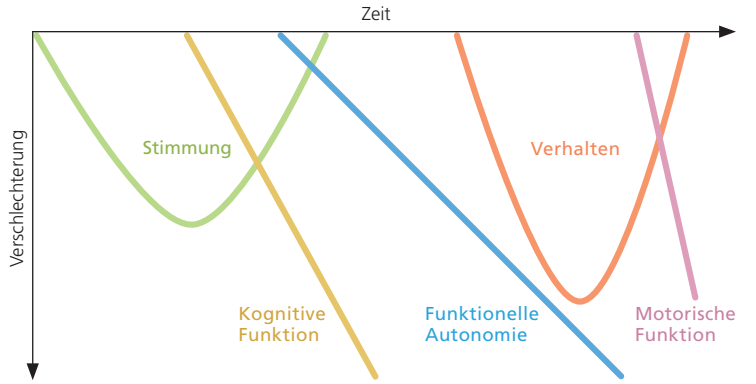
Die Art der kognitiven und auch der Alltagsfehlleistungen lässt sich in gewissem Ausmaß dem Krankheitsstadium zuordnen. Auch der Umgang mit Geld wird vermehrt an die Umgebung delegiert.
So werden im frühen Stadium häufig Namen, Telefonanrufe und Verabredungen vergessen; die Betroffenen versuchen sich mit dem Anlegen von Listen zu helfen. Im mittleren Stadium werden auch Gesichter nicht mehr erkannt und sehr rezente Ereignisse nicht mehr erinnert. Die Betroffenen sind dann definitiv unfähig, Verabredungen einzuhalten und können auch keine Listen mehr verwenden. Im späten Stadium leben Betroffene komplett in der Vergangenheit, erkennen auch zum Teil Familienmitglieder nicht mehr, es kommt zu Missidentifikationen. Der Begriff des BPSD beschreibt eine heterogene Gruppe psychischer Reaktionen, Symp-

Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Dietmar Winkler
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien

MR Dr. Albert Wuschitz
FA für Psychiatrie und Neurologie, Wien

Dr. Katharina Zauner
Klinikum Wels-Grieskirchen

Abbildung 4
Symptome der Alzheimer-Demenz im Zeitverlauf



Quellen: Gauthier et al. (1996); Kertesz & Mohs (1996) Gélinas & Auer (1996); Eastwood & Reisberg (1996)

Weiterführende Informationen zu Agitation bei Demenz sind im Konsensus-Statement-2013 „Die Behandlung der Agitation beim Psychiatrischen Notfall" nachzulesen.

tome und Verhaltensstörungen bei Demenzpatienten, unabhängig von der zugrunde liegenden Ätiologie. Dazu gehören Verhaltensstörungen wie Agitation, Aggression oder Schlafstörungen, ebenso psychische Symptome wie etwa Halluzinationen, Depression oder Angst. Die Prävalenz von BPSD wird mit 60–90% angegeben. Tabelle 6 zeigt Störungen von Kognition, Funktion und Verhalten, die mit einer leichten, mittelschweren und schweren Demenz einhergehen.

Während bei frontotemporalen Demenzen Affektveränderungen, Verflachung, Depression, aggressive Durchbrüche und Verfall des Sozialverhaltens im Vordergrund stehen, kommt es bei der Lewy-Body-Demenz (LBD) zu rezidivierenden szenischen Halluzinationen, Halluzinationen in diversen Modalitäten und systematisiertem Wahn. Häufig tritt schon zu Beginn oder in einem frühen Stadium der LBD-Erkrankung ein Parkinson-Syndrom auf. Anzumerken ist die bei LBD bestehende Hypersensitivität auf Antipsychotika mit einer stark Dopamin-blockierenden Wirkung.
Die Retrogenese-Theorie, die Reisberg aufstellte, illustriert sehr anschaulich, dass die Entwicklung einer DAT tatsächlich einer retrograden kindlichen Entwicklung entspricht sowie dass nach und nach Fähigkeiten verloren gehen, die Kinder und Jugendliche im Laufe ihres Heranwachsens erwerben (siehe Tabelle 7 auf der nächsten Seite). Dies geht bis hin zur Kontinenz und zum Spracherwerb. Vielleicht ist dieser Gedanke hilfreich dabei, das Verständnis für Demenzkranke auch in der Öffentlichkeit und bei Angehörigen zu fördern.

Tabelle 6
Störungen von Kognition, Funktion und Verhalten nach Demenzschweregrad

Kognition	Funktion	Verhalten
Leichte Demenz (MMSE 26–20)		
– Lernfähigkeit und Gedächtnis – Wortfindungsstörungen – Problemlösung – Urteilsvermögen – Rechnen	– Arbeiten – Umgang mit Geld – Einkaufen – Kochen – Haushalt – Lesen – Schreiben – Hobbys	– Apathie – Sozialer Rückzug – Depression – Reizbarkeit
Mittelschwere Demenz (MMSE 19–11)		
– Kurzzeitgedächtnis (Langzeitgedächtnis nicht beeinträchtigt) – Sprache – Auffassung – Orientierung (zuerst zeitliche, dann örtliche Orientierungsstörungen) – Räumliches Vorstellungsvermögen	– Verlust der Alltagskompetenz – Verlegen von Gegenständen – Verirren – Schwierigkeiten beim Anziehen	– Depression – Herumlaufen – Schlaflosigkeit – Agitiertheit – Wahn
Schwere Demenz (MMSE ≤10)		
– Aufmerksamkeit – Apraxie – Sprache (Sätze, Mutismus) – Agnosie (Objektagnosie, Prosopagnosie)	– Einfachste Alltagsfähigkeiten wie ·Anziehen ·Körperpflege ·Hygiene ·Essen ·Laufen – Kontinenz	– Aggressivität ·Verbal (schreien) ·Körperlich – Schlaflosigkeit

Quelle: modifiziert nach Galasko D et al., 1997

5. Ätiologie

Pathophysiologie

Die mit Abstand häufigste Demenzform bei Patienten über dem 65. Lebensjahr stellt die DAT dar. Laut WHO ist die DAT als „eine primär degenerative Krankheit des zentralen Nervensystems mit unbekannter Ätiologie und charakteristischen neuropathologischen und neurochemischen Merkmalen" definiert. Typisch für diese Erkrankung ist die pathologische zerebrale Proteinakkumulation. Diese betrifft sowohl den intra- wie auch extrazellulären Bereich. Extrazellulär kommt es hauptsächlich zu einer Ablagerung von Beta-Amyloid. Intrazellulär dominiert die Einlagerung von Neurofibrillen. Diese bilden sich aus hyperphosphoriliertem Tau-Protein. Diese Kombination führt schließlich zum Verlust der Funktionalität der Synapsen und in weiterer Folge zum Zelluntergang. Wenn es im Rahmen dieses neurodegenerativen Prozesses zur Freisetzung initial intrazellulärer Tauverbindungen in den Extrazellulärraum kommt, führt dies zu einer Beschleunigung des Zelluntergangs. Als wahrscheinliche Ursache für diesen Prozess wird in aktuellen Untersuchungen die Neurotoxizität des Tau-Proteins angenommen. Die Wirkung dürfte über die Veränderung der Zellmorphologie sowie das herabgesetzte Zellwachstum vermittelt sein. Diese Prozesse münden schließlich in der charakteristischen Atrophie der grauen Substanz.

In aktuellen Forschungsarbeiten zu Demenzerkrankungen konnten Risikofaktoren im Zusammenhang mit einer DAT identifiziert werden. Präventionsempfehlungen befassen sich mit den beeinflussbaren Risikofaktoren. Hierzu zählen vor allem Änderungen des Lebensstils. So wurde das Rauchen als unabhängiger Risikofaktor identifiziert. Ebenso ist von einer Relevanz von kardiovasku-

Tabelle 7
Retrogenese -Theorie

GDS Stadium	Beschreibung verlorene Fähigkeiten	Entwicklungs-alter des Patienten	Dauer des Stadiums	Erworbene Fähigkeit	Entwicklungs-alter	
3 (MCI)	Beruf ausüben	19–12 Jahre	7 Jahre	Beruf lernen, ausüben	13–19 Jahre	Erwachsener
4 (leichte)	Einfache Finanzgeschäfte	12–8 Jahre	2 Jahre	Mit Geld umgehen	8–12 Jahre	Späte Kindheit
5 (mäßige	Kleidung auswählen	7–5 Jahre	1,5 Jahre	Kleidung auswählen	5–7 Jahre	Mittlere Kindheit
6 (mittelschwer) a b c d e	 Anziehen Waschen Toilette Urinkontrolle Darmkontrolle	5–2 Jahre	2,5 Jahre	 Anziehen Waschen Toilette Urinkontrolle Darmkontrolle	2–5 Jahre	Frühe Kindheit
7 (schwer) a b c d e f	 5–6 Worte sprechen 1 Wort sprechen Gehen Sitzen Lächeln Kopf halten	15 Monate bis Geburt	7 Jahre	 5–6 Worte sprechen 1 Wort sprechen Gehen Sitzen Lächeln Kopf halten	 15 Monate 12 Monate 12 Monate 6–10 Monate 2–4 Monate 1–3 Monate	Säuglingsalter

GDS=Globale-Deterioration-Skala; MCI=Mild Cognitive Impairment

Quelle: Reisberg B et al., 1999

lären Risikofaktoren im mittleren Lebensalter auszugehen: Eine frühzeitige Behandlung von z.B. arterieller Hypertonie, Adipositas oder Diabetes mellitus ist daher anzustreben (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8
Risiko- (↑) und protektive (↓) Faktoren der DAT

Faktor	Risiko
Kardiovaskuläre Erkrankungen	↑
Rauchen	↑
Arterielle Hypertonie	↑
Diabetes Typ II	↑
Übergewicht	↑
Schädeltraumata	↑
Bildung	↓
Mediterrane Ernährung	↓
Körperliche Aktivität	↓

Quelle: Mayeux et al., 2012

Ein wesentlicher nicht beeinflussbarer Risikofaktor für die Entwicklung der DAT ist der genetische Hintergrund. Nur bei einem sehr geringen Anteil der Betroffenen besteht eine hereditäre Erkrankung mit autosomal-dominantem Vererbungsmuster (etwa unter einem Prozent), wo es zu einer Mutation im Amyloid-Precursor-Protein-(APP)-Gen oder dem Präsenilin-1- oder -2-(PSEN1, PSEN2)-Gen kommt. Diese familiäre Form ist durch einen sehr frühen Erkrankungsbeginn gekennzeichnet (zwischen 40 und 65 Jahren). Der weitaus größte Teil der DAT-Syndrome folgt jedoch einem polygenetischen Vererbungsmuster. Hier wurden in den vergangenen Jahren zahlreiche Risikoallele verschiedener Gene definiert, welche häufig mit dem Auftreten der DAT assoziiert wurden. Der stärkste genetische Risikofaktor für die sporadische DAT ist eine Variante des Apolipoproteins E (ApoE) auf Chromosom 19: Apoε4.

Die Ätiologie der DAT ist nach wie vor unbekannt. Genetische Faktoren spielen sicherlich eine Rolle (Konkordanzrate bei homozygoten Zwillingen 40%), wobei jedoch familiär gehäufte Formen sehr selten sind und meistens vor dem 50. Lebensjahr auftreten. Ursächlich wurden Veränderungen auf den Chromosomen 1, 14, 19 und 21 nachgewiesen sowie auch entzündliche Vorgänge im Gehirn als ursächlich diskutiert. Ein höheres Lebensalter, geringere Schulbildung, frühere Schädel-Hirn-Verletzungen und vorausgegangene depressive Episoden, insbesondere im Alter, stellen zumindest Vulnerabilitätsfaktoren dar, während eine hohe Schulbildung und ein geistig aktives Leben protektive Faktoren sein können. Ob auch schwerwiegende Lebensereignisse einen präzipitierenden Faktor darstellen, wird unterschiedlich bewertet.

Pathogenetisch könnten Reduktionen im zerebralen Blutfluss sowie der Glukose- und Sauerstoffutilisation eine Rolle spielen. Letztlich kommt es auf dem Weg über die Bildung von extrazellulären Plaques (Beta-Amyloid) und intrazellulären Neurofibrillen (Tau-Protein) zum Absterben von Neuronen und zum Synapsenverlust mit seinen klinischen Folgen. Risikofaktoren für eine DAT sind weiterhin Alter, genetische Faktoren, Atherosklerose, Hypercholesterinämie, Diabetes, Hypertonie und Übergewicht.

Die Ätiologie der vaskulären Demenz (VAD) ist heterogen. Häufig finden sich Durchblutungsstörungen durch atherosklerotische Veränderungen kleiner und mittlerer zerebraler Arterien, die zu kleinen multiplen lakunären Infarkten (<5mm im kranialen CT) und Demyelinisierung führen können. Auch von pathologisch veränderten Herzklappen ausgehende Emboli können zu zerebralen Infarzierungen führen. Weitere ätiologische Unterformen der vaskulären Demenz sind die Multiinfarktdemenz, die subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (Morbus Binswanger) und die Demenz durch multiple intrazerebrale Hämatome. Heute ist auch klar, dass der

Überlappungsbereich zwischen VAD und DAT wesentlich größer ist als bisher angenommen. Eine VAD völlig ohne AD-Pathologie tritt relativ selten auf. Besteht eine DAT mit gleichzeitiger zerebrovaskulärer Erkrankung (CVD), so spricht man heute von „DAT w/CVD" (Alzheimer-Demenz mit zerebrovaskulärer Erkrankung).
Risikofaktoren für VAD sind zu einem Großteil die gleichen wie für DAT: Alter, genetische Faktoren, Atherosklerose, Diabetes, Rauchen, Vorhofflimmern und Übergewicht. Zu betonen ist jedoch, dass das Vorhandensein von allen vaskulären Risikofaktoren für die Diagnose VAD nicht ausreicht. Die Rationale für eine antidementive Therapie nicht nur bei DAT, sondern auch bei VAD und DAT w/CVD besteht darin, dass beide Erkrankungen gemeinsame Risikofaktoren und pathologische Merkmale haben. Bei beiden Erkrankungen besteht eine cholinerge Dysfunktion und Excitotoxizität aufgrund einer exzessiven Glutamatfreisetzung mit Überstimulation des NMDA-Rezeptors und nachfolgendem neurotoxischem Kalziumioneneinstrom. Im Falle der DAT sowie der Parkinson-Demenz und insbesondere der Lewy-Body-Demenz existiert ein cholinerges Neurotransmitter-Defizit. Aber auch bei VAD sind die Marker für die cholinerge Funktion vermindert. In VAD-Tiermodellen existieren auch kontroversielle Hinweise auf einen Verlust des Nikotinrezeptors. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass vaskuläre Läsionen cholinerge Signalwege beeinträchtigen.

6. Neurophysiologie und Schlaf

Im Wach-EEG findet sich bei Demenzpatienten mittels visueller, vor allem aber mittels quantitativer EEG-Analyse eine Zunahme der Delta- und Theta- sowie eine Abnahme der Alpha- und Beta-Aktivität. Im Gegensatz dazu zeigt sich bei normalem Altern eine Abnahme der Delta-, Theta- und Alpha-Aktivität sowie eine Zunahme der Beta- Aktivität. Die Abnahme der dominanten Alpha-Frequenz ist bei normalem Altern weniger stark ausgeprägt als bei demenziellen Prozessen.
Mittels EEG-Mapping der Delta/Theta-Power ist eine Differenzierung zwischen normalem und pathologischem Altern in einem hohen Prozentsatz möglich. Hemisphärische Asymmetrien können bei der Differenzierung unterschiedlicher Demenz-Ätiologien hilfreich sein (vaskuläre Demenz: hoher Asymmetrie-Index, degenerative Demenz: niedriger Asymmetrie-Index). Es existieren signifikante Korrelationen zwischen EEG-Variablen (Delta/Theta-Power) einerseits und morphologischen (CT) sowie klinischen und psychometrischen Variablen andererseits.
Ereigniskorrelierte Potenziale („event-related potentials" – ERP), zeigen, dass im Vergleich zum normalen Altern bei kognitiv gestörten Patienten die sogenannte P300-Latenz (ein Maß für die Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung) verlängert ist, was quasi einem vorzeitigen Alterungsprozess entspricht. Gleiches gilt für die Abnahme der P300-Amplitude, die eine Abnahme der für Problemlösungen herangezogenen kognitiven Ressourcen widerspiegelt.
Mittels niedrig auflösender elektromagnetischer Hirntomographie („low resolution brain electromagnetic tomography" – LORETA) lassen sich diese Veränderungen bestimmten Arealen zuordnen, wobei vor allem der ventro- und dorsolaterale präfrontale Kortex betroffen ist. Bei Demenzpatienten sind die ERP-Latenzen signifikant verlängert. Der demente Patient benützt mehr Hirnareale zur Problemlösung als der Gesunde (strukturelle Differenz) und benötigt auch mehr Energieressourcen für perzeptive und kognitive Prozesse (energetische Differenz). Allerdings gehen mit dem Fortschreiten der kognitiven Einschränkung auch diese Kompensationsmöglichkeiten mehr und mehr verloren.
Der Schlaf ist bei verschiedenen demenziellen Prozessen gestört (Alzheimer-Krankheit, frontotemporale Demenz, Lewy-Body-Demenz, Chorea Huntington, vaskuläre Demenz, Creutzfeldt-Jakob-Krankheit). Üblicherweise zeigen sich Fragmentierungen, eine erhöhte Anzahl von Aufwachepisoden und auch ein längeres Verweilen in Wachzuständen. Tiefschlafstadien und REM-Stadien (Rapid Eye Movement) sind reduziert, Schlafstadium S1 vermehrt.

Tabelle 9
Therapie einer Demenz:
Substanz, Dosen, Metabolismus und Darreichungsformen derzeit zugelassener Antidementiva

	Acetylcholinesterasehemmer				NMDA-Antagonist	Ginkgo biloba
	Donepezil	Rivastigmin		Galantamin	Memantin	EGb 761
		Oral	Transdermal			
Wirkungsprinzip	Reversibler selektiver AChE-I	Pseudoirreversibler selektiver AChE-I und BuChE-I		Selektiver AChE-I, Modulator an nikotinischen ACh-Rezeptoren	Nonkompetitiver NMDA-Rezeptor-Antagonismus	Multivalenter Radikalfänger, Hemmung von Amyloid-beta-Protein, Steigerung der Cholin-Aufnahme
Einnahme	1x tgl.	2x tgl.	1x tgl.	1x od. 2x tgl.	1x tgl.	1x od. 3x tgl.
Startdosis	5mg/Tag	3mg/Tag	4,6mg/Tag	8mg/Tag	5mg/Tag	240mg/Tag
Titrationsintervall	min. 4 Wochen	4 Wochen	Min. 4 Wochen	Min. 4 Wochen	1 Woche	——
Erhaltungsdosis	5–10mg/Tag	6–12mg/Tag	9,5–13,3mg/Tag	16–24mg/Tag	20mg/Tag	240mg/Tag
Metabolismus	CYP2D6, CYP3A4	Kein hepatischer Metabolismus		CYP2D6, CYP3A4	Kein hepatischer Metabolismus	CYP2C9*, CYP3A4*
Halbwertszeit	ca. 70 h	1,5 h	3,4 h	5–7 h	60–80 h	3–11 h
Darreichungsformen	Filmtablette, Schmelztablette	Hartkapsel, Lösung	Transdermales Pflaster	Retardkapsel, Lösung	Filmtablette, Lösung	Filmtablette, Tropfen

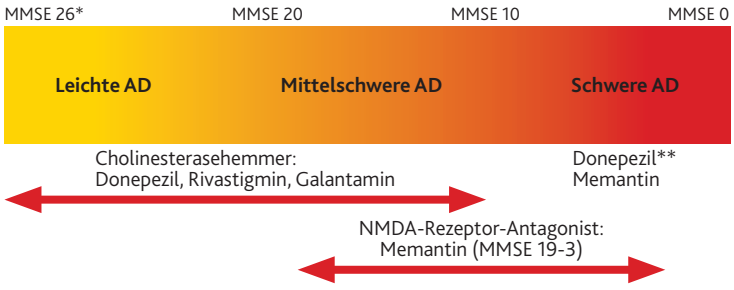
**Erst eine Überdosierung von Ginkgo-biloba-Präparaten führt zu einer leichten CYP2C9-Induktion sowie zu einer schwachen CYP3A4-Inhibition.*
AChE-I=Acetylcholinesterase-Inhibitor; BuChE-I=Butyrylcholinesterase-Inhibitor; Ach=Acetylcholin; NMDA=N-Methyl-D-Aspartat (Glutamatrezeptor)

Hinsichtlich der Mikrostruktur des Schlafes sind Schlafspindeln, K-Komplexe und rasche Augenbewegungen weniger gut ausgeprägt und auch seltener. Periodische Beinbewegungen und schlafbezogene Atmungsstörungen sind vermehrt. Bei der DAT finden sich typischerweise Schlaf-Wach-Rhythmus-Störungen im Sinne des Sun-Downings (wenn die Sonne untergeht, stehen die Patienten auf, sind agitiert und wandern ausgeprägt).

7. Therapie und Substanzklassen

Generell lässt sich sagen, dass nur ausreichende Dosierungen von Antidementiva auch zur vollen Wirksamkeit führen. Die wichtigsten registrierten Antidementiva zeigt Tabelle 9 (auf der vorhergehenden Seite), und der Zulassungsstatus wird in Abbildung 5 dargestellt.

Abbildung 5
Therapie der Alzheimer-Demenz
Zulassungsstatus nach Konsensus-Statement der Österreichischen Alzheimer Gesellschaft 2010



Alternativen bei Nichtwirksamkeit oder in Kombination: Ginkgo Biloba, Cerebrolysin-Infusionen
**MMSE=Mini Mental State Examination (Mini Mental Status Test)*
***keine Krankenkassenübernahme unter MMSE 10*

Quelle: Schmidt R et al., 2010

7.1 Cholinesterasehemmer

Die drei auf dem Markt befindlichen Inhibitoren der Acetylcholinesterase (AChE) unterscheiden sich u.a. durch die Art ihrer Hemmwirkung auf die AChE, weiterhin durch den Grad der Hemmung der Butyrylcholinesterase (BuChE); diese wird von Donepezil kaum, von Galantamin gering und von Rivastigmin stärker gehemmt, was einerseits zu gastrointestinalen Nebenwirkungen führt, jedoch auch einen zusätzlichen Therapieeffekt bringen kann, und andererseits könnte die Hemmung der zentralen BuChE in späteren Demenzstadien von Vorteil sein.
Da diese Hypothese allerdings bei klinischen Studien bislang nicht bestätigt werden konnte, liegt die größte Bedeutung für die Therapie der DAT wahrscheinlich lediglich in der Hemmung der AChE. Zusätzlich zur Hemmung der AChE und BuChE kommt es unter Galantamin zu einer allosterischen Wirkung auf die Nikotinrezeptoren. Die Hemmung der Cholinesterase führt zu einem erhöhten Ach-Spiegel. Gastrointestinale Nebenwirkungen werden am seltensten bei Donepezil und am häufigsten bei Rivastigmin (in oraler Form) in der Titrationsphase beobachtet. In der Erhaltungsphase ist die gastrointestinale Nebenwirkungsrate von Donepezil und Rivastigmin durchaus vergleichbar. Aus diesem Grund sollte die Einnahme von Rivastigmin morgens und abends zum Essen erfolgen. Verabreichung von Rivastigmin durch Hautpflaster kann die Nebenwirkungen reduzieren und gewährt ein gleichmäßiges Wirkprofil. Auf die Verträglichkeit des Pflasters ist zu achten. Die Applikation sollte durch Betreuungspersonen erfolgen können.
Mittlerweile liegen für alle AChE-Hemmer Daten aus Langzeitstudien (vier bis fünf Jahre) vor. Die Daten weisen darauf hin, dass es in der Langzeittherapie mit AChE-Hemmer nach einer anfänglichen Stabilisierungsphase zwar zu einer Verschlechterung kognitiver sowie anderer Funktionen kommt; diese beginnt jedoch bei behandelten Patienten später und erfolgt langsamer als bei unbehandelten.
Etwa 50 % der Patienten sprechen auf eine Therapie mit Antidementiva an. Die meisten Therapieabbrüche erfolgen wegen der Nebenwirkungen (siehe Tabelle 11 auf Seite 14) oder wegen des fehlenden Ansprechens. Entwickelt ein Patient auf eine bestimmte Substanz Nebenwirkungen, sollte eine andere Substanz verwendet werden, die dann häufig gut vertragen wird. Bei einer solchen Umstellung ist wahrscheinlich keine Auswaschphase notwendig. Die höchstmögliche Dosierung ist anzustreben.
Der Einsatz von AChE-Hemmern ist bei einer bekannten Überempfindlichkeit gegen das jeweilige Präparat sowie bei Schwangerschaft kontraindiziert.

Tabelle 10
Medikamentenwahl bei verschiedenen Demenzformen

Vaskuläre Demenz	Lewy-Body-Demenz (LBD)	Parkinson-Demenz (PDD)	Frontotemporale Demenz
Sekundärprävention von Schlaganfällen (1a, A)	Rivastigmin (1b, A): Mittel erster Wahl	Rivastigmin (1b, A): Mittel erster Wahl	SSRI (3, B): für affektive Symptome günstig
Donepezil oder Memantin (1a, B)	Donepezil (2b, C)	Donepezil und Memantin (1b, B): Mittel erster Wahl	Memantin (3, C): Mittel zweiter Wahl
Galantamin: bei Mischformen bes. effektiv (1b, B)			Cholinesterase-Hemmer: nicht zu empfehlen (2a, D)
Rivastigmin: bei Mischformen bes. effektiv (2b, C)			
Ginkgo biloba: bei Mischformen bes. effektiv (2b, C)			
Cerebrolysin (1b, C)			

Legende siehe Anhang

Quelle: Rainer M., 2015; nach den S3-Leitlinien Demenz

Antidementiva (Auswahl)

Substanzgruppen	Donepezil	Galantamin
Pharmakodynamik	Reversibler selektiver Acetylcholinesterasehemmer	Selektiver, kompetitiver, reversibler Acetylcholinesterase-hemmer. Allosterischer Modulator präsynaptischer Azetylcholinrezep-toren mit Erhöhung der Rezeptoraffinität für Azetylcholin (insbesondere M_2- und M_4-Rezeptorsubtyp).
Pharmakokinetik	• T_{max} = 3–4 Stunden • $T_{½}$ = ca. 70 Stunden • Bioverfügbarkeit ca. 43% • Plasmaproteinbindung >90% • Steady state nach ca. drei Wochen • Metabolisierung über CYP 450 3A4 und CYP 2D6 • Wirksamer Metabolit: 6-O-Desmethyldonepezil • Plasmakonzentration: 30–75ng/ml	• T_{max} = 4,4 Stunden • $T_{½}$ = 8–10 Stunden • Bioverfügbarkeit ca. 88% • Plasmaproteinbindung 18% • Steady state nach zwei bis drei Tagen • Metabolisierung über CYP 450 3A4 und CYP 2D6 • 90–97% renale Ausscheidung • Plasmakonzentration: 30–100ng/ml
Dosierung	Anfangsdosis: 5mg 1x tgl. Einmalgabe (abends), Steigerung auf 10mg (Einmalgabe) nach frühestens einem Monat möglich	Anfangsdosis: 8mg 1x tgl. morgens; Erhaltungsdosis (nach vier Wochen) 16mg 1x tgl. morgens (bei Bedarf nach vier Wochen Steigerung auf 24mg 1x tgl. morgens)
Indikation	Leichte bis mittelschwere Alzheimer-Demenz MMSE[2]: 11–26	Leichte bis mittelschwere Alzheimer-Demenz MMSE: 11–26
Nebenwirkungen	• Cholinerge Begleiteffekte: Diarrhoe, Muskel-krämpfe, Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen • Bradykardie mit Schwindel	• Cholinerge Begleiteffekte: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Dyspepsie, Anorexie, Müdigkeit, Tremor • Bradykardie
Kontraindikationen Warnhinweise	• Überempfindlichkeit gegenüber Donepezil • Relativ: Ulzera, vorbestehende Bradykardie, Asthma bronchiale • Schwere Leberinsuffizienz	• Überempfindlichkeit gegenüber Galantamin • Schwere Leber- und Niereninsuffizienz • Vorsicht bei kardiovaskulären Erkrankungen, Asthma bronchiale, obstruktiven Atemwegserkrankungen • Obstruktion des Verdauungstraktes oder der ableitenden Harnwege
Interaktionen	Ketokonazol, Erythromycin, Muskelrelaxantien vom Succinylcholintyp, Cholinomimetika, Anti-cholinergika, ß-Blocker	Ketokonazol, Erythromycin, Muskelrelaxantien vom Succinyl-cholintyp, Cholinomimetika, Anticholinergika, ß-Blocker

1 gleichzeitige Mahlzeit verzögert die Resorption, dadurch Verringerung der Plasmaspitzen (Reduktion der Cmax um 30%, Erhöhung der AUC um 30%)
2 MMSE: Mini-Mental-State-Examination

Rivastigmin	Memantin
Pseudoirreversibler Hemmer der Acetyl- und Butyrylcholinesterase mit hirnregionaler Selektivität (Kortex und Hippocampus)	Spannungsabhängiger, nicht kompetetiver N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA-)-Rezeptorantagonist mit schneller Rezeptorkinetik. Memantin blockiert die Wirkung pathologisch erhöhter tonischer Konzentrationen von Glutamat, die zu neuronalen Funktionsstörungen führen können.
• T_{max} = 1 Stunde • $T_{½}$ = 0,6–2 Stunden • Bioverfügbarkeit ca. 36% • Wirkdauer im Gehirn ca. 10 Stunden • Plasmaproteinbindung: 40% • Metabolisierung durch die Azetylcholinesterase. Das Enzym wird carbamyliert und mit einer $T_{½}$ von mehreren Stunden wieder hydrolysiert, so dass es ohne Neusynthese regeniert („pseudoirreversible" Hemmung). • 95% renale Ausscheidung binnen 24 Stunden des decarbamylierten Metaboliten	• T_{max} = 3–8 Stunden • $T_{½}$ = 60–100 Stunden • Bioverfügbarkeit ca. 100% • Plasmaproteinbindung ca. 45% • Hauptmetabolite ohne NMDA-antagonistische Wirkung
Oral-Anfangsdosis: 3mg 2x tgl. (morgens und abends zum Essen[1]), Dosissteigerung in vierwöchigem Abstand auf 6–12mg/tgl. Transdermal-Anfangsdosis: 4,6mg 1x tgl., Dosissteigerung in vierwöchigem Abstand auf 9,5–13,3mg/tgl.	Anfangsdosis: 5mg/d Wöchentliche Steigerung um 5mg Erhaltungsdosis: 20mg/d
Leichte bis mittelschwere Alzheimer-Demenz Leichte bis mittelschwere Parkinson-Demenz MMSE: 11–26	Mittelschwere bis schwere Alzheimer-Demenz MMSE: ≤10–19
• Cholinerge Begleiteffekte: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Schwindel, Müdigkeit, Tremor • Transdermal: Hautrötung und -jucken	• Schwindel, Kopfschmerzen, Verstopfung, Halluzinationen, Verwirrtheit, Müdigkeit, motorische Unruhe
• Überempfindlichkeit gegenüber Rivastigmin • Schwere Leberinsuffizienz • Relativ: Ulzera, vorbestehende Bradykardie, Asthma bronchiale • Vorsicht bei Nierenfunktionsstörungen (Clearance von Rivastigmin um bis zu 50% vermindert)	• Überempfindlichkeit gegenüber Memantin • Krampfanfälle • Bei Patienten mit mittelschweren Nierenfunktionsstörungen (eGFR <30ml/min) muss die Dosis auf 10mg/d reduziert werden! Für schwere Nierenfunktionsstörungen sind keine Angaben verfügbar.
Muskelrelaxantien vom Succinylcholintyp, Cholinomimetika, Anticholinergika	Dopaminerge Substanzen, Anticholiergika, Barbiturate, Antipsychotika, Dantrolen, Baclofen, Amantadin, Cimetidin, Ranitidin, Procainamid, Hydrochlorothiazid

Tabelle 11
Mögliche Nebenwirkungen von AChE-Hemmern

Organklasse	
Psychopathologie	Halluzinationen, Agitation, aggressives Verhalten
Nervensystem	Synkope, Schwindel, Schlaflosigkeit, Krampfanfälle, extrapyramidale Symptome
Herz–Kreislauf-System	Bradykardie, SA Block, atrioventrikulärer Block
Gastrointestinale Störungen	Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, abdominelle Störungen
Haut und Unterhautgewebe	Hautausschlag, Pruritis, vermehrtes Schwitzen, Exantheme
Bewegungsapparat	Muskelkrämpfe
Niere	Harninkontinenz
Allgemeine Störungen	Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schmerzen

7.2 Memantin

Bei Memantin handelt es sich um einen nicht kompetitiven spannungsabhängigen NMDA-(N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptorantagonisten, der pathologisch erhöhtes Glutamat vom Rezeptor verdrängt und den exzessiven Kalziumeinstrom verhindert, der für den Nervenzelltod mit verantwortlich ist. Memantin erwies sich in tierexperimentellen Studien als neuroprotektiv. Die Tagestherapiedosis liegt in der ersten Woche bei 5mg, ab der zweiten Woche bei 10mg, ab der vierten Woche bei 20mg. Es sind zwei Einzeldosen zu geben, wobei die zweite Dosis nicht nach 14 Uhr genommen werden sollte. Ein Wirkungseintritt ist etwa nach vier Wochen zu erwarten. Die anzustrebende Tagesdosis für die Dauertherapie liegt bei 20mg. Memantin wurde 2002 für mittelschwere bis schwere Krankheitsstadien (MMSE 19 bis 3) zugelassen.

In Studien mit bis zu einem Jahr Dauer zeigten sich signifikante Verbesserungen in der Kognition, der Alltagskompetenz, dem klinischen Gesamteindruck (CGI, Clinical Global Impression) und der Pflegebedürftigkeit. In einer Vergleichsstudie von Donepezil plus Memantin mit Donepezil alleine zeigte sich die Kombination hinsichtlich Kognition (Severe Impairment Battery = SIB), Funktion (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living Inventory = ADCS-ADL) und klinischem Gesamteindruck (Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input = CIBIC-Plus) signifikant überlegen – in der Kombinationsgruppe wurde nicht nur eine langsamere Verschlechterung, sondern sogar eine objektive Verbesserung der Kognition gefunden. Was Nebenwirkungen betrifft, war durch Memantin/Donepezil bei Agitation und Diarrhoe eine Verbesserung gegenüber Donepezil alleine festzustellen, während sich der Prozentsatz an Patienten mit Verwirrtheit durch Memantin/Donepezil vergrößerte. Verhaltensstörungen und insbesondere Agitation und Aggression sind ein häufiges und belastendes Demenzsymptom. Memantin zeigte sowohl in Monotherapie als auch in Kombination signifikante Vorteile in den Bereichen Agitation/Aggression und illusionäre Verkennungen. Weitere Bereiche wie Reizbarkeit und gestörtes Essverhalten wurden ebenfalls signifikant positiv beeinflusst. Darüber hinaus entwickelten unter Memantin-Kombinationstherapie weniger Patienten Verhaltensauffälligkeiten.
Memantin ist eine geeignete Therapieoption sowohl für kognitive als auch für nicht kognitive Beeinträchtigungen bei mittelschwerer bis schwerer DAT. Vorsicht ist bei Patienten mit Lewy-Body-Demenz (DLB) und Demenz bei Parkinson-Syndrom (PDD) geboten, da viele Parkinson-Patienten entweder mit L-Dopa und/oder einem Dopaminagonisten behandelt werden und es bei gleichzeitiger Einnahme mit Memantin zu einer Wirkungsverstärkung und damit möglicherweise zu unerwünschten motorischen Komplikationen führen kann.

Für die Kombination von Memantin und Acetylcholinesterasehemmer gibt es mittlerweile eine gute Datenlage, auch bei gemischten DAT-VAD-Formen.
Einschränkend sei erwähnt, dass für diese Kombinationstherapie zurzeit noch keine Erstattung durch den Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger besteht.

7.3 Ginkgo biloba

Der Ginkgo-Spezialextrakt EGb 761 wirkt pharmakologisch multifaktoriell:

- Radikalfängereigenschaften und PAF-(platelet activating factor)-Antagonismus,
- Neuro- und Membranprotektion, Steigerung der Hypoxietoleranz, Schutz vor Läsion zerebraler Strukturen, Hemmung von programmiertem Zelltod (Apoptose),
- Verbesserung von Gedächtnisleistung und Lernvermögen,
- hämodynamische, vaskuläre und hämorheologische Effekte.
- Nach neuesten Untersuchungen reduziert sich der Amyloid-β-Spiegel im Plasma.
- Verbesserung der Motorik (z.B. tardive Dyskinesien).

Für Ginkgo biloba liegen kontrollierte, den derzeitigen wissenschaftlichen Anforderungen standhaltende Studien vor, die Verbesserungen in Kognition, Alltagskompetenz und neuropsychiatrischen Symptomen belegen. Die Tagesdosierung gemäß Fachinformation bei demenziellem Syndrom beträgt 120 bis 240mg Spezialextrakt EGb 761.
Eine überzeugende Wirksamkeit wurde in den letzten zehn Jahren in drei Studien bei über 1.000 Patienten in einer Dosierung von 240mg pro Tag dokumentiert.

Mögliche sehr selten auftretende Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Schwindel, Hitzegefühl, Nausea, gastrointestinale Störungen und Blutungsgefahr. Die erhöhte Blutungsgefahr ist vor allem bei Kombination mit NSAR, Cumarinen, SSRI und SNRI gegeben.

7.4 Nootropika

Als eine erweiterte Bezeichnung für Antidementiva kann der ältere Begriff Nootropika dienen. Dies sind Medikamente, die bei Störungen der Noopsyche, also des intellektuell-verstandesmäßigen Bereichs des Bewusstseins, therapeutische Effekte zeigen. Durch die Studienlage und den Erfolg der AChE-Hemmer in den Hintergrund gedrängt, gibt es doch eine Reihe von anderen Substanzklassen, die auch eine Vielzahl von Wirkungen aufweisen, jedoch zum Großteil aufgrund der fehlenden Datenlage keine Zulassung erhalten haben und aus historischen Gründen unter dem angenommenen Wirkprinzip hier aufgeführt werden:

- Metabolisch: Mutterkornalkaloide, Nicergolin, Piracetam
- Osmotisch: Mannit, Sorbit, Dextran
- Ca-Antagonisten: Nimodipin
- Cerebrolysin

In präklinischen Studien konnten für Cerebrolysin – ein biotechnologisch hergestelltes Peptidpräparat (ein Mischpräparat aus gereinigten Schweinehirnpeptiden) – folgende Wirkmechanismen dargestellt werden: Neuronale Sprossung und axonale Vernetzung, Differenzierung neuronaler Stammzellen, Modulation von Neurotransmitterdefiziten, Induktion von neuronalen Reparaturprozessen, antiapoptotische Wirkung. In klinischen Studien zeigt Cerebrolysin eine signifikante Verbesserung der kognitiven Leistungen und des globalen klinischen Eindrucks. Für die 60ml-Dosis wurde darüber hinaus eine signifikante Besserung neuropsychiatrischer Symptome beschrieben. Empfohlen wird eine vierwöchige Anwendung zwei- bis dreimal pro Jahr.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass neben der Substitution bzw. Modulation von Neurotransmittern auch andere Wirkprinzipien belegt sind. Der Einsatz dieser Substanzen kann wegen der aus heutiger Sicht unzureichenden Datenlage nur bei Unwirksamkeit bzw. bei Unverträglichkeit von Cholinesterasehemmern (ChE-Hemmer) und Memantin in Einzelfällen in Erwägung gezogen werden.

7.5 Antidepressiva

Die Behandlung von BPSD (Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia, Psychische Symptome und Verhaltensauffälligkeiten bei Demenz) ist von relevanter Bedeutung. Einerseits weil die Lebenszeitprävalenz für BPSD bei Demenz knapp 100% beträgt, also irgendwann fast jeder Patient daran leidet. Andererseits auch, weil bestimmte Verhaltensstörungen von der Umwelt oft nicht als Krankheit, sondern als Feindseligkeit des Betroffenen ausgelegt werden, was ihm und den Angehörigen die ohnehin schon schwierige Lebenssituation weiter erschweren kann.
Für Citalopram ist eine signifikante Wirksamkeit gegen Agitation nachgewiesen worden. Zu Mirtazapin existieren sogar mehrere negative Studien. Ein Cochrane Review der vorhandenen Evidenz suggeriert eine geringe Wirksamkeit konventioneller Antidepressiva. Andere pharmakologische Ansätze zur Behandlung depressiver Symptome bei DAT, z.B. Modulation glutamaterger Mechanismen, könnten hingegen erfolgversprechender sein.

Was die Behandlung depressiver Symptome betrifft, so ist neueren Antidepressiva gegenüber Trizyklika der Vorzug zu geben, nicht zuletzt wegen der anticholinergen Wirkung, aber auch wegen der insgesamt stärker ausgeprägten Nebenwirkungen der Trizyklika. Für neuere Antidepressiva (SSRI, SNRI, SARI, NaSSA) spricht zunächst ihre generell gute und gut belegte Wirkung bei Depression. SSRI und Trazodon waren in kleineren und Einzelfallstudien bei Verhaltensstörungen im Rahmen von frontotemporalen Demenzen wirksam, so zeigte insbesondere Citalopram antiimpulsive Effekte. Trazodon zeigte in einer rezenten nicht interventionellen Studie bei einem depressiven dementen Patientenkollektiv (n=72) eine positive Wirkung auf Agitation, Aggression, depressive Symptome, Angst und Schlafstörung bei einer guten Verträglichkeit. Bei Schlafstörungen können sedierende Antidepressiva wie Trazodon und Mirtazapin eingesetzt werden.

7.6 Antipsychotika/Neuroleptika

Auch hier ist zwischen älteren (Antipsychotika der ersten Generation, z.B. Haloperidol) und neueren Substanzen (Antipsychotika der zweiten Generation) zu unterscheiden. Leitsubstanz der typischen Neuroleptika ist Haliperidol, dessen Effekt bei Aggression in Metaanalysen nachgewiesen ist, welches allerdings im Vergleich zu atypischen Substanzen eine höhere Mortalität aufweist.
Bei der Lewy-Body-Demenz (LBD) sollten Antipsychotika der ersten Generation wegen schwerer Nebenwirkungen des extrapyramidalmotorischen Systems nicht verwendet werden. Bei LBD wird Quetiapin empfholen.
Primäre Zielsymptomatik der Antipsychotika der zweiten Generation ist ebenfalls Agitation sowie psychotische Symptome. Sowohl Risperidon – das einzige für BPSD registrierte Atypikum – als auch Aripripazol, Quetiapin und Olanzapin zeigten in Studien gute Wirkung, allerdings bei einer erhöhten Inzidenz zerebrovaskulärer Ereignisse im Vergleich zu Plazebo.
Bei Olanzapin ist zu berücksichtigen, dass es zu einem leichten anticholinergen Effekt kommen kann.

Tabelle 12
Pharmakologische Therapien bei BPSD*

	Empfehlungsgrad	Evidenzlevel
Antidementiva	2	A
Antidepressiva		
SSRI	3	B
Trizyklika	5	D
MAO-Hemmer	nicht empfehlenswert	E
Antikonvulsiva		
Carbamazepin	3	B
Valproat	nicht empfehlenswert	E
Gabapentin	4	C1
Lamotrigin	4	C1
Antipsychotika		
Haloperidol	2	A
weitere z.B. Pipamperon	4	C3
Risperidon, Olanzapin	2	A
Aripiprazol	3	B
Quetiapin	4	C3
Benzodiazepine/Hypnotika		
Benzodiazepine	nur bei Notfällen, zeitlich limitiert	
Benzodia.-Analoga	4	C3
Hypn. Wirks. Antidepr./Antipsych.	4	C3
Melatonin (und -agonisten)	3	B
Chloralhydrat	nicht empfehlenswert	F
Diphenhydramin	nicht empfehlenswert	E
Chlomethiazol	nicht empfehlenswert	E
Baldrian	nicht empfehlenswert	F
Andere Substanzen		
Analgetika	5	D
Ginkgo biloba	3	B

**Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia; Legende siehe Anhang*

Quelle: Savaskan E., Praxis 2014; 103 (3): 135–148 135

Quetiapin ist das Mittel der Wahl bei der Behandlung psychotischer Symptome, wenn gleichzeitig ein Morbus Parkinson besteht. Die i.v. Verabreichung von Antipsychotika ist wegen der erhöhten Mortalität kontraindiziert. Ausnahmen unterliegen einer strengen Indikationsstellung und Dokumentation.
Antipsychotika mit anticholinergen Eigenschaften haben negative Auswirkungen auf die Kognition, und das Delir-Risiko erhöht sich. Auch sollten Antipsychotika immer nur für eine kurze, begrenzte Zeit angewendet werden.
Beim Einsatz von Antipsychotika bei demenziell erkrankten Menschen ist grundsätzlich neben einer Dosisanpassung auch eine regelmäßige Indikationsüberprüfung sinnvoll und notwendig. Hierfür ist eine engmaschige ärztliche Kontrolle notwendig, um eine Adaptierung der Medikation umgehend, dem Beschwerdebild entsprechend, vorzunehmen.

Sogenannte Verhaltensstörungen sind meistens auf ein schädigendes Umfeld zurückzuführen, das können z.B. Umgebungsgründe, Ortsveränderungen, bestimmte Personen, eingeschränkte Möglichkeiten der Kommunikation, Stress, körperliche Beschwerden oder Schmerzen, die nicht verbalisiert werden können, sein. Daher sollten bei verändertem Verhalten Psychopharmaka nicht als Erstes und nie ohne begleitende psychosoziale Maßnahmen eingesetzt werden. Es empfiehlt sich, eine Zeitlang Protokoll darüber zu führen, zu welcher Zeit, bei welchen Personen, unter welchen Umständen dieses Verhalten auftritt. Der Einsatz von nicht medikamentösen Therapien sowie Aufklärung und Schulung der Angehörigen können zu einer signifikanten Linderung von Verhaltenssymptomen führen.

Laut Konsensus-Statement „Demenz 2010" der Österreichischen Alzheimergesellschaft ist Risperidon das Antipsychotikum der ersten Wahl bei psychotischen Symptomen und Verhaltensauffälligkeiten bei Demenzpatienten. Es ist in dieser Indikation in Österreich als einziges atypisches Antipsychotikum folgendermaßen zugelassen: „Risperidon ist zur Behandlung von schweren Verhaltensstörungen bei Patienten mit Demenz nur indiziert, wenn Symptome auftreten, die den Patienten selbst oder seine Umwelt gefährden und die durch andere Maßnahmen nicht zu beherrschen sind."

Der Einsatz von Olanzapin, Aripiprazol, Quetiapin, Ziprasidon und Clozapin ist unter Berücksichtigung der spezifischen Nebenwirkungen und unter Berücksichtigung der Sicherheitskautelen im Einzelfall als Off-label-Verschreibung zu erwägen. EKG-Kontrollen mit Messung der QTc-Zeit (≤380msec) sind durchzuführen.
Jede Antipsychotikatherapie bei dementen Patienten muss niederdosiert starten, darf nur langsam erhöht werden und muss initial wöchentlich, später monatlich überprüft werden.

7.7 Benzodiazepine

Generell nimmt der Gebrauch von Benzodiazepinen (BD) im Alter im Vergleich zu anderen Psychopharmaka überproportional zu. Diese werden zum überwiegenden Teil von Nicht-Psychiatern verschrieben. Bei dementen Patienten treten zwar häufig Symptome auf, bei denen grundsätzlich BD indiziert wären (wie Angst, Unruhe, Schlafstörung), dennoch stellen sie keinesfalls Medikamente der ersten Wahl dar (siehe auch Abbildung 6 auf Seite 18).

Neben unten angeführten Gründen muss bei Benzodiazepinen und Hypnotika die unmittelbare Verschlechterung der Kognition mit delirogenem Potenzial hervorgehoben werden, sodass diese Medikamente nur nach strenger Indikationsstellung möglichst kurzfristig einzusetzen sind.

Als Gründe dafür seien angeführt:

- Gefahr paradoxer Wirkung, besondere Empfindlichkeit älterer dementer Patienten gegenüber BD
- Kumulationsgefahr bei BD mit langer Eliminationshalbwertszeit und pharmakologisch aktiven Metaboliten mit den klinischen Auswirkungen von prolongierter
- (Über-)Sedierung, Ataxie mit der Gefahr von Stürzen/Frakturen
- Schwindel und Vigilanzstörungen
- Verschlechterung der kognitiven Leistungen, anterograde Amnesie und Antriebsverminderung
- Langfristiger Benzodiazepingebrauch korreliert mit einem erhöhten Risiko, eine DAT zu entwickeln – ein kausaler Zusammenhang konnte nicht nachgewiesen werden

Wenn BD als Medikamente dritter Wahl eingesetzt werden, ist zu beachten, dass Substanzen, die durch Glukuronidierung eliminiert werden (z.B. Lorazepam, Lormetazepam, Oxazepam und Temazepam), keine signifikanten bzw. klinisch relevanten altersbedingten Veränderungen der Pharmakokinetik aufweisen. Hingegen steigt die Eliminationshalbwertszeit von BD, die durch Dealkylierungs-/Oxidationsreaktionen abgebaut werden (z.B. Diazepam), deutlich an.
Die Richtlinien für die Therapie geriatrischer Patienten mit BD sind in Tabelle 14 auf der nächsten Seite zusammengefasst.
Mögliche in Österreich erhältliche BD sind z.B. Lorazepam, Oxazepam und Bromazepam aus der Gruppe der Anxiolytika oder Temazepam und Lormetazepam aus der Gruppe der Hypnotika.

7.8 Schlafmittel

In der Behandlung der verschiedensten Schlafstörungen bei Demenzen muss der Terminus „Schlafmittel" wörtlich aufgefasst werden, nämlich als „Mittel zum Schlaf", also in einem weiteren Sinn des Wortes, als der Terminus „Hypnotika" impliziert.

Tabelle 13
Antipsychotika Dosierungsempfehlung bei Älteren

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

Quelle: nach American Psychiatric Association (APA, 2007) und Leuner K et al., 2013

Tabelle 14
Richtlinien für die Therapie geriatrischer Patienten mit Benzodiazepinen (BD)

1. Strenge Indikationsstellung (BD bei Demenz nie Medikament der ersten Wahl)
2. Berücksichtigung der pharmakokinetischen Eigenschaften: vorzugsweise Präparate mit mittellanger Halbwertszeit ohne aktive Metaboliten, die durch Glukuronidierung abgebaut werden
3. CAVE: paradoxe Wirkung und Kumulation
4. Beachtung der Wechselwirkung mit anderen Medikamenten
5. Vorsicht bei obstruktiven Lungenerkrankungen
6. Vorsichtige, einschleichende Dosierung
7. Keine Dauerverschreibung
8. Ausschleichendes Absetzen

Im Allgemeinen sind zumindest sieben Problemkreise zu bedenken:

- Insomnie:
  Bei Insomnie haben sich beispielsweise unter den Hypnotika Zolpidem (10mg), unter den Antidepressiva Trazodon (75–150mg) und Mirtazapin (15–30mg) und unter den Neuroleptika Quetiapin (25–100mg) bewährt.
- Exzessive Tagesschläfrigkeit:
  Diese kann off label mit Modafinil behandelt werden. Modafinil ist primär für die Behandlung der Narkolepsie registriert.
- Parasomnien:
  Parasomnien wie REM-Verhaltensstörungen werden beispielsweise mit Clonazepam (0,5–2mg) erfolgreich behandelt (Cave: lange Halbwertszeit).
- Psychotische Symptome, Verhaltensstörungen, nächtliche Agitiertheit und nächtliches Wandern:
  Diese können einerseits mit Acetylcholinesterasehemmern, andererseits mit atypischen Neuroleptika, wie Risperidon (0,5–2mg), Quetiapin (50–200mg) und auch mit Antiepileptika wie z.B. Valproinsäure (300–500mg) behandelt werden.
- Schlafbezogene Atmungsstörungen (obstruktives Schnarchen, Hypopnoe, Apnoe).
- Nächtliche motorische Störungen (Restless-Legs-Syndrom, periodische Beinbewegungen etc.).
- Melatonin (2–4mg pro Tag) wird von deutschen Schlafgesellschaft als Mittel der ersten Wahl bei allen Insomnien empfohlen.

Nicht zuletzt muss berücksichtigt werden, dass auch Komorbiditäten und viele andere Faktoren wie Mangelernährung, Medikamenteneffekte und Interaktionen im Sinne einer Polypharmazie, Dauerkatheter etc. in der Pathogenese der Schlafstörungen eine Rolle spielen und gezielter Behandlungsstrategien bedürfen.

8. Indikationsstellung und Therapievereinbarung

8.1 Akuttherapie

Grundsätzlich sollte eine antidementive Therapie möglichst frühzeitig begonnen werden. Nach der bisherigen Evidenz ist keinem Acetylcholinesterasehemmer eindeutig der Vorzug zu geben. Auch ein Head-to-Head-Vergleich zwischen AChE-Hemmern und Memantin existiert nicht.

Die Kombinationstherapie von Memantin und ChE-Hemmer zeigte in klinischen Studien gegenüber Monotherapie überlegene Wirksamkeit, sie ist bei Patienten mit schwerer oder mittelschwerer DAT anzustreben.
Bei Demenzpatienten sollte ein systematisches Monitoring hinsichtlich Medikamenteninteraktionen durchgeführt werden, um eine Überdosierung bzw. einen zu niedrigen Blutspiegel zu vermeiden. Eine gleichzeitige Therapie von ChE-Hemmern und Betablockern sollte wegen des möglichen Auftretens einer Bradykardie mit besonderer Vorsicht erfolgen.
Medikamente mit anticholinerger Komponente (z.B. trizyklische Substanzen, ältere H1-Blocker, H2-Rezeptoren-Antagonisten) sind zu vermeiden. Bei Patienten mit Risiko für Harnverhaltung, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) oder gastrointestinalen Problemen ist Vorsicht mit AChE-Hemmern geboten. Rivastigmin zeigt möglicherweise ein geringeres Interaktionspotenzial als Donepezil oder Galantamin. Gastrointestinale Nebenwirkungen werden am häufigsten bei oralen Rivastigmin (während der Titrationsphase) und am seltensten bei Donepezil beobachtet. Das Rivastigmin-Pflaster zeigt hingegen keine erhöhten gastrointestinalen Nebenwirkungen mehr.
Die Erfolgskriterien für eine antidementive Therapie (die über mindestens drei Monate laufen muss, um beurteilbar zu sein) sind zumindest eine Stabilisierung bzw. eine Besserung der kognitiven Symptomatik. Als Misserfolg zu betrachten sind eine plötzliche kognitive Verschlechterung sowie eine fehlende Besserung der nicht kognitiven Symptomatik und ein Fehlen eines positiven Effekts auf die Führung des Alltagslebens. Einen Algorithmus für die Therapie von BPSD liefert Abbildung 6 auf der nächsten Seite.

Tabelle 15
Medikation von Schlafstörungen bei Demenz

	Substanzen	Dosis (mg)	max. Dosis/Tag (mg)
Z-Drugs (Nicht-Benzodiazepine)	Zolpidem Zopiclon Zaleplon	5 bis 10 3,75 bis 7 5 bis 10	10 7 10
Antidepressiva	Trazodon Mirtazapin Agomelatin	50 bis 100 15 bis 30 25	
Hormone, synthetisch	Melatonin	2	
Benzodiazepine	Lorazepam	0,5 bis 1	1 bis 2
Antipsychotika	Quetiapin (off-label use) Prothipendyl	12,5 bis 25 40	15 bis 50 80

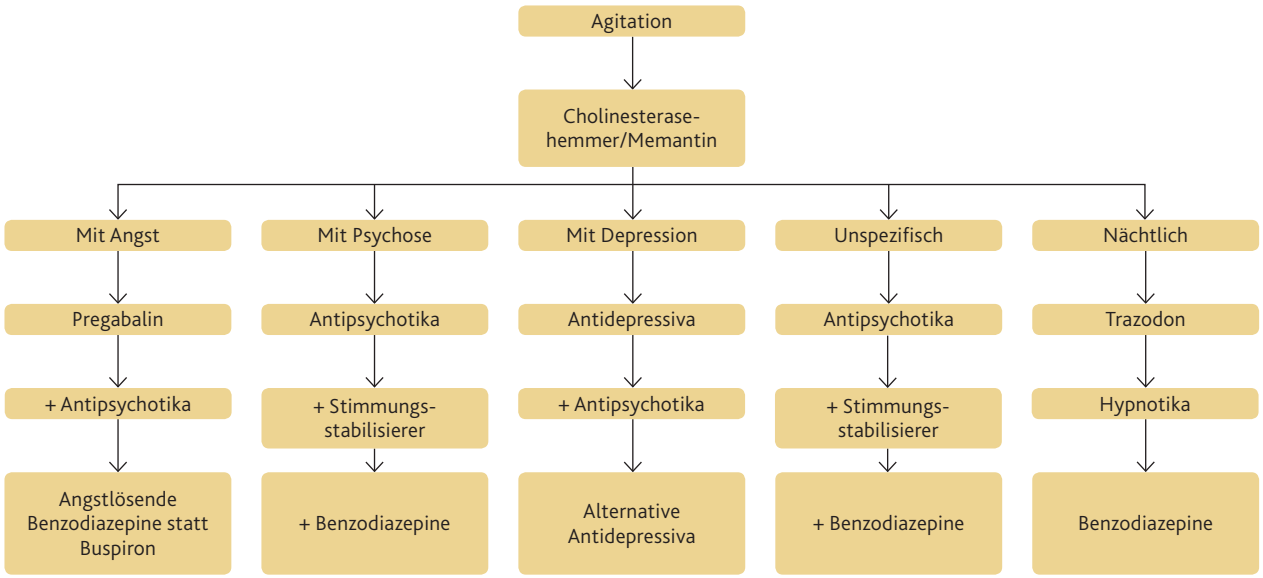
Quelle: Jagsch C., Notfallbehandlung in der Alterspsychiatrie, Pinter G.et al. (Hrsg.). Geriatrische Notfallbehandlung, Springer Verlag Wien, 2013

8.2 Langzeittherapie

Die Frage, ob eine einmal als erfolgreich eingeschätzte antidementive Therapie lebenslang weitergegeben werden sollte, wird unterschiedlich bewertet. Jedenfalls ist eine solche Therapie auch in schweren Demenzstadien noch sinnvoll, wobei zu berücksichtigen ist, dass es in diesen Stadien andere Erfolgskriterien gibt als in früheren Krankheitsphasen. Es sollte jedenfalls sehr sorgfältig abgewogen werden, bevor man einem Patienten ein Antidementivum absetzt.
Auch die Frage, wie lange eine symptom- oder syndromorientierte Pharmakotherapie nicht kognitiver Störungen (BPSD)

Abbildung 6

Algorithmus der Therapie von Agitation bei Demenz



beibehalten werden sollte, ist letztlich offen. Dabei sollte jedoch das Zeitfenster der höchsten Wahrscheinlichkeit für ein Auftreten von BPSD beachtet werden. Die Indikation für eine Antipsychotikatherapie sollte regelmäßig reevaluiert und ggf. Reduktionsversuche durchgeführt werden.

8.3 Auswahl der Medikation

Die Auswahl der Medikation hängt zunächst vom kognitiven Zustand ab, der mit neuropsychologischen Verfahren (z.B. CERAD+ – Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) zu erheben ist (die Durchführung der MMSE wird dabei von den Sozialversicherungen als Instrument verlangt). Ein Ausschleichversuch der Antipsychotika kann nach sechs bis acht Wochen erfolgen, nach Etablierung der antidementiven Therapie und genauer Dokumentation (z.B. Heimaufenthaltsgesetz, https://www.ris.bka.gv.at/Gelten deFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=20003231).

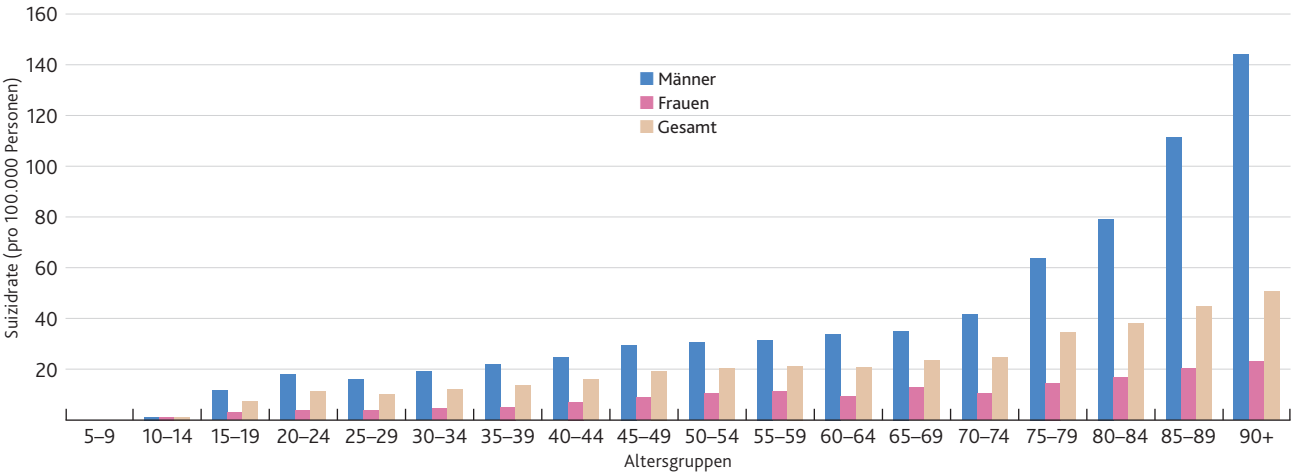
Weitere Kriterien sind die Einfachheit der Handhabung eines Medikaments (Einmaldosierung), Berücksichtigung von Komorbidität und Polypragmasie und den damit verbundenen möglichen pharmakokinetischen und -dynamischen Interaktionen und die gesamtheitliche Betrachtung des Gesundheitszustandes des Einzelnen. Auch die Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen spielen eine entscheidende Rolle bei der Auswahl der Medikation.

8.4 Therapieresistenz

Mögliche Gründe für eine Resistenz gegen eine antidementive Therapie sind eine falsche Diagnose, die Verwendung eines falschen Testinstruments, ein fortgeschrittenes Demenzstadium, Medikamentenunverträglichkeit und/oder Wechselwirkungen des Antidementivums mit anderen Medikamenten. Zu beachten ist, dass nicht jedes Nichtansprechen bereits eine Therapieresistenz ist, da wir gegen einen chronisch progredienten Prozess behandeln. Während ein Präparatewechsel innerhalb der Gruppe der AChE-Hemmer bei Unverträglichkeit empfohlen wird, kann er auch bei mangelnder Wirksamkeit sinnvoll sein, da sich die drei Substanzen Donepezil, Galantamin und Rivastigmin sowohl pharmakokinetisch als auch, wie erwähnt, pharmakodynamisch voneinander unterscheiden.

Abbildung 7

Suizidraten nach Altersgruppen (5-Jahres-Schnitt 2006–2010)



Quelle: Kapusta N, 2012

Ebenso kann ein Wechsel auf Memantin oder eine Add-on-Therapie mit dieser Substanz empfohlen werden. Es gibt allerdings nur einige wenige Studien zu solchen Therapieumstellungen.

8.5 Suizidrisiko

Die Suizidrate steigt mit dem Alter vor allem bei Männern stark an (siehe Abbildung 7 auf der vorhergehenden Seite).
Suizide bei Demenz sind hingegen selten. Das dürfte auch daran liegen, dass die kognitive Fähigkeit zur Planung und Koordination, die für einen Suizid erforderlich ist, im Verlauf des demenziellen Prozesses relativ bald verloren geht. Es werden daher auch keine demenztypischen Suizidmethoden beobachtet – alles sehr im Gegensatz zur Depression im Alter.

8.6 Spezielle Problemstellungen

Die Pharmakotherapie psychischer und körperlicher Störungen stellt im Alter durch Veränderungen der Pharmakokinetik (erhöhter Fettanteil, verminderter Flüssigkeitsgehalt, reduzierte renale Clearance) eine besondere Herausforderung dar. Die Compliance ist grundsätzlich im hohen Alter besser als in früheren Jahren, sinkt aber mit der Anzahl der verschriebenen Medikamente ab (80–85% beim ersten Medikament; nur mehr 10–20% bei zehn Medikamenten).

Bei der Pharmakotherapie im Alter spielen auch rechtliche Aspekte eine wichtige Rolle. Hinsichtlich Aufklärung und Zustimmungsfähigkeit sind wiederholte Aufklärung und das gezielte Erfragen der Einstellung zu Diagnose und Therapie bei den Betroffenen und deren Angehörigen zu empfehlen. In nicht dringlichen Fällen kann auch die Sachwalterschaft abgewartet werden. Bei Ablehnung oder Abbruch der Behandlung sollte festgestellt werden, ob dies therapiebedingt (unerwünschte Wirkungen, Nonresponse) oder krankheitsbedingt (Demenzprogression, BPSD, affektive Symptome) erfolgt oder ob die Änderung des Behandlungswunsches nachvollziehbar ist.

Ein besonderes Kapitel stellt der Off-Label-Gebrauch von Medikamenten dar, der nur dann zulässig ist, wenn lebensbedrohliche Erkrankungen vorliegen bzw. die Lebensqualität andernfalls nachhaltig und auf Dauer beeinträchtigt wäre, keine andere bei diesem Patienten wirksame Therapie verfügbar ist und begründete Aussicht auf Behandlungserfolg besteht. Off-Label-Verschreibungen ziehen gesteigerte Aufklärungspflicht, Umkehr der Beweislast im Schadensfall und erhöhten Dokumentationsaufwand nach sich. Weiterhin sind die Richtlinien des Hauptverbandes bei Off-Label-Verordnungen (z.B. Bewilligung durch den chefärztlichen Dienst) zu beachten.
Schließlich sind noch ethische Aspekte zu bedenken. Eine psychopharmakologische Therapie sollte grundsätzlich nur symptomorientiert, nicht aber als Ersatz für fehlende Betreuungsangebote durchgeführt werden. Daher gilt: keine Sedierung ohne medizinische Indikation! Die Nutzen-Risiko-Bewertung der aktuellen Therapie von Demenzpatienten sollte regelmäßig gemeinsam mit Angehörigen, Pflegepersonal und/oder Sachwalter erfolgen. Die Selbstbestimmung des Patienten sollte so lange wie möglich erhalten bleiben. Zwangsmaßnahmen sind nur so kurz wie unbedingt nötig bei akuter Gefährdung zulässig. Die Behandlung der Grundkrankheit hat so lange wie möglich Priorität.
Für eine Pharmakotherapie im Alter sollten daher besondere Regeln beachtet werden, die in Tabelle 16 angeführt sind.

Tabelle 16
Pharmakotherapie im Alter

- Strenge Indikationsprüfung
- Detaillierte Medikamentenanamnese
- Prioritäten
- Niedrige Anfangsdosis – langsame Dosisanpassung
- Multimedikation vermeiden
- Einfaches Verordnungsschema
- Auslass- und Absetzversuche (nicht bei Antidementiva/Nootropika)
- Aktives Monitoring von Nebenwirkungen

9. Nicht medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten

9.1 Psychotherapie und Soziotherapie

Neben den medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten stellen die nicht medikamentösen Behandlungsmaßnahmen einen grundlegenden Bestandteil in der Versorgung von Demenzkranken dar. Ziel

Tabelle 17
Nicht medikamentöse Therapien bei BPSD

	Empfehlungsgrad	Evidenzlevel
Psychosoziale Intervention		
Psychoedukation	3	B
Sozialberatung	4	C
Milieutherapeutische Interventionen	4	C
Pflegerische Interventionen		
Verstehender Ansatz	4	C3
Auf den Kranken abgestimmte Intervention	4	C3
Zusatztherapien		
Validationstherapie	5	D
Aromatherapie	4	C3
Snoezelen	4	C3
Basale Stimulation	4	C3
Bewegungsförderung	1	A
Kognition-stabilisierende Therapien		
Kognitive Stimulation	4	C3
Reminiszenztherapie	5	D
Selbsterhaltungstherapie		F
Spezielle nicht pharmakologische Therapien		
Psychologisches-psychotherapeutisches Verfahren	1	A
Spezialtherapeutische Angebote		
Musiktherapie	3	B
Aktivierungstherapie	5	D

Legende siehe Anhang

Quelle: Savaskan E., Praxis 2014; 103 (3): 135–148 135

der medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmaßnahmen ist das Hinauszögern der Folgen der zerebralen Störungen auf die kognitive und funktionelle Leistungsfähigkeit. Damit sollen die psychosoziale Integration und die Lebensqualität der Demenzkranken und ihrer Angehörigen unterstützt werden. Für die nicht medikamentösen Behandlungsstrategien stehen neben spezifischen psychotherapeutischen auch psychoedukative Maßnahmen zur Verfügung.

Baulichen Gegebenheiten, insbesondere Licht, das den natürlichen Tagesverhältnissen angepasst ist, kommt hier auch eine große Bedeutung zu. Das Wissen um Symptome, Therapiemöglichkeiten und Verlaufsformen demenzieller Erkrankungen ist Teil des Gesamtbehandlungsplans. Einen Überblick über einige wesentliche nicht pharmakologische Maßnahmen bei Demenz gibt Tabelle 17 auf der vorhergehenden Seite.

Von ganz besonderer Bedeutung ist die umfassende regelmäßige Aufklärung und Unterstützung der betreuenden Angehörigen, welche in vielen Untersuchungen nachweislich die Dauer des Verbleibes in der häuslichen Umgebung verlängert.

Unterstützende Therapien bedürfen aber nicht zwingend professioneller Einbindung. Ein wirksames, wissenschaftlich evaluiertes Konzept stellt z.B. die Anlage eines Lebensrückblickbuches unter Mithilfe der Angehörigen dar.

Ein demenzgerecht erweitertes Schema empfiehlt das klassische sozialpsychiatrische Achsenmodell von Bennett und Wing, nämlich …

… die medikamentöse und nicht medikamentöse Behandlung,

… die Unterstützung von Tagesstruktur und Alltagsaktivitäten und

… die Unterstützung integrierten Wohnens, um die folgenden drei Achsen zu erweitern:

… die Schulung von Angehörigen und die Zusammenarbeit mit ihnen,

… die Unterstützung professioneller und nicht professioneller Helfer und

… die Wahrung rechtlicher und ethischer Aspekte.

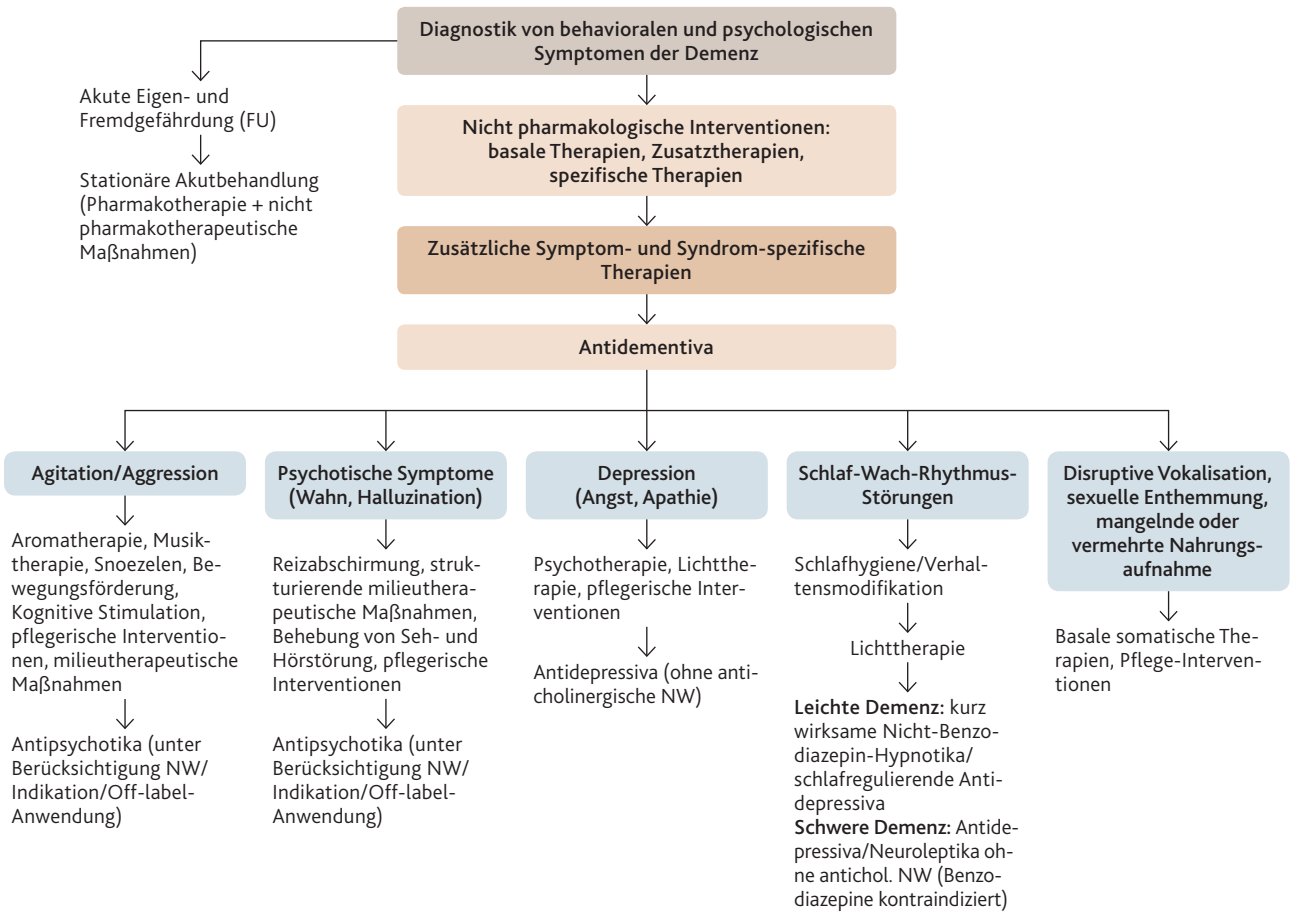
Ein umfassender Versorgungsplan für demenzielle Erkrankungen muss daher die regionale Zuständigkeit, die geografische Erreichbarkeit (Wohnortnähe), die zeitliche Erreichbarkeit (Öffnungs- und Betriebszeiten), die Finanzierbarkeit von Leistungen, die Verfügbarkeit (Mobilität der Behandlungs- und Betreuungsmöglichkeiten am angestammten Wohnort bzw. in der Wohnung des Patienten), die Zusammenarbeit verschiedener Berufsgruppen (Multi- und Interprofessionalität) und deren koordinierte Vernetzung sowie die Koordination mit den Angehörigen berücksichtigen.

Derzeit wird eine Demenzstrategie für Österreich unter der Federführung der GÖG (Gesundheit Österreich GmbH) unter Einbindung von Experten entwickelt, im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit und des Bundesministeriums für Soziales.

9.2 Nahrungsergänzungsmittel als Prävention der Alzheimer-Demenz

Patienten, die an einer DAT leiden, weisen einen verhältnismäßig quantitativ und qualitativ schlechteren Ernährungszustand auf als nicht demente gleichaltrige Personen. Dies korreliert in den frühes-

Abbildung 8
Therapeutischer Algorithmus



Quelle: Savaskan E., Praxis, 2014;103 (3):135–148; Modifziert nach S3-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde

ten Stadien mit dem Fortschreiten der Erkrankung. Publizierte Untersuchungen aus den letzten Jahren haben Hinweise erbracht, dass unabhängig von kalorischen und Proteinmangelzuständen auch eine reduzierte Plasmakonzentration bestimmter Mikronährstoffe mit einer Alzheimer-Erkrankung einhergeht. Eine Metaanalyse (Lopes da Silva S et al., 2014) hat aufgezeigt, dass dies für die Vitamine A, B12, C, E, D und für Folat in statistisch hochsignifikanter Weise der Fall ist. Ein niedriger Folatblutspiegel konnte im Rahmen der Vienna Transdanube Aging Study (VITA) als eindeutiger Risikofaktor für die spätere Entwicklung einer DAT nachgewiesen werden.

In der frühen Phase der DAT kann eine gezielte spezialdiätetische Intervention die Kognition bei Vorliegen bestimmter Bedingungen (z.B. fehlen des Apoε4-Allels, erhöhtes Plasma-Homocystein) positiv beeinflussen, solange der Einsatz von Cholinesterase-Inhibitoren oder NMDA-Kanalblockern nicht erforderlich ist bzw. dieser nicht indiziert ist.

Mit den aktuellen Antidementiva werden nur die Symptome der DAT behandelt, nicht die Alzheimer-Krankheit. Die richtige Nährstoffkombination könnte therapeutisch und präventiv wirksam sein.
Das Hirngewebe besteht zu 35% aus ungesättigten Fettsäuren (PUFAs, Polyunsaturated fatty acids). Aus Studien ergibt sich der Hinweis, dass möglicherweise PUFAs – vor allem Omega-3-Fettsäuren wie Docosahexaensäure (DHA) und Eicosapentaensäure EPA) – protektiv gegen Demenz wirken. Diese wichtigen Omega-3-Fettsäuren, die zu den essenziellen Fettsäuren gehören, liefern uns Fett-Fische und Pflanzenöle.

Bestimmte Nahrungsmittel sind wesentlich an der Bildung von Nervenzellmembranen, Synapsen und deren Funktionen beteiligt. Es kommt bei der Alzheimer-Erkrankung zu einem frühen progressiven Synapsenverlust und deshalb zu einem erhöhten Nahrungsmittelbedürfnis, um diese Synapsen wieder neu zu bilden.

Im deutschsprachigen Raum sind derzeit zwei unterschiedliche diätetische Ansätze in Form folgender Produkte verfügbar:

Acutil®
Ist eine Kombination aus DHA, EPA, Ginkgo-Extrakt, Phosphatidylserin, Folsäure, Vitamin E und B12.
1–2 Kapseln täglich, mit Flüssigkeit unzerkaut eingenommen, während oder nach einer Mahlzeit.
Der Schwerpunkt liegt auf der allgemeinen zerebralen und kardialen Membranintegrität.

Souvenaid®
Ist eine medizinische Trinknahrung mit einem patentierten Nährstoffkomplex aus Uridin-5-Monophosphat, Phospholipid, Cholin, ungesättigten Omega-3-Fettsäuren, Vitaminen und Selen, um die Gedächtnisleistung zu verbessern.
Souvenaid zielt vor allem auf die Bereitstellung der Synthesevorstufe für Zellmembran-Phosphatide in synaptischen Membranen ab, sowie auf die Synapsenbildung.

Weiters unterstützt eine gesunde Ernährung die Prävention der DAT enorm.
Fettleibigkeit im mittleren Lebensalter erhöht das Demenzrisiko, verringert wird es hingegen durch Omega-3-Fettsäuren (Fisch, Nüsse etc.), Antioxidantien (Früchte, Gemüse) und die sogenannte Mittelmeerdiät (Früchte, Gemüse, Getreide, Fisch, Minimum an Fleisch und Milchprodukten). ■

Tabelle 18
Klinische Studienlage zu Acutil® und Souvenaid®

Produkt	Publizierte Studien	Patientenzahl und Behandlungszeit	Anmerkungen
Acutil®	The role of omega-3 fatty acids in patients with mild cognitive impairment by means of the phototest	n=30 6 Monate	Offene Pilotstudie an Patienten mit MCI; innovativer aber unüblicher kognitiver Test (Fototest)
Souvenaid®	SOUVENIR-I	n=225 12 Wochen mit 12-wöchiger Verlängerung	Randomisierte Doppelblindstudie an nicht vorbehandelten Patienten mit leichter DAT
	SOUVENIR-II (NTR1975)	n=259 24 Wochen mit 24-wöchiger offener Verlängerung	Randomisierte Doppelblindstudie an nicht vorbehandelten Patienten mit leichter DAT
	S-CONNECT (NTR1683)	n=527 24 Wochen	Randomisierte Doppelblindstudie an Patienten mit leichter bis mittelschwerer DAT und Hintergrundtherapie

DAT=Demenz vom Alzheimer-Typ (Alzheimer-Demenz)
MCI=Mild Cognitive Impairment (leichte kognitive Störung)

Quelle: Rainer M, Mucke HAM, Journal für Neurologie Neurochirurgie und Psychiatrie 2015

Anhang
Legende zu Tabelle 10, 12 und 17

Empfehlungsgrade

1 vollständige Evidenz (A) und gute Risiko-Nutzen-Ratio
2 vollständige Evidenz (A) und moderate Risiko-Nutzen-Ratio
3 limitierte positive Evidenz
4 Evidenz aus unkontroll. Studien/Fallbeschreibungen/Expertenmeinung
5 inkonsistente Resultate
Nicht empf. Negative E oder keine F (Evidenz)

Evidenzlevel

A Vollständige Evidenz aus kontrollierten Studien
B Limitierte positive Evidenz aus kontrollierten Studien
C Evidenz aus unkontrollierten Studien oder Fallbeschreibungen/Expertenmeinung
C1 Unkontrollierte Studien
C2 Fallbeschreibungen
C3 Experten-Meinung oder klinische Erfahrung
D Inkonsistente Resultate
E Negative Evidenz
F Fehlende Evidenz

Auszug aus dem Literaturverzeichnis

- *Bains J, Birks J, Dening T. Antidepressants for treating depression in dementia. Cochrane Database Syst Rev 2002; CD003944*
- *Erster österreichischer Demenzbericht, 2009, Wiener Gebietskrankenkasse*
- *Höfler S, Bengough T, Winkler P, Griebler R (Hg.) (2015): Österreichischer Demenzbericht 2014. Bundesministerium für Gesundheit und Sozialministerium, Wien*
- *Jagsch C., Notfallbehandlung in der Alterspsychiatrie, Pinter G.et al (Hrsg). Geriatrische Notfallbehandlung, Springer Verlag Wien, 2013*
- *Kapusta N, 2012; Aktuelle Daten und Fakten zur Zahl der Suizide in Österreich 2011*
- *Kasper S et at., 2014; Diagnostik und Therapie kognitiver Defizite, CliniCum neuropsy 4/2014*
- *Kasper S et al., 2014; Psychopharmakotherapie beim älteren und hochbetagten Menschen. Konsensus-Statement – State oft he Art 2014. CliniCum neuropsy Sonderausgabe November 2014*
- *Khundakar AA, Thomas AJ. Neuropathology of depression in Alzheimer's disease: current knowledge and the potential for new treatments. J Alzheimers Dis 2015;44: 27–41*
- *Porsteinsson A, JAMA 2014; 311:682-691*
- *Österreichischer Demenz Bericht 2014, Bundesministerium für Gesundheit*
- *Rainer M, Krüger-Rainer C. Nahrungsergänzungsmittel zur Prävention und Therapie der Demenz. Der Mediziner – Facharzt Neurologie/Psychiatrie 2014 – 18:22.*
- *Rainer M, Mucke HAM. Diätetische Lebensmittel im Frühstadium der Alzheimer-Demenz. Journal für Neurologie Neurochirurgie und Psychiatrie 2015; 16 (2), 76–81*
- *Reisberg B et al (1999): Retrogenesis: clinical, physiologic, and pathologic mechanisms in brain aging, Alzheimer's and other dementing processes. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.*
- *S3-Leitlinie "Demenz", Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN); http://www.dgppn.de/fileadmin/user_upload/_medien/download/pdf/kurzversion-leitlinien/s3-leitlinie-demenz-lf.pdf*
- *Schmidt R et al., 2010; Konsensusstatement „Demenz 2010" der Österreichischen Alzheimer Gesellschaft*
- *Shulman K et al., 2006: The IPA survey of brief cognitive screening instruments. International Psychogeraitrics, 18:281–294*
- *Sjögren M–L, Indicators of good drug therapy in the elderly. The National Board of Health and Welfare, 2010, 96; Holt s et al. 2011 PRISCUS-Liste; Mann E et al, 2012, Wiener klinische Wochenschrift*
- *Xu WL, et al. Neurology. 2011;76:1568–74; Devore EE, et al. Ann Neurol. 2012. 2012 Apr 26. doi: 10.1002/ana.23594 Van Praag. Nat Rev Neurosci. 2001;1:191–8; Xu WL et al, Neurology. 2011;76:1568–74; Gunstad et al. Surg Obesity Related Diseases. 2011;7:465–72.*

Margot Holzapfel

Stairway to Heaven II

Öl-Mischtechnik, 80x120cm, 2014

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 großteils autodidaktischen Wirken folgte ihr Kunststudium an der LEONARDO KUNSTAKADEMIE SALZBURG unter der Leitung von Prof. Hannes BAIER
- 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:

ANGELINI

austroplant

In Kooperation mit:

ÖGAPP
Österreichische Gesellschaft für Alterspsychiatrie und Alterspsychotherapie

Karl Landsteiner Gesellschaft
Institut für Gedächtnis- und Alzheimerforschung

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 die Süddeutscher Verlag Hüthig GmbH. Gesellschafter der Süddeutscher Verlag Hüthig GmbH sind die Süddeutscher Verlag GmbH mit 91,98%, Herr Holger Hüthig mit 7,02%, Frau Ruth Hüthig mit 0,45%, Frau Beatrice Hüthig mit 0,28% und Herr Sebastian Hüthig mit 0,28 %. **Für den Inhalt verantwortlich:** O.Univ.-Prof. Dr.h.c.mult. Dr. Siegfried Kasper, Priv.-Doz. Dr. Michael Rainer (Vorsitz), Prim. Dr. Reinhard Bacher, Antonia Croy, Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter Fasching, Prim. Dr. Gerhard Fruhwürth, Prim. Univ.-Prof. Dr. Heinz Grunze, Prim. Dr. Christian Jagsch, Prim. Dr. Helmut Jelem MSc, O.Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Marcus Köller, Prim. Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer, Univ.-Prof. Dr. Nicole Praschak-Rieder, Chefarzt Prim. Dr. Georg Psota, Univ.-Prof. DDr. Gabriele-Maria Sachs, Prim. Dr. Kurt Stastka, Prim. Dr. Elmar Windhager, Prim. Dr. Andreas Winkler MSc, Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Dietmar Winkler, MR Dr. Albert Wuschitz, Dr. Katharina Zauner **Projektverantwortung:** Christine Kreibich **Titelbild:** Margot Holzapfel **Lektorat:** Karl Heinz Javorsky **Art Direction:** Karl J. Kuba **Layout und DTP:** MMA-DTP **Druck:** Friedrich VDV, 4020 Linz **Auflage:** 5.700. 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 Angelini Pharma Österreich GmbH und Austroplant-Arzneimittel GesmbH

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

sonderausgabe november 2014

CliniCum neuropsy
Das Medium für Psychiatrie und Neurologie

Psychopharmakotherapie beim älteren und hochbetagten Menschen

Konsensus-Statement – State of the art 2014

Editorial Board: Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Geretsegger, Prim. Dr. Christian Jagsch, O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Marksteiner, Chefarzt Dr. Georg Psota, Prim. Dr. Christa Radoš, Ao. Univ.-Prof. DDr. Gabriele-Maria Sachs, Prim. Dr. Elmar Windhager, Assoc.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Dietmar Winkler

Lecture Board: Prim. Univ.-Prof. Dr. Martin Aigner, Mag. Martina Anditsch, Prof. Priv.-Doz. Dr. Michael Bach, Mag. Dr. Andreas Baranyi, Prim. Dr. Jan Di Pauli, Prim. Dr. Gerhard Fruhwürth, Prim. Dr. Robert Zöchling

Vorsitz: O. Univ.-Prof. Dr.h.c.mult. Dr. med. Siegfried Kasper
Priv.-Doz. Dr. Michael Rainer

Unter der Patronanz:

ÖGPB

Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie

Vorwort

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

Priv.-Doz. Dr. Michael Rainer
Psychiatrische Abteilung und
Memory-Clinic im SMZ Ost,
Karl Landsteiner Institut für
Gedächtnis- und Alzheimer-
forschung im SMZ Ost, Wien

Bei älteren und hochbetagten Menschen sind nicht nur körperliche, sondern auch psychiatrische Erkrankungen in einem höheren Ausmaß vorhanden. Dabei kommt es vorrangig zum Auftreten von demenziellen Zustandsbildern, zu depressiven Störungen, Angsterkrankungen sowie Erkrankungen mit einer psychotischen Symptomatik.

Die zur Verfügung stehenden Medikamente haben sich zwar in den letzten 30 Jahren deutlich verbessert und weisen eine höhere Differenziertheit auf, bedacht werden müssen jedoch die Pharmakodynamik und Pharmakokinetik sowie das Interaktionspotenzial der Substanzen.

Neben den psychopharmakologischen Therapien kommt auch der Behandlung der z.B. internistischen Grunderkrankungen wie Bluthochdruck bzw. Diabetes mellitus eine große Bedeutung zu. Ebenso müssen sozialpsychiatrisch-psychotherapeutische Maßnahmen unter Einbeziehung der Angehörigen individualisiert in das Therapiekonzept aufgenommen werden.

Das vorliegende Konsensus-Dokument wurde im persönlichen Austausch mit den Autoren und im schriftlichen Austausch mit den in das Editorial Board einbezogenen Kollegen erarbeitet und stellt somit eine konsensuelle Meinung dar. Wir hoffen, dass das vorliegende Konsensus-Statement zum besseren Verständnis und zur Behandlung dieser Patientengruppe beiträgt und dass die erarbeiteten Inhalte auch von politischen Gremien zur Entscheidungsfindung herangezogen werden.

ÖGPB

Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie

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

Priv.-Doz. Dr. Michael Rainer

Zitierung der Arbeit wie folgt:
Kasper S, Rainer M, Aigner M, Anditsch M, Bach M, Baranyi A, Di Pauli J, Fruhwürth G, Geretsegger C, Jagsch C, Kapfhammer HP, Marksteiner J, Psota G, Radoš C, Sachs GM, Windhager E, Winkler D, Zöchling R. Psychopharmakotherapie beim älteren und hochbetagten Menschen. Konsensus-Statement – State of the Art 2014. CliniCum neuropsy Sonderausgabe November 2014

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

Coverbild: Margot Holzapfel; Fotos: Archiv (13), MedUni Wien Matern, Privat (3), Felicitas Matern

Psychopharmakotherapie beim älteren und hochbetagten Menschen

Inhalt

Vorwort 2

1. Einleitung 3

2. Epidemiologie und zukünftige Entwicklung 3

3. Psychische Erkrankungen im höheren Lebensalter 3
   - 3.1 Demenzerkrankungen 3
   - 3.2 Depressive Störungen beim älteren und hochbetagten Menschen 4
   - 3.3 Organische psychische Störungen 5
     - 3.3.1 Delir 5
     - 3.3.2 Organische Wahnstörungen 5
     - 3.3.3 Organische Halluzinosen 6
     - 3.3.4 Weitere organische psychische Störungen 6
     - 3.3.5 Neukonzeptualisierung 7

4. Psychopharmakotherapie der Demenz 7
   - 4.1 Differenzierte Psychopharmakotherapie der Demenz-Subtypen 8
   - 4.2 Alternative Medikamente zur Therapie der Demenz 9
   - 4.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen 9
   - 4.4 Behandlung von Verhaltensstörungen und psychischen Symptomen bei Demenz 9

5. Exkurs: Therapie mit Benzodiazepinen beim älteren und hochbetagten Menschen 11

6. Depression und Angst im höheren Lebensalter 12
   - 6.1 Depression und Demenz 13
   - 6.2 Depression und Morbus Parkinson 14
   - 6.3 Therapie der Depression 14

7. Schizophrenie im höheren Lebensalter 15

8. Nicht medikamentöse Maßnahmen in der Therapie des älteren Patienten – Schwerpunkt Demenz 17

1. Einleitung

In den letzten zwölf Jahren stieg die Zahl der Personen im Alter von 65 bis 69 Jahren in Österreich von 329.826 im Jahr 2002 auf derzeit 420.420 Personen (+27,5 Prozent) an. Noch ausgeprägter war der Anstieg in den Alterssegmenten 80 bis 84 Jahre (+30,8 Prozent, dzt. 217.207 Personen) und 85 bis 89 Jahre (+54 Prozent) (Statistik Austria 2013). Sämtliche Bevölkerungsprognosen gehen davon aus, dass der Anteil der älteren und hochbetagten Menschen in den kommenden Jahrzehnten noch weiter zunehmen wird. Dies stellt insbesondere die Medizin, aber auch die Pflege vor neue Herausforderungen und Aufgaben.

Es werden daher degenerative Erkrankungen wie etwa die Alzheimer-Demenz stark zunehmen, was nicht nur einen Ausbau der Pflegeeinrichtungen, sondern auch eine adäquate psychopharmakologische Therapie verlangt. Abgesehen von den Möglichkeiten, die die moderne wissenschaftliche Forschung auch im Hinblick auf mögliche kurativ wirksame Medikamente gegen Alzheimer-Demenz versprechen, bedeutet die steigende Lebenserwartung die unabdingbare Notwendigkeit einer suffizienten Therapie mit wirksamen und nebenwirkungsarmen Psychopharmaka.

In diesem Konsensus-Statement werden die Möglichkeiten und Grenzen, die Probleme und Herausforderungen, die eine infolge der steigenden Lebenserwartung zu erwartende Zunahme der psychischen Erkrankungen im höheren Lebensalter mit sich bringt, aufgezeigt. Im Mittelpunkt dieses Konsensus-Statements steht in erster Linie die psychopharmakologische Behandlung. Gleichzeitig darf jedoch der Stellenwert psychiatrisch-psychotherapeutischer Maßnahmen zur Verbesserung der Lebensqualität von Betroffenen, Angehörigen und Pflegepersonen nicht vergessen werden.

2. Epidemiologie und zukünftige Entwicklung

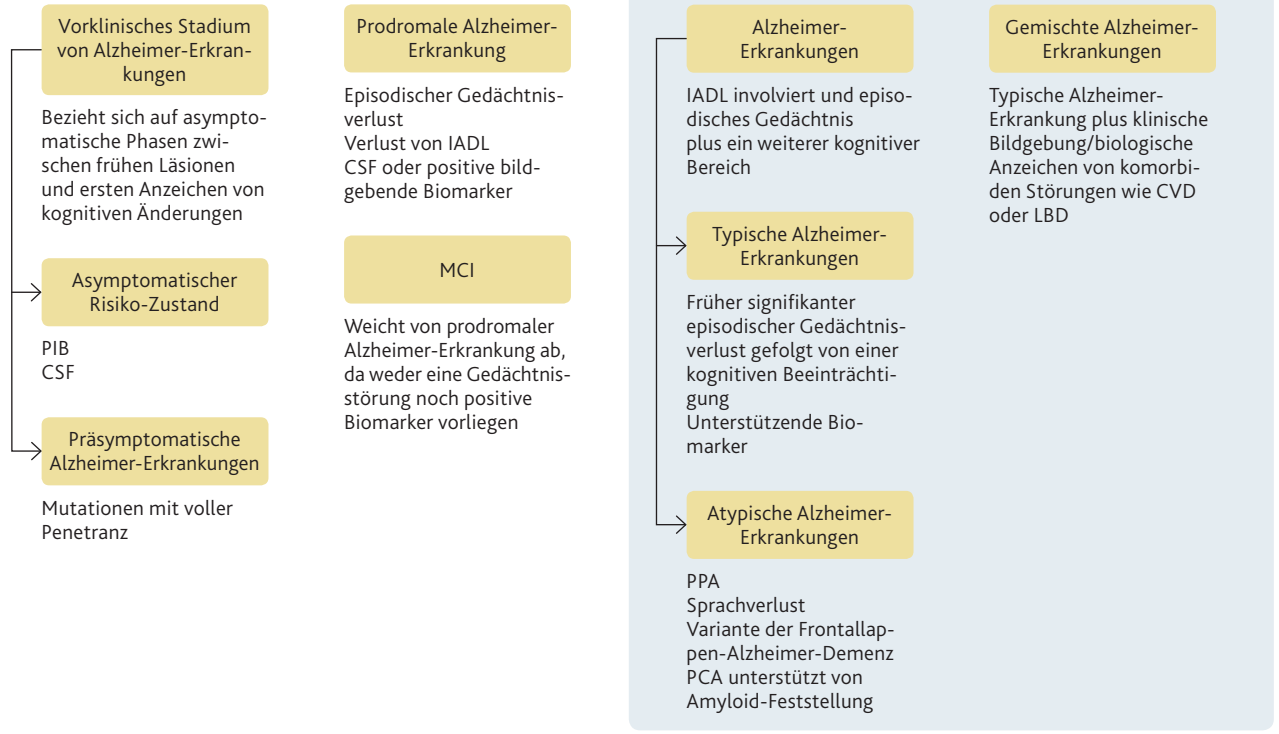
In Österreich leben derzeit 1.488.397 Menschen im Alterssegment von 65 bis 89 Jahren. Das entspricht einem Bevölkerungsanteil von 18,5 Prozent, und 68.261 Personen sind älter als 89. Statistik Austria (2013) prognostiziert, dass bis zum Jahr 2020 der Anteil der über 65-Jährigen auf 19,7 Prozent der Bevölkerung, bis 2050 auf 28,2 Prozent ansteigen wird.

3. Psychische Erkrankungen im höheren Lebensalter

3.1 Demenzerkrankungen

Die Prävalenz von Demenzerkrankungen, wie etwa der Alzheimer-Demenz als häufigste Demenzerkrankung, betrug im Jahr 2000 1,1 Prozent, bis 2050 wird sich diese Zahl auf 2,8 Prozent mehr als verdoppeln (Alf et al. 2005). Die Gesamtgruppe der demenziellen Erkrankungen lässt sich wie folgt unterteilen: 60 bis 80 Prozent der Demenzen sind Demenzen vom Alzheimer-Typ, sieben bis 25 Prozent sind Lewy-Body-Demenzen, bis zu 25 Prozent sind

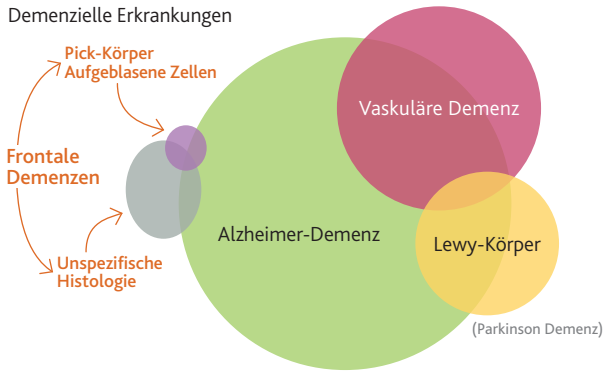
Abbildung 1
Formen und Stadien der Alzheimer-Demenz



PiB=Pittsburgh Compound B, CSF=Rückenmarksflüssigkeit (englisch: cerebrospinal fluid), IADL=instrumentelle Alltagsaktivitäten (englisch: instrumental activities of daily living), MCI=leichte kognitive Beeinträchtigung (englisch: Mild Cognitive Impairment), PPA=Primär progrediente Aphasie, PCA=Posteriore Kortikale Atrophie, CVD=Herz-Kreislauf-Erkrankung (cardiovascular disease), LBD=Lewy-Körper-Demenz (Lewy Body Dementia)

Quelle: Dubois B et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. Lancet Neurol. 2000 Nov;9(11):1118–27

Abbildung 2
Überlappung verschiedener Demenzformen



Quelle: modifiziert nach Knoopman, 1999

vaskuläre Demenzen sowie zehn bis 25 Prozent sind Mischformen (Maurer et al.al. 1993, Al et al.2004). Eine wichtige Rolle als Prognosefaktor spielt das Mild Cognitive Impairment (MCI), dessen Prävalenz in den Industriestaaten derzeit zwischen zehn und 25 Prozent bei den über 65-Jährigen liegt (Peterson et al. 2001). Das Konversionsrisiko für über 65-jährige MCI-Patienten liegt zwischen zehn bis 15 Prozent pro Jahr, wohingegen die ältere Allgemeinbevölkerung ohne MCI ein Risiko zur Ausbildung einer Demenzerkrankung von rund zwei Prozent pro Jahr aufweist (siehe Abbildung 1). Die Abbildung 2 zeigt die Überlappungen verschiedener Demenzformen.

3.2 Depressive Störungen beim älteren und hochbetagten Menschen

Auch depressive Störungen sind eine im höheren Lebensalter in ihrer Häufigkeit nicht zu unterschätzende Erkrankung. So wird

Editorial Board

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

Prim. Dr. **Christian Jagsch**
Landesnervenklinik Sigmund Freud, Graz

O. Univ.-Prof. DDr. **Hans-Peter Kapfhammer**
Universitätsklinik für Psychiatrie, Graz

Prim. Univ.-Prof. Dr. **Josef Marksteiner**
Landeskrankenhaus Hall

Chefarzt Dr. **Georg Psota**
Psychosoziale Dienste (PSD) in Wien

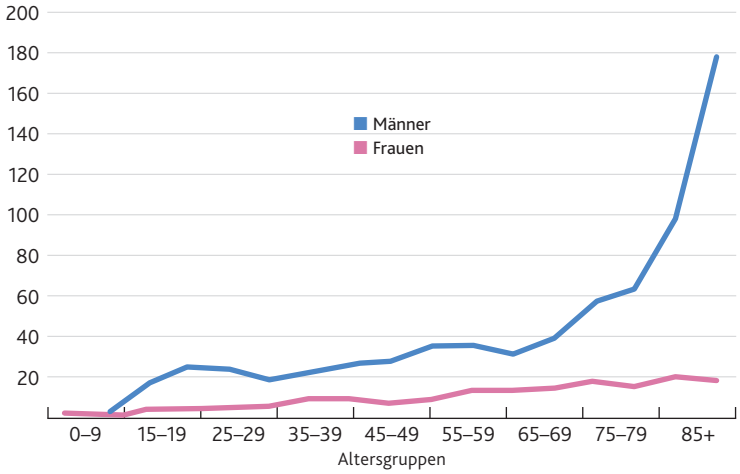
Prim. Dr. **Christa Radoš**
Landeskrankenhaus Villach

die Zahl der erkrankten Personen in Österreich auf rund 17 Prozent geschätzt (Fischer et al. 2008). Im Vergleich – innerhalb der EU liegt die Häufigkeit des Auftretens bei etwa zwölf Prozent (Copeland et al. 2004).

Dabei gelten Hochbetagte (Alterssegment von 77–104 Jahren) mit 25,8 Prozent ebenso als Risikogruppe für depressive Störungen wie etwa multimorbide Patienten mit einer Depressionsprävalenz von 36,8 Prozent. Zwischen 30 und 70 Prozent aller Patienten erkranken nach einem Schlaganfall an depressiven Störungen, bei Morbus Parkinson sind es zwischen 30 und 50 Prozent.

Von Suiziden sind vor allem Männer betroffen. Männer haben in allen Altersgruppen eine höhere Suizidrate als Frauen, ab dem 65. Lebensjahr wird dieser Unterschied besonders deutlich (siehe Abbildung 3).

Abbildung 3
Suizidrate in Österreich 2004 (pro 100.000 Personen)



Quelle: WHO 2004

3.3 Organische psychische Störungen

3.3.1 Delir

Das Delir weist eine deutliche tageszeitliche Fluktuation auf. Beim Delir kommt es zu diffusen kognitiven Defiziten, wie z.B. Aufmerksamkeits- und Orientierungsstörungen, aber auch Wahrnehmungsstörungen wie illusionäre Verkennung und optische Halluzinationen sind häufig. Es kommt zu formalen und inhaltlichen Denkstörungen und Störungen der Psychomotorik, wie etwa Hyper- oder Hypoaktivität. Beobachtet werden zudem Sprachstörungen und Störungen des Schlaf-Wach-Zyklus. Im Vordergrund stehen jedoch meist die Bewusstseinstrübung und Störungen der Bewusstheit der Umgebung.

Zum Vergleich der diagnostischen Einteilung des Delirs in ICD-10 und DSM-5 siehe Tabelle 1. Wir unterscheiden ein hypoaktives (24–29 Prozent), ein hyperaktives (15–20 Prozent) Delir und Mischbilder (43–52 Prozent), (O'Keeffe, 1999). Das Ursachengefüge des Delirs zeigt Tabelle 2 auf Seite 6.

Tabelle 1
Einteilung organischer psychischer Störungen nach ICD-10 und DSM-5

ICD-10

Organische, einschließlich symptomatische psychische Störungen

- Demenz
- Organisches amnestisches Syndrom
- Delir, nicht substanzbedingt
- Sonstige psychische Störungen (Halluzinose, katatone, wahnhafte, affektive Angst-, dissoziative Störung, emotional labile Störung, leichte kognitive Störung)
- Organische Persönlichkeits- und Verhaltensstörung (organische Persönlichkeitsstörung, postenzephalitisches Syndrom, Psychosyndrom nach Schädel-Hirn-Trauma)

DSM-5

Neurokognitive Störungen

- Delir
- Majore und milde neurokognitive Störungen

Als Vulnerabilitäts- und präzipitierende Faktoren gelten: höheres Alter und männliches Geschlecht, bestehende demenzielle Erkrankungen und besonders die Demenzschwere, Depression, Substanzmissbrauch (Alkohol, Benzodiazepine) und Polypharmazie. Außerdem kommen schwere Allgemeinerkrankungen zum Beispiel der Niere und der Leber, Immobilität und Stürze, Schmerzen sowie Mangelernährung und Flüssigkeitsmangel als Risikofaktoren infrage.

Auslösend können hypo- oder hyperglykämische Blutzuckerspiegel sein. Bei allen akut auftretenden Bewusstseinsstörungen kann eine Blutzuckermessung rasch diagnostisch wegweisend sein. Weiters begünstigen Hypoxie, Blutverlust, Dehydratation, Infektionen oder Schock sowie neurologische Ereignisse (Schlaganfall, Blutung, Entzündung) oder Medikamente mit delirogenem Potenzial ein Delir. Doch auch ein Zustand nach einer Operation, durch einen Harnkatheter oder ein Spitalsaufenthalt an sich können ein Delir auslösen.

Häufige Ursachen für Delirien:

- somatische Erkrankungen
- Zentral-anticholinerges Delir
- postoperatives Delir
- Entzugsdelir

3.3.2 Organische Wahnstörungen

Einen Wahn findet man häufig bei deliranten und demenziellen Erkrankungen. Auch bei Morbus Parkinson kann ein Wahn aufgrund langfristiger oder zu hoher L-Dopa-Medikation oder Dopaminago-

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

Prim. Dr. Elmar Windhager
Klinikum Wels-Grieskirchen

Assoc.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Dietmar Winkler
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien

Tabelle 2
Ursachengefüge des Delirs
Prädisposition + exogene Noxe → Delir

Prädisposition	**exogene Noxe**
Hohe Vulnerabilität	**schwache Noxe**
• hohes Lebensalter	• fremde Umgebung
• kognitive Einschränkung	• körperliche Beschränkung – FEM
• Frailty	• Immobilisation
• hohe somatische Komorbidität	• Schlafdeprivation
• schwere Grunderkrankung	• psychoaktive Medikamente
• Hör- od. Sehbehinderung	• Entzugssyndrom (Alkohol, Sedativa)
• Anämie	• respiratorische Insuffizienz (Hypoxie)
• Malnutrition (niedriges S-Albumin)	• Exsikkose
• Alkoholismus	• Elektrolytentgleisung
• Depression	• akute Infektion
• Angst	• Hypo-, Hyperglykämie
• Benzodiazepingebrauch	• Organversagen (Leber, Niere)
• Schmerz	• Intensivbehandlung
• leichte kognitive Störung	• Anticholinergika
• Einsamkeit	• chirurgischer Eingriff
niedrige Vulnerabilität	potente Noxe

FEM=freiheitsentziehende Maßnahme

Quelle: nach Inouye SK: Delirium in older persons. NEJM 2006; 354: 1157–65

nisten auftreten. Ebenfalls beobachtet werden organische Wahnstörungen bei toxisch-metabolischen Enzephalopathien, bei Schädel-Hirn-Traumata nach der hochdosierten Einnahme von Amphetaminen und/oder Kokain und bei Erkrankungen des Temporallappens, wie z.B. Epilepsie.

Zu sekundären Wahnbildungen kann es als Anpassungsstrategie an perzeptive Unsicherheiten, amnestische Dysfunktionen und Defiziten des abstrakten Denkvermögens kommen. Für diese Wahnbilder typisch ist ein Verfolgungswahn.
Wichtige klinische Hinweise für organische Wahnstörungen sind ein später Beginn, ungewöhnliche Wahninhalte, koexistente Defizitsyndrome, unauffällige prämorbide Persönlichkeit, fehlende Eigen- und Familienanamnese sowie aktuell eine internistische und/oder neurologische Erkrankung.

Als Beispiele für organische Wahnsyndrome seien genannt:
- Capgras-Syndrom (vertraute Person wird durch identisch scheinenden Betrüger ersetzt)
- Othello-Syndrom (Eifersuchtswahn)
- Incubus-Syndrom (Patient glaubt, sich von einem Dämon oder Phantomliebhaber sexuell belästigt)
- Lykantropie (Vorstellung, in ein Tier, z.B. Werwolf, verwandelt zu werden)
- TV-Syndrom (TV-Inhalte werden als Realität verkannt)
- Mirror-Syndrom (eigenes Spiegelbild wird nicht erkannt und für jemand anderen gehalten)

3.3.3 Organische Halluzinosen

Organische Halluzinosen gehören zu den integralen Symptomen beim Delir, aber auch bei verschiedenen Demenzen (z.B. Lewy-Körper-Demenz). Häufig sind es visuelle Halluzinationen, es können aber auch alle anderen Sinne betroffen sein.
Zu akustischen Halluzinosen kommt es häufig bei Alkoholkrankheit, erworbener Taubheit, Hirnstammläsionen, Temporallappenepilepsie sowie als Musikhalluzinationen bei älteren schwerhörigen Menschen, akustischer Variante eines Charles-Bonnet-Syndroms.
Gustatorische Halluzinationen finden sich bei Epilepsie, bei der vor allem die medialen Teile der Temporalregion betroffen sind.
Als Ursache für Halluzinationen kommen auch eine Reihe von Erkrankungen entlang der Sehbahn infrage.

Bei folgenden Krankheitsbildern können optische Halluzinationen entstehen:
- Neuritis des Nervus optici
- Atrophie der Pedunculi cerebri
- Läsionen der Hirnhemisphären (iktal, destruierend)
- Migräne
- Narkolepsie
- Intoxikation/Entzug

3.3.4 Weitere organische psychische Störungen

Ebenfalls zu den organischen Psychosyndromen zählt die organische Angststörung aufgrund neurologischer/internistischer Erkrankungen, Intoxikationszuständen bzw. Entzug.

Üblicherweise im Kontext psychischer Traumata können organische dissoziative Störungen wie etwa amnestische Episoden, Fuguezustände oder Depersonalisation-Derealisationssyndrome und Störungen des Identitätsgefühls entstehen.

Eine amnestische Störung betrifft typischerweise den Neuerwerb von Informationen. Normale Aufmerksamkeit, unmittelbare Merkfähigkeit sowie Altzeitgedächnis bleiben dabei erhalten. Amnestische Störungen treten insbesondere beim Korsakow-Syndrom, bei

Lecture Board

Prim. Univ.-Prof. Dr. Martin Aigner
Landesklinikum Donauregion Tulln

Mag. Martina Anditsch
Allgemeines Krankenhaus Wien

Prof. Priv.-Doz. Dr. Michael Bach
Ambulante psychosoziale Rehabilitation pro mente reha, Salzburg

Mag. Dr. Andreas Baranyi
Universitätsklinik für Psychiatrie, Graz

Prim. Dr. Jan Di Pauli
Landeskrankenhaus Rankweil

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

Tabelle 3
Differenzialdiagnostische Hinweise

	Organische Amnesien	Psychogene Amnesien
Auslösesituation	• Oft schwerwiegendes neurologisches Ereignis (Schädel-Hirn-Trauma, Apoplex etc.) • Psychosoziale Stressoren möglich	• Meist schwerwiegende psychosoziale Stressoren, Traumata • Nicht selten leichtes Schädel-Hirn-Trauma
Strukturelles CCT/MRT	Diverse bilaterale Läsionen, v.a. rechtshemisphäral (temporopolar, inferolateral präfrontal)	Keine, ggf. geringfügige Läsionen
Funktionelles MRT	In der Regel: ja	Inferolateral präfrontal, anterior temporal reduzierter Hirnmetabolismus, v.a. rechts
Kongruenz: organischer Befund – Amnesie	In der Regel: ja	In der Regel: nein
Klinische Phänomenologie	• Kein Verlust der Selbstidentität • Unsicher, ängstlich, häufiges Fragestellen	Verlust der Selbstidentität (Fugue), „belle indifférence", aber auch unsicher, mögliche andere psychopathologische Symptome
Psychopathologie	In der Regel keine vorbestehende psychische Störung oder Persönlichkeitsstörung	Oft vorbestehende psychische Störung und/oder Persönlichkeitsstörung
Neuropsychologie	• Zeitlicher Gradient der retrograden Amnesie (jüngere Erinnerungen stärker als ältere betroffen) • Manchmal totaler Gedächtnisverlust • Anterogrades Gedächtnis beeinträchtigt • Variable intellektuelle Funktionsstörungen	• Umgekehrter Gradient der retrograden Amnesie bezüglich autobiografischen Gedächtnisses • Manchmal Amnesie nur für bestimmte Situationen • Anterogrades Gedächtnis oft intakt • Intellektuelle Funktionen meist grob unauffällig oder nur partiell/vorübergehend beeinträchtigt

Quelle: Mykay und Kopelman 2009, Reinhard und Markowitsch 2009

transitorischer globaler Amnesie sowie bei dissoziativer Amnesie nach psychosozialem Trauma auf. Zur Abgrenzung von organischen und psychogenen Amnesien siehe Tabelle 3.

Eine organische Persönlichkeitsstörung kann im Gefolge zerebraler Läsionen, Epilepsie, Chorea Huntington und fokaler Läsionen mit Wernicke-Aphasie auftreten.
Die Symptome reichen von Apathie über Reizbarkeit bis zu Enthemmung und Misstrauen.

3.3.5 Neukonzeptualisierung

Im vor Kurzem erschienenen Diagnostic and Statistical Manual (DSM-5) kam es zu einer Neukonzeptualisierung der Begrifflichkeiten. Der Ausdruck „neurokognitive Störungen" umfasst nun sämtliche kognitiven Beeinträchtigungen. Dabei wird festgehalten, dass kognitive Beeinträchtigungen auch bei anderen psychiatrischen Krankheitsbildern auftreten.

Diese neue diagnostische Gruppe der neurokognitiven Störungen ersetzt im DSM-5 den Begriff „Demenz" und geht von der DSM-IV-Bezeichnung „Delir, Demenz, amnestische und andere kognitive Störungen" aus. Sechs kognitive Domänen werden innerhalb der Gruppe der neurokognitiven Störungen unterschieden:

- komplexe Aufmerksamkeit
- exekutive Funktionen
- Lernen und Gedächtnis
- Sprache
- perzeptuell-motorische Fähigkeiten
- soziale Kognitionen

Prim. Dr.
Robert Zöchling
Landesklinikum Mauer

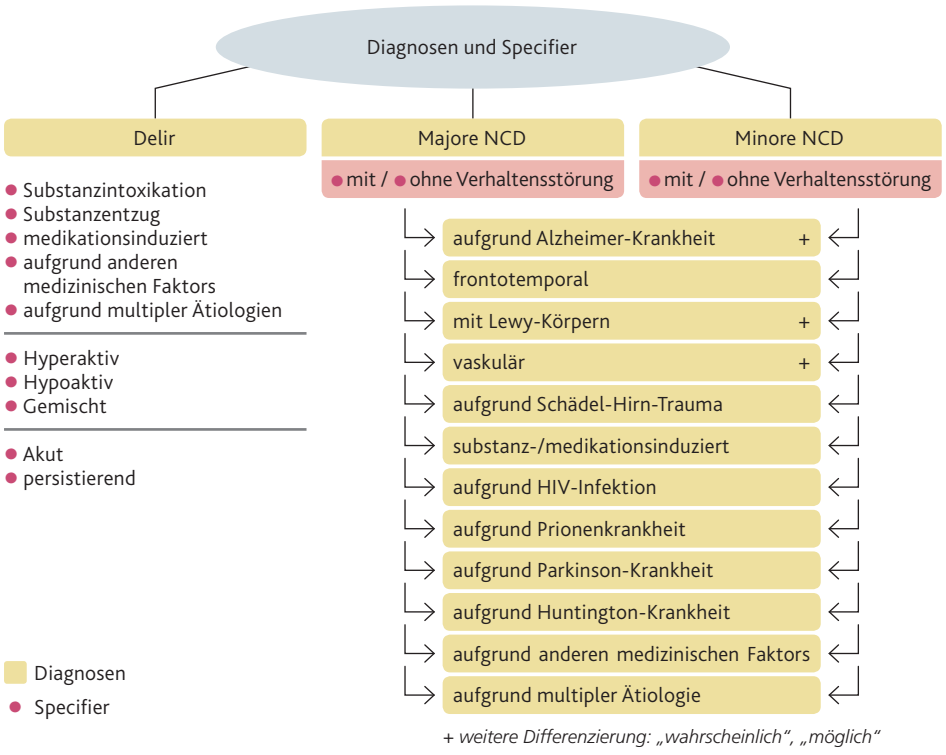
Störungen in diesen Domänen sind, je nach dimensionaler Ausprägung, obligatorisch nachzuweisen. So wird beispielsweise beim Delir zwischen persistierend oder akut und zwischen hyper- oder hypoaktiv unterschieden. Derzeit fußen andere Begrifflichkeiten für organische/symptomatische psychische Störungen, so wie sie noch in DSM-IV und ICD-10 syndromal aufgeführt sind, auf dem zentralen Begriff Demenz. Eine Umstellung des ICD auf die neue Begrifflichkeit im DSM-5 kann erwartet werden (Abbildung 4 auf Seite 8).

4. Psychopharmakotherapie der Demenz

Neben einer umfassenden Diagnostik zur Feststellung nicht nur des Vorliegens, sondern auch des Subtyps der Demenz steht die möglichst frühe und intensive Behandlung des Patienten im Mittelpunkt der therapeutischen Bemühungen. Acetylcholinesterasehemmer haben sich bei leichter bis mittelschwerer Demenz als wirksame Optionen erwiesen. Sowohl Donepezil wie auch Rivastigmin und Galantamin führten zu Verbesserungen der Kognition, der Alltagsfähigkeiten und des Verhaltens (Birks 2006) (siehe Abbildung 5 auf Seite 8). Im späteren Stadium, der schweren Alzheimer-Demenz, sind der NMDA-Rezeptor-Modulator Memantin und der Cholinesterasehemmer Donepezil zur Behandlung der Alzheimer-Demenz zugelassen. Bei schwerer und mittelschwerer Demenz hat sich eine Kombination von Cholinesterasehemmer und Memantin als wirksam erwiesen. Laut Konsensus-Statement der Österreichischen Alzheimer Gesellschaft aus 2010 ist eine solche Kombinationstherapie anzustreben (Atri et al. 2008). Der MMSE-Richtwert für den Start der Behandlung liegt dabei zwischen fünf und 14 (Schmidt et al. 2010).

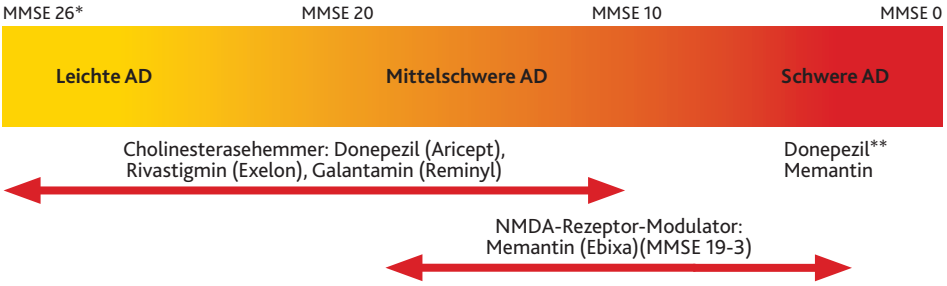
Cerebrolysin-Infusionen und Ginkgo-biloba-Produkte können zusätzlich zu Antidementiva verordnet werden. Ginkgo-biloba-Produkte können bei leichten und mittelschweren Fällen eingesetzt werden (Schmidt et al 2010).
Einen Abriss über den Einsatz der verschiedenen derzeit zur Verfügung stehenden Medikamente zur Therapie der Alzheimer-Demenz zeigt Tabelle 4 auf Seite 9.

Abbildung 4
Neukonzeptualisierung im DSM-5 – „neurokognitive Störungen“



Quelle: Maier & Barnikol, Nervenarzt 2014; 85: 564–570

Abbildung 5
Therapie der Alzheimer-Demenz
Zulassungsstatus nach dem Konsensus-Statement der Österreichischen Alzheimer Gesellschaft 2010



Alternativen bei Nicht-Wirksamkeit oder in Kombination: Ginkgo Biloba, Cerebrolysin-Infusionen
**MMSE=Mini Mental State Examination (Mini Mental Status Test) **Keine Krankenkassenübernahme unter MMSE 10*

Quelle: Schmidt et al. 2010

In den Guidelines der World Federation of Societies of Biological Psychiatry aus 2011 wird zur Auswahl der Substanzen festgehalten, dass diese abhängig ist von der
1. Art der Demenz,
2. Symptomkonstellation und
3. Verträglichkeit der Therapie.

Im frühen und mittleren Stadium der Demenz hat sich eine Behandlung mit Cholinesterasehemmern als wirksam und sinnvoll erwiesen (Winblad et al. 2006, Seltzer et al. 2004, Holmes et al. 2004, Rogers et al. 2000). Dabei kann eine Kombination verschiedener Substanzen insgesamt die Wirksamkeit der Therapie erhöhen. Eine Langzeittherapie in einer einfach zu administrierenden Form soll angestrebt werden (Geldmacher et al. 2003, Doody et al. 2001). Absetzversuche haben sich in verschiedenen Studien als kontraproduktiv erwiesen. Der erreichte Nutzen kann innerhalb weniger Wochen wieder verloren gehen. Absetzversuche sollten daher nur wohlüberlegt stattfinden. Eine Überlegenheit eines Cholinesterasehemmers über den anderen konnte bislang nicht direkt nachgewiesen werden.

Cholinesterasehemmer sind Mittel der Wahl bei allen mit cholinergen Defiziten verbundenen Demenzen:
- Alzheimer-Demenz
- Subcorticale vaskuläre Demenz
- Lewy-Body-Demenz
- Parkinson-assoziierte Demenz

4.1 Differenzierte Psychopharmakotherapie der Demenz-Subtypen

Alzheimer-Demenz
Therapien der ersten Wahl bei leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz sind Cholinesterasehemmer in Form einer Langzeittherapie. Bei Unverträglichkeit oder Unwirksamkeit sollte ein Präparatewechsel vorgenommen werden. Memantin kann bei mittelschwerer Alzheimer-Demenz zur Anwendung kommen, wenn Cholinesterasehemmer nicht vertragen werden oder sich als unwirksam erweisen. Dies gilt auch für die Alzheimer-Demenz im frühen Stadium. Bei schwerer Alzheimer-Demenz ist eine Kombinationsbehandlung von Cholinesterasehemmer plus Memantin anzustreben (eine Zulassung für dieses Stadium besteht nur für Memantin).

Vaskuläre Demenz
Für die vaskuläre Demenz steht die Sekundärprävention von Schlaganfällen im Vordergrund. Weiters sollte entweder Donepezil oder Memantin zum Einsatz kommen. Für Mischformen der Demenz haben sich Galantamin und Rivastigmin als effektive Therapieoptionen erwiesen.

Lewy-Body-Demenz
Bei Lewy-Body-Demenz ist Rivastigmin das Mittel der ersten Wahl. Bei Unverträglichkeit oder Unwirksamkeit kann auch Donepezil oder Galantamin gegeben werden.

Parkinson-Demenz
Mittel der ersten Wahl bei Parkinson-Demenz ist ebenfalls Rivastigmin. Mittel der zweiten Wahl sind Donepezil und Galantamin.

Tabelle 4

Therapie einer Demenz:
Substanz, Dosen, Metabolismus und Darreichungsformen derzeit zugelassener Antidementiva

	Acetylcholinesterasehemmer				NMDA-Antagonist	Ginkgo biloba
	Donepezil	Rivastigmin		Galantamin	Memantin	EGb 761
		Oral	Transdermal			
Wirkungsprinzip	Reversibler selektiver AChE-I	Pseudoirreversibler selektiver AChE-I und BuChE-I		Selektiver AChE-I, Modulator an nikotinischen ACh-Rezeptoren	Nonkompetitiver NMDA-Rezeptor-Antagonismus	Multivalenter Radikalfänger, Hemmung von Amyloid-beta-Protein, Steigerung der Cholin-Aufnahme
Einnahme	1x tgl.	2x tgl.	1x tgl.	1x od. 2x tgl.	1x tgl.	1x od. 3x tgl.
Startdosis	5mg/Tag	3mg/Tag	4,6mg/Tag	8mg/Tag	5mg/Tag	240mg/Tag
Titrationsintervall	min. 4 Wochen	4 Wochen	Min. 4 Wochen	Min. 4 Wochen	1 Woche	—
Erhaltungsdosis	5–10mg/Tag	6–12mg/Tag	9,5mg/Tag	16–24mg/Tag	20mg/Tag	240mg/Tag
Metabolismus	CYP2D6, CYP3A4	Kein hepatischer Metabolismus		CYP2D6, CYP3A4	Kein hepatischer Metabolismus	CYP2C9*, CYP3A4*
Halbwertszeit	ca. 70 h	1,5 h	3,4 h	5–7 h	60–80 h	3–11 h
Darreichungs-formen	Filmtablette, Schmelztablette	Hartkapsel, Lösung	Transdermales Pflaster	Retardkapsel, Lösung	Filmtablette, Lösung	Filmtablette, Tropfen

**Erst eine Überdosierung von Ginkgo biloba-Präparaten führt zu einer leichten CYP2C9-Induktion sowie zu einer schwachen CYP3A4-Inhibition.*
AChE-I=Acetylcholinesterase-Inhibitor; BuChE-I=Butyrylcholinesterase-Inhibitor; Ach=Acetylcholin; NMDA=N-Methyl-D-Aspartat (Glutamatrezeptor)

Frontotemporale Demenz

Für die frontotemporale Demenz gibt es keine spezifische Therapie. SSRI sind Psychopharmaka der ersten Wahl, weil diese Substanzen günstige Effekte vor allem auf affektive Symptome gezeigt haben. Memantin ist Mittel der zweiten Wahl. Cholinesterasehemmer sind bei dieser Demenzform nicht empfohlen.

4.2 Alternative Medikamente zur Therapie der Demenz

Die Auswahl alternativer Medikamente zur Therapie einer Demenz ist überschaubar. Einer Empfehlung der Österreichischen und Deutschen Alzheimergesellschaft zufolge können Cerebrolysin i.v. Infusionen sowie Ginkgo-biloba-Präparate bei leichter und mittelschwerer Alzheimer-Demenz verabreicht werden.

4.3 Unerwünschte Arnzeimittelwirkungen

In der Wahl eines Cholinesterasehemmers spielen Neben- und Wechselwirkungsprofile eine wichtige Rolle. Antidementiva sind im Allgemeinen gut verträglich. Am häufigsten treten folgende Nebenwirkungen auf:

- Übelkeit
- Erbrechen
- Schwindel
- Appetitlosigkeit
- Diarrhoe
- Kopfschmerzen, Wadenschmerzen
- Urinäre Inkontinenz

Die Nebenwirkungen sind häufig vorübergehend und durch eine langsame Titrierung oder die Einnahme der Medikation zum Essen zu vermeiden. Auch eine Dosisreduktion oder ein Wechsel der Darreichungsform ist zu überlegen, um Nebenwirkungen zu vermeiden oder zu reduzieren. Kontraindiziert sind Cholinesterasehemmer bei schwerer Leberfunktionsstörung. Bei einer schweren Nierenfunktionsstörung besteht eine Kontraindikation für Galantamin und Rivastigmin. Donepezil erfordert keine Dosisanpassung. Für Memantin ist bei Nierenfunktionsstörungen Vorsicht geboten. Bei einer Kreatinin-Clearance von 50–80ml/min gilt das normale Dosierungsschema. Bei einer Kreatinin-Clearance von 30–45ml/min ist eine Tagesdosis von 15mg zu empfehlen. Halbiert werden sollte die Dosis bei einer Clearance von 5–29ml/min.

Ältere multimorbide Patienten mit Alzheimer-Demenz erhalten meist eine Reihe von Medikamenten zur Behandlung altersbedingter Erkrankungen. In Kombination mit Antidementiva können diese zu Wechselwirkungen führen. Donepezil und Galantamin werden über das Cytrochrom-P450-System verstoffwechselt. Betablocker, Digitalispräparate, Kalziumantagonisten oder Antiarrhythmika werden ebenfalls über dieses System metabolisiert. Rivastigmin wird nicht über Cytochrom P450 verstoffwechselt, sondern durch Hydrolyse zu inaktiven Metaboliten abgebaut und hauptsächlich über die Niere ausgeschieden. Die Substanz kann daher mit allen anderen Medikamenten, die der Demenzpatient einnehmen muss, kombiniert werden. Das Interaktionsrisiko von Cholinesterasehemmern mit anderen Substanzen zeigt Abbildung 6 auf Seite 10.

4.4 Behandlung von Verhaltensstörungen und psychischen Symptomen bei Demenz

Bei BPSD (Behavioural and psychological symptoms of dementia), wie sie im mittleren, vor allem aber im Spätstadium der Demenz auftreten können, haben sich Antidementiva (Acetylcholinesterase-Inhibitoren und Memantin) als durchaus wirksam erwiesen (siehe Abbildung 7 auf Seite 10).

Häufige Verhaltensstörungen beim dementen Patienten:

- verbale Aggressivität
- Agitation
- zielloses Umherwandern
- Enthemmung
- Schreien
- Tag-Nacht-Umkehr
- Ruhelosigkeit

Abbildung 6
Interaktionsrisiko von Cholinesterasehemmern mit anderen Medikamenten

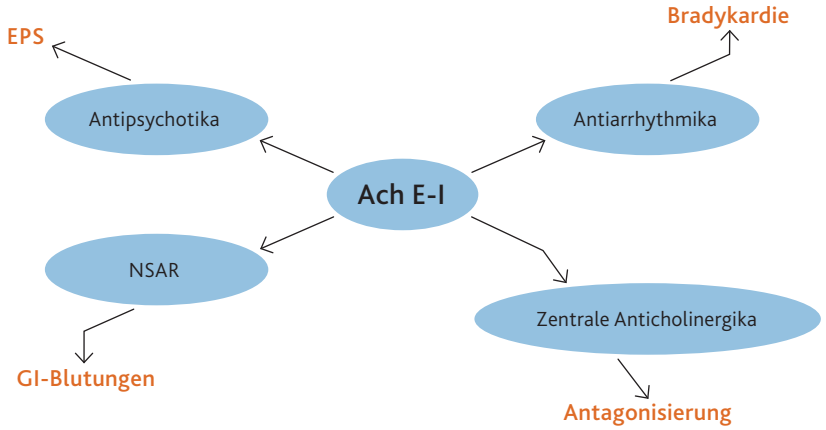
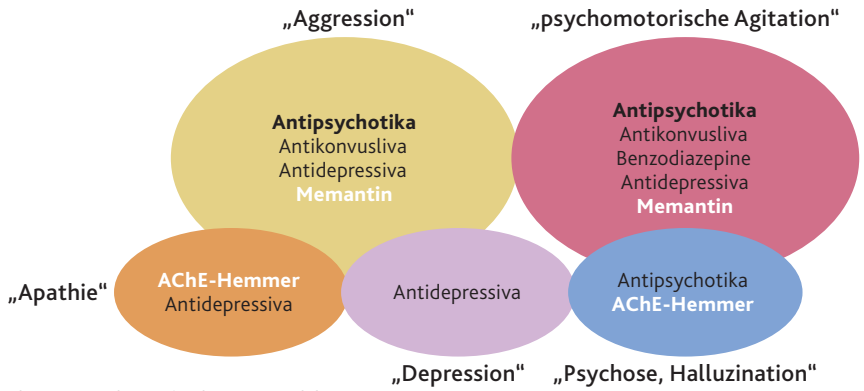


Abbildung 7
Wahl eines Psychopharmakons entsprechend der Symptomatik



Therapeutische Maßnahmen je Zielcluster

AChe-Hemmer=Acetylcholinesterasehemmer

Quelle: modifiziert nach McShane R. Int Psychogeriatr. 2000

In der Therapie des verhaltensgestörten, dementen Patienten muss darauf geachtet werden, ob dieser ein „altgewordener" Patient mit schwerer psychischer Erkrankung ist, weil dieser eine antipsychotische Medikation in relativ hohen Dosen „verträgt". Treten die Verhaltensstörungen allerdings neu im Rahmen einer Demenzerkrankung auf, so muss die Antipsychotika-Dosis entsprechend nieder dosiert werden.

Eine Behandlung mit Antipsychotika und/oder Benzodiazepinen bei Verhaltensstörungen und Agitation ist immer nur so kurz wie möglich durchzuführen. Dies ist auch in den deutschen S3-Leitlinien festgelegt (DGPPN, DGN 2010):
„Die Gabe von Antipsychotika bei Patienten mit Demenz ist mit einem erhöhten Risiko für Mortalität und für zerebrovaskuläre Ereignisse assoziiert. Patienten und rechtliche Vertreter müssen über dieses Risiko aufgeklärt werden. Die Behandlung soll mit der geringstmöglichen Dosis und über einen möglichst kurzen Zeitraum erfolgen. Der Behandlungsverlauf muss engmaschig kontrolliert werden."

Studien zur Verordnung von Antipsychotika der ersten Generation zeigen bei Verhaltensstörungen Wirksamkeit. Allerdings weisen sie ein erhöhtes Risiko für extrapyramidale Störungen sowie eine erhöhte Mortalitätsrate und eine Verminderung der kognitiven Fähigkeiten auf (McKeith et al. 1992).

Häufige psychische Symptome:
- Depression
- Angst
- Halluzinationen
- Wahnvorstellungen

Treten Verhaltensstörungen und/oder BPSD beim dementen Patienten auf, kommen häufig Antipsychotika und kurzfristig Benzodiazepine zum Einsatz. Vor einer Therapie von Verhaltensstörungen und Agitation, die im Rahmen einer Demenz auftreten können, muss diagnostisch abgeklärt werden, ob tatsächlich die Demenz für das auffällige Verhalten des Patienten ursächlich ist oder ob andere Krankheitsbilder diese Störungen ausgelöst haben. Hinter akuter Erregung und/oder aggressivem Verhalten im Alter können – abgesehen von Demenz – folgende Krankheitsbilder stehen:
- Delirium
- Schizophrenie und andere wahnhaft psychotische Störungen
- Intoxikationen
- Belastungssituationen bei Persönlichkeitsstörungen
- Manie
- Agitierte Depression
- Persönlichkeitsstörungen
- Somatische Ursachen wie Schmerzen, Harnverhalt etc.
  (Pinter et al. 2013)

Eine 2012 publizierte, retrospektive Kohortenstudie (Kales et al. 2012) untersuchte das Mortalitätsrisiko in der psychopharmakologischen Therapie von Verhaltensstörungen und BPSD bei Demenz. 33.604 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Die Studienteilnehmer waren 65 Jahre alt oder älter und erhielten ambulant eine antipsychotische Therapie mit Risperidon, Olanzapin, Quetiapin oder Haloperidol. Haloperidol erwies sich in dieser Arbeit als jenes Psychopharmakon mit dem höchsten Mortalitätsrisiko. Danach kamen – in dieser Reihenfolge – Risperidon, Olanzapin, Valproinsäure und Quetiapin.

Die Therapie mit Antipsychotika sollte demzufolge keine Langzeittherapie bei Verhaltensstörungen und BPSD im Rahmen von Demenz, sondern so kurz wie möglich sein. Die Cochrane Collaboration hat in einem systematischen Review festgestellt, dass beim Absetzen einer antipsychotischen Therapie nach drei Monaten keine Rückfälle in die Verhaltensstörungen festgestellt werden konnten.
Bei einer Subgruppe der Studie allerdings, die eine besonders schwere neuropsychiatrische Symptomatik aufwies, kam es – nach Absetzen der antipsychotischen Medikation – zu einem Wiederauftreten der Symptomatik. In dieser Gruppe empfehlen die Autoren, die antipsychotische Therapie beizubehalten (Declercq et al. 2013).

Wesentlich für die Behandlung mit Antipsychotika ist eine regelmäßige Indikationsüberprüfung und – wenn möglich – eine Reduzierung der Dosis bis hin zum Absetzen nach einer Dauer von sechs bis zwölf Wochen. Folgende Parameter müssen bei der Verordnung von Antipsychotika aufgrund von Verhaltensstörungen und BPSD beachtet werden:

- pharmakodynamische und pharmakokinetische Veränderungen
- frühere antipsychotische Medikation
- medizinischer Status
- Medikamenteninteraktionen
- Nebenwirkungsprofil: orthostatische Hypotension, Sedierung, anticholinerge Nebenwirkungen, extrapyramidale Symptome (Tremor, Rigor) und tardive Dyskinesien (lip smacking)

Wichtig ist auch die regelmäßige Überprüfung von Leber- und Nierenfunktion sowie gegebenenfalls die Anpassung der Dosierung. Auch die QTc-Zeit muss Beachtung finden, da für einige Antipsychotika eine Verlängerung des QT-Intervalls beobachtet wurde. Dosisempfehlungen zeigt Tabelle 5.

Tabelle 5
Dosisempfehlungen der American Psychiatric Association 2007

Substanz	Einsatz bei Demenz	
	Startdosis	Zieldosis
Risperidon (1. Wahl)	0,25–1	1,5–2
Clozapin	12,5	75–100
Olanzapin (2. Wahl)	1,25–5	10
Quetiapin* (2. Wahl)	12,5–50	200–300
Aripiprazol (2. Wahl)	5	15
Haloperidol (3. Wahl)	0,25–0,5	2

**signifikante Wirksamkeit bei Demenzpatienten nicht nachgewiesen*

Quelle: APA Work Group on Alzheimer's Disease and other Dementias. American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. Second edition. Am J Psychiatry. 2007 Dec;164(12 Suppl):5–56

Liegen schwere aggressive Verhaltensstörungen vor, so zeigt sich die Verwendung von Stimmungsstabilisatoren (z.B. Valproinsäure) deutlich wirksamer als die von Antipsychotika. Allerdings muss hier sehr genau auf die Dosierung geachtet werden, um die Demenz nicht durch die Medikamente weiter zu verschlechtern.

Zusammenfassend können für den Einsatz von Antipsychotika beim älteren, demenzkranken Patienten folgende Richtlinien geltend gemacht werden:

- strenge Indikationsstellung – zurückhaltender Einsatz
- alternative Behandlungsmöglichkeiten ausschöpfen
- initial mit 30% der mittleren Erwachsenendosis beginnen („start low – go slow")
- bei ausreichender Wirkung Dosis nach einigen Tagen reduzieren
- orale Medikation bevorzugen
- Arzneimittelinteraktionen beachten
- Patient psychotherapeutisch führen
- rasches Erkennen von Nebenwirkungen sicherstellen
- Reevaluierung, Notwendigkeit zur Weiterführung der Therapie überprüfen
- abruptes Absetzen vermeiden

5. Exkurs: Therapie mit Benzodiazepinen beim älteren und hochbetagten Menschen

Schlaf- und Beruhigungsmittel als „Dauertherapie" finden sich bei einer Vielzahl älterer Patienten in der Medikamentenliste. Sie werden sowohl zur Angstlösung und Beruhigung als auch als Schlafmittel eingesetzt. Die Substanzen verstärken die Wirkung des Neurotransmitters GABA und wirken dadurch angstlösend, muskelentspannend und beruhigend. Eine Erhebung unter Personen, die älter als 85 Jahre alt waren, ergab eine Stichtagsprävalenz für Benzodiazepine von immerhin 34 Prozent (Skoog et al. 1993).

Für die AgeDeGe-Studie wurden 3.327 Patienten über 75 Jahre über ihre Medikamenteneinnahme befragt (Zimmermann, Kaduszkiewics et al. 2013). Die Studienteilnehmer waren mobil, nicht institutionalisiert und nicht dement. Sie konnten ihren Alltag also noch gut bewältigen. Hier ergaben sich mit 0,2 bis 0,6 zwar niedrigere Prävalenzraten, allerdings wurden die Benzodiazepine und Zolpidem, Zopiclon sehr häufig über einen langen Zeitraum eingenommen. Zu beobachten war zudem eine leichte Zunahme der Verschreibung von Z-Hypnotika (Zimmermann, Kaduszkiewicz et al. 2013).

Bei Krankenhausaufnahmen finden sich häufig – trotz negativer Anamnese – positive Benzodiazepin-Nachweise im Labor.

Eine Metaanalyse, in der 68 Studien zusammengefasst wurden, ergab, dass alle Benzodiazepine (kurz-, mittel- und langwirksam) dosisabhängig kombinierte amnestische und nicht amnestische kognitive Beeinträchtigungen verursachen. Da bis zu 18% der älteren, nicht dementen Personen ein Mild Cognitive Impairment (MCI) aufweisen können (Tannenbaum et al. 2012), stellt die dau-

Tabelle 6
Halbwertszeiten von Benzodiazepinen und Z-Substanzen

Substanz	Halbwertszeit
Brotizolam Cinolazepam Midazolam Triazolam Zolpidem Zaleplon	kurz unter fünf Stunden
Alprazolam Bromazepam (Flu)Nitrazepam Lorazepam Lormetazepam Loprazolam Temazepam Oxazepam Zopiclon	mittel zwischen fünf und 24 Stunden
Clobazam Clonazepam Clordiazepoxid Dikaliumchlorazepat* Flurazepam Diazepam Nordazepam Prazepam	lang mehr als 24 Stunden

**Metabolit Nordazepam HWZ 36 bis 200 Stunden*

Quelle: Benkert O, Hippius H: Kompendium Psychiatrische Pharmakotherapie, Springer 2003; Asthon C H: http://www.benzo.org.uk/bzequiv.htm

erhafte Einnahme von Benzodiazepinen und/oder Z-Hypnotika eine erhebliche Beeinträchtigung der kognitiven Fähigkeiten älterer Menschen dar (Tabelle 6 auf Seite 11).

Ältere Patienten nehmen häufig mehrere andere Medikamente ein, wodurch sich die HWZ von Benzodiazepinen deutlich verlängern kann. Da bis auf Oxazepam und Lorazepam nahezu alle Benzodiazepine und Z-Hypnotika in der Leber durch CYP 3A4 verstoffwechselt werden, müssen andere Medikamente, die ebenfalls durch CYP 3A4 metabolisiert werden und/oder dieses Enzym hemmen, bei der Verordnung von Benzodiazepinen Beachtung finden.

Eine starke Verlängerung der HWZ findet sich bei der gleichzeitigen Einnahme von Proteaseinhibitoren, Antimykotika und einigen Antibiotika (Makrolide, Chloramphenicol, Metronidazol). Aber auch frei verschreibbare Medikamente oder Nahrungsmittel können die HWZ von Benzodiazepinen verlängern: dazu zählen etwa Ginseng, Baldrian, Grapefruit- und Granatapfelsaft.

Gegen die Verordnung von Benzodiazepinen mit langer HWZ spricht die deutlich erhöhte Sturzneigung, die von Ray et al. schon 1987 im „New England Journal of Medicine" publiziert wurde. In einer neueren Studie mit 6.110 Patienten (1.222 Hüftfraktur, 4.888 Vergleichspatienten ohne Fraktur) wurde ein um 50 Prozent erhöhtes Sturzrisiko unter Benzodiazepin-Einnahme mit mehr als >3mg/Tag Diazepamäquivalent ermittelt (Wang et al. 2001). Das Risiko für einen Sturz lag dabei in den ersten beiden Wochen der Einnahme bei 60 Prozent und bei Einnahme über einen Monat bei 80 Prozent. Dies galt für Benzodiazepine mit langer HWZ. Immerhin noch bei 50 Prozent lag das Sturzrisiko aber auch für Benzodiazepine mit kurzer und mittlerer HWZ.

Aktuelle Studien kommen dabei zum Ergebnis, dass weniger die HWZ, sondern vielmehr Dosis und Dauer der Einnahme für das erhöhte Sturzrisiko verantwortlich sind (Tulner et al. 2008). Vergleicht man die einzelnen Benzodiazepine miteinander, weist vor allem Diazepam ein signifikant erhöhtes Sturzrisiko auf (Ballokova et al. 2014).

In der aktuellen Ausgabe der PRISCUS-Liste, finden sich jene Substanzen, die beim älteren Menschen möglichst vermieden und, falls nötig, mit Vorsicht verordnet werden sollten. Sie kann unter http://www.priscus.net (Amann et al. 2010) abgerufen werden: Benzodiazepine sollten demnach bei älteren Patienten vermieden werden. Patienten, die ein langwirksames Benzodiazepin einnehmen, sollten auf ein kurzwirksames wechseln. Bei Einnahme eines kurzwirksamen Benzodiazepins wird empfohlen, auf andere Substanzgruppen wie etwa Trazodon zu wechseln.

6. Depression und Angst im höheren Lebensalter

Depressive Störungen und Angststörungen im Alter werden häufig unterschätzt. Sie sind weitaus häufiger, als allgemein angenommen wird. Das beweisen Studiendaten (siehe Tabelle 7).

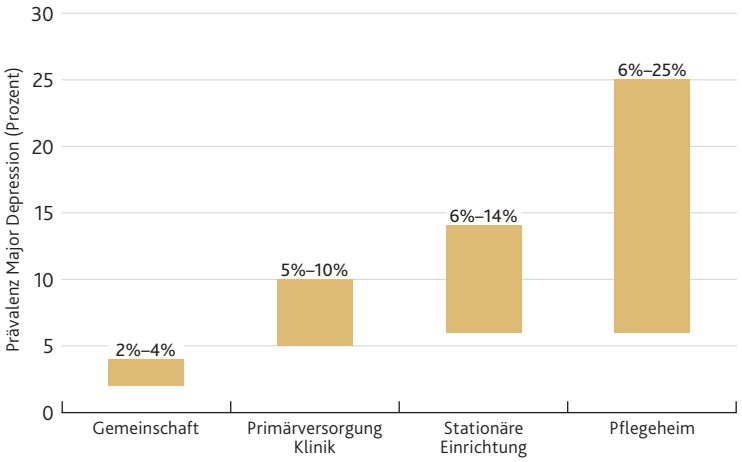
In der BASE-I-Studie, der Berliner Altersstudie, die 1998 in der Zeitschrift „Nervenarzt" publiziert wurde, lag die Prävalenz für eine Depression, gerechnet über alle Studienteilnehmer, bei 9,1 Prozent (Linden et al. 1998). Das Alter der 516 Studienteilnehmer lag zwischen 70 und 100 Jahren. Die Prävalenz von schweren Depressionen lag bei 4,8 Prozent. Leichte bis mittelschwere Depressionen wurden bei zehn bis 15 Prozent gefunden. Sehr viel höher lagen die Zahlen für Depressionen im Alter bei Personen, die in Heimen lebten.
Die Folgen einer Depression und/oder Angststörung unter Älteren und Hochbetagten sind beträchtlich. Es kommt meist zu einem sozialen Rückzug der Erkrankten. Häufige Folgen sind: Immobilität, Bettlägerigkeit, ungenügende Nahrungszufuhr und unzureichende Flüssigkeitsaufnahme, Suizidalität und erhöhte Mortalität an körperlichen Begleiterkrankungen (Lebowitz et al. 1997, Lenze et al. 2000).

Depressive Störungen unter älteren Personen sind eng verbunden mit chronischen körperlichen Erkrankungen, wie etwa Diabetes, Herzerkrankungen und anderen Krankheiten. In Studien wurde untersucht, wie hoch die Prävalenz von chronisch kranken Menschen in verschiedenen Settings ist und wie eng die Korrelation zwischen chronischen körperlichen Erkrankungen und Depressionen ist (siehe Abbildung 8).

Tabelle 7
Häufigkeit der Altersdepression

Studie	Land	Anzahl der Studienteilnehmer	Punktprävalenz-Raten in Prozent
Doetch et al. 1994	USA	100	29,2
Glasser et al. 1994	USA	214	22,5
Turrina et al. 1994	Italien	396	22,4
Evans et al. 1991	Großbritannien	396	17,6
Madionos et al. 1992	Griechenland	251	9,5

Abbildung 8
Enge Verbindung zwischen Lebensort und chronischen somatischen Erkrankungen und Depression



Quellen: Katon W et al. Epidemiology of depression in primary care. Gen Hosp Psychiatry. 1992 Jul;14(4):237–47 und Rosen J et al. Depression in nursing homes: Risk factors and interventions. Nursing Home Medicine. 1997 5:156–165

Risiken für eine Depression im Alter zeigt die nachstehende Aufstellung:

- Weibliches Geschlecht
- körperliche Erkrankungen:
  - Hypothyroidismus (50%)
  - Myokardinfarkt (45%)
  - Makuladegeneration (33%)
  - Diabetes (8–28%)
  - Krebserkrankung (24%)
  - Koronare Herzerkrankung (20%)
- Medikamente:
  - Ältere Antihypertensiva
  - Betablocker
  - Interferon-α
  - Lipidsenker
  - Glukokortikoide
  - verschiedene Medikamente zur Behandlung von malignen Neubildungen
- ZNS-Status und Erkrankungen:
  - Morbus Parkinson (25–70%)
  - Alzheimer-Demenz (15–57%)
  - Multiple Sklerose (27–54%)
  - Schlaganfall (26–54%)
  - Morbus Huntington (9–44%)
  - Mikrovaskuläre ischämische Ereignisse im Gehirn (20%)
  - Mini-Mental State Examination score <24

Die Symptomatik der Depression beim Älteren zeigt sich häufig weniger in Dysphorie, Traurigkeit, Hoffnungslosigkeit und Schuld als vielmehr in körperlichen Beschwerden (larvierte Depression). Dazu zählen etwa:

- Magen-Darm-Beschwerden
- Benommenheit/Schwindel
- unspezifische Beschwerden und Schmerzen ohne konkrete Krankheitsdiagnose
- unerschütterlicher Glaube daran, krank zu sein

Neben der sogenannten larvierten Depression werden bei älteren Personen auch folgende Depressionsformen beobachtet:

- gehemmt-depressive Syndrome
- ängstlich-hypochondrische Syndrome
- wahnhafte Depressionen

Für die diagnostische Abklärung einer fraglichen Depression bei Älteren und Hochbetagten muss nicht nur die psychiatrische Vorgeschichte und die bisherige Krankengeschichte erhoben werden. Auch die kognitive Kapazität, aktuelle Stressoren und die aktuelle Medikation müssen für eine valide Diagnose betrachtet werden. Sinnvoll ist zudem die Erhebung von weiteren Informationen von Angehörigen und Pflegepersonen.

Es besteht eine Reihe von Ursachen, warum Depressionen und Angststörungen im Alter so oft missgedeutet werden. Zum einen geben Patienten nur selten „klassische" Symptome einer Depression an. Ebenso häufig werden Symptome wie Traurigkeit oder Depressivität nicht bewusst wahrgenommen und rückgemeldet. Nicht selten zeigt, wie bereits erwähnt, die Depression im Alter eher Symptome von somatischen Erkrankungen oder Verhaltensstörungen. Auch die Vermutung einer komorbiden Erkrankung ist eine häufige Fehlinterpretation. Und nicht zuletzt wird eine Depression bei Älteren, die im Pflegeheim leben, als „normale psychologische Reaktion auf körperliche Erkrankungen und Reaktion auf das Leben im Pflegeheim" missverstanden.

Neben Depressionen finden sich bei Älteren und Hochbetagten oft auch Angststörungen, insbesondere die Generalisierte Angststörung (GAD). Die Amstel-Studie wies eine Prävalenz für Angststörungen bei Personen zwischen 55 und 85 Jahren von 7,3 Prozent aus (Schoevers et al. 2000).

GAD und Depression treten auch gemischt auf. Dabei sind die Symptome nicht einfach zu differenzieren, weil sie sehr ähnlich sein können (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8
Symptome von Depression und GAD

Depression	Generalisierte Angststörung (GAD)
psychomotorische Unruhe	Getriebenheit, Rastlosigkeit
Antriebslosigkeit	Antriebslosigkeit
Konzentrationsprobleme	Konzentrationsstörung
Schlafstörungen	verminderter Schlaf
Appetitstörung	Muskelverspannung
Schuldgefühle, Selbstentwertung	Irritabilität
Suizidalität	

Bei mehr als 60 Prozent aller Patienten mit GAD besteht zusätzlich mindestens eine weitere psychiatrische Komorbidität (oft auch mehrere). Etwa 40 Prozent der Angstpatienten haben zusätzlich eine komorbide Depression (MDD). Es scheint, als würde die GAD der altersbedingten Depression vorausgehen. Patienten mit GAD plus Komorbidität Depression weisen häufiger funktionelle Beeinträchtigungen sowie ein erhöhtes Risiko für suizidale Gedanken auf (Wittchen 2002, Wittchen et al. 2002).

Bei den Ursachen der Major Depression bei Älteren besteht eine Assoziation mit vaskulären Veränderungen. Liegen schwere Gefäßveränderungen beim Patienten vor, so kann eine sogenannte „Vascular Depression" auftreten (Sneed et al. 2008).

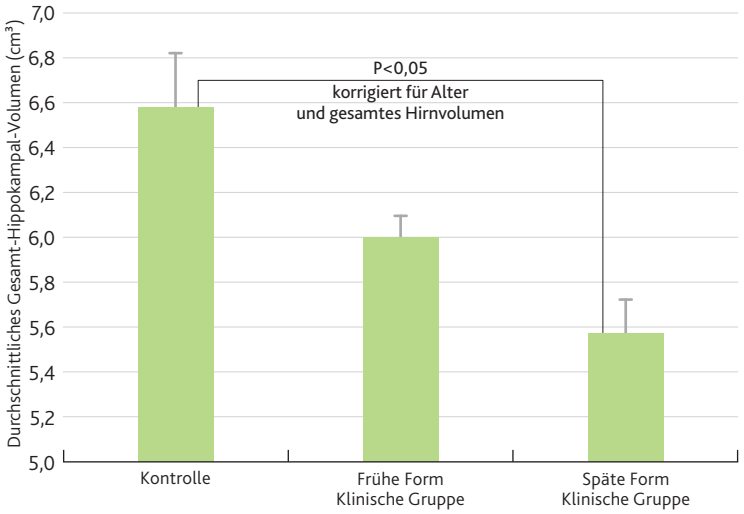
Im Gehirn altersdepressiver Patienten zeigen sich im Bereich der Insellappen sowie des Hippocampus Veränderungen, die ähnlich auch beim MCI beobachtet werden. Dabei weisen die Depressionspatienten allerdings wesentlich geringere kognitive Defizite auf. Große Unterschiede, was die Veränderungen im Hippocampus betrifft, zeigen sich auch, je nachdem ob es sich um eine Early oder Late Onset Depression handelt (siehe Abbildung 9 auf Seite 14).

6.1 Depression und Demenz

Eine Arbeit von Lyketsos C.G. und Olin J. aus 2002 gibt die Inzidenz für Altersdepressionen bei Demenz mit sechs bis 18 Prozent an, wenn die Demenzerkrankung zwischen sechs und zwölf Monate andauert. Im weiteren Krankheitsverlauf kommt es bei 30 bis 50 Prozent der Patienten zu einer Persistenz der Depression. Wesentlich scheint, die Depression auch beim Demenzpatienten so früh wie möglich zu erkennen und suffizient zu behandeln. Andernfalls nimmt die – ohnehin schon eingeschränkte – Lebensqualität noch stärker ab, als dies durch die Demenz allein der Fall ist (Lyketsos et al. 2003). Es kommt so zu einer verstärkten Einschränkung der Aktivitäten des täglichen Lebens, und nicht selten wird früher eine Unterbringung in einem Pflegeheim notwendig (Lyketsos et al. 1997, Stelle et al. 1990). Speziell in den frühen Stadien der Demenz erhöht sich, bei unbehandelter Depressi-

Abbildung 9

Abnahme des Hippocampus-Volumens bei Early and Late Onset Depression



Quelle: Hickie I et al. Reduced hippocampal volumes and memory loss in patients with early- and late-onset depression. Br J Psychiatry. 2005 Mar;186:197–202

on, die Mortalität (Barca et al. 2009). Zudem steigt auch die Belastung der Pflegenden des Demenzkranken durch eine unbehandelte Depression erheblich an (Rosness et al. 2009).

6.2 Depression und Morbus Parkinson

Depressive Störungen und Angststörungen treten bei Parkinson-Patienten sehr häufig auf (Depressionen siehe Abbildung 10).

Die Prävalenzzahlen für Angststörungen bei Parkinson-Krankheit variiert – je nach Studie – zwischen 25 bis 50 Prozent (Shulman 2001). Häufig treten die ersten Symptome für Angststörungen und Depressionen noch vor den motorischen Beeinträchtigungen auf, was für die Diagnose der Parkinson-Demenz relevant sein könnte.

6.3 Therapie der Depression

Neben der möglichst frühen Diagnose der Depression bei älteren Patienten spielt die medikamentöse Therapie eine wesentliche Rolle. Dabei sollten zum Einsatz von antidepressiven Medikamenten die gleichen Strategien und Algorithmen angewendet werden wie bei jüngeren Patienten (Bartels et al. 2003):

- ausreichende Dosierung
- ausreichend lange Behandlungsdauer
- Strategiewechsel bei Therapieresistenz
- Trizyklika (TZA) vermeiden
- Start low – go slow
- Interaktionen und Nebenwirkungen besonders beachten
- bei Therapieresistenz Elektrokrampftherapie erwägen

In Österreich erhalten mittlerweile lediglich sieben Prozent aller Älteren mit Depression TZA.
Zum Einsatz dualer Antidepressiva liegen bislang weniger Daten vor als für SSRI und TZA. In puncto Wirksamkeit scheint diese den anderen Substanzen ähnlich zu sein. Die Daten zur Verträglichkeit sind allerdings teilweise widersprüchlich. Die Therapie erfolgt stark individualisiert: Bei jeder Verordnung muss das Nebenwirkungsprofil mit den Erkrankungsprofil des Patienten abgestimmt werden (z.B. Diabetes, Herzerkrankungen etc.).

Erwogen werden kann auch die Gabe des selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmers (SNRI) Milnacipram beim älteren Patienten. Die Substanz wird nicht über die Leber verstoffwechselt. Eine Dosisanpassung ist allerdings bei höhergradig eingeschränkter Nierenfunktion notwendig. Besonders günstig erscheint Milnacipram bei Polypharmazie mit hohem Interaktionsrisiko. Für Hochbetagte liegen keine ausreichenden Daten vor. Hier ist besonders sorgfältig auf die Nierenfunktion zu achten.

Auch die Gabe von Venlafaxin hat sich beim älteren multimorbiden Patienten mit Depression und/oder Angststörung als wirksam erwiesen (Dierick 1997). Venlafaxin ist ein SNRI, der keine Auswirkungen auf muskarinerge, histaminerge oder adrenerge Rezeptoren zeigt. Gegenüber Fluoxetin und Imipramin war die Wirksamkeit von Venlafaxin deutlich besser. Schlechter schneidet Venlafaxin dagegen in einer Studie im direkten Vergleich mit Sertralin ab (Oslin et al. 2003). In dieser Studie kam es unter Venlafaxin bei Hochbetagten zu schweren Nebenwirkungen wie etwa Pneumonien oder Hypertonien. Der SNRI Venlafaxin ist bei Hochbetagten mit Depression somit keine therapeutische Option.

Duloxetin kann gerade bei älteren depressiven Patienten auch den Schmerz positiv beeinflussen (Robinson et al. 2014). Zu beachten ist, dass Duloxetin ein CYP2D6-Hemmer ist. Trazodon kann aufgrund seines geringen anticholinergen und kardiovaskulären Risikoprofils für ältere Patienten geeignet sein, vor allem wenn Angst- und Schlafstörungen als Komorbidität auftreten (Haria 1994). Zu den Nebenwirkungen der einzelnen Antidepressiva beim älteren Menschen siehe Tabelle 9 auf Seite 15.

Besonderes Augenmerk muss dabei auf das erhöhte Blutungsrisiko, insbesondere bei Verordnung serotonerg wirksamer AD, gelegt werden. Dies gilt insbesondere dann, wenn der Patient antikoaguliert ist, Schmerzmittel einnimmt oder ein Ulkus in der Vorgeschichte hatte.

Abbildung 10

Prävalenz von depressiven Störungen bei Morbus-Parkinson-Patienten

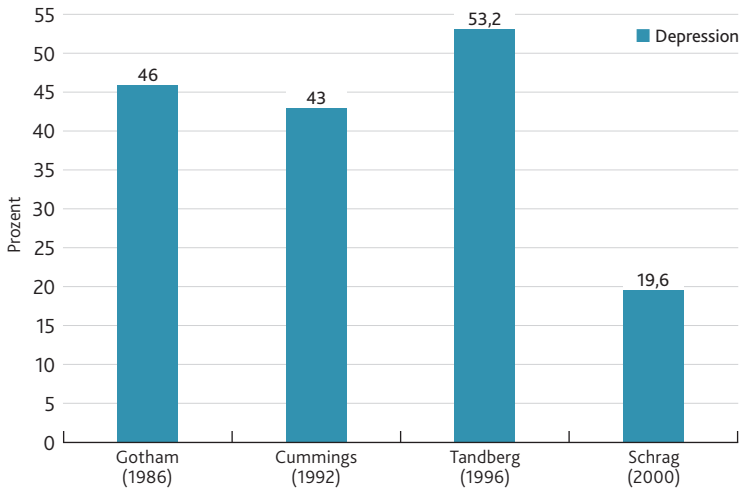


Tabelle 9
Nebenwirkungen von Antidepressiva

Substanzen	Nebenwirkung
Venlafaxin	Hypertonie
TZA, Venlafaxin, Duloxetin	Obstipation
SSRI, Venlafaxin, Duloxetin	Diarrhoe, Emesis
TZA, SSRI	kardiale Nebenwirkungen, QTc-Verlängerungen
TZA, Mirtazapin	Gewichtszunahme
TZA, Reboxetin, SNRI	Miktionsstörungen
TZA, Mirtazapin, Trazodon, Mianserin	Sedierung
SSRI, Venlafaxin	erhöhtes Blutungsrisiko
SSRI, SNRI	Hyponatriämie
SNRI	Hypertonie, Tachykardie
Venlafaxin	Hypertonie

TZA=Trizyklische Antidepressiva; SSRI=Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; SNRI=Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer

Ebenfalls Beachtung finden müssen die Transmitter-bezogenen Nebenwirkungen in der antidepressiven Therapie des Älteren und Hochbetagten (siehe Tabelle 10).

Eine Metaanalyse zur Rückfallverhinderung nach einer depressiven Episode fasste 825 Patienten in acht randomisierten kontrollierten Studien zusammen (Kok et al. 2011). Die NNT lag in dieser Metaanalyse bei 3,6, für SSRI bei 4,2 und für TZA bei 2,9. Als Ergebnis der Metanalyse kann gesagt werden, dass eine Rückfallsverhinderung mit AD wirksam ist.

Da ältere und hochbetagte Patienten meist eine ganze Reihe von somatischen Komorbiditäten aufweisen, ist auch dieser Aspekt in die Verordnung von Antidepressiva einzubeziehen.

Insgesamt muss bei der Verordnung von Antidepressiva beim älteren Patienten immer individualisiert vorgegangen werden, da die Patientengruppe – vom relativ gesunden 60-Jährigen bis zum multimorbiden Hochbetagten – sehr heterogen ist.

Tabelle 10
Transmitterbezogene Nebenwirkungen von Antidepressiva, die beim älteren Menschen besondere Beachtung finden müssen

Transmitter	Nebenwirkungen
Acetylcholin	Mundtrockenheit, Akkomodationsstörungen, Harnverhalten, Glaukomanfall, Obstipation, Tachykardie, Tachyarrhythmie, Gedächtnisstörung, Verwirrtheit
Noradrenalin	Orthostatische Hypotension (Sturz, Sturzfolgen), Sedierung, Obstipation
Serotonin	Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Obstipation, Völlegefühl, Nervosität
Histamin	Sedierung, Appetitsteigerung

Quelle: ÖÄZ 2006 Vol.7

Bei akuten Depressionen mit Wahnbildung und Nahrungsverweigerung hat sich die Elektrokonvulsionstherapie (EKT) auch beim älteren Patienten als wirksam erwiesen (Damm et al. 2010). Daten einer Studie aus 2010 zeigen über alle Altersgruppen eine gute Wirkung der EKT. Vor allem in der älteren Patientengruppe war zudem eine exzellente Verträglichkeit zu bemerken.

Gerade bei älteren Patienten ist die Prognose günstig, es ist jedoch wichtig, die EKT rechtzeitig einzusetzen und nicht als Ultima Ratio anzusehen. Je frühzeitiger die EKT eingesetzt wird, umso wirksamer ist sie. Die EKT hat einen schnelleren Wirkeintritt wie eine Psychopharmakotherapie.

Die EKT scheint bei dieser Patientengruppe auch deshalb besonders vorteilhaft, wenn aufgrund des Lebensalters und/oder von Multimorbidität eine Psychopharmakotherapie nicht vertragen wird. Bei der Entscheidungsfindung ist aber die höhere Rate an kognitiven Nebenwirkungen zu berücksichtigen.

Die S3-Leitlinien zur Diagnose und Behandlung unipolarer Depression hält fest, dass die Wirksamkeit von Antidepressiva auch für ältere Patienten belegt ist. Daher sollten ältere Patienten genauso behandelt werden wie jüngere. Allerdings ist das Nebenwirkungsprofil bzw. die Verträglichkeit bei Älteren stärker zu beachten. Es konnten bislang keine Wirksamkeitsunterschiede zwischen SSRI und TZA beobachtet werden. TZA sollten aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils aber in dieser Altersgruppe wenn möglich vermieden werden bzw. immer in der niedrigstmöglichen Dosis eingesetzt werden (DGPPN, DGN 2010). Vor dem Start einer antidepressiven Therapie beim älteren und hochbetagten Patienten muss jedenfalls jegliche andere Medikation (auch frei verkäufliche Medikamente) abgefragt werden. Wird dies nicht genau ermittelt, kann es – bei Verordnung von Substanzen mit serotonerger Wirkung und gleichzeitiger Einnahme von Johanniskraut, Tramadol oder einem anderen SSRI zu einer serotonergen Reaktion bis zum serotonergen Syndrom kommen. Dabei treten sowohl autonome und neuromotorische als auch kognitive Störungen und Verhaltensänderungen auf. Weitere Symptome sind Ruhelosigkeit, Muskelzuckungen, Schwitzen, Schüttelfrost und Tremor (Sternbach 1991).

7. Schizophrenie im höheren Lebensalter

Viele Patienten mit Schizophrenie erreichen heute ein hohes Lebensalter. Einige wenige Menschen erkranken auch in der zweiten Lebenshälfte an einer Schizophrenie.

Von Spätschizophrenie (DD Frontotemporale Demenz) spricht man bei einem erstmaligen Krankheitsausbruch im Alter über 40 Jahren.

Bei Late-Onset- oder Very-Late-Onset-Schizophrenia-Erstmanifestation nach dem 60. Lebensjahr findet man häufiger (als bei jüngeren Patienten):
- visuelle, taktile und olfaktorische Halluzinationen
- Verfolgungsideen
- akustische Halluzinationen (anklagend, beschimpfend)

Seltener treten dagegen folgende Symptome auf:
- formale Denkstörungen
- Affektverflachung
- Negativsymptome

Zur Pharmakotherapie von Schizophrenie beim Älteren ist vor allem auf die Veränderung des Organismus mit steigendem Lebensalter hinzuweisen. So steigt der Körperfettanteil im Alter auf bis zu 35 Prozent an. Das Körperwasser nimmt um 17 Prozent ab, das Plasmavolumen um acht Prozent. Die Extrazellulärflüssigkeit geht um bis zu 40 Prozent zurück. Die Albuminkonzentration ist um 15 bis 20 Prozent niedriger als beim Jüngeren, was zu einer Verminderung der Plasma-Eiweiß-Bindung und zu erhöhten Plasmaspiegeln des jeweiligen Wirkstoffs führt. Damit verstärken sich sowohl Wirkung als auch Nebenwirkungen der jeweils verabreichten Substanz (Müller-Spahn, Hock 1994).

Die Leberdurchblutung verringert sich ebenso wie die Lebermasse. Daher kommt es zu verminderten Phase-I-Reaktionen (Oxidation, Reduktion, Hydrolyse). Die Phase-II-Reaktionen bleiben unverändert. Die Resorption von Medikamenten im Gastrointestinaltrakt dagegen ist zwar verlangsamt, aber nicht vermindert. Der abgeschwächte Lebermetabolismus sorgt für eine erhöhte Bioverfügbarkeit, den verminderten Abbau von Medikamenten und für mehr freie Wirkstoffe. Auch die Halbwertszeiten von Medikamenten ändern sich stark.

In der Dosierung von Medikamenten wird in Richtlinien (nach Freeman) zu folgender Vorgehensweise geraten: Ab dem 65. Lebensjahr sollte die Dosis um zehn Prozent reduziert werden. Ab dem 75. Lebensjahr soll die Reduktion 20 Prozent betragen. Mit jedem weiteren Jahrzehnt wird eine Dosisverringerung um jeweils zehn Prozent angestrebt. Zudem wird auch für diese Patientengruppe die Vorgehensweise „start low – go slow" and „keep it simple" empfohlen. Eine regelmäßige Kontrolle der pharmakologisch behandelten Patientengruppe sollte selbstverständlich sein.

Aufgrund der beschriebenen pharmakokinetischen Parameter besteht bei älteren Patienten ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen und Medikamentenwechselwirkungen (Pearlson 1989).

Die Nebenwirkungen von Antipsychotika der ersten Generation inkludieren orthostatische Hypotension, Sedierung, anticholinerge Nebenwirkungen, extrapyramidale Nebenwirkungen und tardive Dyskinesien (Jeste et al. 1993). So konnte in kontrollierten doppelblinden Studien für die Behandlung mit klassischen Antipsychotika bei älteren Patienten mit Schizophrenie ein erhebliches Risiko für tardive Dyskinesien festgestellt werden. Auch lag das Rückfallsrisiko nach Absetzen der Antipsychotika bei 40 Prozent. Zu den Prädiktoren für einen Rückfall gehören:

- schlechteres Ansprechen auf die Medikation
- prämorbide schizoide Persönlichkeitszüge
- Denkstörungen
- akustische Halluzinationen

Für den Einsatz von atypischen Antipsychotika für ältere Patienten mit Schizophrenie besteht die beste empirische Evidenz für Olanzapin und Risperidon. Die Daten zu den übrigen verfügbaren atypischen Antipsychotika sind aufgrund der geringen Fallzahlen und gemischten Diagnosen in den Studien noch wenig aussagekräftig. Die größte derzeit vorhandene doppelblinde Studie (N=175) verglich Olanzapin (mittlere Dosierung 10mg) und Risperidon (mittlere Dosierung 2mg) über acht Wochen im Hinblick auf die Positiv- und

Tabelle 11
Schizophrenie im Alter: atypische Antipsychotika

CLOZAPIN	RISPERIDON	OLANZAPIN	QUETIAPIN	ARIPIPRAZOL
Verbesserung mit moderater Dosierung: 201mg/Tag 134mg/Tag Langsame Dosiserhöhung Eingeschränkte Anwendung Orthostatische Hypotonie Häufiger Leukopenie, Agranulozytose Anticholinerge Wirkung Verwirrtheit, Sedierung, Glaukome Sajatovic et al. 1998 >55Jahre, n=329 20% Verbesserung in BPRS Barak et al. 1999 Salzman et al. 1995 Gareri et al. 2008	Am häufigsten eingesetzt „early" und „late onset" Durchschnittsdosierung 4mg/Tag Kognitive Parameter bis 85% klinische Ansprechrate Salzman und Tune 2001 Barak et al. 2002 Looner et al. 2002 Madhusoodanan et al. 1999 open label n=103, 2,4mg Davidson et a. 2000 n=180, 3,7mg Lasser et al. 2004 Long acting RIS n=57 Tadger et al. 2008 Tzimos et al. 2008 n=76 Kein Unterschied Ris vs. Paliperidone	Wenig Daten Ris und Olanz im Vergleich gute Besserung 16–17% NW Besserung der EPS Sajatovic 1998 Madhusoodanan et al. 1999 Mittlere Dosis 11,7mg/Tag Gomez et al. The EFESO study 2000 n=135, CGI, Functioning, EPS Naturalistische Studie Ciudad et al 2002 Barak et al. 2004 Weniger Anticholinergika Kennedy et al. 2003 n=135, Olan vs Hal PANSS; CGI, EP	Besserung psychotische Symptome und EPS Mittlere Dosierung: 400mg/Tag Kleine Fallzahlen Arvantis u. Miller 1997 Madhusoodanan et al. 2000	Aripiprazol 1 Studie 10 Fälle zwischen 62 und 85 Jahren: Effektiv Positiv- und Negativsymptomatik, keine EPS, tardive Dyskinesien, Sedierung, Gewichtszunahme, anticholinerger Effekt, und QTc Verlängerung; eventuelle Sedierung und Gewichtszunahme Madhusoodanan et al. 2004 Kohen et al. 2010

Quelle: modifiziert und ergänzt nach Suzuki T et al. Management of schizophrenia in late life with antipsychotic medications: a qualitative review. Drugs Aging. 2011 Dec 1;28(12):961-80

Negativsymptomatik sowie kognitive Störungen. 53 Prozent von den in die Studie eingeschlossenen Patienten waren zuvor mit klassischen Antipsychotika behandelt worden. Beide Behandlungsgruppen, sowohl Olanzapin als auch Risperidon, zeigten Verbesserungen in der Psychopathologie, den kognitiven Funktionsstörungen und in der extrapyramidalen Symptomatik. Auch eine Post-hoc-Studie einer größeren Vergleichsstudie von Olanzapin mit Haloperidol bestätigte die Überlegenheit von Olanzapin in Bezug auf die Psychopathologie und EPS-Rate.

Am besten untersucht ist das Antipsychotikum Risperidon in der Therapie der Late-Onset-Schizophrenie und/oder Psychose. In verschiedenen Studien zeigt Risperidon Ansprechraten bis zu 85 Prozent. Es konnte auch eine Verbesserung der kognitiven Funktionsstörungen gefunden werden. In einer Studie konnte auch gezeigt werden, dass das Depot Risperidon (Risperidon long acting RLAI) hilfreich bei älteren Patienten mit Schizophrenie eingesetzt werden kann.

In Studien zu Clozapin als Standardbehandlung bei therapieresistenter Schizophrenie wurden bisher ältere Patienten mit Schizophrenie selten untersucht. In den wenigen Studien fand sich eine Verbesserung der klinischen Symptomatik.

Die Dosierung sollte niedrig begonnen und langsam titriert werden. Die Anwendung ist aufgrund der orthostatische Hypotonie und der Blutbildveränderungen eingeschränkt. Informationen zu atypischen Antipsychotika siehe Tabelle 11 auf Seite 16.

In einer kleinen Studie konnte für Quetiapin bei einer mittleren Dosierung von 100mg eine Verbesserung der Positivsymptomatik und der EPS nachgewiesen werden. Aripiprazol zeigte eine gute Wirkung sowohl auf die Positiv- als auch die Negativsymptomatik, und ein geringes NW-Profil (siehe auch Tabelle 11 auf Seite 16).

In der Behandlung bei älteren Patienten mit Antipsychotika sind mögliche Interaktionen mit häufig verordneten Medikamenten zu beachten.

Zu den sehr häufig verordneten Medikamenten zählen:
- Ibuprofen
- Diclofenac s.o.
- Metroprolol
- Pantoprazol
- Levothyroxin
- Simvastatin

Sehr viel häufiger als zu Medikamenteninteraktionen beim älteren Patienten kommt es zu Summationseffekten. Nicht selten erhalten geriatrische Patienten bis zu zehn Medikamente. Deshalb muss vor jeder Antipsychotika-Verordnung das Nebenwirkungsprofil genau betrachtet werden (z.B. Gerinnungshemmer plus SSRI plus NSAR – erhöht das Blutungsrisiko).

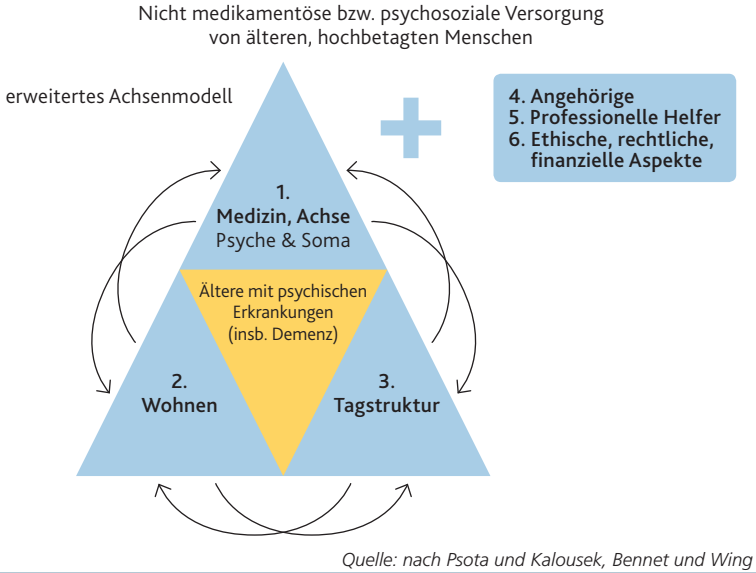
Leitsätze zur Pharmakotherapie beim Älteren (Borchelt 2005):
- strenge Indikationsstellung und Priorisierung der Behandlungsoptionen
- vollständige Medikamentenanamnese
- Kenntnis der Pharmakologie und der Pharmakokinetik
- niedrige Anfangsdosis, langsame Dosisanpassung (start low – go slow)
- Vermeidung von Multimedikation (>4 Substanzen)
- Auslass und Absetzversuche
- Monitoring von unerwünschten Nebenwirkungen und Wechselwirkungen
- Aufklärung unter Einbeziehung der Angehörigen
- einfaches Dosierungsschema; evtl. Dosierhilfen

8. Nicht medikamentöse Maßnahmen in der Therapie des älteren Patienten – Schwerpunkt Demenz

Demenzerkrankungen sind, obwohl sehr häufig, immer noch eine stigmatisierte Erkrankung. Derzeit sind – laut Österreichischem Demenzbericht – rund 100.000 Menschen in Österreich an einer Demenz erkrankt (Demenzhandbuch des BM für Soziales und Konsumentenschutz 2008). Bis 2050 könnte diese Zahl auf rund 270.000 Menschen ansteigen. Dennoch weiß eine Mehrheit der Menschen noch immer nur wenig über demenzielle Erkrankungen und ist im Umgang mit Demenzerkrankten eher zurückhaltend und unsicher. So verspüren 80 Prozent der Menschen zwar Mitleid gegenüber Betroffen, aber zwischen 25 und 50 Prozent verspüren auch Angst, Verunsicherung und Unbehaglichkeit (Knesebeck et al. 2013). Und eine Umfrage der Alzheimer's Society aus 2014 zeigte, dass rund 40 Prozent der Betroffenen/Angehörigen die Sorge um die Erkrankung für sich behalten. 54 Prozent warten nach dem Auftreten erster Symptome sechs oder mehr Monate, bis sie einen Arzt aufsuchen. Und für 73 Prozent ist Demenz ein angst- und schambehaftetes Tabuthema (Alzheimer's Society 2014).

Vor diesem Hintergrund scheinen – vor und während einer pharmakologischen Therapie – nicht medikamentöse Maßnahmen umso wichtiger. Eine ganzheitliche, psychosoziale Versorgung älterer Menschen mit Demenzerkrankungen weist viele Kriterien auf. Das erweiterte Achsenmodell (siehe Abbildung 11) nach Psota und Kalousek sowie Bennet und Wing erlaubt eine Gesamteinschätzung der Situation, in der sich Betroffene, Angehörige und Pflegende befinden und, darauf aufbauend, der passenden psychosozialen Maßnahmen.

Abbildung 11
Erweitertes Achsenmodell zur optimalen Versorgung Demenzkranker



Quelle: nach Psota und Kalousek, Bennet und Wing

Demenzkranke, ihre Angehörigen und Pflegepersonen sind besonders durch BPSD (Behavioural and psychological symptoms of dementia), die erzwungenen Einschränkungen in den täglichen Aktivitäten (ADL) sowie durch die kognitive Symptomatik belastet. Neben einer suffizienten pharmakologischen Therapie müssen daher – zur Entlastung aller Beteiligten – eine Reihe von nicht medikamentösen Maßnahmen gesetzt werden. Dazu gehören psychosoziale Interventionen und sozialtherapeutische Maßnahmen ebenso wie psychotherapeutische Interventionen.

Die Ziele aller therapeutischen Eingriffe sind die
- Verbesserung der kognitiven Symptome, ADL-Defizite und BPSD
- Verbesserung der Aktivität, der sozialen Teilhabe/der sozialen Beziehungen, des psychischen und körperlichen Wohlbefindens, der Lebensqualität aller Beteiligten
- Verringerte Belastung pflegender Angehöriger, verringerte Hospitalisierungsraten und Verzögerung der Institutionalisierung *(Luppa et al. 2008, 2010; DGPPN & DGN 2009; DGPPN 2013; Knapp et al. 2013; Riedel-Heller 2014).*

Die Studienlage zu den meisten psychosozialen und anderen nicht medikamentösen Therapien ist dünn. In der Praxis haben sich vor allem die Maßnahmen in Tabelle 12 als wirksam erwiesen.

Die kognitive Stimulation zeigt Effektstärke vor allem im Bereich der allgemeinen kognitiven Leistungsfähigkeit. Wichtig sind die adäquate Auswahl der Methode nach der Schwere der Erkrankung sowie ein individualisiertes Vorgehen. Bei richtiger Anwendung können sich signifikante Verbesserungen zeigen.

In der kognitiven Stimulation stehen vor allem allgemeine Förderungsmaßnahmen im Vordergrund: Die kognitiven Fähigkeiten sollen mittels Aktivitäten zur Anregung von Gedächtnis, Konzentration, problemlösendem Denken und Kommunikation gefordert werden. Diese Maßnahmen weisen auch eine soziale Komponente (Gruppenaktivitäten, Einbeziehung der Angehörigen) auf, die nicht unterschätzt werden darf. So können Unterhaltungen über Kindheitserlebnisse, Gestaltung von Festtagen, Reisen, Lieblingsspeisen oder Quizaufgaben in der Gruppe durchgeführt werden. Dies verbessert die allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit, die Lebensqualität, das Kommunikationsverhalten sowie die soziale Interaktion.

Beim kognitiven Training werden Übungen zu bestehenden kognitiven Fähigkeiten oder Strategien in Einzel- oder Gruppensettings gemacht. Insbesondere das Gedächtnis, die Aufmerksamkeit, Sprache und visuelle Wahrnehmung werden dabei trainiert. Zwei Hauptformen des kognitiven Trainings werden unterschieden:
- wiederholtes Ausführen spezifischer kognitiver Aufgaben (erfolgt meist am PC)
- Erlernen und Anwendung von Mnemotechnik

Durch kognitives Training verbessern sich die spezifische kognitive Leistungsfähigkeit, aber auch allgemeine kognitive Fähigkeiten.

Aktivitätsaufbau richtet sich nach verhaltenstherapeutischen Maßnahmen in der Depressionsbehandlung. Es hat sich gezeigt, dass Aktivitätsaufbau auch bei Demenz wirksam sein kann. Dabei spielen die Angehörigen eine aktive Rolle. Sie werden z.B. dazu angeleitet, angenehme Tätigkeiten in den Tagesablauf der Patienten einzufügen. Weiters erhalten sie ein Problemlösungstraining, das pflegenden Angehörigen den Umgang mit Verhaltenssymptomen erleichtern soll. Mit Aktivitätsaufbau für und mit dem Patienten kann es zu einer Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten sowie der Stimmung und damit zu einer Verringerung der Belastung der Angehörigen kommen.

Die Erinnerungstherapie führt die Patienten zurück auf wichtige Lebensereignisse. In Gruppengesprächen, die beispielsweise durch Fotos oder Musikstücke angeregt werden, ereignet sich eine angeleitete, chronologische Rückschau auf bedeutsame Stationen des eigenen Lebens. Erinnerungstherapie verbessert die Selbstständigkeit der Patienten, ihre Kommunikationsfähigkeit, kogni-

Tabelle 12
Was wirkt? Versorgung Demenzkranker mit nicht-medikamentösen und psychosozialen Maßnahmen in der Praxis

Ziel	Intervention	Wirksamkeitsnachweis	Indikation (Schweregrad der Demenz)
Verbesserung und Aufrechterhaltung kognitiver Leistungen	Kognitive Stimulation (allgemeine kognitive Anregung)	Ja	Leicht- bis mittelgradig
	Kognitives Training (Übungen zu bestimmten kognitiven Fähigkeiten)	Ja	Leicht- bis mittelgradig
Stärkung des emotionalen Wohlbefindens	Aktivitätsaufbau	Ja	Leicht- bis mittelgradig
	Erinnerungstherapie	Ja	Leicht- bis mittelgradig
Milderung von Verhaltenssymptomen	Verhaltensmanagement	Fraglich	Mittelgradig bis schwer
	Aromatherapie	Ja	Mittelgradig bis schwer
	Musiktherapie	Ja	Mittelgradig bis schwer
Ausgleich von Defiziten, Förderung der Funktionsfähigkeit im Alltag	Ergotherapie	Ja	Leichtgradig bis schwer
Unterstützung pflegender Angehöriger	Psychoedukation	Ja	Leichtgradig bis schwer
	Entlastungsstrategien	Ja	Leichtgradig bis schwer
	Multikomponentenprogramme für Angehörige	Ja	Leichtgradig bis schwer

Quelle: Olazarán et al. 2010, DGPPN 2013, Cohen-Mansfield 2013, Kurz 2013, SGAP et al. 2014, Testad et al. 2014

tive Fähigkeiten sowie die Stimmung. Werden Angehörige in die Therapie eingebunden, erleben diese die Rückblicke subjektiv als Abnahme ihrer eigenen Belastung.

Aroma- und Musiktherapie haben sich in Studien ebenfalls als wirksam erwiesen. Dabei zeigt die Aromatherapie sowohl eine Besserung agitierten Verhaltens sowie eine insgesamt beruhigende Wirkung. Die Musiktherapie führt zu einem Rückgang der Verhaltenssymptome. Dabei wird den Patienten durch Melodien und eingängige Rhythmen beim gemeinsamen Singen oder Vorspielen von Musik dabei geholfen, Erinnerungsspuren wachzurufen. Zudem werden Gefühlsäußerungen ebenso gefördert wie soziale Interaktion. Die Musiktherapie führt zu einem Rückgang von Verhaltenssymptomen, besonders bei Aggressivität, Unruhe und ziellosem Wandern.

Die Ergotherapie hat in den aktualisierten S3-Leitlinien keine Signifikanz erreicht. Werden dagegen bestimmte, lange Jahre durchgeführte Aktivitäten (Kochen und Ähnliches) angeregt, wird Signifikanz erreicht. Es bringt also nichts, dem Patienten ergotherapeutische Maßnahmen einfach „überzustülpen". Vielmehr muss auch hier individualisiert vorgegangen werden, um eine Wirkung zu erreichen.

Die beste Evidenz zeigt die Angehörigenunterstützung. Entlastungsstrategien können die subjektive Belastung von Angehörigen und die Depressivität der Betroffen reduzieren. Ebenso verbessert sich bei adäquater Unterstützung das Wohlbefinden bei Angehörigen, aber auch beim Demenzpatienten.

In Studien hat sich die psychosoziale Demenztherapie SimA (Selbstständig im Alter) als ausgezeichnete Maßnahme bewährt, die sogar mit der Wirkung von Cholinesterasehemmern vergleichbar ist (Oswald, Gunzelmann, Ackermann 2007). Das Programm wurde vom deutschen Psychogerontologen Wolf Dieter Oswald entwickelt und ist eine Kombination aus kognitiver Aktivierung (bei leichter bis mittelschwerer Demenz) bzw. biografieorientierter Aktivierung (bei schwerer Demenz) plus psychomotorischer Aktivierung. SimA führt zur Verbesserung bzw. zum Erhalt der allgemeinen und spezifischen kognitiven Leistungsfähigkeit, der körperlichen/funktionellen Leistungsfähigkeit (z.B. Sturzreduktion) und der täglichen Alltagsaktivitäten. Das psychische Wohlbefinden und die Lebensqualität verbessern sich ebenfalls. Aufseiten des Pflegepersonals führt SimA zu einem besseren Umgang mit den Patienten, zu Arbeitsentlastung und Steigerung der Arbeitszufriedenheit.

Eine Psychotherapie mit Demenzpatienten zielt in erster Linie auf eine Verbesserung der Alltagsaktivitäten und von BPSD ab. Dabei soll der Patient vor allem eine Stützung der Selbstsicherheit und des Selbstbildes und die Verringerung von Hilflosigkeit und Abhängigkeit erfahren. Auch die Akzeptanz, Bewältigung und Anpassung an bestehende und zunehmende Verluste wird in der Psychotherapie thematisiert. Insgesamt steht vor allem die Stabilisierung der Patienten im Vordergrund, ebenso wie die Förderung von Interesse an der Umwelt und an selbstständig durchgeführte Tätigkeiten.

Die Wirksamkeit von Therapieformen wie der modifizierten tiefenpsychologisch orientierten Psychotherapie, Validation, (kognitive) Verhaltenstherapie, verhaltenstherapeutisches Kompetenztraining und Interpersonelle Psychotherapie in einer „Late-life"-Form konnten bislang in Studien nicht festgestellt werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine evidenzbasierte, leitliniengetreue Behandlung des älteren Demenzpatienten nur dann vollständig ist, wenn neben der Pharmakotherapie auch psychosoziale (psychotherapeutische) Interventionen für Patienten und Angehörige zum Einsatz kommen. ■

Weiterführende Literatur *(in alphabetischer Reihenfolge)**:***

Atri et al. Long-term course and effectiveness of combination therapy in Alzheimer disease. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2008 Jul-Sep;22(3):209–21

Alf C et al. Konsensus Statement „Demenz" der Österreichischen Gesellschaft und der Österreichischen Alzheimer-Liga. J Neurol Neurochir Psychiatr 2005;5:6–13

Alzheimer's Society (2014). Dementia 2014: Opportunity for change. Verfügbar unter: http://www.alzheimers.org.uk/site/scripts/download_info.php?fileID=2317

Amann U et al. Prescirbing of potentially inappropriate medications for the elderly: the PRISCUS-list. Dtsch Artzebl Int. 2010 Aug;107(31–32):543–51

APA Work Group on Alzheimer's Disease and other Dementias. American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. Second edition. Am J Psychiatry. 2007 Dec;164(12 Suppl):5–56

Ballokova A et al. Use of benzodiazepines and associtions with falls in older people admitted to hospital: a prospective cohort study. Drugs Aging. 2014 Apr;31(4):299–310

Baldinger P et al. (2014) Alzheimer Demenz: Diagnostik und Therapie kognitiver Defizite. CliniCum neuropsy 4:14–20

Barca ML et al. Factors associated with depression in Norwegian nursing homes. Int J Geriatr Psychiatry. 2009 Apr;24(4):417–25

Bartels SJ et al. Agitation and depression in frail nursing home elderly patients with dementia: treatment characteristics and service use. Am J Geratr Psychiatry. 2003 Mar–Apr;11(2):231–8

Benkert O und Hippius H: Kompendium Psychiatrische Pharmakotherapie, Springer 2003

Betreuungsangebote für demenziell erkrankte Menschen – Demenzhandbuch. Jänner 2008. Im Auftrag des Bundesministeriums für Soziales und Konsumentenschutz

Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's diesease. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jan 25;(1)

Borchelt M. Wichtige Aspekte der Pharmakotherapie beim geriatrischen Patienten. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz. 2005 48:593–598

Copeland JR et al. Depression among older people in Europe: the EURODEP studies. World Psychiatry. 2004 Feb;3(1):45–9

Damm J et al. Influence of age on effectiveness and tolerability of electroconvulsive therapy. J ECT. 2010 Dec;26(4):282–8

Declercq et al. Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Mar 28;3:CD007726

DGPPN, DGN. S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. Diagnose und Behandlungsleitlinie Demenz. Springer Verlag 2010

DGPPN, DGN. S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. Diagnose und Behandlungsleitlinie Unipolare Depression. Springer Verlag 2010

Dierick M. A review of the efficacy and tolerability of venlafaxine. Eur Psychiatry 1997;12 Suppl 4:307s–13s

Doody RS et al. Open-label, multicenter, phase 3 extension study of the safety and efficacy of donepezil in patients with Alzheimer disease. Arch Neurol. 2001 Mar;58(3):427–33

Dubois B et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. Lancet Neurol. 2000 Nov;9(11):1118–27

Fischer C et al. Neurocognitive profiles in older adults with and without major depression. Int J Geriatr Psychiatry. 2008 Aug;23(8):851–6

Geldmacher DS et al. Donepezil is associated with delayed nursing home placement in patients with Alzheimer's disease. J Am Geriatr Soc. 2003 Jul; 51(7):937–44

Haria et al. Trazodone. A Review of its Pharmacology, tehrapeutic Use in depression and tehrapeutic potential in other disorders. Drugs & Aging 1994, 4(4): 331–355

Hickie I et al. Reduced hippocampal volumes and memory loss in patients with early- and late-onset depression. Br J Psychiatry. 2005 Mar;186:197-202

Holmes C et al. The efficacy of donepezil in the treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease. Neurology. 2004 Jul 27;63(2):214–9

Inouye SK et al. Delirium in older persons. NEJM 2006; 354: 1157–65

Jeste DV et al. Treatment of late-life schizophrenia with neuroleptics. Schizophr Bull. 1993;19(4):817–30

Kales HC et al. Risk of Mortality among individual antipsychotics in patients with dementia. Am J Psychiatry. 2012 Jan;(1):71–9

Kasper S et al. Demenzerkrankungen Medikamentöse Therapie. Konsensus-Statement – State of the art 2006. CliniCum neuropsy Sonderausgabe November 2006.

Kasper S und Schubert H (2009) Ginkgo-Spezialextrakt EGb 761® in der Behandlung der Demenz: Evidenz für Wirksamkeit und Verträglichkeit. Fortschritte der Neurologie - Psychiatrie 77: 494–506

Katon W et al. Epidemiology of depression in primary care. Gen Hosp Psychiatry. 1992 Jul;14(4):237-47

Knesebeck O et al. Was weiß und denkt die Bevölkerung über Alzheimer und andere Demenzerkrankungen. Ein Newsletter der Bertelsmann Stiftung und der Barmer GEK. 3/2013

Kok RM et al. Continuing Treatment of Depression in the Elderly: A systematic Review and Meta-analysis of double-blinded, randomized, controlled Trials with Antidepressants. Am J Geriatr Psychiatry. 2011;19:249–255

Lebowitz BD et al. Diagnosis and treatment of depression in late life. Consensus statement update. JAMA. 1997 Oct 8;278(14):1186–90

Lenze EJ et al. Comorbid anxiety disorders in depressed elderly patient. Am J Psychiatry. 2000 May;15(5):722–8

Linden M et al. Depression bei Hochbetagten. Ergebnisse der Berliner Altersstudie. Nervenarzt 1998; 69:27–37

Lyketsos CG und Olin J. Depression in Alzheimer's disease: overview and treatment. Biol Psychiatry. 2002 Aug 1;52(3):243–52

Lyketsos CG et al. A follow-up study of change in quality of life among persons with dementia residing in a long-term care facility. Int J Geriatr Psychiatry. 2003 Apr;18(4):275–81

Lyketsos CG et al. Major and minor depression in Alzheimer's disease: prevalence and impact. J Neuropsychiatry Clin Neursci. 1997 Fall;9(4):556–61

Maier W und Barnikol UB. Neurokognitive Störungen im DSM-5. Nervenarzt 2014, 85: 564-570

McKeith et al. Neuroleptic sensitivity in patients with senile dementia of Lewy body type. BMJ. 1992 Sep 19;305(6855):673–8

Müller-Spahn F und Hock C. Clinical presentation of depression in the elderly. Gerontology. 1994;40 Suppl 1:10–4

Mykay GCM und Kopelman MD. Psychogenic amnesia: when memory complaints are medically unexplained. Advances in Psychiatric Treatment, 15, 152–158.

Olazarán et al. Nonpharmacological Therapies in Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Efficacy. Dement Geriatr Cogn Disord 2010;30:161–178

Oslin DW et al. Probing the safety of medications in the frail elderly: evidence from a randomized clinical trial of sertraline and venlafaxine in depressed nursing home residents. J Clin Psychiatry. 2003 Aug;64(8):875–82

Oswald WD et al. (2007). Effects of a multimodal activation program (SimA-P) in residents of nursing homes. European Review of Aging and Physical Activity, 4, 91–102

Pearlson GD et al. A chart review study of late-onset and early-onset schizophrenia. Am J Psychiatry. 1989 Dec;146(12):1568–74 und weitere Studien

Peterson RC et al. Current concepts in mild cognitive impairment. Arch Neurol. 2001 Dec;58(12):1985–92

Pinter et al. Geriatrische Notfallversorgung. Strategien und Konzepte. Springer Verlag 2013

>>

Ray WA et al. Psychotropic drug use and the risk of hip fracture. N Engl J Med. 1987 Feb 12;316(7):363–9

Robinson M et al. Acute and long-term treatment of late-life major depressive disorder: duloxetine versus placebo. Am J Geriatr Psychiatry. 2014 Jan;22(1):34-45. doi: 10.1016/j.jagp.2013.01.019. Epub 2013 Feb 6.

Rogers SL et al. Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: final analysis of a US multicentre open-label study. Eur Neuropsychopharmacol. 2000 May;10(3):195–203

Rosness TA et al. Stress affects carers before patient's first visit to a memory clinic. Int J Geriatr Psychiatry. 2009 Oct;24(10):1143–50

Schmidt R et al. Konsensus Statement Demenz 2010. Neuropsychiatrie, Band 24/2010;67–87

Schoevers RA et al. Association of depression and gender with mortality in old age. Results from the Amsterdam Study of the Elderly (AMSTEL). Br J Psychiatry. 2000 Oct;177:336–42

Seltzer B et al. Efficacy of donepezil in early-stage Alzheimer disease: a randomized placebo-controlled trial. Arch Neuro. 2004 Dec61(12):1852–6

Shulman LM et al. Co-morbidity of the non-motor symptoms of Parkinson's disease. Mov Disord 2001;16: 507–10

Skoog I et al. Mental disorders and the use of psychotropic drugs in an 85-year-old urban population. Int Psychogeriatr. 1993 Spring;5(1):33–48

Sneed JR et al. The vascular depression subtype: evidence of internal validity. Biol Psychiatry 2008;64:491–497

Statistik Austria: Bevölkerung nach Alter und Geschlecht; Bevölkerung zu Jahresbeginn seit 2012 nach fünfjährigen Altersgruppen; Bevölkerungsprognose 2013. Erstellt am 18. Oktober 2013

Steele C et al. Psychiatric symptoms and nursing home placement of patients with Alzheimer's disease. Am J Psychiatry. 1990 Aug;147(8):1049–51

Sternbach H. The serotonin syndrome. Am J Psychiatry. 1991 Jun;148(6):705–13

Suzuki T et al. Management of schizophrenia in late life with antipsychotic medications: a qualitative review. Drugs Aging. 2011 Dec 1;28(12):961-80

Tannenbaum C et al. A systematic review of amnestic and non-amnestic mild cognitive impairment induced by anticholinergic, antihistamine, GABAergic and opioid drugs. Drugs Aging. 2012 Aug 1;29(8):639–58

Tulner LR et al. Drug-drug interactions in a geriatric outpatient cohort: prevalence and relevance. Drugs Aging. 2008;25(4):343–55

Wang PS et al. Hazardous benzodiazpine regimens in the elderly: effects of half-life, dosage, and duration on risk of hip fracture. Am J Psychiatry. 2001 Jun;158(6):892–8

Winblad B et al. 3-year study of donepezil therapy in Alzheimer's disease: effects of early and continous therapy. Dement Geriatr Cogn Disord. 2006; 21(5–6):353–63

Wittchen HU. Generalized anxiety disorder: prevalence, burden and cost to society. Depress Anxiety. 2002;16(4):162–71

Wittchen HU et al. Generalized anxiety and depression in primary care: prevalence, recognition, and management. J Clin Psychiatry. 2002;63 Suppl 8:24–34

Zimmermann T et al. Potenziell inadäquate Medikamente bei älteren, hausärztlich versorgten Patientinnen und Patienten. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz. July 2013, Volume 56, Issue 7, pp 941–949

Margot Holzapfel

Früchte des Lebens

Acryl auf Leinwand, 180x80cm, 2013

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 großteils autodidaktischen Wirken folgte ihr Kunststudium an der LEONARDO KUNSTAKADEMIE SALZBURG unter der Leitung von Prof. Hannes BAIER
- 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, Gynäkologie, Kinderheilkunde sowie Krankenhauspsychologen und Mitglieder der ÖGPB. **Geschäftsführung:** Thomas Zembacher **Beteiligung:** Alleinige Gesellschafterin der Medizin Medien Austria GmbH ist die Süddeutscher Verlag Hüthig GmbH. Gesellschafter der Süddeutscher Verlag Hüthig GmbH sind die Süddeutscher Verlag GmbH mit 91,98%, Herr Holger Hüthig mit 7,02%, Frau Ruth Hüthig mit 0,45%, Frau Beatrice Hüthig mit 0,28% und Herr Sebastian Hüthig mit 0,28 %. **Für den Inhalt verantwortlich:** O. Univ.-Prof. Dr.h.c.mult. Dr. med. Siegfried Kasper, Priv.-Doz. Dr. Michael Rainer (Vorsitz); Prim. Univ.-Prof. Dr. Martin Aigner, Mag. Martina Anditsch, Prof. Priv.-Doz. Dr. Michael Bach, Mag. Dr. Andreas Baranyi, Prim. Dr. Jan Di Pauli, Prim. Dr. Gerhard Fruhwürth, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Geretsegger, Prim. Dr. Christian Jagsch, O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Marksteiner, Chefarzt Dr. Georg Psota, Prim. Dr. Christa Radoš, Ao. Univ.-Prof. DDr. Gabriele-Maria Sachs, Prim. Dr. Elmar Windhager, Assoc.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Dietmar Winkler, Prim. Dr. Robert Zöchling **Medical Writer:** Sabine Fisch **Projektverantwortung:** Christine Kreibich **Leitung Medizin Medien/Print:** Denis Nößler DW 630, noessler@medizin-medien.at **Titelbild:** Margot Holzapfel **Lektorat:** Karl Heinz Javorsky **Art Direction:** Karl J. Kuba **Layout und DTP:** MMA-DTP **Druck:** Friedrich VDV, 4020 Linz **Auflage:** 8.500. 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 Austroplant, CSC, Germania Pharmazeutika, G.L. Pharma GmbH und Pfizer.

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

sonderausgabe november 2007

CliniCum neuropsy
Das Medium für Psychiatrie und Neurologie

Substanzbezogene Störungen und psychiatrische Erkrankungen

Konsensus-Statement – State of the art 2007

Editorial Board: Dr. Alexander David, Prim. Dr. Harald David, O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer, O. Univ.-Prof. Dr. Michael Kunze, Prim. Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer, Prim. Dr. Susanne Lentner, Dr. Joachim Scharfetter, Prim. Univ.-Prof. Dr. Herwig Scholz, Prim. Univ.-Prof. Dr. Harald Schubert, Dr. Alexander Vucicevic

Lecture Board: Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Bach, Prim. Dr. Joachim Berthold, Univ.-Prof. Dr. Karl Dantendorfer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Rainer Danzinger, Univ.-Doz. Dr. Ernest Groman, Prim. Dr. Manfred Haushofer, Dr. Claudia Klier, Univ.-Prof. Dr. Martin Kurz, Univ.-Prof. Dr. Bernd Saletu

Vorsitz: O. Univ.-Prof. Dr. DDr. h.c. Siegfried Kasper,
Prim. Univ.-Prof. Dr. Reinhard Haller,
Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Haring,
Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Musalek

ÖGPB

Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie

P.b.b. Verlagspostamt 1050 Wien. Zulassungsnummer: GZ 02Z032080 M

Vorwort

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

Prim. Univ.-Prof. Dr.
Reinhard Haller
Sonderkrankenanstalt für Suchtkranke Frastanz

Prim. Univ.-Prof. Dr.
Christian Haring
Primariat B, Psych. KH des Landes Tirol, Hall

Prim. Univ.-Prof. Dr.
Michael Musalek
API SKH für Alk.-, Medikamenten.- und Drogenabh., Wien Kalksburg

Abhängigkeitserkrankungen und ihre Auswirkungen sind nicht nur aus medizinischer, sondern auch aus gesellschaftspolitischer Sicht ein hochaktuelles Thema. Stoffgebundene genauso wie nicht stoffgebundene und verhaltensbezogene Abhängigkeitserkrankungen erlangen zunehmend mediale Aufmerksamkeit. Sie werden als Spiegel einer sich verändernden Gesellschaft gesehen und aus dem Blickwinkel der Pädagogik, der Soziologie und der Gesundheitsökonomie ebenso intensiv diskutiert wie in der Medizin selbst, und hier im Speziellen in der Psychiatrie.

Das vorliegende Konsensus-Statement wurde in Kooperation mit führenden ExpertInnen in Österreich erarbeitet, die auf dem Gebiet der Abhängigkeitserkrankungen Expertise haben. Wie in den vergangenen Jahren wurde zuerst im persönlichen Austausch und dann durch schriftliche Kommunikation ein Text erarbeitet, der dazu dienen soll, niedergelassenen ÄrztInnen, aber auch in der Politik tätigen Meinungsbildnern diese Krankheitsgruppe näherzubringen, mit dem Ziel einer intensiven Aufklärung, Frühdiagnostik und entsprechenden Behandlung.

Ermöglicht wurde dieses Projekt durch die finanzielle Unterstützung von insgesamt sechs Unternehmen der Arzneimittelindustrie. Wir möchten ihnen an dieser Stelle recht herzlich danken.

Es würde uns freuen, wenn dieses Konsensus-Statement Ihr Interesse finden würde, und wir sind für Rückmeldungen dankbar.

In diesem Sinne zeichnen

O. Univ.-Prof. Dr. DDr. h.c. Siegfried Kasper

Prim. Univ.-Prof. Dr. Reinhard Haller

Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Haring

Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Musalek

Mag. Andrea Budin, Medizin Akademie

Claudia Lorbeer, Medizin Akademie

Fotos: Archiv

Substanzbezogene Störungen

1. Einleitung

2. Die historische Dimension der Abhängigkeitserkrankungen
2.1. Entwicklung der psychopharmakologischen Therapie
2.2. Entwicklung von Therapieeinrichtungen

3. Definitionen

4. Epidemiologie

5. Genese

6. Klinische Erscheinungsformen und Folgeschäden
6.1. Alkoholabhängigkeit
6.2. Opioide
6.3. Cannabis
6.4. Kokain
6.5. Amphetamin und Ecstasy
6.6. Halluzinogene
6.7. Benzodiazepine
6.8. Nikotinanhängigkeit
6.9. Andere Substanzen

7. Komorbiditäten

8. Behandlungskette
8.1. Erstkontakt, Frühintervention und primäre Motivation
8.2. Entzugsbehandlung
8.3. Entwöhnung
8.4. Ambulante Betreuung
8.5. Selbsthilfe

9. Pharmakotherapie
9.1. Pharmakotherapie der akuten Phase
9.1.1. Behandlung der Alkoholintoxikation
9.1.2. Die Entzugsbehandlung der Alkoholkrankheit
9.1.3. Behandlung der Opiatintoxikation
9.1.4. Entzugsbehandlung bei Opiatanhängigkeit
9.1.5. Behandlung der Benzodiazepinintoxikation
9.1.6. Benzodiazepinentzugsbehandlung
9.1.7. Entzugsbehandlung bei multiplem Substanzgebrauch
9.2. Substitutionstherapie
9.3. Rezidivprophylaxe
9.4. Therapie der Nikotinabhängigkeit

10. Psychotherapie

11. Therapie der komorbiden Störungen

12. Kinder und Jugendliche

13. Therapie bei älteren Menschen
13.1. Therapie der Alkoholabhängigkeit
13.2. Therapie anderer Abhängigkeiten im Alter

14. Therapieresistenz unter besonderer Berücksichtigung der Alkoholabhängigkeit

Anhang
A. Anamnese und Diagnostik bei Störungen durch psychotrope Substanzen
B. Selbstbewertung der Alkoholabhängigkeit
C. Fagerström-Test für Nikotinabhängigkeit

Editorial Board

Dr. Alexander David
Drogenbeauftragter der Stadt Wien, Wien

Prim. Dr. Harald David
Abt. für Forensische Psych. und Alk., SMZ Baumgartner Höhe OWS, Wien

O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer
Univ.-Klinik für Psychiatrie, Graz

O. Univ.-Prof. Dr. Michael Kunze
Institut für Sozialmedizin, Wien

Prim. Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer
Allg.-Psych. Abt. 1, Landesnervenklinikum Sigmund Freud, Graz

1. Einleitung

Abhängigkeitserkrankungen und ihre Auswirkungen sind nicht nur aus medizinischer, sondern auch aus gesellschaftspolitischer Sicht ein hochaktuelles Thema. Stoffgebundene genauso wie nicht stoffgebundene und verhaltensbezogene Abhängigkeitserkrankungen erlangen zunehmend mediale Aufmerksamkeit: Sie werden als Spiegel einer sich verändernden Gesellschaft gesehen und aus dem Blickwinkel der Pädagogik, der Soziologie oder der Gesundheitsökonomie ebenso intensiv diskutiert wie in der Medizin selbst, und hier im Speziellen in der Psychiatrie.

Im Sinne eines bio-psycho-sozialen Krankheits- und Gesundheitsmodells werden Abhängigkeitserkrankungen bzw. substanzbedingte Störungen heute als Konsequenz biologischer, genetisch begründeter Faktoren, psychologischer Prozesse und sozialer Einflüsse angesehen. Hand in Hand damit geht die Entwicklung neuer Behandlungsmöglichkeiten: Mit der Weiterentwicklung psychopharmakologischer Behandlungsmöglichkeiten stehen – ganz im Sinne dieses mehrdimensionalen Krankheitsmodelles – neben der psychologischen/psychotherapeutischen und sozialen Behandlung auch eine Reihe von Substanzen zur Verfügung, mit denen in den Abhängigkeitsprozess eingegriffen werden kann.

Mit der Zielsetzung, abhängige Patienten zu entstigmatisieren und ihnen die individuell optimale Therapie anzubieten, werden in den folgenden Kapiteln stoffgebundene Abhängigkeitserkrankungen – eine Behandlung von nicht stoffgebundenen Abhängigkeitserkrankungen würde den Rahmen dieses Konsensus-Statements überschreiten – von den verschiedensten Seiten beleuchtet und praxisbezogene Orientierungshilfen für die Behandlung gegeben.

2. Die historische Dimension der Abhängigkeitserkrankungen

Beschreibungen wie „Rausch als Krankheit" oder „Trunkenheit als Laster" sind bereits im frühen 16. Jahrhundert in der Literatur zu finden. Im 18. Jahrhundert wurde Alkoholismus als „Krankheit des Willens" gesehen und damit eine Grundlage für die amerikanischen Mäßigkeitsbewegungen des 19. und 20. Jahrhunderts geschaffen. Mitte des 19. Jahrhunderts gewann mit der Beschreibung des „Elendsalkoholismus" durch Friedrich Engels die soziale Dimension der Erkrankung an Bedeutung: Der erste Schritt in Richtung einer Entlastung von Schuldzuweisungen der Betroffenen war getan.

Ende des 19. Jahrhunderts wurde etwa versucht, Alkoholkranke durch Isolierung auf einer „suchtfreien Insel" zu behandeln. Derartige Therapieversuche spiegeln die gesellschaftliche Haltung in dieser Zeit genauso wider wie das Fehlen wirksamer Behandlungsmaßnahmen. Wir haben im Rahmen dieses Konsensus-Papieres auf den Begriff der Sucht verzichtet, da die WHO (ICD) diesen Begriff seit dem Jahr 1964 nicht mehr verwendet und ihn durch die Begriffe Abhängigkeitserkrankung, substanzbezogene Störungen, psychiatrische Erkrankungen bzw. schädlichen Gebrauch ersetzt.

Erste moderne Überlegungen in der Behandlung der Alkoholkrankheit nahmen ihren Ausgangspunkt in der Gründung des „Blauen Kreuzes" im Jahr 1877 und der Gründung der ersten therapeutischen Heilstätten. Auch die Möglichkeit der „Trinkerheilung" wird um diese Zeit erstmals formuliert. Ein wesentlicher Meilenstein erfolgte im Jahr 1935 mit der Gründung der Selbsthilfebewegung „Anonymous Alcoholics" (AA) und deren weltweite Ausbreitung. Mitte des 20. Jahrhunderts nahm Kurt Jellinek die erste wissenschaftliche Beschreibung der Alkoholkrankheit vor, womit auch die Anerkennung des Krankheitscharakters der Abhängigkeitserkrankungen eingeleitet wurde.

In der modernen Forschung rücken nun aktuelle neurobiologische Konzepte in den Mittelpunkt des Interesses, auch die Komorbiditätsforschung spielt eine wesentliche Rolle. Vor diesem Hintergrund gehen aktuelle therapeutische Konzepte von einer Individualisierung aus, sie rücken den phasenhaften Verlauf und die Notwendigkeit einer Langzeitbehandlung und -betreuung Abhängigkeitskranker in den Vordergrund.

2.1. Entwicklung der psychopharmakologischen Therapie

Die wesentlichen Entwicklungsschritte in der Psychopharmakologie nahmen im 19. Jahrhundert ihren Ausgang in so genannten Trunksuchtmitteln (z.B.: „Alcola", „Antialcolin", „Antidipso" und vielen anderen), die sich jedoch als wirkungslos erwiesen und später verboten wurden. Im 20. Jahrhundert spielten aversive Methoden eine Rolle, wobei die Substanzen Apomorphin, Disulfiram oder Cyanamid zu erwähnen sind.

In der aktuellen psychopharmakologischen Behandlung von Abhängigkeitserkrankungen liegt der Fokus auf Anticravingsubstanzen bei Alkoholismus, Substanzen zur Drogenabhängigkeitsbehandlung bei Substitution sowie in der gezielten pharmakologischen Therapie komorbider Störungen (z.B. Depressionen, bipolare Erkrankungen).

2.2. Entwicklung von Therapieeinrichtungen

Parallel zur Entwicklung therapeutischer Maßnahmen zur Behandlung von Abhängigkeitserkrankungen wurden in Österreich spezialisierte Therapieeinrichtungen geschaffen, wobei die wichtigsten Entwicklungsschritte im Folgenden in tabellarischer Form angeführt sind.

Entwicklung spezialisierter Therapieeinrichtungen in Österreich

Ab 1817: „Abhängigkeitsstationen an psychiatrischen Abteilungen"
Ab 1931: „Heilstätten", z.B.: Friedensheim in Treffen
Ab 1961: „Sonderkrankenanstalten", z.B.: Anton-Proksch-Institut in Kalksburg bei Wien
Ab 1980: „Drogenstationen"
Zusätzlich ambulante Einrichtungen, Wohngemeinschaften, therapeutisch geleitete Nachbetreuungsgruppen, sozialtherapeutische Betreuungseinrichtungen auch für Langzeittherapien

3. Definitionen

In der Diskussion von Ursachen, Auswirkungen und Behandlungsmöglichkeiten von Abhängigkeitserkrankungen sind zunächst folgende Begriffe voneinander abzugrenzen:

1) Schädlicher Gebrauch/Missbrauch
2) Abhängigkeit
3) Polytoxikomanie
4) Substanzinduzierte Störungen
   – Intoxikation
   – Entzugssyndrom
   – psychische Störungen

Gemäß der Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist Abhängigkeit der „Zustand einer periodischen oder chronischen Intoxikation, verursacht durch wiederholten Gebrauch einer Substanz, die für das Individuum und die Gesellschaft schädlich ist".

Schädlicher Gebrauch bzw. Missbrauch bedeutet einen unangemessenen Gebrauch einer Substanz oder Droge in überhöhter Dosierung und/oder die Einnahme ohne ärztliche Indikation. Die wiederholte Einnahme führt zu Gewöhnung, eventuell auch zu Dosissteigerung. Nach der Definition des ICD-10 ist ein solcher schädlicher Gebrauch oder Missbrauch verantwortlich für körperliche und psychische Probleme, einschließlich eingeschränkter Urteilsfähigkeit oder gestörten Verhaltens. Hinzu kommen soziale Interaktionsstörungen, Gefährdungen oder gar delinquentes Verhalten, die im Zusammenhang mit dem Missbrauch von Substanzen auftreten können, wobei die zentrale Problematik in der ICD-10-Diagnostik so formuliert wird, dass beim betroffenen Individuum „subjektive Vorteile objektive Nachteile des Konsums überwiegen".

Beim Begriff **Abhängigkeit** wird zwischen psychischer und physischer Abhängigkeit unterschieden: Erstere Dimension der Abhängigkeit meint dabei das übermächtige und unwiderstehliche Verlangen, eine bestimmte bzw. mehrere Substanz(en) einzunehmen sowie die zunehmende Zentrierung des Lebens auf das Suchtmittel. Die Einnahme erzeugt Lust bzw. geht mit der Vermeidung von Unlust einher. Die Dimension der physischen Abhängigkeit umfasst dagegen das biologische Phänomen der Toleranzentwicklung sowie Dosissteigerung und körperliche Entzugserscheinungen.

Bei stoffgebundenen Abhängigkeitserkrankungen besteht häufig eine **Polytoxikomanie**, also die Abhängigkeit von mehreren Substanzen, wobei es durch die zeitnahe oder zeitgleiche Einnahme zur Überlappung der Wirkspektren kommt. Die Motivation dazu ist entweder in der angestrebten „Mischwirkung" zu sehen oder in der Kompensation von als negativ erlebten Folgezuständen nach Anwendung der primären Substanz. Synergistische und antagonistische Effekte der verschiedenen Substanzen führen häufig zu pharmakologisch nur schwer kalkulierbaren Wechselwirkungen. Bei überadditiven Effekten, die von den Anwendern kaum kalkuliert werden können, treten mitunter fatale Konsequenzen ein (z.B. Atemdepression).

Akute Intoxikation

Per definitionem handelt es sich bei einer Intoxikation um einen neuropsychiatrischen/somatischen Symptomenkomplex bei/nach akuter Einnahme einer Substanz in Abhängigkeit von der Dosis bzw. Konzentration im Blut. Schwere Intoxikationen führen zu quantitativen (Koma) und qualitativen Bewusstseinsstörungen, sie rufen psychopathologische Veränderungen von Affekt, Antrieb und sozialer Kontrolle hervor und beeinträchtigen das Kritikvermögen.

Das Entzugssyndrom

Beim Entzugssyndrom handelt es sich um einen Symptomenkomplex, der bei absolutem oder relativem Entzug nach wiederholter, längerer oder höher dosierter Einnahme auftritt (ICD-10). Die Symptome bessern sich in der Regel nach neuerlicher Zufuhr der Substanz. Krampfanfälle können auftreten, auch ein Entzugsdelir ist möglich und erfordert entsprechend rasches Eingreifen.

In der psychiatrischen Praxis sind substanzinduzierte psychische Störungen von differenzialdiagnostischer Bedeutung: Laut ICD-10 werden folgende Syndrome unter den durch psychotrope Substanzen hervorgerufenen psychischen und Verhaltensstörungen subsumiert:

F1x.0: akute Intoxikation
F1x.1: schädlicher Gebrauch
F1x.2: Abhängigkeitssyndrom
F1x.3: Entzugssyndrom
F1x.4: Entzugssyndrom mit Delir
F1x.5: psychotische Störung
F1x.6: amnestische Störung
F1x.7: Restzustand und verzögert auftretende psychotische Störung
F1x.70: Nachhallzustände (flashbacks)
F1x.71: Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen
F1x.72: affektives Zustandsbild
F1x.74: sonstige anhaltende kognitiven Beeinträchtigungen
F1x.75: verzögert auftretende psychotische Störung

4. Epidemiologie

Schätzungen zufolge sind in Österreich ungefähr:

- 1.600.000 Menschen nikotinabhängig
- 330.000 Menschen alkoholabhängig
- 120.000 Menschen arzneimittelabhängig
- 25.000 Menschen von illegalen Drogen abhängig

Eine genaue Einschätzung ist allerdings nur schwer möglich, da gerade bei Nikotin in den Statistiken Konsumenten mit Süchtigen gleichgesetzt werden, wobei man annehmen kann, dass ca. zwei Drittel aller RaucherInnen abhängig konsumieren.
Im internationalen Vergleich (siehe Tabelle 1 auf Seite 114) weist Österreich einen durchschnittlichen Alkoholverbrauch pro Kopf auf, wobei ein kleiner Prozentsatz der Bevölkerung mit sehr hohen Konsummengen den Ausschlag für den Durchschnittsverbrauch gibt.

Deutliche Unterschiede gibt es beim Alkoholverbrauch zwischen Männern und Frauen. Unter Frauen werden in den letzten Jahren stark steigende Zahlen beim Alkoholkonsum beobachtet. In der Entwicklung des Alkoholkonsums zeichnen sich zwei deutliche Trends ab, nämlich dass die Konsumierenden immer jünger werden und sich das Verhältnis zwischen Burschen und Mädchen zuungunsten der Mädchen verändert. Dabei handelt es sich allerdings um allgemeine Trends, die auch in vielen anderen Bereichen zu beobachten sind. Andererseits neigen auch alte Menschen zu problematischem Alkoholgebrauch; eine ausreichende Behandlung Alkoholabhängiger in Alten- und Pflegeheimen ist bislang kaum gewährleistet. In diesem Kontext ist darauf hinzuweisen, dass beim Alkoholkonsum im Speziellen die Grenzen zwischen Gebrauch, erhöhtem bzw. problematischem Ge-

Editorial Board

Prim. Dr.
Susanne Lentner
API SKH für Alk.-, Medikamenten.- und Drogenabh., Wien Kalksburg

Dr. Joachim Scharfetter
Psychiatrische Abteilung, Donauspital im SMZ Ost, Wien

Prim. Univ.-Prof. Dr.
Herwig Scholz
SKH de La Tour der Evangelischen Stiftung Treffen

Prim. Univ.-Prof. Dr.
Harald Schubert
Psychiatrisches Krankenhaus des Landes Tirol, Hall

Dr. Alexander Vucicevic
Alkohol- und Drogenambulanz, Paracelsus MPU Salzburg

Fotos: Archiv

Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Bach
Abt. für Psychiatrie, Landeskrankenhaus Steyr

Prim. Dr. Joachim Berthold
Abt. f. Abhängigkeitserkrankungen, Landesnervenklinik Sigmund Freud, Graz

brauch und Abhängigkeit fließend sind und die medial häufig kolportierte „Harmlosigkeitsgrenze" von einem Viertel Wein pro Tag bei regelmäßigem Konsum bereits als problematisch einzustufen ist.

Die Angabe der Gefährdungsgrenze von 420g reinem Alkohol pro Woche (dies entspricht ca. drei Viertel Wein pro Tag) bezieht sich lediglich auf die Grenze, bei der mit hoher Wahrscheinlichkeit noch keine körperlichen Schädigungen zu erwarten ist. Im Hinblick auf eine mögliche Abhängigkeitsentwicklung liegen dazu bislang keine Daten vor.

Auch beim Konsum von Cannabisprodukten (Leitsubstanzen dieser Gruppe sind Haschisch und Marihuana) werden steigende Zahlen verzeichnet: So lag die Lebenszeitprävalenz beim Cannabiskonsum unter 18- bis 24-Jährigen im Jahr 1980 noch bei 14,6 Prozent, im Jahr 2000 bei 38,3 Prozent und 2003 bereits bei 43,6 Prozent.

Bei einer mittleren Lebenszeitprävalenz von zwei Prozent beträgt die Prävalenz des Kokainkonsums unter Jugendlichen ein bis vier Prozent, bei Erwachsenen 0,5 bis drei Prozent. Die Lebenszeitprävalenz des Konsums von Amphetamin und Ecstasy beträgt jeweils ein Prozent, wobei bis zu acht Prozent der Jugendlichen Amphetaminerfahrung haben, bei Ecstasy bis zu fünf Prozent. Für eine genaue epidemiologische Erfassung von substanzbedingten Störungen fehlen bislang eindeutige Grenzen sowie entsprechende Nachweismethoden: Dies gilt nicht nur für Alkohol, sondern auch für andere psychotrope Substanzen. Eine Ausnahme scheint allerdings die Nikotinabhängigkeit zu bilden, wo biologische Nachweismethoden (CO-Bestimmung) mit den mittels psychologischen Methoden (Fagerström-Test, siehe Anhang C) ermittelten Abhängigkeitsvariablen korrelieren. Die Messung von CO (Kohlenmonoxid) in der Ausatemluft dient zur Objektivierung des Rauchverhaltens. Die CO-Messung ermöglicht die einfache nicht invasive Objektivierung des Rauchverhaltens und wird in der Zukunft die Frage nach der Zahl der Zigaretten ersetzen. Die Messergebnisse werden wie folgt eingeteilt: Der Cut off point wurde mit über 10 ppM festgesetzt.

CO-Werte

0 bis 5: Nichtraucherwert
6 bis 10: kein Aktivraucher (Gelegenheitsraucher, Passivrauchen, Umwelteinflüsse etc.)
11 bis 20: Regelmäßiger Aktivraucher – mittelstarke Belastung
Über 20: Regelmäßiger Aktivraucher – starke Belastung

Insgesamt darf die Einnahme bzw. Anwendung einer Substanz jedoch nicht mit Abhängigkeit gleichgesetzt werden: So gibt es bei Alkohol einen relativ hohen Prozentsatz an „Usern" (Konsum, aber keine Abhängigkeit). Aufgrund der Stigmatisierung aller Abhängigkeitserkrankungen ist mit hohen Dunkelziffern zu rechnen; speziell bei Alkoholabhängigkeit wird die Diagnose auch im stationären Setting oft übersehen: So werden etwa an internen Abteilungen nur 50 Prozent der Abhängigen richtig diagnostiziert, an chirurgischen Abteilungen nur 20 Prozent. Damit werden wiederum

Tabelle 1
Jährlicher Pro-Kopf-Alkoholkonsum international (in Liter reiner Alkohol pro Kopf)

Land	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Luxemburg	15,0	15,1	15,2	13,7	14,3	13,6	15,7	15,2	15,1	15,4	15,3	14,7	15,6	n.v.
Irland	10,6	11,1	11,4	11,6	11,9	12,3	12,6	12,5	12,3	13,7	13,8	13,7	13,7	n.v.
Ungarn	13,2	13,0	13,1	12,9	12,2	12,5	12,3	12,7	12,8	13,1	13,3	13,3	13,6	n.v.
Tschechien	12,4	13,0	12,6	12,6	12,5	12,8	13,1	13,0	13,2	13,2	13,0	12,8	13,0	n.v.
Kroatien	n.v.	11,6	11,4	11,8	11,1	11,2	13,3	13,7	12,0	11,8	12,4	12,8	12,3	n.v.
Deutschland	12,9	12,9	13,5	13,5	13,0	12,8	12,9	12,6	12,6	12,4	12,3	12,3	12,0	n.v.
Großbritannien	9,4	9,4	9,2	9,3	9,6	9,4	9,9	10,1	9,9	10,4	10,3	11,8	11,8	n.v.
Dänemark	11,6	11,8	11,7	12,0	12,1	12,1	12,1	11,6	11,6	11,7	11,7	11,7	11,7	n.v.
Spanien	13,2	12,5	12,0	11,7	11,4	11,1	12,0	11,9	11,6	11,5	11,5	11,2	11,7	n.v.
Zypern	9,2	10,3	9,3	9,5	9,6	8,6	8,5	9,0	9,3	9,7	10,2	11,7	11,5	n.v.
Portugal	15,9	15,4	15,1	14,9	14,7	14,1	13,5	13,3	13,2	13,0	12,4	11,7	11,5	n.v.
Frankreich	14,9	14,8	14,3	14,2	14,2	13,9	13,3	13,3	13,2	12,9	12,9	12,7	11,4	n.v.
Österreich	12,8	12,1	12,3	11,9	11,9	11,7	11,5	11,2	11,2	11,1	10,8	11,0	11,1	n.v.
Schweiz	13,0	12,9	12,2	12,1	11,8	11,4	11,3	11,1	11,0	11,1	11,1	10,9	10,8	n.v.
Belgien	11,5	11,7	11,7	11,2	11,1	11,1	11,1	10,0	10,2	10,3	10,3	10,6	10,6	n.v.
Slowakei	12,2	11,6	11,0	12,0	10,3	10,6	10,8	10,1	10,1	11,1	10,7	10,8	10,4	n.v.
Russische Föderation	7,5	6,6	7,8	8,5	11,2	9,2	9,1	9,8	10,6	10,5	10,4	10,3	10,3	n.v.
Litauen	n.v.	5,5	n.v.	n.v.	11,8	6,9	7,1	6,1	6,4	7,7	8,5	9,4	9,9	n.v.
Niederlande	10,0	10,0	9,7	9,7	9,8	9,9	10,0	9,9	10,1	10,1	9,9	9,8	9,7	n.v.
Neuseeland	11,3	10,7	10,7	10,5	10,4	10,1	9,5	9,7	9,4	8,8	8,5	9,8	9,7	n.v.
Rumänien	9,6	11,3	12,9	11,0	11,3	11,1	11,7	10,0	9,0	9,1	12,0	10,3	9,7	n.v.
Lettland	7,0	6,9	8,5	9,7	9,2	8,5	8,6	8,8	9,4	9,4	9,1	9,2	9,6	n.v.

Kommentar: „n.v." = nicht vorhanden

Quelle: „Global Alcohol Database" (WHO, 2005)

Univ.-Prof. Dr.
Karl Dantendorfer
Niedergelassener Facharzt für Psychiatrie und Neurologie, Wien

Prim. Univ.-Prof. Dr.
Rainer Danzinger
Allg.-Psych. Abt. II, Landesnervenklinik Sigmund Freud, Graz

Univ.-Doz. Dr.
Ernest Groman
Nikotin-Institut, Wien

therapeutische Maßnahmen, vor allem aber Resozialisierung und Reintegration erschwert. Es findet sich auch eine hohe Koinzidenz zwischen den verschiedensten Abhängigkeitserkrankungen und Nikotinabhängigkeit.

Aktuelle Schätzungen bzw. zur Verfügung stehende Daten zum Drogenkonsumverhalten in Österreich sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

5. Genese

Die Entstehung von Abhängigkeitserkrankungen beruht aus heutiger Sicht auf einer Trias aus biologischen, psychologischen und sozialen Faktoren (multifaktorielle Genese).

Neurobiologische Erklärungsansätze, hirnlokale Befunde und die Ergebnisse von Zwillingsstudien lassen sich insofern zusammenfassen, als eine biologische Prädisposition auf individueller Ebene zu unterschiedlicher Vulnerabilität gegenüber abhängig machenden Substanzen führt. Substanzen mit Abhängigkeitspotenz haben direkte Wirkungen im Zentralnervensystem, die, je nach Prädisposition, zu unterschiedlich starken Auswirkungen und Verschiebungen im Funktionsgleichgewicht der Neurotransmitter und Neuromodulatoren führen. Im Kontext ungünstiger Umweltbedingungen oder traumatischer Erlebnisse (z.B. Missbrauch im Kindesalter), führt der Gebrauch von Substanzen mit Abhängigkeitspotenzial bereits bei relativ geringer Prädisposition rascher zu schädlichem Gebrauch bzw. zur Abhängigkeit. Generell gilt, je höher das Abhängigkeitspotenzial einer Substanz ist, umso geringer ist das relative Gewicht von biologischen und Umweltfaktoren bei der Abhängigkeitsentstehung zu bewerten.

Psychologische Theorien liefern Erklärungsmodelle dafür, wie individuelle Dispositionen und Umweltfaktoren beim Einzelnen zur Entwicklung von Abhängigkeitserkrankungen führen: So zeigt etwa die Lerntheorie, dass Drogen als „Verstärker" wirken und angenehm erlebte Erfahrungen („Flucht aus der Realität") die Abhängigkeitsentwicklung fördern. Aus psychodynamischer Perspektive wird hervorgehoben, dass der Substanzkonsum den Versuch darstellt, Autonomie zu erzeugen, um Konflikte zumindest scheinbar zu bewältigen.

Aus psychiatrischer Sicht ist zudem auf die hohe Komorbidität zwischen Abhängigkeitserkrankungen und anderen psychiatrischen Störungen hinzuweisen: Auch diese Tatsache unterstreicht die multifaktorielle Genese.

Wesentlich an dieser multifaktoriellen Betrachtungsweise der Entstehung von Abhängigkeitserkrankungen ist, dass sie das Verständnis für betroffene Menschen erhöht:

In der Abhängigkeit spiegelt sich immer eine psychosoziale Störung wider! Pathologischer Substanzkonsum ist ein hochkomplexes Geschehen, für das kein monokausales Ursache-Wirkungs-Prinzip gilt!

6. Klinische Erscheinungsformen und Folgeschäden

6.1 Alkoholabhängigkeit

Die nachfolgend dargestellten Kriterien des Abhängigkeitssyndroms (mindestens drei müssen erfüllt sein) im ICD-10 (F1x.2) orientieren sich an den klinischen Erscheinungsformen der Alkoholabhängigkeit:

ICD-10-Leitlinien (F1x.2)

- Ein starker Wunsch oder eine Art Zwang, Alkohol zu konsumieren
- Verminderte Kontrollfähigkeit des Alkoholkonsums
- Substanzgebrauch, mit dem Ziel, Entzugssymptome zu mildern, und der entsprechenden positiven Erfahrung
- Ein körperliches Entzugssyndrom
- Nachweis einer Toleranz
- Ein eingeengtes Verhaltensmuster im Umgang mit Alkohol
- Fortschreitende Vernachlässigung anderer Vergnügen oder Interessen zugunsten des Substanzkonsums
- Anhaltender Substanz- oder Alkoholkonsum trotz Nachweises eindeutiger schädlicher Folgen

Tabelle 2
Lebenszeitprävalenz einzelner Drogen

Befragte Altersgruppen	14–19	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–99	Gesamt
Marihuana/Haschisch vor 20 Jahren „Cannabisstudie 1984"				21,6%	10,1%			
Marihuana/Haschisch	21,3%	33,6%	22,6%	16,1%	10,3%	3,9%	2,0%	18,0%
Marihuana/Haschisch (adjustiert)	21,3%	33,6%	30,1%	21,5%	13,7%	5,2%	2,7%	21,1%
Ecstasy	3,5%	5,9%	3,3%	2,1%	0,3%	0,5%	1,2%	2,7%
Biogene Drogen	2,6%	5,5%	2,8%	1,8%	0,4%	0,7%	0,4%	2,4%
Schnüffelstoffe	5,9%	2,9%	3,0%	1,7%	0,4%	1,3%	0,4%	2,3%
Amphetamine	2,2%	4,6%	2,6%	2,6%	0,4%	0,8%	0,8%	2,3%
Kokain	1,0%	3,6%	3,3%	2,2%	0,9%	0,6%	0,4%	2,1%
LSD	0,3%	2,4%	1,8%	2,8%	0,5%	0,5%	0,0%	1,5%
Heroin	0,5%	0,9%	0,6%	0,7%	0,6%	0,1%	0,0%	0,6%
Euphodrem	0,0%	0,0%	0,2%	0,0%	0,0%	0,2%	0,0%	0,1%
Befragte Personen	430	926	905	741	603	692	247	4546

Quelle: BMGFJ, Bericht „Illegaler Drogenkonsum in Österreich", August 2006. Verf. Ludwig-Boltzmann-Institut

Fotos: Archiv (3), Privat (1)

Prim. Dr. Manfred Haushofer
Ambulanz Floridsdorf, Wien

Dr. Claudia Klier
Univ.-Klinik für Psychiatrie des Kindes- und Jugendalters, Wien

Univ.-Prof. Dr. Martin Kurz
Therapie- und Gesundheitszentrum Mutters, Tirol

Univ.-Prof. Dr. Bernd Saletu
Schlaflabor, Univ.-Klinik für Psychiatrie, Wien

Die Folgeerkrankungen der Alkoholabhängigkeit sind mannigfaltig und umfassen somatische Defekte, die sich in allen Organsystemen manifestieren können. Die internistischen Folgen und ihre jeweilige Häufigkeit sind in Tabelle 3 im Detail angeführt. Darüber hinaus besteht bei längerer Alkoholabhängigkeit das Risiko für neurologische Folgekrankheiten wie Hirnatrophie, Wernicke-Korsakow-Syndrom, alkoholische Kleinhirnatrophie oder Polyneuropathie sowie Alkoholepilepsie. Sexuelle Funktionsstörungen treten bei 60 Prozent der alkoholkranken Patienten auf.

Aus sozialer und gesellschaftspolitischer Sicht sind die Folgen der Alkoholkrankheit meist drastisch: So spielt bei einem Viertel aller Gewalttaten und bei mehr als der Hälfte der Gewalttaten in der Familie Alkoholeinfluss eine Rolle, und Strafgefangene haben häufig eine Anamnese von Alkoholkrankheit. Auch sind etwa zwei Drittel aller Wohnungslosen alkoholabhängig, wobei häufig die Wohnungslosigkeit der Alkoholkrankheit vorausgeht.

6.2. Opioide

Der Einstieg in den Opioidkonsum erfolgt meist über nicht intravenöse Applikationsformen (Rauchen, Schnupfen). Aufgrund des Abhängigkeitspotenzials führen Opioide wie Heroin und Morphium jedoch relativ rasch zu Abhängigkeit, Craving und Relapse. Der Grund dafür liegt vor allem in der gesteigerten Empfindlichkeit (Sensitivierung) von Opioidrezeptoren und nachgeschalteter Transduktionswege. Meist jahrelange bis jahrzehntelange Verläufe des Abhängigkeitssyndroms machen ein koordiniertes, interdisziplinäres Therapieangebot notwendig.

Gemäß den Leitlinien des ICD-10 entsprechen die Kriterien des bereits im Kapitel 6.1. am Beispiel der Alkoholabhängigkeit wiedergegebenen Symptome des Abhängigkeitssyndroms auch der Definition der Opioidabhängigkeit (sowie anderer stoffgebundener Abhängigkeiten), reichen also vom starken Verlangen oder Zwang, die Substanz zu konsumieren, bis hin zum anhaltenden Substanzgebrauch trotz eindeutiger schädlicher Wirkungen.

In der Praxis ist ein hoher Prozentsatz der Opiatabhängigen von einer deutlichen psychiatrischen Komorbidität (duale Diagnose) betroffen:
- Somatoforme Störungen: 1 bis 10%
- Schizophrene Störungen: 0 bis 14%
- Affektive Störungen: 7 bis 74%
- Persönlichkeitsstörungen: 26 bis 68%

Neben den psychiatrischen Komorbiditäten bestehen bei opioidabhängigen Patienten häufig eine Reihe somatischer Komorbiditäten und Komplikationen. Dank breit angelegter Aufklärungskampagnen und sozialmedizinischer Interventionen (Nadeltausch) sind zwar die Infektionsraten unter österreichischen Opioidabhängigen bei HIV rückläufig und liegen derzeit unter fünf Prozent, nach wie vor besteht jedoch ein sehr hohes Risiko für andere Infektionserkrankungen, vor allem Hepatitis B und C, wo die Infektionsraten 50 bis 70 Prozent betragen.

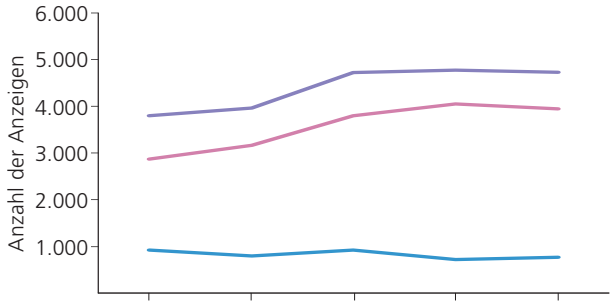
Tabelle 3
Internistische Folgekrankheiten der Alkoholabhängigkeit

Erkrankung	Männer	Frauen
Fettleber	47,7	27,4
COPD	12,1	5,9
Traumen	11,4	7,4
Bluthochdruck	8,7	6,7
Mangelernährung	7,7	8,9
Anämie	4,2	13,1
Gastritis	6,1	3,0

Quelle: Ashley et. al., 1997

Besonders hervorzuheben sind bei der Opioidabhängigkeit die sozialen Auswirkungen: Sie reichen von Arbeitslosigkeit über Verarmung, Obdachslosigkeit und sozialer Ausgrenzung bis hin zu gerichtlichen Vorstrafen. Abbildung 1 gibt die nach dem Suchtmittelgesetz (SMG) erstatteten Anzeigen in Zusammenhang mit Opiaten wieder.

Abbildung 1
Nach dem SMG erstattete Anzeigen in Zusammenhang mit Opiaten



Jahr	2001	2002	2003	2004	2005
Tatbestände:	3.794	3.954	4.717	4.770	4.720
Vergehen:	2.869	3.159	3.791	4.046	3.941
Verbrechen:	925	795	926	724	769

Quelle: BMI, Jahresbericht 2005

Schwankungen sind innerhalb der vergangenen Jahre bei suchtgiftbezogenen Todesfällen zu verzeichnen, wobei es nach einem Absinken in den Jahren 2001 und 2002 bis 2005 wieder zu einem Anstieg kam. Nach Angaben des ÖBIG verstarben im Jahr 2005 in Österreich 191 Menschen an der Folge des Konsums von illegalen Suchtmitteln, wobei in 169 dieser Fälle ein Obduktionsgutachten inklusive Toxikologie vorliegt. Bei 18 Prozent bestand eine reine Opiatintoxikation, bei 79 Prozent Mischintoxikationen mit Opiaten, wobei andere psychoaktive Substanzen und/oder Alkohol konsumiert worden waren. Nur in vier Todesfällen waren keine Opiate beteiligt.

6.3. Cannabis

Neben der zunehmenden Verbreitung des Cannabiskonsums ist bei den Cannabisprodukten selbst ein immer höherer Gehalt an THC (Tetrahydrocannabinol) zu verzeichnen, wobei THC vielfältige Effekte auf den Organismus hat.

Psychische Wirkungen von Cannabis sind:
- Euphorie („High") mit konsekutiver Müdigkeit
- Entspannung und psychomotorische Verlangsamung

- Kognitive Störungen (Konzentration, Gedächtnis)
- Wahrnehmungsveränderungen (z.B. verzerrte Zeitwahrnehmung)
- Depersonalisations- und Derealisationserlebnisse
- Gleichgültigkeit, Witzeln, Panikreaktionen
- Selten akute psychotische Reaktionen
- Toxisches Delirium bei sehr hohen Dosen (Verwirrtheit, Amnesie, Halluzinationen)

Körperliche Wirkungen von Cannabis sind:
- Ansteigen des Blutdrucks und der Körpertemperatur
- Erhöhte Herzfrequenz
- Schläfrigkeit
- Hunger- und Durstgefühle
- Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen
- Parästhesien
- Erweiterte Pupillen
- Störungen der Feinmotorik wie z.B. Gangunsicherheit
- Zittern und Mundtrockenheit

Langzeitwirkungen des Cannabiskonsums entfalten sich in mehreren Organsystemen, so etwa im Respirationstrakt, im Magen-Darm- oder im Herz-Kreislauf-System. Weitgehend unbekannt ist auch das hohe karzinogene Potenzial von Cannabis: So enthält eine Haschischzigarette etwa zehnmal so viel karzinogene Substanzen wie eine herkömmliche Zigarette. Andererseits zeichnet sich Cannabis durch eine geringe Gefährlichkeit bzgl. zentraler Dämpfung vitaler Funktionen aus, da im Hirnstamm Cannabisrezeptoren fehlen. Bisher sind keine Todesfälle durch Cannabisintoxikation beschrieben.

Von psychiatrischer Relevanz ist beim Cannabiskonsum die Entwicklung einer Abhängigkeit, wobei ein frühes Einstiegsalter, hochfrequenter Konsum und psychiatrische Komorbiditäten als wesentliche Prädiktoren angesehen werden. In der Anamnese von Cannabisabhängigen sind häufig psychiatrische Auffälligkeiten zu finden, wobei das Spektrum von unspezifischen Befindlichkeitsstörungen über psychotische und affektive bis hin zu Persönlichkeitsstörungen reicht. Auf der anderen Seite kann Cannabis bei vulnerablen Personen den Beginn einer Schizophrenie beschleunigen bzw. die Symptome einer solchen verstärken.

Im Zusammenhang mit dem klinischen Wirkungsspektrum von Cannabisinhaltsstoffen wird auch der medizinisch indizierte Einsatz von Cannabis diskutiert. Cannabis hat zwar eine Reihe medizinischer Indikationen (z.B. Schmerztherapie), ist jedoch auf Basis evidenzbasierter Daten den zugelassenen Substanzen unterlegen. Möglicherweise gelingt es in Zukunft, durch geeignete chemische Aufbereitung, die „unsaubere" Breitbandwirkung der Cannabinoide einzugrenzen und einer gezielten medizinischen Verwendung näherzukommen.

6.4. Kokain

Aktuelle Untersuchungen weisen darauf hin, dass es vier charakteristische Gruppen von Kokainkonsumenten gibt:
1. Monokonsumenten von Kokain („Kokainisten").
2. Polytoxikomanie mit Kokain und Heroin als Leitdrogen.
3. Junge Konsumenten von Designer- und Partydrogen, welche auch Kokain nehmen.
4. Konsumenten im mittleren Alter mit Kokain- und Alkoholproblemen, wobei Kokain unter dem Aspekt der Leistungssteigerung eingesetzt wird.

Die akuten Wirkungen von Kokain sind:
- Euphorie, gesteigerte Vitalität
- Hyperaktivität und Hypervigilanz
- Übersteigerte Selbsteinschätzung
- Beeinträchtigung des Urteilsvermögens
- Enthemmung, Aggressivität, Erregung
- Angst, Halluzinationen, Wahnvorstellungen

Typischerweise kippt der euphorisierende Effekt nach ein bis zwei Stunden und geht in eine depressive Phase über, die dann zeitlich wesentlich länger anhält.

Somatische Komplikationen durch Kokain sind:
- Lokalanästhetische und vasokonstriktorische Wirkungen
- Zentralnervöse Übererregung mit Koordinationsstörungen und Krampfanfällen, Koma
- Dyskinesien und Dystonien
- Zerebrale Ischämie, Parenchym- und Subarachnoidalblutung
- Kardiale Arrhythmien, Pneumonien, Atemdepression
- Niereninsuffizienz, Rhabdomyolyse, nekrotisierende Effekte
- Myokardinfarkte, mit auch teilweise atypischer Symptomatik

6.5. Amphetamin und Ecstasy

Psychische Störungen, die durch Amphetamin/Metamphetamin hervorgerufen werden, ähneln in einigen Bereichen jenen von Kokain: Unter anderem werden ein euphorisches High-Gefühl, eine subjektiv gesteigerte Leistungsfähigkeit sowie ein aggressives Verhalten beschrieben, auch eine leicht halluzinogene Wirkung ist feststellbar. Zu beachten ist das deutliche psychische und physische Abhängigkeitspotenzial dieser Substanzen.

Somatische Komplikationen, die durch Amphetamin/Metamphetamin hervorgerufen werden, umfassen psychomotorische Unruhe, Übelkeit, Erbrechen oder Kollaps. Auch neurotoxische Hirnschädigungen mit funktionellen Auswirkungen auf Motorik und Kognition sind möglich. Ecstasy, dem ein vergleichsweise niedriges psychisches und physisches Abhängigkeitspotenzial zugeschrieben wird, ruft auf psychischer Ebene Entspannung, Euphorie oder ein Gefühl der Nähe zu anderen Menschen hervor. Es hat stimulierende Effekte, wirkt antriebssteigernd, kann aber genauso zu ängstlich-dysphorischen Reaktionen führen.

Auf der somatischen Ebene ist die Wirkung von Ecstasy durch einen erhöhten Sympathikotonus, durch gesteigerte zentralnervöse Erregbarkeit, aber auch durch Hitzewallungen oder Kälteschauer gekennzeichnet, weitere Nebenwirkungen sind maligne Hyperthermie, akutes Nierenversagen und als Spätkomplikation disseminierte intravasale Gerinnungsstörungen. Selten schwerwiegende Komplikationen bestehen in kardiovaskulären Zwischenfällen, in Hepatitiden mit fulminantem Verlauf oder in Krampfanfällen und Hirnblutungen. Derzeit mehren sich auch die Hinweise auf persistierende amnestische Störungen bei chronischen MDMA-Konsumenten.

6.6. Halluzinogene

Halluzinogene bilden eine inhomogene Gruppe abhängigkeitsauslösender Substanzen, die sich in drei Untergruppen unterteilen lassen:
1. Serotoninderivate (LSD, Psilocybin, Tryptamin)
2. Katecholaminderivate (Meskalin, Myristicin)
3. Anticholinergika (Atropin, Scopolamin)

Die akuten Wirkungen dieser Substanzen bestehen auf psychischer Ebene in Affektlabilität, Euphorie, Angst oder Panik sowie in Realitätsverkennung und Halluzinationen. Somatisch sind Mydriasis,

Fotos: Archiv (3), Privat (1)

Temperaturanstieg und Blutdrucksteigerung zu beobachten. Halluzinogene führen rasch zur Ausbildung von Toleranz; die Abhängigkeit wird generell als eine psychische bezeichnet, da es keine Entzugssyndrome gibt. Akute Komplikationen bestehen in „Horrortrips", also Rauschzuständen mit starken Angstgefühlen, Flashbacks oder deliranten Zustandsbildern. Bei längerem Gebrauch kommt es häufig zu wahnhaften Störungen, meist mit Verfolgungsideen, zu depressiven Zustandsbildern oder organischen Psychosyndromen.

6.7. Benzodiazepine

Bei der Benzodiazepinabhängigkeit werden zwei Formen unterschieden:

1. **Low Dose Dependency** definiert als Abhängigkeit bei therapeutischer Dosierung. Es kommt beim Absetzen zu einem deutlichen körperlichen Entzugssyndrom. Als Ursache für die fehlende Dosissteigerung kommt eine eher späte Toleranzentwicklung (v.a. bezüglich anxiolytischer Effekte) in Frage. Low Dose Dependency ist häufig eine iatrogen verursachte Abhängigkeit, wobei eine Unterschätzung des Abhängigkeitsrisikos oder ein Eingehen auf die Verschreibungswünsche der Patienten als wichtigste Ursachen benannt werden können. In diesem Zusammenhang sei auf die besondere ärztliche Verantwortung im Umgang mit dieser per se sehr wirksamen Substanzgruppe verwiesen.
2. **High Dose Dependency** besteht meist bei einem polytoxikomanen Konsummuster. In diesen Fällen werden Benzodiazepine etwa gemeinsam mit Kokain oder Opiaten konsumiert, wobei entweder ein Modifizieren des „High" oder auch eine gesteigerte Wachheit als paradoxe und gesuchte Wirkung angestrebt wird.

Von der Benzodiazepinabhängigkeit müssen klinische Erscheinungsformen wie Relapse (Wiederauftreten der ursprünglichen Erkrankung, meist Angsterkrankung) oder Rebound (vorübergehendes verstärktes Wiederauftreten der ursprünglich behandelten Symptomatik) abgegrenzt werden.

Charakteristisch für die Abhängigkeit sind Entzugssymptome, die von Unruhe, Angst über Schlafstörungen bis hin zu Tremor reichen. Neben solchen als „minor symptoms" bezeichneten Entzugserscheinungen können bei abruptem Absetzen auch „major symptoms" wie Delir oder psychotische Episoden auftreten. Vor allem Präparate mit kurzer Halbwertszeit können bei längerer Anwendungsdauer und ausgeprägter Basissymptomatik das Risiko für solche ausgeprägten Entzugssymptome vergrößern.

Die Folgen einer Benzodiazepinabhängigkeit bestehen im Verlust der Wirksamkeit sowie im gehäuften Auftreten von Nebenwirkungen der Einnahme wie:

- Affektive Nivellierung
- Kognitiv amnestische Defizite
- Körperliche Schwäche
- Verwahrlosung
- Appetitstörung
- Verstimmung
- Kritikverlust
- Zunahme von Angst und Schlafstörungen (paradoxe Wirkung)

6.8. Nikotinabhängigkeit

Mit der Definition der Nikotinabhängigkeit im ICD-10 wurde sie als eigene Abhängigkeit charakterisiert, bei der es zum Abhängigkeitssyndrom und zu Entzugserscheinungen kommt. So sind im ICD-10 unter dem Nikotinentzugssyndrom (Tabak) folgende Symptome angeführt, von denen neben den allgemeinen Kriterien eines Entzugssyndroms zwei vorliegen müssen:

- Verlangen (Craving) nach Tabak (oder anderen Nikotin enthaltenden Produkten)
- Krankheitsgefühl oder Schwäche
- Angst
- Dysphorische Stimmung
- Reizbarkeit oder Ruhelosigkeit
- Insomnie
- Appetitsteigerung
- Husten
- Ulzerationen der Mundschleimhaut
- Konzentrationsschwierigkeiten

Die Ausprägung klinischer Folgeschäden, die sich im gesamten Organismus, vor allem jedoch im Atem- und Herzkreislaufsystem manifestieren können, hängt nicht nur vom quantitativen Zigarettenkonsum ab, sondern auch von der Art der Inhalation. Nikotin selbst gilt nach bislang zur Verfügung stehenden Daten als nicht schädlich, sehr wohl aber das Kohlenmonoxid (Arteriosklerose) sowie die im Rauch enthaltenen karzinogenen Benzpyrene. Nikotin ist allerdings eine psychoaktive Droge.

Zur Einschätzung der Abhängigkeit eignet sich der Fagerström-Test (siehe Anhang C), wobei mit der Höhe des Abhängigkeitsscores die Therapieresistenz linear ansteigt. Bei hochabhängigen Patienten finden sich deutlich häufiger schwere körperliche Erkrankungen: Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen der Menge der inhalierten Rauchinhaltsstoffe und den körperlichen Schäden.

6.9. Andere Substanzen

Im Zusammenhang mit Abhängigkeitserkrankungen bzw. schädlichem Gebrauch sind folgende Substanzen bzw. Substanzgruppen zu erwähnen:

- Amphetaminartige Substanzen wie z.B. Khat (Blätter der Catha edulis), denen eine stimmungsaufhellende, zum Teil halluzinogene Wirkung zugeschrieben wird.
- Lösungsmittel: Sie enthalten flüchtige aromatische Hydrocarbone und führen zu Euphorie, Angst, aber auch zu veränderter Schmerzwahrnehmung und sexueller Enthemmung. Akute Intoxikationszustände mit psychotischen Veränderungen, Koma und fatalem Ausgang sind möglich. Die Gefahr dieser Substanzen besteht darin, dass ihre Effekte sehr rasch vermittelt werden und sie fast alle Organsysteme irreversibel in Mitleidenschaft ziehen können.
- Phencyclidin oder Ketamin: Diese Substanzen bewirken produktiv-psychotische Symptome und Anxiolyse bis hin zu schweren dissoziativen Zuständen. Folgeschäden bestehen zumeist in neurotoxischen Schäden, die sich in Form persistierender kognitiver Defizite bemerkbar machen.
- Anabole androgene Steroide: Die psychotropen Effekte dieser als Dopingmittel (Kraftsport) verwendeten Substanzen bestehen in Aggressivität, reduziertem Schlaf oder sexueller Erregung, wobei noch nicht geklärt ist, ob diese Effekte ausschließlich dem Testosteronanstieg oder auch anderen Transmitterverschiebungen zuzuschreiben sind. Folgeschäden auf somatischer Ebene sind kardiovaskuläre, hepatische, reproduktive oder dermatologische Veränderungen. Auf psychischer Ebene macht sich der Gebrauch von anabolen androgenen Steroiden in Form von Depressionen – auch mit (hypo-)manischen Episoden – sowie in Form von Psychosen bemerkbar.

- 4-Hydroxybutansäure, GHB: Die verstärkt als Partydroge verwendete Substanz („Liquid Ecstasy") verstärkt in Abhängigkeit von der Dosierung das innere Erleben (Entaktogen) oder wirkt als Hypnotikum. Sie ruft bei langfristig höher dosierter Einnahme akustische Halluzinationen, stark negatives Körpergefühl, Tagträume und visuelle Halluzinationen hervor. In Kombinationen mit Alkohol, Antidepressiva oder Benzodiazepinen wurden Atemdepression und Herzrhythmusstörungen beschrieben.

Details zur Anamnese sowie zur spezifischen Diagnostik von Abhängigkeitserkrankungen sind im Anhang A dargestellt.

7. Komorbiditäten

Das gemeinsame Auftreten von Abhängigkeits- und anderen psychiatrischen Erkrankungen hat enorme Bedeutung für den Krankheitsverlauf und die Behandlung. Schon aus epidemiologischer Sicht wird die Dimension des Problems Komorbidität deutlich: 27 Prozent der Patienten mit schwerwiegenden psychischen Störungen haben im vergangenen Jahr illegale Substanzen konsumiert, bei 21 Prozent besteht Abhängigkeit oder Missbrauch einer Substanz (Quelle: US Substance Abuse and Mental Health Services Administration, SAMHSA, 2003).

Besonders hoch ist die Rate der Koinzidenz einer substanzbedingten Störung bei Patienten mit Schizophrenie, wo bei 47 Prozent zusätzlich ein Substanzmissbrauch bzw. eine Abhängigkeit diagnostiziert wird. Bezogen auf das Risiko der Allgemeinbevölkerung haben schizophrene Patienten ein fünffach erhöhtes Risiko für Abhängigkeitserkrankungen.

Erklärungen für das gehäufte gemeinsame Vorkommen von Abhängigkeitserkrankungen und Schizophrenie beruhen auf einem verstärkten Substanzsuchverhalten, möglicherweise wird eine Symptom beeinflussende, Angst lösende, antidepressive Wirkung gesucht, oder es besteht auch eine gemeinsame genetische Vulnerabilität. Speziell beim Konsum von Cannabisprodukten ist bekannt, dass diese die Erstmanifestation einer Schizophrenie beschleunigen können.

Alles in allem ist die Interaktion zwischen einer psychiatrischen Grunderkrankung und einer Abhängigkeitserkrankung äußerst komplex. So kann eine Depression auch Folge einer Abhängigkeitserkrankung sein, und es sollte die Diagnose z.B. eines alkoholkranken Patienten erst nach einer zumindest dreiwöchigen Abstinenz gestellt werden.

Die Konsequenzen der Komorbidität von psychiatrischen Erkrankungen und Abhängigkeit bestehen in komplizierten Verlaufsformen, erhöhten Rehospitalisierungen sowie in Aggressivität oder Suizidalität. Die wichtigsten psychiatrischen Diagnosen und komorbide Abhängigkeitserkrankungen sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Wir möchten hier darauf hinweisen, dass Komorbiditätstudien extrem streuende Zahlen darstellen (siehe Tabelle 4 und 5) und die hier wiedergegebenen nur als Beispiel zu werten sind.

Abbildung 2 stellt komorbide Substanzprobleme (Abhängigkeit, Missbrauch) bei Patienten mit bipolaren Störungen und Major Depression im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung laut der Epidemiological-Catchment-Area-(ECA)-Studie im Detail dar.

Tabelle 4
Psychiatrische Diagnosen: Missbrauch/Abhängigkeit (Lifetime-Prävalenz)

Schizophrenie	47%
Bipolare affektive Psychosen	56%
Major Depression	27%
Angsterkrankungen	24%
Persönlichkeitsstörungen	84%

Quelle: Regier et al, 1990

Tabelle 5
Lifetime-Prävalenz für Substanzabhängigkeit unter Patienten mit Schizophrenie

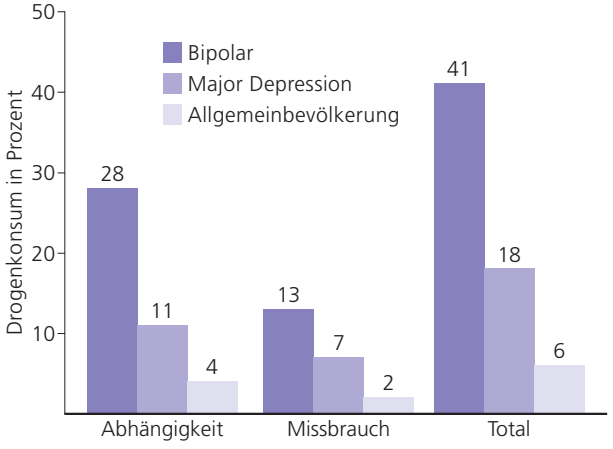
Kokain	15 bis 50%
Amphetamin	2 bis 25%
Alkohol	20 bis 60%
Cannabis	12 bis 42%
Nikotin	70 bis 90%

Quelle: Chambers et al, 2001

Ähnlich wie auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen bedeutet eine komorbide Abhängigkeitserkrankung (v.a. Alkoholismus) bei affektiven Störungen eine verringerte Behandlungscompliance sowie ein schlechteres Ansprechen auf die pharmakologische Therapie. Sie bewirkt zudem langfristig ein niedriges psychosoziales Adaptationsniveau, erhöhte Raten an Suizidalität und Fremdaggression sowie die vermehrte Inanspruchnahme medizinischer und sozialer Institutionen. Der Krankheitsverlauf ist bei gleichzeitigem Bestehen von Abhängigkeitserkrankungen durch schnellere Rückfälle und häufigere Episoden gekennzeichnet. Alkohol, Nikotin, Cannabis, Kokain und Opiate werden als häufige Substanzen missbräuchlich von Patienten mit bipolar affektiven Störungen und Major Depression konsumiert. Nach dem heutigen Wissensstand ist die Komorbiditätsrate bei PTSD sehr hoch, bei Abhängigkeitserkrankungen beträgt sie an die 30 Prozent.

Daher ist ein genaues Screening inklusive Psychodiagnostik gerade dieser speziellen Patientenpopulation sehr wichtig. Alle Patienten mit Substanzmissbrauch sollten auf PTSD untersucht werden. Patienten

Abbildung 2
Drogenkonsum in ECA-Studie



Quelle: Regier et al., 1990

mit einem PTSD sollten auf das Risiko der Entwicklung einer komorbiden Störung, wie zum Beispiel affektive Störungen, Persönlichkeitsstörungen, Angststörungen, somatoforme Störungen und Essstörungen und speziell der eines Substanzmissbrauchs hingewiesen werden.

Bei PTSD-Patienten dient der Substanzkonsum in vielen Fällen der Selbstmedikation. Substanzkonsumverhalten stellt somit einen dysfunktionalen Versuch der Bewältigung dar. Durch den Substanzkonsum erhält die Person mehr Kontrolle über negative Affekte, soziale Ängste und Schamgefühl. Durch die Möglichkeit der Dissoziation und durch Verdrängung der aufkommenden Emotionen und Intrusionen wird eine Teilnahme am sozialen Leben ermöglicht. Der Substanzkonsum führt allerdings nur zu einem kurzweiligen Spannungsabbau, da der Stress bei der Beschaffung der Mittel und der Konsum selbst oftmals traumatisierend erlebt werden. So entsteht neuerlich eine innere Spannung und in der Hoffnung einer Erleichterung wird der Wiederholungszwang des Konsums verständlich (Geberovich F., 1984).

8. Behandlungskette

Grundlage jeder Behandlung abhängigkeitserkrankter Patienten ist die Behandlungskette, die mehrere Phasen einer Behandlung definiert.

1. Erstkontakt, Frühintervention und primäre Motivation.
2. Diagnose und medizinische Behandlung (Entzugsbehandlung oder Harm Reduction).
3. Entwöhnungstherapie.
4. Ambulante Nachbehandlung.
5. Niederschwellige psychosoziale Betreuung (medizinisch, sozial, rechtlich) als Alternative zu Punkt 3 und 4 bei bestimmten PatientInnen oder zu bestimmten Zeitpunkten der Erkrankung.

8.1 Erstkontakt, Frühintervention und primäre Motivation

Gerade im Hinblick auf die Frühintervention herrschen noch immer eklatante Ausbildungs- und Wissensmängel, die zu therapeutischem Nihilismus und geringer Sensibilisierung für dieses Thema führen. Auf organisatorischer Ebene könnte eine verstärkte Kooperation von Haus- und Fachärzten mit Abhängigkeitsberatungsstellen oder Abhängigkeitsambulanzen die Chancen der Frühintervention bzw. zur rechtzeitigen Erkennung von substanzbedingten Störungen erhöhen. Speziell bei der Alkoholabhängigkeit erfolgt der erste Kontakt mit dem medizinischen Betreuungssystem meist über substanzbedingte Organschäden, wobei berücksichtigt werden muss, dass zu diesem Zeitpunkt viele Patienten noch nicht behandlungsbereit sind und einer Entwöhnungsbehandlung äußerst ablehnend gegenüberstehen.

In der frühen Intervention, speziell bei komorbiden Abhängigkeitserkrankungen, ist alsbald daran zu denken, einen sofortigen Therapiebeginn bei Erstkontakt zu initiieren. Als hilfreich erweist sich dabei die Zusammenarbeit mit Angehörigen sowie – bei Alkoholabhängigkeit – der Einsatz von Anticravingsubstanzen (vergleiche Kapitel 9). Beim schädlichen Gebrauch ohne Abhängigkeit stehen Informationen über die Risiken eskalierenden Missbrauchsverhaltens im Vordergrund, des Weiteren sollte das Augenmerk auf einen therapeutisch begleitenden Abstinenzversuch gelegt werden. Die Vermittlung alternativer Strategien sowie die Identifizierung der Hintergründe (Ängste, Konflikte) sollten ebenfalls nicht vernachlässigt werden.

Als erfolgreiche Methode der Motivationsförderung in medizinisch somatischen Behandlungssettings hat sich die motivierende Gesprächsführung erwiesen. Es existieren auch manualisierte Frühinterventionsstrategien unterschiedlichster Intensität.

8.2. Entzugsbehandlung

Eine Entzugsbehandlung benötigt ein gemeinsames Ziel von Behandlern und PatientInnen. Es erscheint hilfreich, zwei mögliche Zugangswege zur Entzugsbehandlung zu unterscheiden.
Der Großteil der durchgeführten Entzugsbehandlungen findet nicht im Sinne einer langfristigen Planung, sondern als akzidentelles Geschehen im Rahmen einer akuten krisenhaften, psychischen, körperlichen oder sozialen Fehlentwicklung statt. Der geplante und vorbereitete Entzug hingegen, welcher im Modell der therapeutischen Kette gemeint ist, setzt Vorbetreuung und geplante weiterführende Behandlung zu seiner Durchführung voraus.

8.3. Entwöhnung

Mit der medizinischen Behandlung im Rahmen der Entzugsbehandlung (vergleiche Kapitel 9.1.) ist die Behandlung einer Abhängigkeitserkrankung also bei weitem nicht abgeschlossen, sondern sie muss – um nachhaltige Ergebnisse zu sichern – mit den im Rahmen der Behandlungskette angeführten Schritten fortgeführt werden.

Im Rahmen des Entwöhnungsprozesses ist es wesentlich, dass Therapeut und Patient gemeinsame Therapieziele definieren. Da heißt es mitunter einen Konsens zwischen dem Ziel des Patienten – z.B. kontrollierter Umgang mit dem Abhängigkeitsmittel – und dem Ziel des Therapeuten – völlige Abstinenz – zu erreichen. Konkret bedeutet dies im Fall der Alkoholabhängigkeit, das Augenmerk weniger auf eine abstinenzorientierte Therapie, sondern mehr auf eine gesundheitsunterstützende Therapie zu richten. Stationäre Entwöhnungseinrichtungen arbeiten primär, nicht immer (z.B. Teilentzüge – Benzodiazepinentzug bei Opiatabhängigen), abstinenzorientiert. Weitere wichtige Therapieziele in der Entwöhnung sind die Reduktion der schädlichen Auswirkungen der Substanz sowie die Zunahme der Lebensqualität, soziale Sicherung, Erhöhung der Stresstoleranz, Stärkung persönlicher Fertigkeiten und Verbesserung der sozialen Kompetenz.

Stets zu beachten ist die Motivation der Patienten: Schon die erste Phase der Entwöhnungsbehandlung ist die entscheidende Motivationsphase.

Doch auch während der folgenden Phasen der Stabilisierung, Aktivierung und Rezidivprophylaxe ist die Motivation der Patienten zur Mitarbeit durch geeignete unterstützende Maßnahmen zu fördern.

8.4. Ambulante Betreuung

Die im Folgenden angeführten Gründe erklären die Notwendigkeit einer Betreuung Abhängigkeitskranker nach einer Entzugsbehandlung oder stationären Entwöhnung:

- Persistierende neurobiologische zentralnervöse Umprogrammierung
- Längerfristige abhängigkeitsbedingte Stereotype: Krisen, Craving, „State dependent learning", Abwehrmechanismen
- Mögliche Rezidive komorbider Störungen
- Soziale Stereotype (z.B. Trinkdruck)
- Gravierende Verbesserung der Effizienz gegenüber Kurzzeittherapien

Organisiert wird die Nachbetreuung als Einzel- oder Gruppentherapie durch erfahrene Therapeuten, in extramuralen, patientennahen Einrichtungen (Beratungsstellen oder an Ambulanzen). Nachbetreuende Organisationen müssen über Kompetenz im Umgang mit abhängigkeitserkrankten Patienten verfügen und durch ein vielfältiges Angebot der Individualität der Betroffenen gerecht werden, regelmäßige Fortbildung und Supervision der Mitarbeiter ist unabdingbar.

8.5. Selbsthilfe

Einen wesentlichen Eckpfeiler im gesamten überregionalen Netzwerk zur Behandlung Alkoholkranker nehmen Selbsthilfeorganisationen ein. Traditionell bemüht sich das „Blaue Kreuz" mit Unterstützung freiwilliger, abstinent lebender Helfer um den Aufbau peripherer Beratungsstellen und Gruppen. Die weltweit verbreiteten „Anonymen Alkoholiker" (Alcoholics Anonymous) bieten ein auf zwölf Stufen aufbauendes Programm mit hoher sozialer Verstärkung an. Es gibt darüber hinaus eigene Gruppen für Angehörige („Alanon") und Kinder („Alateen") sowie zusätzliche Angebote für Drogenabhängige.

9. Pharmakotherapie

Die medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten von Entzugssyndromen und Intoxikationen können Sie der Tabelle 6 entnehmen.

Postakutbehandlung der durch Kokain, Amphetamine und Ecstasy induzierten psychischen Störungen

- Behandlung der psychischen Funktionsstörungen
- Behandlung der komorbiden Störungen
- Behandlung der körperlichen Begleit- und Folgeerkrankungen
- Behandlung der entwicklungsbedingten, interaktionellen und psychosozialen Störungen
- Behandlungssetting nach klinischen Merkmalen, Motivation und regional vorhandenen Möglichkeiten
- Einbeziehung wichtiger Bezugspersonen

Psychopharmakologische Behandlung der durch Kokain, Amphetamine und Ecstasy induzierten psychischen Störungen

- Kokain
  - Antidepressiva, Mood Stabilizer, Dopaminantagonisten (keine uneingeschränkten Erfolge)
- Amphetamin/Metamphetamin
  - Kalzium-Kanal-Blocker, Substitution mit Amphetaminen, Antipsychotika
- Ecstasy
  - Kurzfristige Benzodiazepine, Antipsychotika bei Therapieresistenz, SSRI

An aktiver und passiver Immunisierung, welche die Kokainwirkung abschwächen, wird geforscht.

9.1. Pharmakotherapie der akuten Phase

9.1.1. Behandlung der Alkoholintoxikation. Neben der Bestimmung der Alkoholspiegel aus Atemluft und Blut sowie der Erhebung weiterer Laborparameter (GGT, MCV, ev. CDT, Elektrolyte, Blutzucker, Blutgas) ist vor allem die Überwachung der Vitalparameter indiziert. Auf eine beruhigende Umgebung ist zu achten („talking down"). Bei Erregungszuständen werden hochpotente Neuroleptika eingesetzt, Benzodiazepine oder niedrigpotente Neuroleptika sollten wegen des Risikos einer Atemdepression bzw. anticholinerger Nebenwirkungen eher gemieden werden. Bei entsprechender Schwere des Zustandsbildes ist eine intensivmedizinische Überwachung erforderlich.

9.1.2. Die Entzugsbehandlung der Alkoholkrankheit. Die Entzugsbehandlung im Rahmen einer Abhängigkeitserkrankung meint den psychopharmakologisch unterstützten körperlichen

Tabelle 6

Medikamentöse Behandlung von Entzugssyndromen und Intoxikationen

Substanz	Art der Störung	Behandlung	Dosierung (laut Fachinformation)
Alkohol	Intoxikation (Rausch)	Je nach Ausmaß Kontrolle und Stabilisierung der Vitalparameter, ev. Intensivüberwachung	
	Entzugssyndrom	• Ersatzmedikation, eventuell spezifische Anfallsprophylaxe • dann eventuell kontrollierter körperlicher Entzug	• Oxazepam: 75–150mg, dann höher, je nach Klinik • Lorazepam: 5–7,5mg, dann höher, je nach Klinik, max. 20mg • Clomethiazol, nur im stationären Bereich einsetzbar (bis zu zwei Stunden zwei Kapseln p.o. max. 24 Kapseln á 192g/Tag) • Meprobamat: 400–2400mg • Tiaprid: 200–400mg, eventuell zusätzlich zu den o.g. Präparaten • Valproinsäure: 600–2000mg (Spiegelbestimmung) • Oxcarbamazepin: 600–2400mg (Spiegelbestimmung) • Carbamazepin: 800–1200mg (Spiegelbestimmung) zusätzlich eventuell Vitamin-B-Präparate, Magnesium
Benzodiazepine	Intoxikation	• Kontrolle und Stabilisierung der Vitalparameter, eventuell Intensivüberwachung, Gabe von Flumazenil als Antidot	• Flumazenil nach Klinik; cave: Induktion eines Entzugssyndroms, Entzugsanfälle, kurze Halbwertszeit
	Entzugssyndrom	• Ersatzmedikation, • dann eventuell kontrollierter körperlicher Entzug	• Oxazepam: 75–150mg, dann höher, je nach Klinik • Lorazepam: 5–7,5mg, dann höher, je nach Klinik, max. 20mg • Herabdosieren über Tage bis Wochen
Opiate	Entzugssyndrom	• Substitutionsbehandlung • Medikamentengestützte Entzugs- und Entwöhnungsbehandlung	• Methadon: 30–100mg • Buprenorphin: 4–32mg • Retardierte Morphine: 300–900 mg
	Überdosierung mit Atemdepression	Antagonisierung der Opioidüberdosierung und Verbesserung der Atemfunktion	• Naloxonhydrochlorid 0,4–2mg i.v., i.m oder s.c. kann bis zu 2- bis 3-mal wiederholt werden

Quelle: David, Scharfetter, Wien 2007

Entzug von einer laufend eingenommenen, körperlich abhängig machenden Substanz, mit dem Ziel, mehr Klarheit für ein weiteres Vorgehen zu schaffen. Dieses Vorgehen stellt die Ziele, je nach psychopathologischem Zustandsbild des Patienten, Abstinenz, Substitution, soziale Sicherheit, höhere Lebensqualität in den Mittelpunkt, wobei der Gesamtbehandlungsplan mit psychiatrischen, psychotherapeutischen, somatischen und sozialtherapeutischen Ansätzen durch ein multiprofessionelles interdisziplinäres Team erarbeitet und begleitet werden sollte.

Grundsätzlich kann eine Entzugsbehandlung ambulant oder stationär durchgeführt werden. Beim Entzugssyndrom ist bei etwa einem Drittel der Patienten eine Pharmakotherapie erforderlich. Ziele sind dabei die Verminderung von Entzugserscheinungen bzw. das Vermeiden von Entzugsanfällen oder Delirien. Der Patient wird auf ein Entzugsmedikament – wie in Tabelle 6 (siehe Seite 121) – angeführt eingestellt, ein Verzicht auf eine weitere Alkoholzufuhr ist wesentlich, die Medikation wird dann stufenweise herabdosiert. Um Entzugsanfällen vorzubeugen, erfolgt eine vorübergehende Einstellung auf ein antiepileptisch wirksames Medikament (Valproinsäure, Oxcarbamazepin, Carbamazepin). Hierbei sollte auch beachtet werden, dass Carbamazepin einen stark induzierenden Effekt im Metabolismus anderer Medikamente (d.h. deren Medikamentenspiegelabsenkung) haben kann. Beim Entzugssyndrom mit Delir ist, wenn keine orale Medikation mehr möglich ist, immer eine Intensivüberwachung mit entsprechenden Maßnahmen (z.B. Elektrolytausgleich, Vitamin B) im Rahmen einer stationären Aufnahme erforderlich.

Die Pharmakotherapie beruht in diesem Fall auf Benzodiazepinen i.v. (Diazepam, Midazolam, Lorazepam u.a.). Zusätzlich kommen eventuell Haloperidol i.v. und eventuell Clonidin i.v. zum Einsatz, eine anticholinerge Medikation sollte dagegen vermieden werden. Details zum medikamentösen Alkoholentzug sind auch der Tabelle 6 (siehe Seite 121) zu entnehmen.

9.1.3. Behandlung der Opiatintoxikation. Die Behandlung der aktuten Opiatintoxikation mit Atemdepression erfolgt durch Sicherung der Vitalfunktionen und Gabe des Antagonisten Naloxon (Vorsicht: Induktion eines akuten Entzugssyndroms, weitere Überwachung und eventuell Nachinjektion von Naxolon notwendig, da kurze Halbwertszeit).

9.1.4. Entzugsbehandlung bei Opiatabhängigkeit. Für die Entgiftung bei Opiatabhängigkeit ist der Wunsch des Patienten nach Abstinenz ausschlaggebend. Am ehesten erfolgversprechend ist der Entzug bei aufrechter Arbeitstätigkeit des Patienten, der Bereitschaft, eine abstinenzgestützte Nachbehandlung in Anspruch zu nehmen (stationäre Langzeittherapie, Psychotherapie, psychosoziale Betreuung) oder nach langdauernder Substitutionstherapie. Bei Nichtvorliegen dieser Voraussetzungen sollte dem Patienten primär zu einer Substitutionstherapie geraten werden. Auch ein ausufernder und ambulant nicht beherrschbarer Beikonsum im Rahmen einer Substitutionstherapie kann eine Indikation für eine stationäre Entgiftung darstellen, in diesen Fällen aber meist im Sinne eines Teilentzugs und einer stabilen Einstellung auf ein Substitutionsmedikament (siehe Kapitel 9.2.).

Ein Entzug kann unter Umständen ambulant, durch allmähliches Herabdosieren des Substitutionsmedikaments über mehrere Monate durchgeführt werden. Der stationäre Entzug erfolgt durch Umstellung des Patienten vom zuvor konsumierten Opioid auf Methadon, Buprenorphin oder auf ein retardiertes Morphin, dann Aufdosierung über etwa zwei Tage bis zur Beschwerdefreiheit (Dosisfindung) und schließlich stufenweises Herabdosieren bis zum Absetzen über einen Zeitraum von etwa zwei Wochen. Eine Entlassung erfolgt bei sauberem Harntest etwa fünf Tage nach der letzten Substanzeinnahme. Entzugsbegleitend hat sich die Gabe von Lofexidin in der Dosierung von max. vier mal zwei Tabletten bewährt. Ein Entzug mittels Buprenorphin erfordert unbedingt eine Phase von zumindest 48 Stunden ohne jede Opiateinnahme und zusätzlich das Vorhandensein von deutlichen Entzugsbeschwerden, da sonst die Induktion eines akuten und schwer beherrschbaren Entzugssyndroms droht (Buprenorphin ist ein partieller Agonist/Antagonist). Bei hochdosierter Einnahme retardierter Opioide (retardiertes Morphin, Methadon) sollte vor der Umstellung auf Buprenorphin erst deutlich herabdosiert werden.

9.1.5. Behandlung der Benzodiazepinintoxikation. Bei akuter Intoxikation (mit Atemdepression) wird Flumazenil i.v. sowie eine intensive Überwachung der Patienten durchgeführt. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Flumazenil ist auch nach erfolgreicher Behandlung eine intensive Überwachung des Patienten angezeigt.

9.1.6. Benzodiazepinentzugsbehandlung. Eine High Dose Dependency wird mittels Umstellung des Patienten auf ein Benzodiazepin mit mittellanger Halbwertszeit und ohne aktive Metaboliten (z.B. Lorazepam, Oxazepam) und deren schrittweiser Dosisverminderung entzogen. Ein besserer Outcome bei einem Switch zu Präparaten mit langer Halbwertszeit ist in der Literatur immer wieder diskutiert worden. Über etwa zwei Tage erfolgt nun eine Dosisfindung durch allmähliches Aufdosieren bis zum Verschwinden von Entzugsbeschwerden, dann Beginn einer schrittweisen Reduktion, die je nach Dauer der Abhängigkeit über mehrere Wochen bis Monate dauert. Generell ist festzuhalten, dass die Behandlung der Benzodiazepinabhängigkeit in den allermeisten Fällen sehr langwierig und wechselhaft verläuft und in den meisten Fällen stationär erfolgen muss. Obwohl am Ziel der Abstinenz festzuhalten ist, sollten auch Teilerfolge wie eine Dosisreduktion positiv bewertet werden. Bei Low Dose Dependency erfolgt der Entzug ambulant durch Herunterdosierung über Wochen bis Monate.

Tabelle 7
Substitutionsbehandlung Opioidabhängiger: Dosierung

Pharmaka	Niedriger Dosisbereich pro Tag	Mittlerer Dosisbereich pro Tag	Hoher Dosisbereich pro Tag	Obergrenze pro Tag
Methadon	bis 60mg	60–90mg	90–120mg	150mg
Buprenorphin	bis 8mg	8–16mg	16–24mg	32mg
Retardiertes Morphin	bis 300mg	300–600mg	600–900mg	1.200mg

Quelle: Beubler, Haltmayer, Springer: Opiatabhängigkeit; 2006

9.1.7. Entzugsbehandlung bei multiplem Substanzgebrauch. Bei Abhängigkeit von Opioiden in Kombination mit Alkohol und/oder Benzodiazepinen erfolgt zunächst eine stabile Einstellung auf ein Substitutionsmedikament (siehe Kapitel 9.2.), dann erfolgt zuerst der Entzug von Alkohol und/oder Benzodiazepinen (siehe Kapitel 9.1.2. und 9.1.6.). Als nächster Schritt kann der Opiatentzug (siehe Kapitel 9.1.4.) durchgeführt werden, oder es wird die Behandlung im Sinne einer Substitutionstherapie weitergeführt (Teilentzug).

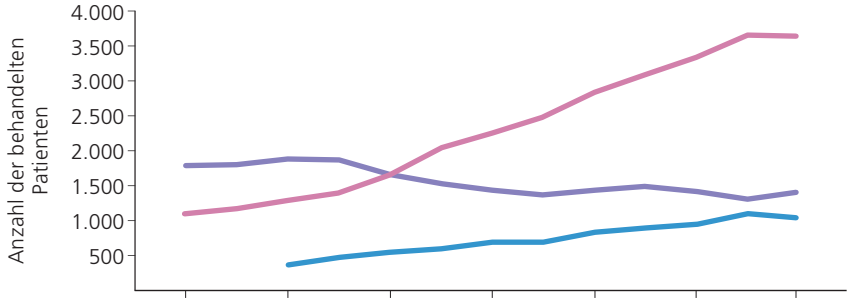
9.2. Substitutionstherapie

Die Substitutionstherapie gilt heute als wichtigste medikamentöse Therapieform zur Behandlung der Opiatabhängigkeit, zu der sowohl international als auch national bereits gute Erfahrungen vorliegen.

Vor allem durch das Zurückdrängen der HIV-Infektionen sowie durch die dadurch oft erst ermöglichte soziale Stabilisierung und Wiedereingliederung ist der Stellenwert der Substitutionsbehandlung (siehe Statistik zur Behandlung in Wien, Abbildung 3) heute unumstritten.

Eine Substitutionsbehandlung sollte immer in ein entsprechendes Setting mit allgemeinmedizinischer, psychiatrischer, sozialtherapeutischer und bei Bedarf psychotherapeutischer Betreuung (Drogenberatungsstellen) eingebunden sein. Es gilt zudem, durch die Schaffung entsprechender Rahmenbedingungen der Gefahr des Beikonsums anderer Abhängigkeitsmittel zu begegnen und das Risiko eines Missbrauchs der Substitutionsmittel zu minimieren. Eine genaue Definition der Einnahmemodalitäten verringert das Missbrauchsrisiko von Substitutionsmitteln. So zeigen etwa Substitutionsmodelle aus der Schweiz, dass durch die Schaffung von „Konsumräumen" ein Sicherheitsnetz gezogen werden kann, das eine illegale Verbreitung der in der Substitutionstherapie eingesetzten Substitutionsmittel weitgehend reduziert. Ein besonderes Risiko besteht allen Erfahrungen nach für jene Drogenabhängigen, die nicht in einem entsprechenden, auch präventiv wirksamen, Therapieprogramm erfasst und betreut werden. Spezielle Behandlungsformen wie i.v. Heroinabgabe in der Schweiz, Deutschland und Holland für schwerstkranke Opioidabhängige sind derzeit Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen.

Abbildung 3
Substitutionsbehandlung in Wien



	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Methadon:	1.783	1.876	1.641	1.431	1.434	1.416	1.411
Morphine:	1.093	1.269	1.617	2.253	2.828	3.347	3.639
Buprenorphin:		374	547	687	834	956	1.078

Quelle: BGA-Statistik der MA 15, 2000–2006

Nicht die Substanzen selbst, sondern vor allem Systembedingungen erhöhen das Risiko für Missbrauch, illegalen Handel und Intoxikationen mit tödlichem Ausgang.

In jedem Fall sollte eine Substitutionsbehandlung von spezialisierten Ärzten initiiert und begleitet werden. Die in der Substitutionsbehandlung eingesetzten Pharmaka und deren Dosierung sind in Tabelle 7 und deren Vor- und Nachteile sowie Nebenwirkungen sind in Tabelle 8 detailliert beschrieben.

Bei der Ersteinstellung sind bei gesicherter Opioidabhängigkeit Dosen aus dem niedrigen Dosisbereich anzuwenden. Die endgültige Dosis wird in den nächsten

Tabelle 8
Pharmaka in der Substitutionsbehandlung Opioidabhängiger

	Substanzeigenschaften	Einsatz zur Substitutionsbehandlung		Nebenwirkungen
		+	-	
Methadon	• μ-Agonist • Wirkdauer: 24 bis 36 Stunden • Metabolismus über CYP 450 • Dämpfend, keine Realitätsnähe	• International die am häufigsten verwendete Substanz • Geringes Missbrauchsrisiko	• Geringere Patientenakzeptanz aufgrund von Nebenwirkungen • Hohes Interaktionsrisiko	• Obstipation, starkes Schwitzen, Gewichtszunahme, Depressionen, QT-Zeit-Verlängerung
Buprenorphin	• Partieller μ-Agonist (κ-Antagonist) • Wirkdauer: bis 36 Stunden • Metabolismus über CYP 450 • Realitätsnähe bleibt erhalten, geringe Dämpfung	• Vor allem für Einsatz bei kurz bestehender Opiatabhängigkeit geeignet • Auch zur Behandlung während der Schwangerschaft geeignet	• Bestehendes Missbrauchsrisiko • Interaktionsrisiko	• Obstipation, Schlaflosigkeit, Sedierung, Übelkeit, Schwitzen
Retardiertes Morphin	• μ-Agonist • Wirkdauer: 24 Stunden • Metabolismus: Glukuronkonjugation • Aufhellend, antidepressiv	• Hohe Akzeptanz durch pharmakologische Ähnlichkeit zu Heroin • Geringes Interaktionsrisiko	• Bestehendes Missbrauchsrisiko	• Obstipation, Mundtrockenheit, Schlaflosigkeit, verminderter Appetit

Quelle: Seidenberg, Honegger, 1998; Uchtenhagen, Zieglgänsberger, 2000; Beubler, Haltmayer, Springer, 2006

Wochen und Monaten festzulegen sein. Die Kumulationsgefahr, besonders bei Konsum anderer psychotroper Substanzen bzw. bei ärztlicher Verordnung von Benzodiazepinen ist bei allen Substitutionsmitteln hoch.

9.3. Rezidivprophylaxe

Einen wesentlichen Schritt in der Alkoholentwöhnungstherapie bildet die Rezidivprophylaxe. Durch klinische Studien und entsprechende Erfahrung abgesichert ist der Einsatz von Anticraving-substanzen wie Acamprosat und Opiodantagonisten (Naltrexone, Nalmefene).

- **Acamprosat** wirkt über die Bindung an den NMDA-Rezeptor und Hemmung der gesteigerten Exzitabilität des glutamatergen Systems (durch Gegenregulation der akut hemmenden Wirkung des Alkohols auf die exzitatorische glutamaterge Neurotransmission). Nebenwirkungen bestehen in Diarrhoe, gastrointestinalen Beschwerden sowie Kopfschmerz und Juckreiz. Als Kontraindikationen gelten Schwangerschaft und Stillzeit, ein Serumkreatininspiegel über 120 Micromol/L und schwere Leberinsuffizienz. Dosierung: drei mal zwei Tabletten à 333mg
- **Naltrexon** hemmt die endorphinvermittelten subjektiv angenehmen und positiv verstärkenden Effekte von Alkohol. Als Opiat-Rezeptor-Antagonist wirkt Naltrexon dem Alkohol-Craving entgegen. Nebenwirkungen bestehen in Übelkeit, gastrointestinalen Beschwerden oder Kopfschmerz und Müdigkeit. Eine Einnahme abends wird daher angeraten. Kontraindikationen sind akute Hepatitis und schwere Leberfunktionsstörungen. Eine weitere Wirkung scheint in der Reduktion des Alkoholkonsums im Rückfall zu bestehen. Dosierung: 50mg pro Tag.
- **Disulfiram** blockiert die Acetaldehyddehydrogenase, sodass der weitere Abbau zu Essigsäure gestört wird und es zu einer Akkumulation von Acetaldehyd kommt. Dessen toxischer Effekt ruft unangenehme Symptome wie Hautrötung, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Abfall des Blutdrucks, unter Umständen auch Synkopen hervor. Kontraindikationen: Koronare Herzkrankheit, schwerwiegende Herzrhythmusstörungen, Kardiomyopathie, zerebrale Durchblutungsstörungen, Ösophagusvarizen, Hypothyreose, Leberzirrhose, Asthma bronchiale, Major Depression, schizophrene Psychose. Dosierung: 1. Tag: 1,5g; 2. Tag: 1,0g; 3. Tag: 0,5g (Erhaltungsdosis).

Weiters findet sich in der Literatur neuerdings auch Topiramat als Anti-Craving-Substanz. In der Behandlung der Alkoholabhängigkeit müssen zudem folgende Basis- und Folgesymptome miterfasst werden, um das Risiko eines Rückfalls weiter zu minimieren:

- Depressionen
- Angsterkrankungen
- Unruhe, Nervosität, Instabilität
- Kognitive Leistungsdefizite
- Anfälle
- Schlafstörungen
- Körperliche Folgeerkrankungen

In der klinischen Praxis werden dabei unterschiedliche Pharmaka wie z.B. SSRI und SARI (Trazodon) zur Behandlung von Depressionen und Angsterkrankungen und Schlafstörungen eingesetzt. Neben dem Stellenwert der medikamentösen Behandlung zur Rezidivprophylaxe wird jener der weiterführenden Angebote wie therapeutische Nachsorgegruppen, Betreuung in Beratungsstellen und Selbsthilfegruppen (vergleiche Kapitel 8.4.) sowie bewährter psychotherapeutischer Verfahren (vergleiche Kapitel 10) betont.

Insgesamt ist davon auszugehen, dass die Erfolge der Behandlung Alkoholkranker besser sind, als dies angenommen wird. Wie Patientenbefragungen nach der Therapie ergeben, werden nach einer Behandlung über drei bis maximal acht Wochen an einer Spezialstation bzw. an einer psychiatrischen Station 32 bis 48 Prozent aller Patienten abstinent, bei entsprechender Nachbetreuung über ein bis zwei Jahre im Einzel- bzw. Gruppensetting (siehe Kapitel 8.3.) steigt die Prognose zwischen 60 und 70 Prozent. Die Zeiträume der Befragungen lagen dabei zwischen sechs und 28 Monaten nach dem Ende der stationären Entwöhnungsbehandlung.

Eine medikamentöse Behandlung alleine kann das Problem der Abhängigkeit nicht lösen – es muss immer ein multimodaler Ansatz durch eine qualifizierte Abhängigkeitsbehandlung und -beratung angeboten werden.

9.4. Therapie der Nikotinabhängigkeit

Ziele der Behandlung sind Abstinenz, Harm Reduction und Craving Management. Psychologische Unterstützung und Lebensstilmodifikation gelten als wesentliche Eckpfeiler, die in der jüngeren Vergangenheit durch entsprechende Nikotinersatzpräparate ergänzt werden. In der Nikotinersatztherapie stehen generell verschiedene Applikationsformen zur Verfügung (Nasalspray, Sublingualtabletten, Inhalatoren), die allesamt gute Wirksamkeit und ein hohes Sicherheitsprofil aufweisen, in der Praxis jedoch meist zu niedrig dosiert eingesetzt werden.

Alternativen bilden Buproprion, das sich in retardierter Form in Markteinführung befindet, sowie der partielle Nikotinrezeptoragonist und -antagonist Varenicline, der zu einer Dopaminfreisetzung im ZNS führt. Die Wirksamkeit von Varenicline beruht auf seiner Wirkung als partieller Agonist am $\alpha 4\beta 2$-Nikotinrezeptor, wo die Bindung einen ausreichenden Effekt hat, um die Symptome des Rauchverlangens und des Entzugs zu lindern, während gleichzeitig eine Reduktion des Belohnungs- und Verstärkungseffekts beim Rauchen bewirkt wird. Die empfohlene Therapiedauer beträgt mindestens zwölf Wochen. Die Zulassungsstudien von Varenicline mit mehr als 4.000 Patienten zeigte ein gutes Sicherheitsprofil, wobei die häufigste Nebenwirkung vorübergehende Übelkeit war.

10. Psychotherapie

Psychosoziale Therapie hat bei Abhängigkeitserkrankungen eine lange Tradition. Als zentrales Modul der stationären Entwöhnung wird dabei den Patienten die Annäherung an ein soziales Leben im geschützten Raum ermöglicht. Noch bedeutender ist allerdings die Psychotherapie im Rahmen der (ambulanten) Nachbetreuung einzustufen.

Zentraler Ansatzpunkt der psychologischen, psychotherapeutischen und psychosozialen Unterstützung ist die Veränderung des motivationalen Systems. Das bedeutet, dass durch ein entsprechendes psychologisch unterstütztes Training alternative Verhaltensweisen zum Substanzkonsum erlernt und gefestigt werden sollen. Ziel ist die Erhöhung der sozialen Kompetenz, wobei es im Prozess der Abhängigkeitserkrankung bzw. in der Entwöhnung auch zu Veränderungen des Erlebens der eignen Persönlichkeit kommen soll. Speziell bei Alkoholabhängigkeit liegt der Schwerpunkt der psychotherapeutischen Intervention auf folgenden Schwerpunkten:

- Schaffung von Änderungsmotivation
- Veränderung des Konsumverhaltens
- Beeinflussung innerpsychischer Determinanten
- Allgemeine Unterstützung
- Systemische Integration (Mitbehandlung von Angehörigen)

Für einige Therapieformen liegen bereits evidenzbasierte Konzepte vor. So etwa für eine Breitbandintervention auf Basis der kognitiv-behavioralen Therapie (CBT), die von der direkten Konsumkontrolle bis zur Erhöhung der psychosozialen Kompetenz abzielt, oder ein Selbstkontrolltraining, das allerdings nur bei Patienten mit Substanzmissbrauch ohne Abhängigkeitssyndrom eingesetzt werden darf. Ziel dieser Intervention ist das Vermeiden und Bewältigen von Risikosituationen. Abschließend soll festgestellt werden, dass die Psychotherapie immer Teil einer interdisziplinären Herangehensweise ist.

11. Therapie der komorbiden Störungen

Depressionen, Angststörungen oder Schizophrenien, die gemeinsam mit Abhängigkeitserkrankungen diagnostiziert werden, sollten gemäß dem State of the art mit jener Substanzgruppe behandelt werden, für die jeweils die Indikation besteht.

Die Tabelle 6 (siehe Seite 121) gibt die wichtigsten medikamentösen Behandlungsformen zur Behandlung dieser psychiatrischen Erkrankungen wieder, wobei darauf hingewiesen wird, dass die Therapie individuell anzupassen ist und in ein ganzheitliches Setting mit begleitenden psychotherapeutischen und sozialen Maßnahmen eingebettet werden sollte.

Es ist dringend zu empfehlen, dass eine Therapie von Substanzmissbrauch und PTSD gleichzeitig erfolgt. Die Patienten gelten als besonders schwer motivier- und behandelbar. PTSD verschlimmert die ersten Phasen des Entzugs und stellt somit eine zusätzliche Herausforderung in der Therapie dar.

Im Verlauf kommt es dann gehäuft zu Kontaktabbrüchen, allgemeine Grundvoraussetzungen in der Therapie, wie zum Beispiel Abstinenz, werden nur schwer erfüllt. Dennoch ist es wichtig, die Therapie auch dann fortzusetzen, wobei die adäquate Psychopharmakotherapie (SARI, SSRI, SSNRI siehe Tabelle 9) – eventuell unter Beigabe von Atypika – im Falle eines massiven Hyperarousal von großer Bedeutung ist. Die Therapie der Doppeldiagnose verlangt eine Zusammenarbeit der Spezialisten auf beiden Gebieten und Flexibilität, jeweils der Situation angepasst, sowohl auf der pharmakologischen als auch auf der psychotherapeutischen Ebene.

Tabelle 9
Komorbidität/empfohlene Psychopharmakotherapie

Depression	• SSRI (z.B. Escitalopram, Sertralin) • SSNRI (z.B. Venlafaxin, Duloxetin) • NaSSA (z.B. Mirtazapin) • NDRI (Bupropion) • SARI (Trazodon)
Schizophrenie	• Atypische Antipsychotika
Angststörungen	• SSRI • SSNRI • SARI (Trazodon)
PTSD	• SSRI • eventuell atypische Antipsychotika (bei prolongierten dissoziativen Symptomen) • eventuell Mood Stabilizer

Quelle: Haring, Kapfhammer, Wien 2007

12. Kinder und Jugendliche

Die Prävention und Behandlung von Abhängigkeitserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen ist durch die aktuelle Medienberichterstattung („Komatrinken") stark in den Blickpunkt des öffentlichen Interesses gerückt.

Tatsächlich ist in den letzten Jahren auch bei Jugendlichen der Alkohol-pro-Kopf-Verbrauch gesunken, wobei festzustellen ist, dass die Konsumenten immer jünger werden und dass das Verhältnis Mädchen zu Burschen sich zuungunsten der Mädchen verschoben hat, weiters ist eine Veränderung des Trinkmusters in Richtung Rauschtrinken (skandinavisches Trinkmuster) feststellbar. Diese Veränderungen sind ebenso in vielen anderen Lebensbereichen feststellbar (früheres Heranreifen, Emanzipation der Frauen und Globalisierung) und stellen per se nur eine veränderte, aber deshalb nicht automatisch verschlechterte Situation dar. Grundsätzlich sollte adoleszenter Hochrisikokonsum nicht leichtfertig mit dem Abhängigkeitsbegriff assoziiert werden.

Stoffgebundene als auch nicht stoffgebundene Abhängigkeiten bei Jugendlichen sind stark an psychosoziale und neuropsychiatrische Störungen gekoppelt. Die psychosoziale Entwicklung ist in der Folge einer Abhängigkeitserkrankung massiv gefährdet. Nachfolgend sind häufige Hintergrundstörungen bzw. Komorbiditäten bei substanzabhängigen Kindern und Jugendlichen dargestellt.

Hintergrundstörungen bzw. Komorbiditäten bei substanzabhängigen Kindern und Jugendlichen

- Pubertäts-/Adoleszenzkrisen
- Affektive Störungen, früh manifestierte depressive Störungen – starke Verknüpfung mit Suizidalität
- Angststörungen, speziell soziale Phobien
- Persönlichkeitsstörungen
- Posttraumatische Störungen
- ADHD
- Essstörungen
- Besonders hohes Risiko bei geringer sozialer Kompetenz bzw. fehlende Unterstützung durch Bezugspersonen
- Wahrnehmungsstörungen/psychotische Erkrankungen

Trotz hoher Rückfallraten zeigen Überblicksarbeiten, dass eine Therapie hilfreich und notwendig ist – keinesfalls ist therapeutischer Nihilismus angebracht. Aufgrund der hohen Wahrscheinlichkeit komorbider psychiatrischer Diagnosen ist Multiprofessionalität und kinder- und jugendpsychiatrische Kompetenz im Behandlungssetting erforderlich.

Darüber hinaus wird auf eine enge Kooperation mit Eltern, Schule, Arbeitgeber und Einrichtungen der Jugendwohlfahrt großer Wert gelegt.

Zur Prävention werden aus heutiger Sicht im Speziellen folgende Maßnahmen empfohlen, wobei ergänzend auf die bereits im Kapitel 8.4. beschriebene ambulante Nachbetreuung und Selbsthilfe sowie die im Kapitel 10 erläuterten psychotherapeutischen Maßnahmen verwiesen wird:

- Alternative Strategien statt Substanzkonsum
- Stärkung der sozialen Kompetenz
- Fähigkeit zur Abgrenzung
- Widerstand gegen sozialen Druck z.B.: Trinkdruck
- Verbesserte Entscheidungsfähigkeit
- Spezifisches Vorgehen bei Risikogruppen

13. Therapie bei älteren Menschen

13.1. Therapie der Alkoholabhängigkeit

Dank der verbesserten medizinischen Betreuung erreichen heute mehr und mehr Patienten mit chronischen Abhängigkeiten ein höheres Lebensalter. Aus epidemiologischer Sicht spielt allerdings die Alkoholabhängigkeit neben der Benzodiazepinabhängigkeit die größte Rolle im dritten Lebensabschnitt, wobei noch kaum etablierte Therapiekonzepte etwa zur Behandlung Alkoholkranker in Alten- und Pflegeheimen verfügbar sind.

Zu unterscheiden sind ältere Alkoholabhängige mit einem frühen Erkrankungsbeginn (unter 60 Jahre; „Early Onset") von jenen mit späterem Krankheitsbeginn (über 60 Jahre; „Late Onset"). Charakteristisch für die erste Gruppe sind eine instabile Persönlichkeit, eine positive Familienanamnese sowie soziale Faktoren wie häufiger Wohnungswechsel. Bei Patienten mit frühem Erkrankungsbeginn sind zudem Intoxikationstage häufiger und die Therapiechancen werden geringer eingeschätzt. Bei spätem Erkrankungsbeginn ist die Persönlichkeit in der Regel stabiler, darüber hinaus besteht meist keine Familienanamnese, und die Therapiechancen werden als gut eingeschätzt.

Bei der Therapie älterer alkoholabhängiger Patienten gilt es zu berücksichtigen, dass Multimorbidität im höheren Alter sowie eine veränderte Verstoffwechselung von Alkohol und Medikamenten zu unterschiedlichen Interaktionen führen kann. Alkohol führt etwa bei Einnahme von Azetylsalizylsäure zu einer verlängerten Blutungszeit; bei Antidepressiva kann er zu einer akuten Potenzierung des zentral sedierenden Effekts führen.

Die Therapie der Alkoholabhängigkeit im Alter muss zudem den unterschiedlichen individuellen Rahmenbedingungen angepasst werden. In Tabelle 10 sind die wesentlichsten Aspekte sowie Ziele von Entzugs- und Entwöhnungsbehandlung älterer Abhängigkeitserkrankter im Vergleich zu jüngeren Patienten dargestellt, wobei nach dem biologischen Alter und Aspekten wie Komorbidität und Gebrechlichkeit zwischen „jungen" und „älteren Alten" unterschieden wird.

13.2. Therapie anderer Abhängigkeiten im Alter

Aus epidemiologischer Sicht erwähnenswert sind bei Patienten im dritten Lebensabschnitt neben der Alkoholabhängigkeit die Benzodiazepinabhängigkeit sowie der Laxantienabusus. Bezüglich Benzodiazepinen wird darauf hingewiesen, das der Großteil dieser Medikamente (bis zu 87,5 Prozent) bei Patienten über 60 Jahren verordnet wird und demgemäß auch die Rate der iatrogen verursachten „low dose dependency" relativ hoch sein dürfte.

Speziell in Heimpopulationen zeigen 40 Prozent der Bewohner einen regelmäßigen Benzodiazepinkonsum, auch als Fehlverschreibung bei Schmerzen oder Depressionen als einziges Psychopharmakon. Erhöhte Sturz- und Verletzungsgefahr sowie kognitive Einbußen sind bekannte Folgen von Benzodiazepinverschreibungen im Alter. Die Behandlung im Sinne der Reduktion von stark ritualisiert eingenommenen Medikamenten ist schwierig und bedarf einiger motivierender Maßnahmen. Die Entzugsbehandlung besteht in einer langsamen Reduktion der Medikamente über lange Zeiträume mit evtl. flankierender Medikation zur Erleichterung der Entzugssymptome (z.B. Antikonvulsiva, niedrigdosiert Atypika).

Von einem Laxantienabusus spricht man, wenn Abführmittel missbräuchlich in hohen Dosen eingenommen werden. Während in jüngeren Lebensjahren häufig Laxantien missbräuchlich zur Gewichtsregulation bei einer zusätzlich bestehenden Essstörung (z.B. Bulimie) eingesetzt werden, liegt im höheren Lebensalter eine oft hypochondrisch-depressiv verarbeitete Darmtätigkeit zugrunde. Die primäre psychische Störung gilt es konsequent zu

Tabelle 10
Therapie der Alkoholkrankheit nach Altersgruppen

Patienten unter 60 Jahre Standardbehandlung	„Junge Alte" Standardbehandlung mit geringer Modifikation	„Ältere Alte" Modifizierte Behandlung
Qualifizierter Entzug		
Entzug bis zu zehn Tagen	Normale bis leicht verlängerte Entzugsdauer	protrahierter Entzug
Standardmedikation	Adaptierte Medikation	Adaptierte Medikation (ca. 50 Prozent der Standardtherapie)
Komorbidität mit rascher Rückbildung	Komorbidität mit verzögerter Rückbildung	Multimorbidität mit Einschränkung der Mobilität
Entwöhnung		
Abstinenzregel	Abstinenzregel	Reduktion der Trinkmenge, alkoholfreie Umgebung, sekundäre Abstinenzregel
Stationäre/ambulante Entwöhnung, gemeindenah	Stationäre/ambulante Entwöhnung, gemeindenah	Stationäre Versorgung in psychiatrischen Kliniken und geriatrischen Zentren
Komm-Struktur	Komm-Struktur	Geriatrische Zentren, betreutes Wohnen, Geh-Struktur
Autonomie	Autonomie, Vergangenheitsbewältigung, Auseinandersetzung mit zukünftigen Einschränkungen	Vergangenheitsbewältigung, Anerkennung von Einschränkungen (körperlich, kognitiv, affektiv)
Soziale und berufliche Reintegration	Soziale Reintegration	Langfristig unterstützende psychosoziale Betreuung, Integration in beschützende Umgebung

Quelle: Präsentation von Schubert, Wien 2007

behandeln. Somatisch-medizinisch sind mögliche Folgen wie starker Flüssigkeits- und Elektrolytverlust (insbesondere Hypokaliämie) zu beachten.

14. Therapieresistenz unter besonderer Berücksichtigung der Alkoholabhängigkeit

Häufig besteht bei der Alkoholentwöhnung seitens der Patienten als Therapieziel „kontrolliertes Trinken". Die Praxis zeigt allerdings, dass dieses Ziel kaum zu realisieren ist und langfristig weniger erfolgreich ist als die völlige Abstinenz. Moderne abstinenzorientierte Konzepte versuchen den Patienten als Partner zu sehen. Diese Betrachtungsweise birgt allerdings die Gefahr des Risikos einer Fehleinschätzung der Rückfälligkeit – sowohl durch Therapeuten als auch durch den Patienten selbst.

Der aktive Abstinenzentwicklungsprozess wird zudem weitgehend von sozialen Gegebenheiten beeinflusst: Abstinente haben zwar im Vergleich zu „kontrollierten Trinkern" eine geringere Stigmatisierung und können eher ein Außenseitertum vermeiden. Demgegenüber steht jedoch ein fraglicher Nutzen, denn vor allem die herrschende Trinknorm der Bezugsgruppe birgt ein erhebliches Risiko für Rückfälligkeit durch den Druck der alkoholkonsumierenden Gesellschaft. Neben sozialen Bedingungen führen auch biologische Prädiktoren zur Therapieresistenz, sodass auch nach langer Phase der Abstinenz mit einem permanenten Rückfallrisiko zu rechnen ist. Abhängigkeitsprozesse verlaufen subkortikal (automatisiert) und werden durch Sensibilisierung des dopaminergen Verstärkungssystems unterstützt. Speziell nach längerer Alkoholabhängigkeit kommt es zudem zu einer Atrophie des präfrontalen Kortex, die sich erst nach längerer Abstinenz zurückbildet. Diese Atrophie bewirkt wiederum eine Beeinträchtigung der Handlungsplanung und -durchführung.

Bei Jugendlichen sind eine verstärkte Dopaminaktivierung im Nucleus accumbens sowie ein noch nicht ausgereifter präfrontaler Kortex als Faktoren für eine erhöhte Therapieresistenz anzusehen. Neben der niedrigen Abstinenzbereitschaft führen diese biologischen Faktoren auch zu erhöhtem Sensation-Seeking und entsprechender Vulnerabilität. Im mittleren Lebensalter spielen neben eingefahrenen sozialen Mustern vor allem psychiatrische Komorbiditäten eine Rolle bei der Therapieresistenz. Nicht selten verbirgt sich etwa hinter einer therapieresistenten Abhängigkeit eine unbehandelte Depression. Im höheren Lebensalter ist mit dem Risiko einer Demenz oder einem substanzbedingten Abbau mit höherer Wahrscheinlichkeit auch eine Therapieresistenz anzunehmen.

Zusammenfassend ist das Entstehen von Therapieresistenz in einem Spannungsfeld zwischen biologischen Voraussetzungen, dem individuellen intrapsychischen Druck der Betroffenen sowie sozialen Einflüssen und Interventionsangeboten zu sehen. Attraktive, auf die individuellen Bedürfnisse zugeschnittene Therapieangebote können eine wirksame Gegenmaßnahme bilden. In jedem Fall sind der Zeitpunkt, die Zeitdauer sowie die Art der Intervention ausschlaggebend. Eine zu frühe oder zu späte Intervention, die nicht auf die Altersgegebenheiten Rücksicht nimmt, kann zur Stigmatisierung, Wut, Verzweiflung oder Passivität führen. Vergessen wir nicht, Freiheit in diesem Zusammenhang ist relativ, chronische Erkrankungen haben einen langen Atem, die Überwindung braucht Zeit. Gefordert ist eine klare klinische Diagnostik, ein sorgfältiges Abwägen der Patientenmöglichkeiten, ihre Ressourcen sowie die Rückfallsrisiken, dennoch stehen endgültige biologische Prädiktoren für den Therapiererfolg aus. ■

Anhang A: Anamnese und Diagnostik bei Störungen durch psychotrope Substanzen

1. Abhängigkeitsanamnese

- Zeitpunkt des Erstkonsums
- Gesamtdauer des Konsums
- Konsummengen
- Applikationsformen
- Etwaige Abstinenzphasen
- Entzugs- und Intoxikationssymptome
- Konsum in den letzten Wochen
- Konsum weiterer psychotroper Substanzen
- Subjektive Konsumfolgen
- Vegetative Störungen
- Psychische und somatische Begleiterkrankungen
- Familienanamnese mit Schwerpunkt auf Suchterkrankungen
- Frühere ärztliche und nicht ärztliche Beratungen und Behandlungen, insbesondere Entzugs- und Entwöhnungsbehandlungen

2. Forensische Anamnese

- Beginn des delinquenten Verhaltens
- Alter bei Erstverurteilung
- Zahl der Vorstrafen
- Haftstrafen und Haftzeiten
- Art der bisherigen Delikte
- Zusammenhang zwischen straffälligem Verhalten und Drogenmissbrauch bzw. -abhängigkeit
- Art und Umfang der justiziellen Weisungen (Therapie statt Strafe)

3. Somatische Diagnostik

3.1. Körperliche Untersuchung

- Körperlicher Status mit Inspektion, Palpation, Perkussion, Auskultation, Pulsstatus, Zahnstatus, Dermatologie, Gynäkologie und Blutdruckmessung

3.2. Besonders zu beachten

- Einstichstellen
- Infektionszeichen
- Hinweise auf Lebererkrankung
- Allgemein- und Ernährungszustand
- Neuropsychologische Funktionen

3.3. Labor

- Zeichen der Myokardischämie
- Blutgerinnungsstörungen
- Blutgase
- Leberwerte
- Urinuntersuchung auf Substanzen, z.B. Kokain (ein bis drei Tage nachweisbar, bei chronischem Konsum fünf bis zehn Tage), Amphetamine und Ecstasy (ein bis drei Tage nachweisbar), Heroin (zwei bis vier Tage nachweisbar), Methadon (vier bis sieben Tage nachweisbar), Buprenorphin (etwa zwei bis vier Tage nachweisbar)
- Gegebenenfalls weiterführende Laboruntersuchungen (z.B. Hep.- oder HIV-Serologie)
- Gegebenenfalls umfassende kardiologische und pulmologische Diagnostik (bei klinischer Symptomatik)

4. Psychiatrische Diagnostik bei psychiatrischer Komorbidität

Bei allen schwerwiegenden psychischen Störungen übt eine komorbide missbräuchliche Einnahme oder eine Abhängigkeit von psychotropen Substanzen einen klinisch zu beachtenden negativen Einfluss aus. Psychotrope Substanzen können eine bedeutsame Rolle in der initialen Auslösung der Erkrankung spielen, die Wahrscheinlichkeit eines günstigen therapeutischen Ansprechens verringern, die Behandlungscompliance reduzieren, dadurch das Rückfallrisiko erhöhen, insgesamt zu einem niedrigen psychosozialen Adaptationsniveau beitragen und die Inanspruchnahme medizinischer und sozialer Institutionen erhöhen. Aus dem Blickwinkel einer Suchterkrankung ist festzuhalten, dass mit der Schwere einer Abhängigkeitserkrankung auch das Ausmaß der psychiatrischen Komorbidität einhergeht.

Schizophrene Störung

Bei schizophrenen Patienten liegt im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine dreifach erhöhte Rate an Alkoholerkrankungen, eine fünffach erhöhte Rate an Substanzmissbrauch/-abhängigkeit und eine sechsfach erhöhte Rate an Einnahme von illegalen Drogen vor. Vor allem Amphetamine und Cannabis spielen eine bedeutsame pathogenetische Rolle bei der Erstmanifestation einer schizophrenen Psychose. Im Krankheitsverlauf gilt es, die besondere Funktionalität der eingenommenen psychotropen Substanz aus der subjektiven Sicht des Patienten zu reflektieren, z.B. eigentherapeutisches Coping mit produktiv-psychotischen Symptomen, Linderung von Minussymptomen etc. In einer sozial-rehabilitativen Perspektive ist bedeutsam, dass schizophrene Patienten mit komorbider Abhängigkeitsstörung vor allem unverheiratet, männlich sind, eine schlechtere soziale Anpassung zeigen und eine doppelt so hohe Hospitalisierungsrate aufweisen.

Differenzialdiagnostisch ist beachtenswert, dass einigen psychotropen Substanzen wie z.B. LSD oder Amphetamine ein inhärentes Risiko innewohnt, eigenständige psychotische Symptome mit Halluzinationen und Wahnideen zu induzieren, die bei Abstinenz meist innerhalb weniger Tage bis Wochen wieder sistieren. Diese induzierten psychotischen Zustände müssen von eigentlichen schizophrenen Psychosen abgegrenzt werden. Differerentialdiagnosen bestehen bei vorliegender Alkoholabhängigkeit auch gegenüber Formen einer paranoiden Störung (z.B. Eifersuchtsparanoia) sowie gegenüber der Alkoholhalluzinose.

Bipolar affektive Störung

Bipolar affektiv erkrankte Patienten mit komorbider Abhängigkeit zeigen häufig einen früheren Krankheitsbeginn, eine kürzere Zykluslänge, eine stärkere Persistenz der Symptome mit verzögerter Erholung und schnellerem Rückfall. Auch die klinische Ausgestaltung der einzelnen Krankheitsepisoden kann bedeutsam modifiziert werden mit einer insgesamt größeren Anzahl an Symptomen, mehr depressiven Symptomen, einem häufigeren Rapid Cycling, häufigeren gemischten, dysphorischen Subtypen, abrupt auftretenden Episoden, einer erhöhten Switch-Rate und längeren Episoden. Der Outcome ist durch eine erhöhte Chronizität, Behinderung und Mortalität (v.a. infolge Suizidalität) gekennzeichnet.

Depressive Episode(n) (unipolar)

Zwischen depressiven und Angststörungen einerseits und substanzbezogenen Störungen andererseits muss ein bidirektionaler pathogenetischer Einfluss angenommen werden. Psychische Grunderkrankung wie auch komorbide Abhängigkeitserkrankung werden in klinischer Intensität und Verlaufsdynamik jeweils gegenseitig negativ beeinflusst. Es werden vor allem jene Substanzen verwendet, die wie Alkohol einen bedeutsamen anxiolytischen Effekt besitzen. Hierbei ist aber zu beachten, dass gerade diese Substanzen wie z.B. Alkohol auch einen eigenständigen depressiogenen Effekt besitzen und zur Komplizierung des Krankheitsverlaufs signifikant beitragen. In der Entzugsphase kann es infolge neurobiologischer Sensitivierungsprozesse zu verstärkten Angsteffekten kommen, die wiederum eine erhöhte Rückfallgefährdung darstellen. Sehr enge Zusammenhänge von Alkoholmissbrauch/-abhängigkeit oder Cannabiskonsum und bestimmten Formen einer Angststörung, wie z.B. Panikstörung oder soziale Phobie, sind zu beachten. Eine zentrale komplizierende Rolle spielen psychotrope Substanzen auch im Verlauf der posttraumatischen Belastungsstörung.

Anhang B: Selbstbewertung der Alkoholabhängigkeit

Fragebogen Alkoholkonsum – AUDIT-GMAT Selbstausfüller-Fragebogen (aus dem Handbuch des Hauptverbands des Österreichischen Sozialversicherungsträgers – „Vorsorgeuntersuchung Neu", 2005)

Hier finden Sie zehn Fragen zu Ihrem Alkoholkonsum während der zwölf Monate. Beantworten Sie bitte alle Fragen. (Zur Definition: 1 Glas Alkohol entspricht: einem kleinen Bier (0,3 l) oder 1/8 l Wein /Sekt oder einen einfachen Schnaps 0,02 l).

1. Wie oft trinken Sie Alkohol?
2. Wenn Sie Alkohol trinken, wie viele Gläser trinken Sie dann üblicherweise an einem Tag?
3. Wie oft trinken Sie sechs oder mehr Gläser Alkohol bei einer Gelegenheit (z.B. beim Abendessen, auf einer Party)?
4. Wie oft konnten Sie während der letzten zwölf Monate nicht mehr aufhören zu trinken, nachdem Sie einmal angefangen hatten?
5. Wie oft konnten Sie während der letzten zwölf Monate Ihren Verpflichtungen nicht mehr nachkommen, weil Sie zu viel getrunken hatten?
6. Wie oft haben Sie während der letzten zwölf Monate morgens zuerst einmal ein Glas Alkohol gebraucht, um in Schwung zu kommen?
7. Wie oft hatten Sie während der letzten zwölf Monate Schuldgefühle oder ein schlechtes Gewissen, weil Sie zu viel getrunken hatten?
8. Wie oft waren Sie während der letzten zwölf Monate nicht in der Lage, sich an Dinge zu erinnern, weil Sie zu viel getrunken hatten?
9. Haben Sie sich schon einmal verletzt, weil Sie zuviel getrunken hatten? Oder ist jemand anderer schon einmal verletzt worden, weil Sie zu viel getrunken hatten?
10. Hat sich ein Verwandter, Freund oder Arzt schon einmal Sorgen gemacht, weil Sie zu viel trinken, oder Ihnen geraten, weniger zu trinken?

Auswertung

Jede Frage wird – abhängig von der Antwortkategorie – mit bis zu vier Punkten beantwortet. Die Punkte der einzelnen Fragen werden summiert.

Die Punkte für die Auswertung und die Antwortmöglichkeiten finden sie auf der Homepage www.medizin-akademie.at zum download.

Testergebnis unauffällig

- 0 bis 4 Punkte bei Frauen
- 0 bis 7 Punkte bei Männern

Testergebnis auffällig

- mehr als 4 Punkte bei Frauen
- mehr als 7 Punkte bei Männern

Je nach erzieltem Punktewert gibt es drei Risikogruppen

1) Risikozone: 8 bis 15 Punkte: Intervention: einfaches Beratungsgespräch
2) Risikozone: 16 bis 19 Punkte: Intervention: ausführlichere Beratung mit Wiederholungstermin
3) Risikozone: 20 bis 40 Punkte: Intervention: Überweisung zu einer spezialisierten Behandlung für Alkoholkrankheiten

Anhang C: Fagerström-Test für Nikotinabhängigkeit

1. Wann nach dem Aufstehen rauchen Sie Ihre erste Zigarette?	
innerhalb von 5 Minuten	3
6 bis 30 Minuten	2
31 bis 60 Minuten	1
nach 60 Minuten	0

2. Finden Sie es schwierig, an Orten, wo das Rauchen verboten ist (z.B. Kirche, Bücherei, Kino usw.), das Rauchen zu unterlassen?	
ja	1
nein	0

3. Auf welche Zigarette würden Sie nicht verzichten wollen?	
die erste am Morgen	1
andere	0

4. Wie viele Zigaretten rauchen Sie im Allgemeinen pro Tag?	
bis 10	0
11 bis 20	1
21 bis 30	2
31 und mehr	3

5. Rauchen Sie am Morgen im Allgemeinen mehr als am Rest des Tages?	
ja	1
nein	0

6. Kommt es vor, dass Sie rauchen, wenn Sie krank sind und tagsüber im Bett bleiben müssen?	
ja	1
nein	0

Ihre Punkteanzahl

0 bis 2 Punkte: keine bzw. eine nur sehr geringe Nikotinabhängigkeit
3 bis 4 Punkte: geringe Nikotinabhängigkeit
5 bis 10 Punkte: mittlere bis hohe Nikotinabhängigkeit

Quelle: FTNA, 2002

Mit freundlicher Unterstützung von:

CSC PHARMACEUTICALS HANDELS GMBH

TRITTICO® retard

JANSSEN-CILAG PHARMA

Risperdal Consta™

Lundbeck

Cipralex® escitalopram

Pfizer

ZELDOX® (Ziprasidon)

Wyeth

EFECTIN®

EFECTIN® ER

Impressum

Verleger: Medizin Medien Austria GmbH DVR Nr.: 1042475 **Verlags- und Redaktionsadresse:** Wiedner Hauptstraße 120-124, 1050 Wien, Tel.: 01/546 00-0, Fax: DW 730, E-Mail: medizin@medizin-medien.at **Geschäftsführung:** Thomas Zembacher DW 110 **Für den Inhalt verantwortlich:** Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Bach, Prim. Dr. Joachim Berthold, Univ.-Prof. Dr. Karl Dantendorfer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Rainer Danzinger, Dr. Alexander David, Prim. Dr. Harald David, Univ.-Doz. Dr. Ernest Groman, Prim. Dr. Manfred Haushofer, O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer, Dr. Claudia Klier, O. Univ.-Prof. Dr. Michael Kunze, Univ.-Prof. Dr. Martin Kurz, Prim. Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer, Prim. Dr. Susanne Lentner, Univ.-Prof. Dr. Bernd Saletu, Dr. Joachim Scharfetter, Prim. Univ.-Prof. Dr. Herwig Scholz, Prim. Univ.-Prof. Dr. Harald Schubert, Dr. Alexander Vucicevic **Vorsitz:** O. Univ.-Prof. Dr. DDr. h.c. Siegfried Kasper, Prim. Univ.-Prof. Dr. Reinhard Haller, Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Haring, Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Musalek **Titelbild:** brandXpictures **Lektorat:** Karl Heinz Javorsky **Art Direction:** Karl J. Kuba **Layout und DTP:** Johannes Spandl **Druck:** Friedrich VDV, 4020 Linz **Auflage:** 14.800.

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
CSC, Janssen-Cilag, Lundbeck, Mundipharma, Pfizer und Wyeth.

sonderausgabe dezember 2005

CliniCum psy
Das Medium für Psychiatrie und Neurologie

Konsensus-Statement

Metabolisches Syndrom

bei Patienten mit seelischen Erkrankungen

Konsensus-Meeting am 13. Oktober 2005

Univ.-Doz. Dr. Christian Geretsegger, O. Univ.-Prof. Dr. Hartmann Hinterhuber,
Univ.-Prof. Dr. Peter Hofmann, Univ.-Prof. Dr. Martina Hummer,
O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer,
Prim. Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer, Chefarzt Prof. Dr. Stephan Rudas,
Univ.-Prof. DDr. Gabriele-Maria Sachs,
Prim. Univ.-Prof. Dr. Guntram Schernthaner,
Prim. Univ.-Prof. Dr. Harald Schubert,
Sigrid Steffen, Univ.-Prof. Dr. Johannes Wancata, Univ.-Prof. Dr. Kurt Widhalm

Vorsitz: O. Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. Siegfried Kasper

ÖGPB

Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie

P.b.b. Verlagspostamt 1050 Wien. Zulassungsnummer: GZ 02Z032080 M

Vorwort

O. Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c.
Siegfried Kasper
Klin. Abt. für Allgemeine
Psychiatrie, Univ.-Klinik
für Psychiatrie, Wien

Das metabolische Syndrom, zu dem Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes gerechnet werden, stellt eine ernst zu nehmende gesundheitliche Bedrohung dar. Speziell die Gruppe der Patienten mit psychischen Erkrankungen wie Schizophrenie, Depression oder bipolar affektiver Erkrankung haben in dieser Hinsicht ein im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung deutlich erhöhtes Risiko für das auch als „Zivilisationserkrankung" bezeichnete metabolische Syndrom. Viele psychiatrische Patienten sind aufgrund ihrer Erkrankung nicht in der Lage, einen gesunden Lebensstil einzuhalten, der unter anderem ausreichende Bewegung, bewusste Ernährung und Nikotinverzicht beinhaltet. Zusätzlich ist bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen häufig die medizinische Versorgung eingeschränkt. Unerwünschte Wirkungen der psychopharmakologischen Behandlung können darüber hinaus zu Risikofaktoren wie Gewichtszunahme führen bzw. bestehende Risikofaktoren verstärken.*

In diesem Kontext muss jedoch hervorgehoben werden, dass die Fortschritte in der psychopharmakologischen Behandlung insgesamt zu einer deutlichen Verbesserung der Prognose von Patienten mit psychischen Erkrankungen geführt haben und eine Kosten-Nutzen-Abwägung zugunsten einer solchen Therapie ausfällt.

Die Mitglieder des österreichischen Experten-Komitees haben sowohl im Rahmen eines Meetings als auch in schriftlichem Austausch den aktuellen Stand zum interdisziplinären Management des metabolischen Syndroms diskutiert. In dem nun vorliegenden Konsensus-Statement möchten wir Ihnen eine Zusammenfassung der wichtigsten Erkenntnisse zum metabolischen Syndrom bei Patienten mit seelischen Erkrankungen und deren Auswirkungen vorstellen und hoffen, dass es Ihnen für das Verständnis von metabolischen Risikofaktoren bei der Behandlung Ihrer psychiatrischen Patienten nützlich ist.

In diesem Sinne zeichnen

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

ÖGPB

Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie

Mag. Andrea Budin, Medizin Akademie

Claudia Lorbeer, Medizin Akademie

* *Beim metabolischen Syndrom handelt es sich per definitionem um keine eigene Krankheitsentität, sondern um eine Gruppe von Risikokonstellationen, die in ihrer Gesamtheit einen beträchtlichen Krankheitswert darstellen. In letzter Zeit wurde in internistischen Fachkreisen dafür auch der Begriff „metabolische Störungen" diskutiert.*

Impressum:

Verleger: Medizin Medien Austria GmbH DVR Nr.: 1042475 **Verlags- und Redaktionsadresse:** Wiedner Hauptstraße 120-124, 1050 Wien, Tel.: 01/546 00-0, Fax: DW 730, E-Mail: medizin@medizin-medien.at **Geschäftsführung:** Thomas Zembacher DW 110 **Für den Inhalt verantwortlich:** Univ.-Doz. Dr. Christian Geretsegger, O. Univ.-Prof. Dr. Hartmann Hinterhuber, Univ.-Prof. Dr. Peter Hofmann, Univ.-Prof. Dr. Martina Hummer, O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer, Prim. Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer, Chefarzt Prof. Dr. Stephan Rudas, Univ.-Prof. DDr. Gabriele-Maria Sachs, Prim. Univ.-Prof. Dr. Guntram Schernthaner, Prim. Univ.-Prof. Dr. Harald Schubert, Sigrid Steffen, Univ.-Prof. Dr. Johannes Wancata, Univ.-Prof. Dr. Kurt Widhalm **Vorsitz:** O. Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. Siegfried Kasper **Titelbild:** Corbis – Digital Stock – Modern Medicine **Lektorat:** Karl Heinz Javorsky **Art Direction:** Karl J. Kuba **Layout und DTP:** Johannes Spandl **Litho:** Bernhard Computertext **Druck:** Friedrich VDV, 4020 Linz **Auflage:** 12.500
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 der Firma Pfizer.

Metabolisches Syndrom

1. Einleitung

Um die seelische und körperliche Gesundheit der Patienten langfristig zu fördern, ist es nötig, verstärkt auf das Risiko metabolischer Veränderungen bei Patienten mit seelischen Erkrankungen hinzuweisen. Behandlungsmöglichkeiten im Sinne eines besseren Managements von Risikofaktoren müssen etabliert und zielgruppengerecht angeboten werden. Eine intensive Kooperation zwischen Fachärzten für Psychiatrie, Innere Medizin und Allgemeinmedizinern sowie mit Patienten- und Angehörigenorganisationen ist dafür eine wichtige Voraussetzung.

2. Metabolisches Syndrom bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen

In erster Linie liegen dem metabolischen Syndrom, das mit einem erheblich erhöhten kardiovaskulären Risiko vergesellschaftet ist, eine abdominelle Fettsucht, Insulinresistenz, Dyslipidämie, Hypertension und in der Folge ein Typ-2-Diabetes zugrunde. Weltweit sind diese Risikofaktoren vor allem in den Industriegesellschaften im Ansteigen. Auch in Österreich wird seit dem Ende des Zweiten Weltkrieges eine massive Zunahme verzeichnet. Prävalenzangaben sind schwierig (etwa 16 Prozent im europäischen und US-amerikanischen Durchschnitt), es ist jedoch evident, dass das metabolische Syndrom bei übergewichtigen Menschen sehr häufig ist und zunehmend auch bei Patienten mit psychischen Erkrankungen (zum Teil als Folge von medikamentösen Therapien) auftritt.

Eine einheitliche Definition darüber, welche Symptome (v.a. quantitativ!) für das als „metabolisches Syndrom" bezeichnete Risikoprofil heranzuziehen sind, gibt es bis dato nicht. Am gebräuchlichsten sind derzeit die Definitionen der Weltgesundheitsorganisation (WHO), der European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) und jene des National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1
Definitionen des metabolischen Syndroms

Kriterium	NCEP ATP III	WHO	EGIR	IDF
Bauchumfang	Männer >102cm Frauen: >88cm			Männer: >94cm Frauen: >80cm
Body Mass Index		>30kg/m^2 und/oder		
Bauch-zu-Taillenumfang		Männer: >0,9 Frauen: >0,85		
Triglyzeride	≥150mg/dl (≥1,7mmol/l)	≥150mg/dl (≥1,7mmol/l) und/oder	≥176mg/dl (≥2,0mmol/l)	≥150mg/dl (≥1,7mmol/l)
HDL-Cholesterin	Männer: <40mg/dl (<1,0mmol/l) Frauen: <50mg/dl (<1,2mmol/l)	Männer: <35mg/dl (<0,9mmol/l) Frauen: <40mg/dl (<1mmol/l)	<40mg/dl (<1mmol/l)	Männer: <40mg/dl (<1,03mmol/l) Frauen: <50mg/dl (<1,29mmol/l)
Arterielle Hypertonie	≥130/85mmHg	≥140/90mmHg und/oder Therapie aufgrund arterieller Hypertonie	≥140/90mmHg und/oder Therapie aufgrund arterieller Hypertonie	≥130/85 mmHg
Nüchtern-Blutzucker	≥100mg/dl (≥5,5mmol/l)		≥110mg/dl (≥6,1mmol/l)	≥100mg/dl (≥5,6mmol/l)
Albumin in Harn		>20mg/min		
Albumin/Kreatin		>30mg/g		

NCEP ATP III: *National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III*
WHO: *World Health Organisation*
EGIR: *European Group for the Study of Insulin Resistance*
IDF: *International Diabetes Federation*

2.1. Metabolisches Syndrom und seelische Erkrankungen

Das metabolische Syndrom wird zunehmend als Komorbidität bei gravierenden psychischen Erkrankungen gesehen. Begünstigt und verstärkt wird die Ausbildung dieser metabolischen Störungen durch einen Lebensstil, der bei psychiatrischen Patienten häufig zu beobachten ist: Bewegungsmangel, Nikotinabusus, unausgewogene Ernährung, Substanzmissbrauch.

So ist unter Patienten mit bipolar affektiven Erkrankungen die Mortalität um den Faktor 1,9 bis 2,1 erhöht, bei unipolaren Depressionen etwa eineinhalbmal so hoch wie in der Vergleichspopulation.

Die Mortalität ist bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zur nicht erkrankten Allgemeinbevölkerung um das 1,6- bis 2,6fache erhöht, die durchschnittliche Lebenserwartung um 20 Prozent verringert. Speziell die kardiovaskuläre Mortalität hat unter schizophrenen Patienten zwischen 1976 und 1995 signifikant zugenommen, wobei prädisponierende Faktoren eine nicht zu unterschätzende Rolle spielen. Gerade Patienten mit Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises sind zudem oft stark nikotinabhängig (siehe Tabelle 2).

Untersuchungen über die Verteilung des Body Mass Index (BMI) ergeben darüber hinaus, dass schizophrene Patienten im Vergleich zu nicht schizophrenen Personen wesentlich häufiger adipös sind. Eine Gewichtszunahme unter Antipsychotika kann hier eine Rolle spielen und die Compliance der Patienten für die antipsychotische Behandlung negativ beeinflussen. Bei bereits bestehenden metabolischen Störungen sollte daher der Auswahl des Medikamentes dahingehend Augenmerk geschenkt werden, dass eine Verschlechterung des kardiovaskulären Risikoprofils hintangehalten wird.

In diesem Zusammenhang muss darauf hingewiesen werden, dass Fachärzten für Psychiatrie zunehmend die Aufgabe zukommt, für ihre Patienten die Gesundheitsangebote zu koordinieren bzw. sie in Hinblick auf die Prävention, Diagnose und Behandlung physischer Komorbiditäten zu beraten. Der Compliance ist nicht nur in Bezug auf die psychiatrische Therapie, sondern auch auf die Behandlung der körperlichen Erkrankungen entsprechende Beachtung zu widmen.

Univ.-Doz. Dr. Christian Geretsegger
Univ.-Klinik für Psychiatrie 1, Paracelsus MPU Salzburg

O. Univ.-Prof. Dr. Hartmann Hinterhuber
Univ.-Klinik für Psychiatrie, Innsbruck

Univ.-Prof. Dr. Peter Hofmann
Univ.-Klinik für Psychiatrie, Graz

Univ.-Prof. Dr. Martina Hummer
Univ.-Klinik für Psychiatrie, Innsbruck

O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer
Univ.-Klinik für Psychiatrie, Graz

3. Metabolisches Syndrom und seine Auswirkungen

Übergewicht – definiert durch einen BMI (Kg/m²) von mehr als 25 – sowie Insulinresistenz bzw. eine gestörte Glukosetoleranz und Diabetes sind mit einem ausgeprägten kardiovaskulären Risiko assoziiert. Korrekterweise muss hinzugefügt werden, dass nach heutigem Wissensstand die Messung des abdominellen Fettgewebes (z.B. durch Bauchumfangmessung) ein noch besserer Parameter als der BMI darstellt, dieser sich aber in der Allgemeinheit sehr gut durchgesetzt hat. Hyperglykämische Faktoren alleine erklären allerdings nicht das kardiovaskuläre Risiko von Patienten mit metabolischen Störungen: So ist das makrovaskuläre Risiko bei Patienten mit Typ-2-Diabetes deutlich höher als jenes der Typ-1-Diabetiker. Eine Blutzuckersenkung alleine beeinflusst die kardiovaskuläre Mortalität bei Patienten mit Typ-2-Diabetes nur wenig. Zahlreiche weitere kardiovaskuläre Risikokonstellationen liegen schon bei Diagnose des Typ-2-Diabetes vor. Typ-2-Diabetes kommt außerdem bei unbehandelten schizophrenen Patienten häufiger vor als in Vergleichsgruppen der Allgemeinbevölkerung.

Tabelle 2
Prädisponierende Faktoren

- Unausgewogene Ernährung
- Mangel an körperlicher Aktivität
- Rauchen
- Substanzkonsum
- Psychischer Stress
- Medikamente mit dem Risiko einer Gewichtszunahme
- Inadäquate Selbstfürsorge
- Finanzielle Notlage
- Mangelndes Selbstvertrauen beziehungsweise Mangel an Motivation
- Verminderte Verfügbarkeit bzw. schlechte Koordination medizinischer Versorgung

Nach: Franciosi LP, Kasper S et al. (2005) Advancing the treatment of people with mental illness: A call to action in the management of metabolic issues. Journal of Clinical Psychiatry 66: 790-798

Tabelle 3
Body Mass Index (BMI)

Berechnung und BMI-Grenzwerte

$$BMI = \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Körpergröße (m)}^2}$$

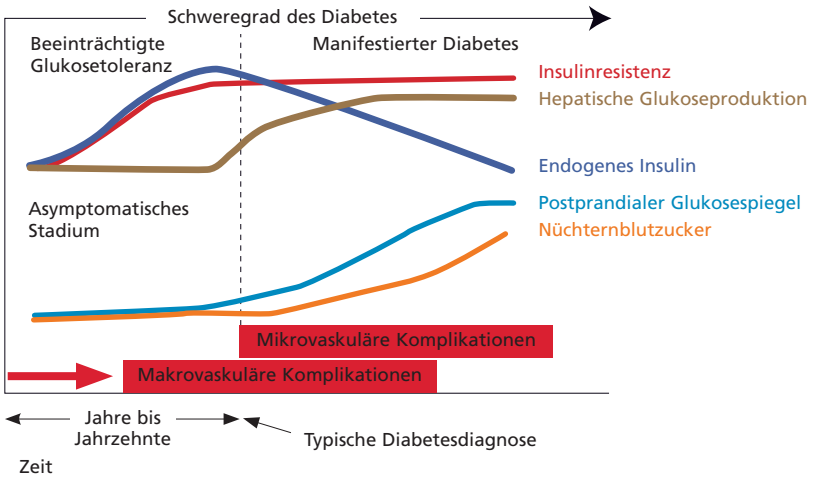
Untergewicht	<17 (kg/m²)
Normal	18–24 (kg/m²)
Übergewicht	25–29 (kg/m²)
Adipositas	>30 (kg/m²)

Vor allem die Störung des Lipidstoffwechsels und der Bluthochdruck erklären die erhöhte Wahrscheinlichkeit schwerer Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Patienten mit metabolischen Störungen. Beim Übergewicht kommt es zudem auf die Verteilung des Körperfettes an:

Erhöhtes abdominales Fett („Apfeltyp") ist mit einem höheren Risiko vergesellschaftet als eine Fettverteilung im Hüftbereich („Birnentyp") – bei gleichem BMI und gleichem Körpergewicht!

Schon vor der Manifestation von Typ-2-Diabetes ist im zunächst noch asymptomatischen Stadium bereits eine Insulinresistenz und danach eine gestörte Glukosetoleranz nachweisbar, zudem treten bereits makrovaskuläre Veränderungen auf (siehe Abbildung 1). Der Prävention sowie dem möglichst frühen Erkennen des metabolischen Risikos ist daher höchstes Augenmerk zu widmen.

Abbildung 1
Krankheitsverlauf des Typ-2-Diabetes



Ramlo-Halsted BA, Edelman SV. Primary Care. 1999; 26: 771-789

3.1. Risikofaktoren für koronare Herzkrankheiten

Im Zentrum der Aufmerksamkeit für das metabolische Syndrom stehen die Faktoren

- Insulinresistenz/gestörte Glukosetoleranz
- abdominelle Fettsucht
- Blutfette (HDL↓, TG↑)
- Bluthochdruck

Je mehr Risikofaktoren zusammentreffen, umso höher das Risiko für schwere Erkrankungen wie etwa koronare Herzkrankheiten (siehe Abbildung 2).

Im Sinne einer adäquaten Primär-, Sekundär- und Tertiärprävention müssen sowohl Gesunde wie auch Patienten mit einem bereits bestehenden metabolischen Syndrom über die notwendigen Maßnahmen zur Risikoreduktion informiert, aber auch gezielt geschult werden. Die Bedeutung eines adäquaten Lebensstils mit ausreichend Bewegung sowie eine hypokalorische, ballaststoff- und vitaminreiche Ernährung ist dabei in den Vordergrund zu stellen.

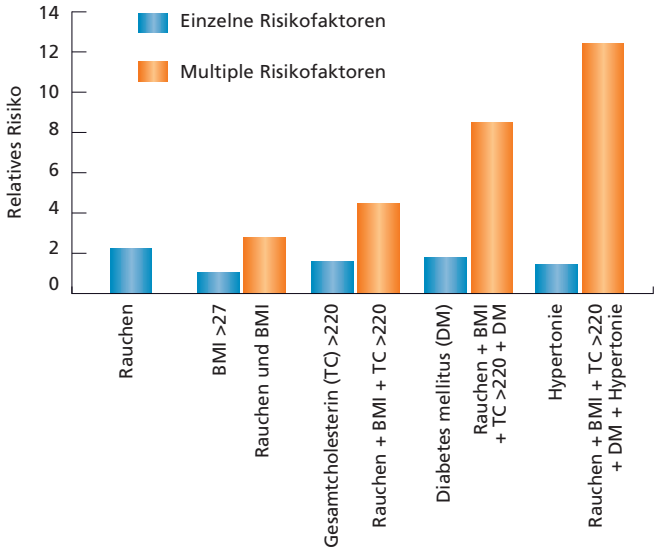
In der Behandlung des metabolischen Syndroms ist vor allem auf eine Gewichtsreduktion abzuzielen, darüber hinaus kommt der Bewegung eine wichtige Rolle zu. Extrem adipöse Patienten, die deutlich Gewicht abnehmen, können damit ihr kardiovaskuläres Risiko um bis zu 90 Prozent verringern. Zwei Drittel dieser Patienten können dadurch wieder eine normale Glukosetoleranz erreichen. Auch Entzündungsparameter wie CRP und pathologische Gerinnungsfaktoren werden durch die Gewichtsabnahme wieder weitestgehend in den Normbereich gebracht. Untersuchungen zeigen darüber hinaus, dass auch eine bereits bestehende endotheliale Dysfunktion normalisiert werden kann.

Schon zehn Kilogramm Gewichtsreduktion bewirken:

- 20 Prozent weniger Todesfälle
- 10mm/Hg Reduktion des systolischen Blutdrucks
- 20mm/Hg Reduktion des diastolischen Blutdrucks
- 50 Prozent niedrigere Nüchternglukosewerte
- 10 Prozent niedrigeres Gesamtcholesterin
- 15 Prozent niedrigeres LDL-Cholesterin
- 8 Prozent höhere HDL-Werte
- 30 Prozent niedrigere Triglyzeridspiegel

Für Patienten mit psychischen Erkrankungen und ihrem per se erhöhten Risiko, ein metabolisches Syndrom zu entwickeln, wird es daher künftig nötig sein, die Kooperation zwischen Fachärzten für Innere Medizin und Psychiatrie zu verstärken. Die Behandlung glykämischer und meta-

Abbildung 2
Relatives Risiko für koronare Herzkrankheiten bei multiplen Risikofaktoren



Wilson PW et al. Circulation 1998;97:1837-1847

bolischer Symptome (z.B. Insulinresistenz, Bluthochdruck) muss in ein multimodales Therapiekonzept eingebettet sein, das die ständige Wechselwirkung zwischen physischen und psychischen Komponenten berücksichtigt.

Zur Kontrolle des metabolischen Syndroms bzw. zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos bei psychisch Erkrankten werden die in Tabelle 4 zusammengefassten Untersuchungen empfohlen.

Tabelle 4
Empfehlungen zur Kontrolle des metabolischen Syndroms bei psychisch Erkrankten

Parameter	Grenzwert	Kontroll-Intervall
Nüchternblutzucker	100mg/dl	Sechs Monate
HDL-Cholesterin	40mg/dl (Männer) 50mg/dl (Frauen)	Sechs Monate
Triglyzeride	150mg/dl	Sechs Monate
Body Mass Index	25	bei jedem Arztbesuch
Blutdruck	130/85 (altersunabhängig)	bei jedem Arztbesuch

Adaptiert nach:
NCEP-Guidelines ATP III (National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel); JAMA 2001

Therapie des metabolischen Syndroms
- Reduzierung der Insulinresistenz durch kontinuierliche körperliche Aktivität
- Reduzierung der erworbenen Insulinresistenz durch Gewichtsabnahme (bei Übergewicht)
- Richtige Auswahl notwendig werdender Arzneimittel
  - Bei Hypertonie: z.B. ACE-Hemmer, AT-1-Blocker
  - Bei Typ-2-Diabetes: Acarbose, Metformin, Glitazone (ev. Gliclazide bzw. Glimepirid)
  - Bei Dyslipoproteinämie: Reduktase-Hemmer (Statine), Fibrate

4. Kardiovaskuläre Erkrankungen bei Patienten mit psychischen Erkrankungen

Ein möglicherweise erhöhtes kardiovaskuläres Risiko ist bei allen Patienten mit psychischen Erkrankungen in Betracht zu ziehen. Besonders herauszustreichen ist jedoch die kardiovaskuläre Gefährdung schizophrener Patienten (siehe Abbildung 3).

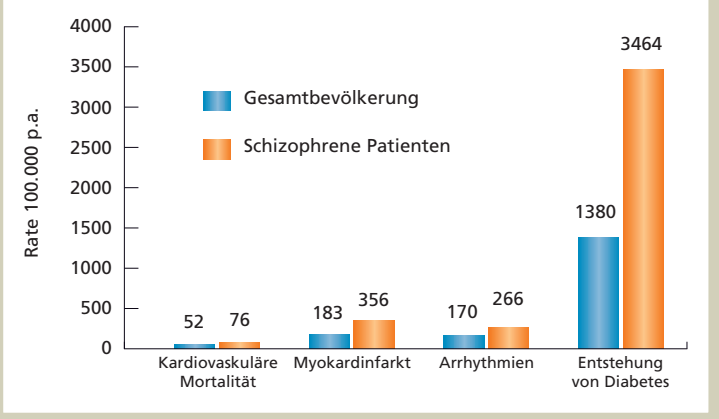
In Folge ihrer psychischen Symptomatik sind die Patienten meist nicht in der Lage, an Präventionsprogrammen teilzunehmen, ihre Compliance sowie ihre Krankheitseinsicht sind deutlich eingeschränkt. Zusätzlich verschärfen Armut und fehlende soziale Absicherung den Circulus vitiosus aus physischen und psychischen Symptomen. In diesem Zusammenhang muss darauf hingewiesen werden, dass bei akuter psychotischer Symptomatik und bestehendem Diabetes mellitus eine Indikation für eine Unterbringung laut Unterbringungsgesetz vorliegen kann.

Die antipsychotisch wirksame Pharmakotherapie beeinflusst das individuelle kardiovaskuläre Risiko in unterschiedlichem Ausmaß: Diesem Aspekt muss bei der Auswahl des Antipsychotikums bei Patienten mit bestehenden metabolischen Störungen Rechnung getragen werden. Einzelne Risikofaktoren können durch den Wechsel zu einem Präparat mit günstigeren Wirkungen auf Stoffwechselparameter zum Teil wieder signifikant verändert werden. Dies zeigen etwa Untersuchungen, bei denen Cholesterin- und Triglyzeridwerte vor und nach der Umstellung ermittelt wurden.

Durch die antipsychotische Medikation gelingt es immer wieder, dass die psychotische Symptomatik so weit in den Hintergrund tritt, dass Patienten in die Lage versetzt werden, an verschiedenen Maßnahmen zur Prävention eines metabolischen Syndroms teilzunehmen (z.B. Diät, Bewegung, Gewichtsreduktion). Es ist daher bei gutem Ansprechen auf die Medikation zu überprüfen, ob der Patient durch die Einnahme der antipsychotischen Medikation in die Lage versetzt wurde, an präventiven Maßnahmen erfolgreich teilzunehmen, bevor die antipsychotische Medikation umgestellt wird.

Es ist auch bekannt, dass einige Antipsychotika eine Erhöhung der QT_C-Strecke im EKG hervorrufen können. Eine Erhöhung um weniger als 30msec wird dabei als unbedenklich eingestuft, eine Erhöhung um 30 bis 60msec geht mit einem möglichen, eine Erhöhung um mehr als 60msec mit einem deutlichen Risiko für Arrhythmien einher. Aufgrund klinischer Beobachtungen kann man davon ausgehen, dass eine tatsächliche kardiovaskuläre Gefährdung durch eine Erhöhung der QT_C-Strecken unter einer psychopharma-

Abbildung 3
Erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre und metabolische Erkrankungen bei Patienten mit Schizophrenie im Verhältnis zur Gesamtbevölkerung



kologischen Behandlung sehr selten vorkommt. Bei einem Richtwert über 470msec bei Männern und 450msec bei Frauen steigt die Gefahr für lebensbedrohliche Arrhythmien.

Besondere Bedeutung im Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko schizophrener Patienten hat jedoch die Tatsache, dass 50 bis 80 Prozent der Patienten rauchen. Bei vielen Antipsychotika scheint es Interaktionen mit der Wirkung von Nikotin im Organismus zu geben, und zwar dahingehend, dass Nikotin die Wirkspiegel der Medikamente reduzieren kann. Dieser Problemkreis verschlimmert sich wiederum durch die Tatsache, dass schizophrene Patienten aufgrund ihrer Compliance-Probleme kaum in der Lage sind, an Nikotinentwöhnungsprogrammen teilzunehmen.

Durch die antipsychotische Medikation gelingt es immer wieder, dass Patienten in die Lage versetzt werden, eine Raucherentwöhnung erfolgreich zu absolvieren. Manche dieser Patienten beginnen erneut zu rauchen, nachdem die antipsychotische Medikation abgesetzt wurde oder wenn sich ein neuerlicher Rückfall abzeichnet. (Ein neuerlicher Beginn des Rauchens gehört bei manchen Patienten zur „Relapse signature".)

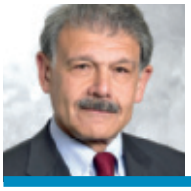
Schizophrenie & kardiovaskuläre Erkrankungen: Was kann man tun?

- Soziale Strategien
  - Bekämpfung der Armut
  - Verbesserung der Betreuungsbedingungen
- Klinische Strategien
  - Risikominimierung durch die Wahl der Medikamente
  - Ernährungsberatung
  - Fördern körperlicher Aktivität
  - Regelmäßige Untersuchung von BMI und Vitalparametern
  - Zuckerhaushalt überprüfen und optimieren
  - Blutfette überprüfen und optimieren
  - Ansprechen des Rauchverhaltens
- Verbesserung der körperlichen Fitness/Gesundheit der Patienten

5. Medikamenteninduzierte Gewichtszunahme

Bekannt ist, dass das kardiovaskuläre Risiko, aber auch das Risiko für Krebs und andere schwere Erkrankungen sowie das relative Sterberisiko mit dem BMI ansteigt. Geschlechtsspezifische Unterschiede lassen sich dabei vor allem durch den Fettverteilungstyp – unabhängig von BMI und Körpergewicht – erklären (Abbildungen 4 und 5).

Prim. Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer
All.-Psych. Abt. 1, LNK Sigmund Freud, Graz



Chefarzt Prof. Dr. Stephan Rudas
Psychosoziale Dienste in Wien

Univ.-Prof. DDr. Gabriele-Maria Sachs
Sozialpsychiatrie, Univ.-Klinik für Psychiatrie, Wien

Untersuchungen haben zudem ergeben, dass nicht nur Patienten mit Schizophrenie, sondern etwa auch jene mit bipolar affektiven Erkrankungen sehr häufig übergewichtig sind: So haben nur 16 Prozent der Patienten mit bipolar affektiven Erkrankungen einen normalen BMI, weitere 58 Prozent sind übergewichtig und 26 Prozent adipös bzw. stark adipös.

Unter Patienten mit psychotischen Störungen besteht bei 31 Prozent der Männer und bei 37 Prozent der Frauen eine Adipositas. Im Hinblick auf die kardiovaskuläre Gefährdung gilt es auch zu bedenken, dass die meisten antipsychotisch wirksamen Medikamente, die eine Erhöhung des

Abbildung 4
Mortalitätsrisiko bei Frauen in Zusammenhang mit dem BMI

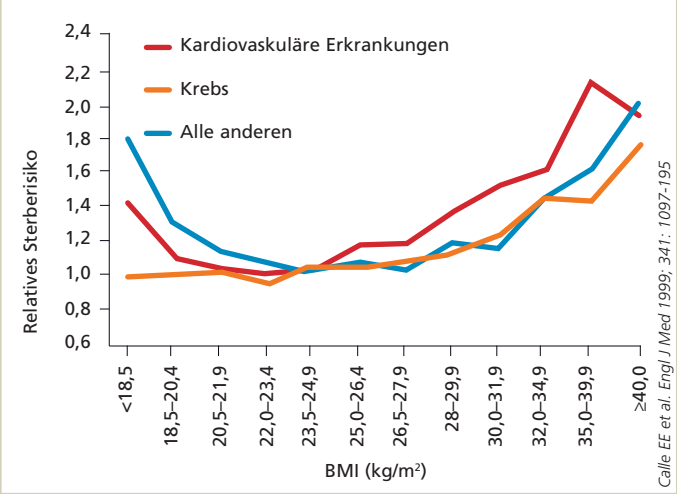
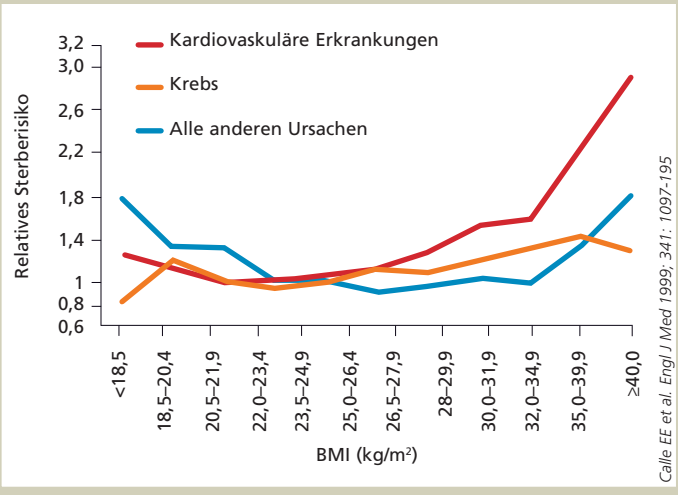


Abbildung 5
Mortalitätsrisiko bei Männern in Zusammenhang mit dem BMI



Körpergewichts als unerwünschte Wirkung haben, vor allem den androgynen Fettverteilungstyp (abdominelle Fettsucht) fördern, der mit einem besonders hohen Risiko assoziiert ist.

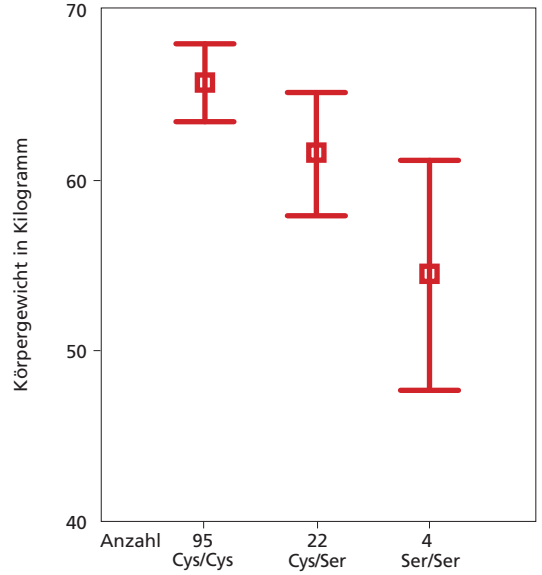
Die Ergebnisse von Patienten- und Angehörigenbefragungen deuten zudem darauf hin, dass viele Patienten vor dem Auftreten der Erkrankung eher normalgewichtig waren. Zusätzlich zum Medikamenteneinfluss begünstigt auch der bewegungsarme Lebensstil in Folge der Erkrankung eine Gewichtszunahme.

Es besteht zudem ein linearer Zusammenhang zwischen dem BMI und Abnahme der Dopaminrezeptor-Verfügbarkeit, wie Untersuchungen an übergewichtigen, nicht schizophrenen Menschen zeigen. Die Dopamin-Blockade durch die antipsychotische Therapie kann daher eventuell per se zu einer Gewichtszunahme führen.

Mit hoher Wahrscheinlichkeit spielt in der Pathophysiologie der Adipositas bzw. bei der Gewichtszunahme auch eine Erhöhung der GABA-Transmission eine bedeutende Rolle. Manche Antipsychotika scheinen die GABA-Transmission zu erhöhen; diese Tatsache wird als einer der wesentlichen Mechanismen für die Gewichtszunahme unter der Therapie diskutiert. Andere Psychopharmaka wiederum erniedrigen die GABA-Transmission; es sind dies auch jene Substanzen, die mit einer Gewichtsabnahme einhergehen.

Eine aktuelle Studie belegt zudem den Zusammenhang zwischen genetischen Variationen des 5-HT2C-Rezeptors (Single Nucleotid Polymorphism, SNP) und einem erhöhten Body Mass Index bei depressiven Frauen. Patientinnen mit der Variante Cys/Cys haben demzufolge ein höheres Körpergewicht und einen höheren BMI als jene mit der Variante Cys/Ser. Den niedrigesten BMI haben Patientinnen mit der Variante Ser/Ser des Serotonin-2C-Rezeptors (siehe Abbildung 6).

Abbildung 6
Zusammenhang zwischen Körpergewicht und Varianten des 5-HT$_{2C}$-Rezeptors



Aus: Praschak-Rieder et al. (2005) A Cys23-Ser23 substitution in the 5-HT$_{2C}$ receptor gene influences body weight regulation in females with seasonal affective disorder: an Austrian-Canadian collaboration study. Journal of Psychiatric Research 39: 561-567

5.1. Hunger und Sättigung

Bei einigen psychopharmakologisch wirksamen Substanzen wird ein medikamenteninduziertes Craving beschrieben. Möglicherweise trägt ein erniedrigter basaler Metabolismus ebenso zur Gewichtszunahme bei, genauso wie eine veränderte zentrale Kontrolle der Nahrungsaufnahme, wobei der alpha-noradrenergen Neurotransmission eine Appetitsteigerung zugeschrieben wird.

Eine histaminerge Neurotransmission wird dagegen mit einer Sättigung in Verbindung gebracht. Die antihistaminerge Wirkung vieler Psychopharmaka könnte daher zu einer Aufhebung des Sättigungsgefühls beitragen. Ebenso bewirkt die serotonerge Transmission zumindest am Beginn einer antidepressiven Behandlung mit SSRI ein Sättigungsgefühl, dieser Mechanismus scheint jedoch vier bis sechs Wochen nach Therapiebeginn zu enden.

Im Zusammenhang mit Adipositas wird weiters eine Leptin-Resistenz als Grundlage für die übermäßige Nahrungszufuhr in Betracht gezogen. Leptin selbst stoppt den Hunger und erhöht den Energieverbrauch. Die Leptin-Resistenz könnte darüber hinaus eine Folge der begrenzten Kapazität des aktiven Transportes durch die Blut-Hirn-Schranke sein. Bei stationär behandelten schizophrenen und depressiven Patienten wurden Leptin-Spiegel gemessen: diese waren bei der Aufnahme erniedrigt und normalisierten sich im Laufe der Behandlung.

5.2. Gewichtszunahme unter Psychopharmaka (einschließlich Antidepressiva)

Die Einnahme von Trizyklika kann mit einer Erhöhung des Körpergewichtes vergesellschaftet sein, wobei eine positive Korrelation zwischen Dosis, Behandlungsdauer und Gewichtszunahme besteht. In der Akutbehandlung beträgt die lineare monatliche Gewichtszunahme zwischen 0,6 bis 1,4 Kilogramm. Nach Absetzen der Medikation kommt es zur Reduktion des Körpergewichtes, es bleibt jedoch höher als das Anfangsgewicht.

Zu **SSRI** (Citalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin) liegen unterschiedliche Daten vor: Es kann während der ersten Wochen zu Gewichtsabnahme, in der Folge jedoch zu einer Gewichtszunahme kommen. Der Einfluss einzelner Substanzen auf das Körpergewicht ist unterschiedlich, sodass nicht von einem Klasseneffekt gesprochen werden kann.

Ganz ähnlich verhält es sich bei **Stimmungsstabilisierern** (Moodstabilizer): Bei einzelnen Präparaten sind zum Teil hohe Gewichtszunahmen (Valproinsäure, Lithium) zu beobachten, während andere (Lamotrigin) keinen Einfluss auf das Körpergewicht haben.

Antipsychotika führen ebenfalls in ganz unterschiedlichem Ausmaß zu einer Erhöhung des Körpergewichtes wie in Tabelle 5 angeführt: Zwischen geringen Gewichtszunahmen von unter einem Kilogramm sind Zunahmen um bis zu 4,46 Kilogramm innerhalb von zehn Wochen dokumentiert.

Die häufige unerwünschte Wirkung der Gewichtszunahme sowie das erhöhte Vorkommen von metabolischen Störungen (siehe Tabelle 5) unter einer antipsychotischen Behandlung darf jedoch nicht darüber hinwegtäuschen, dass sich die Gesamtprognose für Patienten mit Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises generell mit der Einführung von Antipsychotika deutlich verbessert hat. Interessanterweise ist eine längerfristige erfolgreiche Gewichtsreduktion auch bei jenen Antipsychotika mit höherem Risiko für eine Gewichtszunahme zu finden.

Prim. Univ.-Prof. Dr. Guntram Schernthaner
1. Med. Abt., Krankenanstalt Rudolfstiftung, Wien

Prim. Univ.-Prof. Dr. Harald Schubert
Psychiatrisches Krankenhaus des Landes Tirol, Hall

Sigrid Steffen
AHA! Angehörige helfen Angehörigen psychisch erkrankter Menschen, Salzburg

Univ.-Prof. Dr. Johannes Wancata
Klin. Abt. für Sozialpsychiatrie, Univ.-Klinik für Psychiatrie, Wien

Univ.-Prof. Dr. Kurt Widhalm
Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Wien

6. Die Rolle des Psychiaters in Bezug auf die körperliche Gesundheit von Patienten mit seelischen Erkrankungen

Psychiatrische Erkrankungen gehen in den meisten Fällen mit einem beeinträchtigten Gesundheitsverhalten sowie mit einem erhöhten Risiko für organische Erkrankungen einher. Aufgabe des Psychiaters sollte es daher sein, eine – wenn auch nur vorübergehende – Einschränkung des Selbstmanagements nicht nur zu erkennen, sondern auch gezielt den Patienten bzw. Angehörige darauf aufmerksam zu machen.

Alle nötigen Untersuchungen und Therapieeinstellungen müssen in enger Kooperation mit Fachärzten anderer Disziplinen (Internisten) bzw. Ärzten für Allgemeinmedizin vorgenommen werden. Eine solche Zusammenarbeit darf sich keinesfalls nur auf die Behandlung akuter Stoffwechselstörungen oder chronischer psychopathologischer Symptome (so genannter „psychoorganischer Syndrome") beschränken.

Da bekannt ist, dass einige Psychopharmaka zu einer Erhöhung des metabolischen Risikos führen, erhält die Beobachtung körperlicher Komorbiditäten im Rahmen der psychiatrischen Behandlung große Bedeutung. Es genügt in der Regel nicht, den Patienten an einen Facharzt für Innere Medizin zu überweisen.

Im Hinblick auf somatische Komorbiditäten müssen auch soziale Faktoren berücksichtigt werden: Viele chronisch psychisch Kranke leben in sozial benachteiligten Situationen und haben dadurch ein zusätzlich erhöhtes Risiko für organische Erkrankungen – die Beobachtung des Gesundheitsverhaltens muss daher Bestandteil der sozialpsychiatrischen Hilfe sein.

Auch im Rahmen von Tagesstrukturangeboten sollte dem Gesundheitsverhalten künftig mehr Augenmerk geschenkt werden, so zum Beispiel durch das Einführen von Sport- und Bewegungsprogrammen (siehe Tabelle 6).

Tabelle 5
Atypische Antipsychotika und metabolische Abweichungen

Substanz	Gewichtszunahme	Diabetesrisiko	Verschlechterung des Lipidprofils
Clozapin	+++	+	+
Olanzapin	+++	+	+
Risperidon	++	D	D
Quetiapin	++	D	D
Aripiprazol*	+/–	–	–
Ziprasidon*	+/–	–	–

+ = zunehmende Wirkung; – = keine Wirkung; D = unterschiedliche Ergebnisse
**Neuere Substanzen mit eingeschränkten Langzeitdaten*

Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes; American Diabetes Association, Diabetes Care, Vol.27, Nr. 2, February 2004

Tabelle 6
Therapieansätze bei psychiatrischen Patienten mit metabolischem Syndrom

- Überprüfung der Medikation
- Multidisziplinäre Schulungsprogramme (mit Outcome-Control) zur langfristigen Änderung der Lebensgewohnheiten (Ernährung und Sport)
- Therapie einzelner Komponenten des metabolischen Syndroms
- Therapie des Diabetes mellitus
- Kontrolle der arteriellen Hypertonie
- Therapie der Dyslipidämie (Reduktion der Triglyzeride, Erhöhung des HDL-Cholesterins)

7. Ernährung und metabolisches Syndrom: Standards und Behandlungsmöglichkeiten

Gewichtsreduktion und Ernährungsumstellung stehen bei der Behandlung des metabolischen Syndroms an erster Stelle. Dabei gilt es vor allem, die Fettkomponente zu reduzieren, wobei sowohl die Menge als auch die Art des Fettes ausschlaggebend sind. Tatsache ist, dass in Österreich im Durchschnitt 42 Prozent der gesamten Kalorienzufuhr in Form von Fetten – davon wiederum die Hälfte in Form gesättigter Fette – aufgenommen wird – dieser Umstand trägt entscheidend zur Entstehung der Insulinresistenz bei.

Generell sollten Ernährungsempfehlungen für Patienten mit metabolischem Syndrom keine ausdrücklichen Verbote enthalten. Die Zusammensetzung der Ernährung sollte in Anlehnung an die „Gesund Leben"-Pyramide (siehe Abbildung 7) erfolgen.

Abbildung 7
Die „GESUND LEBEN"-Pyramide

© Med. Univ. Wien, Abteilung Ernährungsmedizin (Widhalm, Dämon)

An der Basis der Ernährungspyramide stehen polymere Kohlenhydrate sowie Gemüse und Obst. Andere Produkte sollten in deutlich geringeren Mengen aufgenommen werden. Generell gilt die Empfehlung, auf fettarme Produkte zurückzugreifen. Fisch sollte ein- bis zweimal pro Woche konsumiert werden, fettarmes Fleisch bzw. Wurst zwei- bis dreimal pro Woche.

Insgesamt sollte keine Empfehlung für ein bestimmtes Lebensmittel bzw. eine einzelne Gruppe ausgesprochen, sondern der gesamte Lebensstil berücksichtigt werden. Eine alleinige Diätberatung ist nicht ausreichend, den Patienten muss eine auf ihre Bedürfnisse zugeschnittene Schulung mit integrierter Kontrolle der Zielparameter angeboten werden. In der Beratung und Schulung muss zudem auf körperliche Bewegung sowie auf genügende Flüssigkeitszufuhr in Form kalorienarmer Getränke hingewiesen werden.

Darüber hinaus sollte neben dem generellen Ernährungsverhalten auch der Fernsehkonsum oder die Computertätigkeit angesprochen werden (Bewegungsarmut!).

Modelle zur Förderung der körperlichen Bewegung bei psychisch Erkrankten werden unter anderem in Zusammenarbeit mit speziell ausgebildetem Krankenpflegepersonal bereits mit Erfolg eingesetzt. Solche Modelle existieren auch in Zusammenarbeit mit Physiotherapeuten. Im stationären Bereich sowie in Wohneinrichtungen sind darüber hinaus Angebote für ein entsprechendes Bewegungsangebot zu erarbeiten. Durch ein solches Angebot bzw. die Diskussion mit den Patienten über Vor- und Nachteile eines gesundheitsbezogenen Verhaltens kann auch die Motivation, ein solches auszuüben, nachhaltig verstärkt werden.

8. Familienperspektive

Angehörigen- und Selbsthilfeorganisationen sind sich zunehmend des Risikos für metabolische Störungen im Zusammenhang mit der Pharmakotherapie psychischer Erkrankungen bewusst. So wird von Angehörigen- und Patientenvertretern zunehmend der Wunsch geäußert, die Forschung dahingehend zu intensivieren und Therapien zu entwickeln, die mit einem möglichst geringen Risiko für metabolische Begleitwirkungen einhergehen.

Allein die Beobachtung der körperlichen Veränderungen im Rahmen einer psychischen Erkrankung sowie unter der psychopharmakologischen Behandlung löst bei vielen Angehörigen Beunruhigung und Verunsicherung aus. Angehörige äußern sich in Befragungen auch dahingehend, dass sie mehr Informationen über den Zusammenhang zwischen metabolischem Syndrom und psychischen Erkrankungen sowie Psychopharmaka und deren Nebenwirkungen benötigen bzw. an Schulungsprogrammen teilnehmen möchten. Neben grundlegenden Informationen über die psychische Gesundheit sollten diese Programme Möglichkeiten aufzeigen, wie betroffene Patienten zu einem gesunden Lebensstil motiviert werden können. Generell sollte ein Gesamtbehandlungsplan mit regelmäßigen Gesundheitschecks erstellt werden.

Im Zusammenhang mit den metabolischen Veränderungen weisen Angehörigen- und Patientenvertreter außerdem darauf hin, dass starke Veränderungen der körperlichen Merkmale (Übergewicht) von den Betroffenen selbst als stigmatisierend empfunden werden. Hinzu kommt eine Wechselwirkung zwischen Übergewicht und seelischen Problemen, wie sie vor allem bei adipösen Jugendlichen festzustellen ist. ■

P10999 ZEL-001-06/I/01.06

sonderausgabe november 2013

CliniCum neuropsy
Das Medium für Psychiatrie und Neurologie

Die Behandlung der Agitation beim psychiatrischen Notfall

Konsensus-Statement – State of the art 2013

Editorial Board: Mag. Dr. Andreas Baranyi, Univ.-Prof. Dr. Philip Eisenburger, Prim. Priv.-Doz. Dr. Andreas Erfurth, Prim. Dr. Michael Ertl, Univ.-Prof. Dr. Richard Frey, Univ.-Prof. Dr. Armand Hausmann, O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer, Dr. Edeltraud Roitner-Vitzthum, Assoc.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Dietmar Winkler

Lecture Board: Chefarzt Dr. Georg Psota, Prim. Dr. Christa Rados, Dir. Univ.-Prof. DDr. Gabriele-Maria Sachs

Vorsitz: O. Univ.-Prof. Dr. h.c. mult. Dr. Siegfried Kasper

Unter der Patronanz:

ÖGPB

Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie

P.b.b. Verlagspostamt 1120 Wien. Zulassungsnummer: GZ 02Z032080 M

Vorwort

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

Agitation, ob im Gefolge einer psychischen oder einer somatischen Erkrankung, ist häufig ärztlicher Alltag. Dies gilt sowohl für den intra- als auch für den extramuralen Bereich. Die besondere Situation, vor die ein agitierter Patient den Behandler stellt, kann eine große Herausforderung sein. Es geht nicht nur darum, beim betroffenen Patienten möglichst rasch diesen agitierten Zustand zu behandeln, sondern auch die Umfeldfaktoren, in denen dieser Patient behandelt wird, seinen körperlichen Zustand und mögliche Erkrankungen zu berücksichtigen.

Im vorliegenden österreichischen Konsensus-Statement, das von Experten, die im klinischen Alltag diese Patienten behandeln, erstellt wurde, werden die wichtigsten Informationen zum Thema Agitation auf dem neuesten Stand der Wissenschaft zusammengefasst und praxisgerecht aufbereitet. Ursachen und Phasen der Agitation werden ebenso ausführlich behandelt wie die therapeutische Haltung in der Notfallsituation. Auch der Umstand, warum die Sicherheit für Patient und Behandlerteam im Vordergrund steht, wird betont. Welche therapeutischen Strategien sich im Falle eines agitierten Patienten als sinnvoll erweisen, darauf wird ausführlich eingegangen ebenso wie auf die wichtigsten und neuesten pharmakologischen Interventionsmöglichkeiten.

Der fachgerechten und nebenwirkungsarmen Initialbehandlung der Agitation als psychiatrischer Notfallsituation kommt ein wesentlicher Einfluss auf den weiteren Therapieverlauf zu. Wie eine akute Krise so rasch wie möglich entaktualisiert und Zwangsmaßnahmen vermieden werden können, ist in diesem Konsensus-Statement ebenfalls nachzulesen. Eine rasche effektive Behandlung des Patienten ohne Zwangsmaßnahmen wird als Stärkung des Vertrauensverhältnisses zwischen therapeutischem Team und agitiertem Patienten angesehen.

Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie

Eigene Kapitel widmen sich der Agitation bei psychischer Erkrankung bzw. der Agitation aufgrund einer Intoxikation. Weitere Kapitel widmen sich den Themen „Delir" bzw. „Agitation bei Demenz". Dem Thema „Suizidalität" als psychiatrische Notfallsituation wird ebenfalls besondere Aufmerksamkeit geschenkt.

Mit dem vorliegenden Konsensus-Statement wollen wir Ihnen eine umfassende Zusammenfassung zum Thema Agitation bieten und Sie damit in Ihrer täglichen Arbeit unterstützen. Wir freuen uns über Rückmeldungen, Anregungen und Diskussionen.

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

Zitierung der Arbeit wie folgt:
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 (2013) Die Behandlung der Agitation beim psychiatrischen Notfall. Konsensus-Statement – State of the art 2013. CliniCum neuropsy Sonderausgabe November 2013

Foto: MedUni Wien Matern

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

Agitation

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung ____ 3

2. Definition ____ 3

3. Syndrome mit Agitation ____ 4

4. Exkurs: Suizidalität ____ 6

5. Therapeutische Haltung in der Notfallsituation ____ 6

5.1. Therapeutische Haltung in Situationen mit fremdaggressivem Gefährdungsrisiko

5.2. Therapeutische Haltung in Situationen mit suizidalem Gefährdungsrisiko

6. Therapeutische Interventionen ____ 9

7. Medikamentöse Therapiestrategien ____ 9

7.1. Agitation bei schizophrenen Psychosen und Manien

7.2. Agitation aufgrund von Intoxikation

7.3. Delir

7.4. Agitation bei Demenz

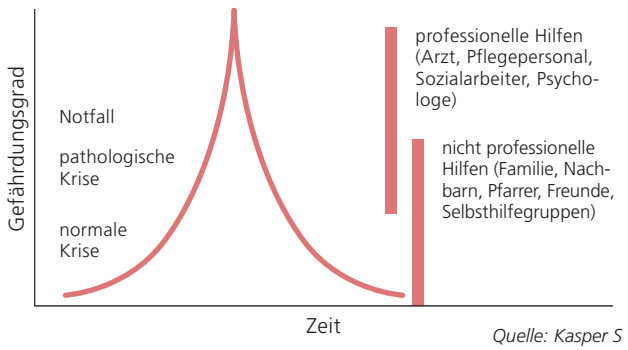
8. Zusammenfassung ____ 14

1. Einleitung

Agitation im Gefolge einer psychischen Erkrankung gehört zu den häufigsten medizinischen Notfallsituationen der Psychiatrie. In den USA spricht man von rund 1,7 Millionen derartigen Notfällen pro Jahr. In einer Studie aus Leeds wird festgestellt, dass rund jeder vierte Patient eines medizinischen Notfalldienstes eine psychische Erkrankung aufweist. Eine spanische Untersuchung kommt zum Ergebnis, dass Agitation bei 61,9 Prozent aller stationären Aufnahmen von Patienten mit der Diagnose Schizophrenie eine besondere Rolle spielt. Auch bei Patienten mit der Diagnose Bipolar I und II ist Agitation ein sehr häufiges Symptom.

Eine ausgeprägte Agitation kann zu einer vitalen Gefährdung beitragen. Agitation kann mit aggressivem Verhalten gegenüber der eigenen Person, aber auch gegenüber anderen Personen einhergehen.

Abbildung 1
Schematische Darstellung von Krisen- und Notfallsituationen



Quelle: Kasper S

Notfallsituationen können sich aus Zuspitzungen von Krisen ergeben. Häufig entstehen Notfallsituationen als Krisen im Rahmen von schweren psychiatrischen Erkrankungen, wie schizophrenen Psychosen, Manien oder Demenzen. Dazu ist prinzipiell zu unterscheiden, ob „lediglich" eine Krise oder tatsächlich ein psychiatrischer Notfall vorliegt. Als Unterscheidungskriterium zwischen Krise und Notfall kann das Vorliegen einer unmittelbaren Gefährdung von Leben und Gesundheit herangezogen werden (psychiatrischer Notfall). Abbildung 1 zeigt die schematische Darstellung von Krisen- und Notfallsituationen sowie deren therapeutische Interventionsmöglichkeiten bei psychiatrischen Auffälligkeiten bzw. Erkrankungen.

Als Besonderheit im Rahmen psychiatrischer Notfälle ist das Vorhandensein von Suizidalität zu sehen (siehe auch Kapitel 4, „Exkurs: Suizidalität"). Psychiatrische Notfallsituationen, wie das Auftreten einer ausgeprägten Agitation, erfordern ein umgehendes therapeutisches Eingreifen. Wesentlich dabei ist eine ruhige, bestimmte und offene Grundhaltung dem Patienten gegenüber. Zu den wichtigsten Medikamentengruppen in der Behandlung zählen Benzodiazepine sowie Antipsychotika.

Obwohl Agitation relativ häufig vorkommt, gibt es nur wenige epidemiologische Studien zur Prävalenz, zur Relevanz für die klinische Praxis oder zur finanziellen Dimension, die mit ihr vergesellschaftet sind. Das vorliegende österreichische Konsensus-Statement stellt einen Überblick über den Symptomenkomplex Agitation sowie über die angemessene medizinische Behandlung dar.

2. Definition

Psychiatrische Notfälle können in solche mit somatischem Schwerpunkt (z.B. Intoxikation, Hypoglykämie, Delir) und solche ohne we-

sentliche somatische Beteiligung (z.B. akute schizophrene Psychose) eingeteilt werden (siehe Tabelle 1).

Agitation kann Ursache eines psychiatrischen Notfalls sein. Ein psychiatrischer Notfall ist ein Zustand, der häufig durch eine psychische Krankheit bedingt ist und der eine unmittelbare Handlungsnotwendigkeit zur Abwendung von Lebensgefahr oder von anderen schwerwiegenden Folgen mit sich bringt. Er erfordert eine sofortige, an der akuten Symptomatik orientierte, gezielte Therapie. Eine Übersicht der bestehenden Definitionen der Agitation findet sich in Tabelle 2.

3. Syndrome mit Agitation

Tabelle 1 gibt Beispiele für die mögliche diagnostische Zuordnung von Agitation am Ende eines Einschätzungsprozesses (etwa nach einer Bildgebung, einem Drogenharn etc.). Im klinischen Alltag ist es dagegen zunächst sinnvoll – im Sinne von Hanns Hippius (Hippius H. Psychiatrie. Taschenbücher Allgemeinmedizin. Springer 1979) –, die syndromale Ebene zu erfassen, also das Symptom „Agitation" einem übergeordneten Syndrom zuzuordnen, welches dann unmittelbar zu therapeutischen Konsequenzen führt. Syndrome, in deren Rahmen „Agitation" eine wesentliche Rolle spielen, sind:

a) Katatones Syndrom
b) Manisches Syndrom
c) Agitiert depressives Syndrom
d) Bewusstseinsstörung/Delir
e) Suizidalität
f) Wahn, Sinnestäuschungen
g) Angst-/Paniksyndrom
h) Notfälle bei Alkohol-, Drogen- und Medikamentenintoxikation
i) Demenzielles Syndrom

Frühwarnzeichen einer bevorstehenden Eskalation können eine feindselige Grundstimmung, Angespanntheit und aggressiver Gesichtsausdruck, verstärkte Ruhelosigkeit, drohende Körperhaltung und Gestik, erhöhte Lautstärke beim Reden, abrupte Bewegungen und verminderte Körperdistanz, verbale Bedrohungen, lang anhaltender Augenkontakt sowie Sachbeschädigungen sein.

Nach Kidd und Stark (1995) wird Agitation in folgende Phasen eingeteilt.

Phase 0 : keine Aggression
Phase I (Auslösephase): Anspannung, die dem Betroffenen nicht immer bewusst ist. Äußerlich erscheint der Betroffene eher ruhig.
Phase II (erste Übergangsphase): Führt direkt zu aggressivem Verhalten. Der Betroffene erlebt sich selbst als erregt. In dieser Phase besteht noch die Möglichkeit für eine verbale Intervention. Der Betroffene ist stärker agitiert, manipuliert, provoziert, zeigt forderndes Verhalten oder zieht sich erst einmal zurück.
Phase III (Krisenphase): Es droht unmittelbar eine Eskalation. Im Rahmen dessen muss konsequent gehandelt werden, mit dem Ziel, die Sicherheit des Betroffenen und anderer zu gewährleisten. Gegebenenfalls müssen Zwangsmaßnahmen zur Anwendung kommen. Insbesondere entstehen kritische Situationen, wenn Gefahr im Verzug und der Betroffene für Argumente nicht mehr zugänglich ist.
Phase IV (destruktive Phase): Kommt es zur destruktiven Phase, ist es nicht gelungen, den Betroffenen davon zu überzeugen, sein Verhalten anzupassen. Er ist nun nicht mehr bereit, sich einer Intervention zu unterziehen. Es droht reale Gefahr für den Betroffenen,

Tabelle 1
Agitation und ihre diagnostische Zuordnung

Diagnostische Zuordnung	Beispiele
Affektive Störungen und schizophrene Erkrankungen	Manie („Mania furiosa"); agitierte Depression; Schizophrenie (u.a. katatone Erregung)
Angststörungen	u.a. Panikstörung
Reaktive Ursachen	Kränkungs- und Frustrationserlebnisse; aktuell nicht kompensierbare psychosoziale Belastungen („Krisen"), akute Belastungsreaktionen („psychogener Schock")
Persönlichkeitsgebundene Ursachen	z.B. Cluster-B-Persönlichkeitsstörungen (Borderline-Persönlichkeitsstörung)
Organische Ursachen	Funktionspsychosen/hirnorganische Psychosyndrome (z.B. epileptischer Dämmerzustand, zerebraler Gefäßprozess); internistische Erkrankungen (z.B. Hyperthyreose, Porphyrie, Hypoglykämie); Demenz
Intoxikationen/ Entzugssyndrome	Alkoholintoxikation; Rauschmittelintoxikationen (Amphetamin, Ecstasy, Kokain, LSD) – substanzinduziertes Delir; Horrortrip; atypische Rauschverläufe
Intelligenzminderung	psychomotorische Erregungszustände bei intelligenzgeminderten Menschen („Erethismus")

Quelle: modifiziert und ergänzt nach Rothenhäusler und Täschner 2013

Tabelle 2
Definitionen der Agitation

Definition der Agitation	Publikation
Ein geringgradig organisierter Zustand nicht zielgerichteter motorischer Unruhe, der von mentaler Anspannung begleitet wird und bei somatischen oder psychiatrischen Erkrankungen auftritt.	Battaglia J. Pharmacological management of acute agitation 2005
Eine unspezifische Konstellation unzusammenhängender Verhaltensweisen, die bei verschiedenen klinischen Zustandsbildern auftreten kann und die meistens einen fluktuierenden Verlauf aufweist.	Lindenmayer JP. The pathophysiology of agitation 2000
Motorische Unruhe und Agitation stellen eine diffuse Zunahme körperlicher Bewegungen dar wie Herumzappeln, schnelle und rythmische Klopfbewegungen der Beine oder Hände, ruckartige „Start-and-stop"-Bewegungen, die von innerer Anspannung begleitet werden. Agitation ist auch oft mit allgemeiner Zunahme des Tempos vergesellschaftet.	Kaplan HI, Sadock BJ, eds. Comprehensive Textbook of Psychiatry 1995

Quelle: Hausmann A nach: Sachs GS 2006

für andere oder die allgemeine Sicherheit. Der Betroffene zeigt eindeutig destruktives Verhalten und ist zum Einsatz von Gewalt übergegangen. Eine Intervention ist nun ausschließlich auf die Wiederherstellung der Kontrolle und die Gewährleistung von Sicherheit ausgerichtet.

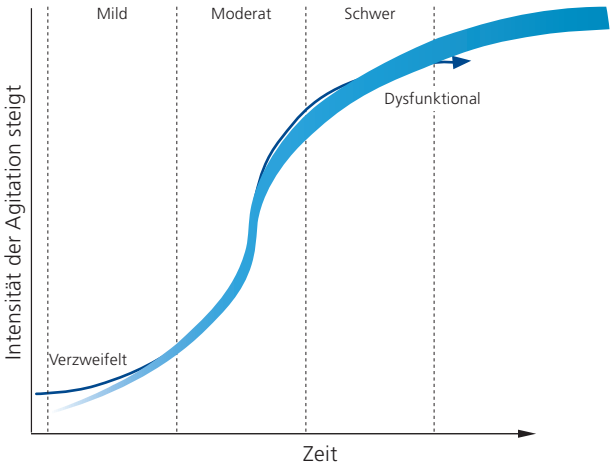
Phase V (Wiederherstellungsphase/Rückbildung): Nach einem Eingreifen folgt eine Rückbildungsphase. Mit einem Wiederaufflammen der Symptomatik muss jedoch gerechnet werden.

Phase VI (zweite Übergangsphase): Die Gefahr ist nun so weit gebannt, dass der Betroffene für eine Intervention auf freiwilliger Basis wieder zugänglich ist. Zugrundeliegende Emotionen wie Anspannung, Angst oder Schuld erscheinen in reduzierter Ausprägung. Man spricht auch von postkritischer oder integrativer Phase.

Phase VII (Auflösungsphase): Es erfolgt eine Nachbesprechung und Rollenklärung der Parteien. Es werden gemeinsam die Ereignisse und ihre Umstände untersucht. Es wird geklärt, wie in Zukunft mit ähnlichen Situationen umgegangen wird. Die Erfahrungen werden in passende neue (Inter-)Aktionen im Setting umgesetzt.

Die unterschiedlichen Phasen der Agitation können auch in Form einer Kurve dargestellt werden, die von „Verzweiflung" bis hin zu „Dysfunktionalität" reicht (siehe Abbildung 2).

Abbildung 2
Das Agitations-Kontinuum: Die „S-Kurve"



Ein Kontinuum von Interventionen bei Patienten, die sich von stillem Negativismus bis zur offenen Feindseligkeit entwickeln können.

Quelle: Hausmann A nach: Allen et al 2005

Abbildung 3
Norwegische Brøset-Gewalt-Checkliste

	Zeitpunkt	Vormittag	Abend
Verhaltensweise	Definition	Punkte (beobachtet=1 Punkt)	Punkte (beobachtet=1 Punkt)
Verwirrt	Erscheint offensichtlich verwirrt und desorientiert; ist sich möglicherweise der Zeit, des Ortes und der Personen nicht bewusst; verkennt Personen, Situationen. „Verwirrt" ist in einem allgemeinen Sinn gemeint. Hierzu zählt auch psychotische Verwirrtheit, nicht nur Verwirrtheit in Zusammenhang mit einer Demenz oder Ähnlichem.		
Reizbar	Ist schnell verärgert oder wütend; zum Beispiel nicht in der Lage, die Anwesenheit anderer zu tolerieren.		
Lärmig	Das Verhalten ist übermäßig laut oder Krach verursachend; zum Beispiel schlägt Türen, schreit beim Sprechen etc.		
Körperliches Drohen	Eine deutliche Absicht, eine andere Person zu bedrohen, zum Beispiel eine aggressive Körperhaltung einnehmen, an der Kleidung einer anderen Person reißen, Ballen der Faust, Heben eines Armes oder Fußes.		
Verbales Drohen	Ein verbaler Ausbruch, der mehr ist als nur eine erhobene Stimme und der die klare Absicht hat, eine andere Person zu verängstigen/einzuschüchtern, zum Beispiel verbale Angriffe, Beschimpfungen, verbal neutrale Kommentare, die auf eine knurrende aggressive Art und Weise geäußert werden.		
Angriff auf Gegenstände	Eine aggressive Handlung, die sich gegen einen Gegenstand und nicht gegen eine Person richtet, zum Beispiel das wahllose Zuschlagen oder Zerschlagen von Fenstern, Treten, Schlagen oder Kopframmen gegen einen Gegenstand oder Zerschlagen von Möbeln.		
Summe = Risiko für physischen Angriff in der nächsten Schicht			
Interpretation	0 Punkte=geringes Risiko 1–2 Punkte=mäßiges Risiko, es sollten präventive Maßnahmen ergriffen werden ≥3 Punkte=hohes Risiko, es sind präventive Maßnahmen und Pläne zum Umgang mit einem allfälligen Angriff erforderlich		

Quelle: Roitner-Vitzthum E

Zur Einschätzung des Gefahrenpotenzials bei dieser Patientengruppe hat sich die Norwegische Brøset-Gewalt-Checkliste bewährt (siehe Abbildung 3 auf Seite 5). Mithilfe dieses Fragebogens kann die Möglichkeit eines aggressiven Durchbruchs abgeschätzt werden.

4. Exkurs: Suizidalität

Suizidalität nimmt im Themenspektrum Agitation eine herausragende Stellung ein. Sie ist dabei nicht als eine nosologische Einheit zu verstehen, sondern als entwicklungsgeschichtlich unterschiedlich ausgeprägtes Erleben, das in verschiedenen Lebensphasen auftreten kann.

Das höchste Suizidrisiko tragen alte und vereinsamte Menschen, vor allem Männer, substanzabhängige Patienten, Personen, die bereits versucht haben, sich zu suizidieren, sowie psychisch kranke Menschen (vor allem solche mit affektiven und schizophrenen Psychosen und Persönlichkeitsentwicklungsstörungen). Auch Lebenskrisen, wie etwa der Verlust des Partners, der Wohnung oder des Arbeitsplatzes, können suizidale Tendenzen auslösen.

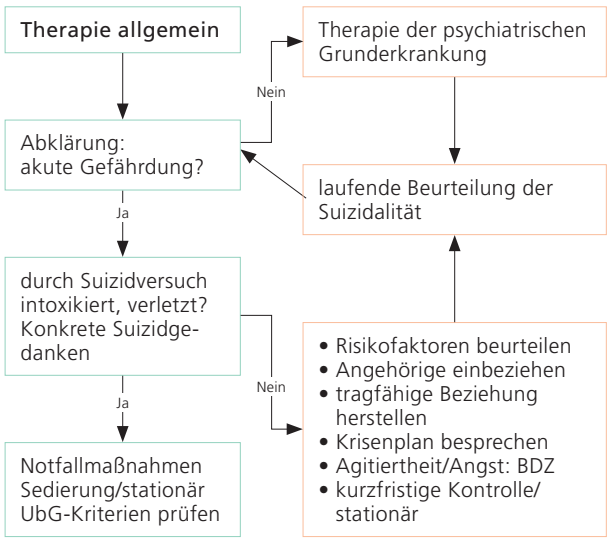
Der Psychiater und Suizidforscher Erwin Ringel beschrieb bereits 1953 das „präsuizidale Syndrom", das drei Merkmale umfasst:
Einengung: Es bestehen im Leben der suizidalen Person immer weniger Wahlmöglichkeiten – letztlich scheint nur noch der Suizid als Möglichkeit zu bleiben.
Aggressionsumkehr: Es entwickelt sich eine immer stärker werdende Aggression, die sich allerdings nicht nach außen, sondern immer stärker nach innen richtet.
Suizidphantasien: Der Betroffene flüchtet immer mehr in eine innere Vorstellungswelt, weil er das Gefühl hat, der äußeren Realität nicht mehr gewachsen zu sein. In seinen Phantasien spielen Suizidgedanken, die immer konkreter werden, je länger sie andauern, eine wichtige Rolle.

Das Konzept des präsuizidalen Syndroms stellt ein Merkmal in der Abschätzung der Suizidalität dar. Wird dieses festgestellt, ist möglichst rasch eine entsprechende Behandlung einzuleiten.

Frauen verüben häufiger Suizidversuche, Männer dagegen suizidieren sich etwa doppelt so häufig wie Frauen, und ab dem 60. Lebensjahr verdrei- bis vervierfacht sich dieses Verhältnis.

Die Therapie der Suizidalität besteht in erster Linie darin, die Grundkrankheit (Schizophrenie, Depression, Substanzabhängigkeit) zu behandeln. Wesentlich sind der Aufbau einer tragfähigen therapeutischen Beziehung und die Einbeziehung von Angehörigen in die Behandlung (siehe Abbildung 4).

Abbildung 4
Therapiealgorithmus für die Behandlung der Suizidalität



Quelle: Konsensus-Statement Suizidalität 2011

5. Therapeutische Haltung in der Notfallsituation

Klinische Zustände mit Agitation, die als psychiatrische Notfälle imponieren, gehen einerseits mit dem Risiko zu fremdaggressiven Erregungen einher, andererseits mit suizidaler Gefährdung. Den psychopathologischen Polen können sehr unterschiedliche psychiatrische, neurologische oder internistische Krankheitsbedingungen zugrunde liegen.

5.1. Therapeutische Haltung in Situationen mit fremdaggressivem Gefährdungsrisiko

Oberstes Gebot in der Situation mit prinzipiellem Gewaltrisiko ist es, eine ausreichende Sicherheit für den erregten Patienten herzustellen, dabei aber sich selbst, das übrige therapeutische und pflegerische Personal und auch andere Personen am Ort genügend zu schützen. Eine übersichtliche Lage am Ort des akuten Geschehens ist in jedem Fall anzustreben. D.h., andere Patienten oder unbeteiligte Personen werden gebeten, den Raum zu verlassen. Ein Arzt – es sollte diese Rolle auf Station vom jeweils erfahrensten Kollegen übernommen werden – übernimmt die Organisation des konkreten Vorgehens und der Kontaktaufnahme mit dem Patienten. In einem geringen Abstand hinter ihm, aber für den erregten Patienten gut erkennbar, stehen seine Kollegen aufmerksam zur Unterstützung bereit. Der gesprächsführende Arzt wird sich ruhig mit seinem Namen, in seiner Funktion als verantwortlicher Arzt und in seiner speziellen Absicht, die Situation zusammen mit dem Patienten klären

Editorial Board

Mag. Dr. Andreas Baranyi
Universitätsklinik für Psychiatrie, Graz

Univ.-Prof. Dr. Philip Eisenburger
Universitätsklinik für Notfallmedizin, Wien

Prim. Priv.-Doz. Dr. Andreas Erfurth
SMZ Baumgartner Höhe OWS, Wien

Prim. Dr. Michael Ertl
SMZ Baumgartner Höhe OWS, Wien

Univ.-Prof. Dr. Richard Frey
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien

Univ.-Prof. Dr. Armand Hausmann
Universitätsklinik für Psychiatrie, Innsbruck

Fotos: Archiv (7); Privat (4); OWS, Baumgartner Höhe (1)

und beruhigen zu wollen, vorstellen. Er wird sich besonnen einen Überblick verschaffen und versuchen, überhaupt einen interpersonellen Kontakt mit dem erregten Patienten herzustellen. Er ist sich hierbei bewusst, dass wo auch immer Waffen oder gefährliche Gegenstände in der Verfügung des Patienten sind, ein ruhiges und sicheres Gespräch unmöglich ist. Gelingt es nicht, den Patienten zu überreden, seine Waffen beiseite zu legen, haben die eigene Sicherheit und der Schutz von Drittpersonen eindeutigen Vorrang. In diesem Fall ist die Polizei zur Unterstützung zu rufen. Bis zum Eintreffen der Polizei sollte aber in einem sicheren Abstand weiterhin versucht werden, mit dem Patienten einen Gesprächskontakt zu halten.

Eine situative Klärung ist dem Arzt nur möglich, wenn er allgemeine Prinzipien der Deeskalation beachtet. Sein Auftreten ist neutral, interessiert am Befinden des Patienten, bemüht, sein basales Vertrauen zu gewinnen. Er unterlässt Konfrontationen, hört geduldig zu und bemüht sich in Mimik und Gestik um Professionalität und Gelassenheit. Er unterlässt alles, was den Patienten weiter provozieren könnte, und ist bemüht, auf Provokationen des Patienten möglichst nicht zu reagieren und ruhig zu bleiben. Einem starken Redebedürfnis eines Patienten sollte er großzügig Raum geben, geduldig zuhören, vorsichtige klärende Zwischenfragen stellen, um allmählich ein Zwiegespräch zu ermöglichen. Es ist wichtig zu erkennen, dass aggressives Verhalten beispielsweise eines paranoiden Menschen oft die einzig verfügbare Verhaltensweise ist, mit einer unkontrollierbaren Angst umzugehen. Hier kann es hilfreich und entlastend sein, dem Patienten zu signalisieren, dass man auch selbst die momentane Situation als bedrohlich erlebt, und dann nachzufragen, was den Patienten im Augenblick so in Bedrängnis gebracht hat, und eventuell auch, was er für sich hilfreich erleben würde, welches Medikament ihm beispielsweise früher gut geholfen habe. Eine solche Strategie kann aber u.a. bei intoxikierten oder dissozialen Patienten wenig erfolgreich sein. Äußerungen eigener Bedrohungsgefühle durch den Arzt können in diesem Fall eher das gefährdende Verhalten des Patienten weiter verstärken.

Ist eine Gesprächsführung auch über eine definierte Zeitspanne nicht erfolgreich, nimmt das Erregungsniveau des Patienten eher noch weiter zu, dann ist bei einem kalkulierbaren Fremdaggressionsrisiko (d.h. bei unbewaffneten Patienten und bei abschätzbarer physischer Stärke der erregten Person) ein konzertiertes Vorgehen zur Eindämmung der Situation angezeigt. Dieses Vorgehen in stationären Einrichtungen kann nur erfolgreich sein, wenn therapeutisches und pflegerisches Team in der Durchführung solcher Aktionen geschult sind, d.h. jede teilnehmende Person die jeweils zugedachte Rolle und Aufgabe im gemeinsamen Vorgehen kennt und beherrscht (je eine kräftige männliche Person für die vier Extremitäten sowie den Kopfschutz des Patienten, eine Person mit Fixiergurten, eine Person mit aufgezogener Spritze für eine nach der sicheren Fixierung des Patienten erfolgende i.m. Injektion mit sedierender oder antimanischer/antipsychotischer" Medikation. Es ist vorteilhaft, wenn der zuvor das Gespräch führende Arzt auch während dieser kontrollierten Beschränkungsmaßnahme versucht, den verbalen Kontakt mit dem Patienten zu halten, die Notwendigkeit des Vorgehens erklärt und weiter beruhigend auf ihn einwirkt. Auch orale Medikation, eventuell Tropfen bzw. das seit Kurzem eingeführte Inhalationsmedikament können angeboten werden.

Allen an dieser eindämmenden Maßnahme Beteiligten muss klar sein, dass es sich bei diesem Vorgehen um eine zu legitimierende therapeutische Maßnahme handelt, die eine auch juristisch einwandfrei nachvollziehbare Notfallsituation ohne die Möglichkeit von geringen invasiven Interventionen als Voraussetzung hat. Daher ist es unabdingbar, den speziellen psychiatrischen Notfall in seinem Anlass, in der weiteren situativen und patientenbezogenen Entwicklung sowie in der konkreten Bewältigung mit großer Sorgfalt zu dokumentieren. Eine nachfolgende Überwachung des Patienten im Hinblick auf die Fixierung und die applizierte Medikation ist selbstverständlicher ärztlicher und pflegerischer Standard. Es ist in therapeutischer Hinsicht von entscheidender Bedeutung, dem Patienten auch nach der erfolgten Beschränkung und der gegen seinen Willen verabreichten Medikation diese in aller Regel mit höchster affektiver Aufruhr und als gewaltsamen Übergriff erlebten Interventionen einfühlsam und verständnisfördernd zu erklären.

5.2. Therapeutische Haltung in Situationen mit suizidalem Gefährdungsrisiko

Patienten, die nach einem Suizidversuch ernsthaft vital bedroht sind, bedürfen selbstverständlich einer erforderlichen notärztlichen Versorgung und weiterer intensivmedizinischer Stabilisierung sowie einer situativen, motivpsychologischen und psychopathologischen Klärung. Die diagnostische und therapeutische Herausforderung bei Patienten mit akuter suizidaler Gefährdung ist unvergleichlich schwieriger.

Der Arzt wird sich hier stets um einen ruhigen Gesprächskontakt mit der suizidgefährdeten Person bemühen. Voraussetzung hierfür sind seine Geduld und seine empathische Anteilnahme, seine ermutigende Aufforderung an den Patienten, über seine verzweifelte Situation zu sprechen und Gründe für sein Verhalten zu schildern. Diese offene und besonnene Grundhaltung wird umso vordringlicher sein, wenn Suizidhandlungen, z.B. ein Sprung von einem Fenster oder die Selbsttötung durch eine Waffe in einer sich weiter verschärfenden Agitation, unmittelbar drohen. Oberstes Ziel in einer solchen Situation wird sein, den Patienten in einem annehmenden Gesprächskontakt zu halten, ihn schließlich aus der aktuellen Gefahrenzone herauszubewegen, dabei aber die eigene Sicherheit

Lecture Board

O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer
Universitätsklinik für Psychiatrie, Graz

Dr. Edeltraud Roitner-Vitzthum
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie II, Salzburg

Assoc.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Dietmar Winkler
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien

Chefarzt Dr. Georg Psota
Psychosoziale Dienste in Wien PSD, Wien

Prim. Dr. Christa Rados
Landeskrankenhaus Villach

Dir. Univ.-Prof. DDr. Gabriele-Maria Sachs
Landesnervenklinik Wagner-Jauregg, Linz

gewährleisten zu können. Dies setzt beim Arzt voraus, dass er die Spannung der tödlichen Bedrohung des Patienten möglicherweise über eine längere Zeit aushalten muss, ohne durch Ungeduld, Verärgerung oder unbedachtes Vorgehen gerade den letzten Anstoß hierfür zu geben.

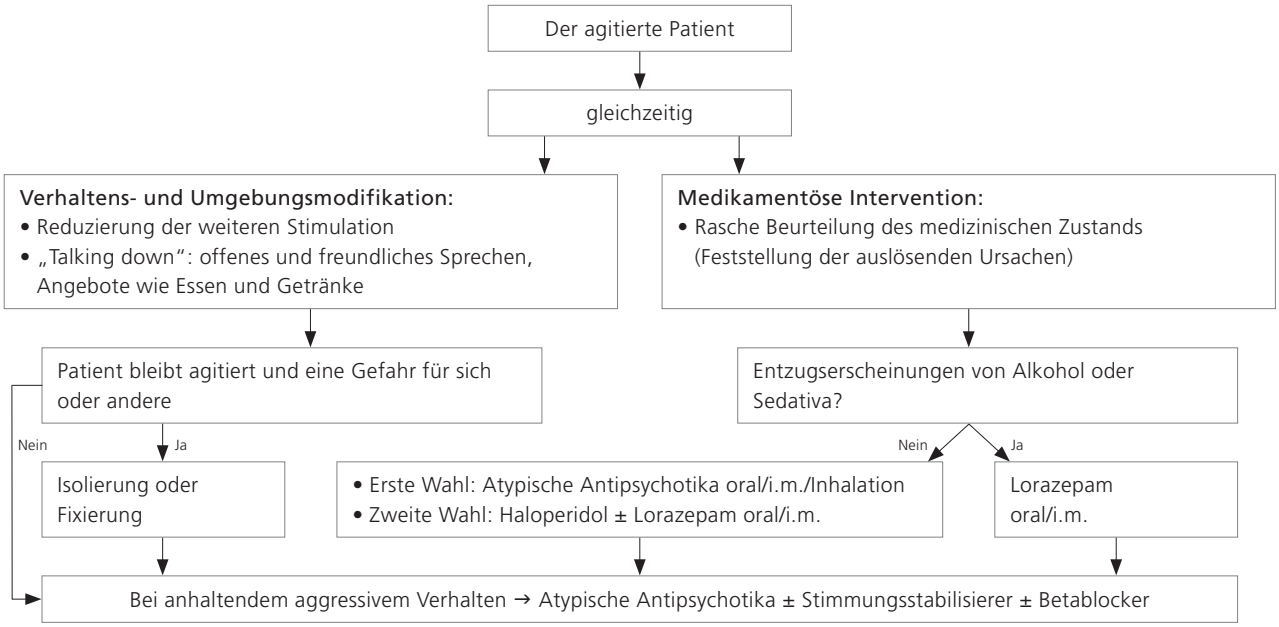
Die einzige, therapeutisch aber nur ungewiss wirksame Handhabe in dieser Situation wird sein offenes Gesprächsangebot sein. Dessen Erfolg wird weitgehend davon abhängig sein, inwieweit es ihm gelingt, eine vertrauensvolle Beziehung zum Patienten aufzubauen, dessen zuweilen heftige Affektäußerungen anzunehmen, ohne zu vorschnellen therapeutischen Ratschlägen zu neigen oder die persönliche Notlage des Patienten verharmlosend zu relativieren. Es wird sein menschliches und ärztliches Geschick sein, das mitentscheidet, ob sich der Patient von ihm in eine sicherere Situation bewegen lässt. Erst dann ist eine grundlegende Voraussetzung dafür geschaffen, die Motive und Gründe der Suizidalität weiter zu klären.

Neben der Motivanalyse der Suizidalität und der psychopathologischen Befunderhebung geht in das ärztliche Urteil vor allem die Bewertung der Gefährlichkeit des gewählten suizidalen Vorgehens ein. Es macht einen Unterschied aus, ob sich ein Patient tiefe Schnittwunden am Handgelenk zufügte, versuchte, sich durch Erhängen oder Erschießen zu töten, oder ob er einige, aber in Hinblick auf ein letales Risiko eher ungefährliche Medikamente eingenommen hat. Und im letzteren Fall wird entscheidend sein, ob er subjektiv der Auffassung war, mit dieser Dosierung aus dem Leben scheiden zu können. Ferner muss berücksichtigt werden, ob eine suizidale Handlung so geplant war, dass normalerweise ein Rettungsversuch ausgeschlossen schien und nur einem glücklichen Umstand zu verdanken war, dass ihn eine Drittperson im aktuellen Zustand angetroffen hat. Die gewählte Suizidmethode und die Umstände der Suizidplanung gilt es besonders dann zu bedenken, wenn der Patient aus einer nachvollziehbaren Beschämung heraus die eigentlichen Beweggründe abwehrend bagatellisiert. Zu berücksichtigen ist ferner, dass Patienten unter Einwirkung psychotroper Substanzen, z.B. von Benzodiazepinen, in ihrer Affektlage gelockert wirken können und nur über ein eingeschränktes Realitätsurteil verfügen.

Motivanalyse, psychopathologischer Status, Suizidmethode, Umstände der Suizidplanung und aktuelle Einstellung des Patienten zu seinem Suizidversuch bestimmen das weitere therapeutische Vorgehen. Ist es möglich, mit dem Patienten in einen offenen und klärenden Gesprächskontakt zu treten, zeigt dieser eine Betroffenheit über sein Handeln, ist er froh, überlebt zu haben, sucht er nach Hilfe, so kann der Arzt die Möglichkeiten einer psychotherapeutischen und/oder psychiatrischen Krisenintervention anbieten. Stationären Angeboten ist angesichts einer im konkreten Fall nicht eindeutig zu klärenden Situation ein Vorrang vor ambulanten Alternativen einzuräumen. Ärztlich verantwortbar ist aber auch ein Vorgehen, wenn der Patient eine stationäre Einweisung ablehnt, sich aber bereit erklärt, sich einer ambulanten psychiatrischen oder psychotherapeutischen Behandlung zu unterziehen. In diesem Fall ist aber sicherzustellen, dass der Patient nach dem notärztlichen Kontakt nicht allein bleibt, dass Familienangehörige oder Bekannte für eine zwischenzeitliche Betreuung gewonnen werden können und auch konkrete therapeutische Maßnahmen für die nächsten Tage, wie z.B. Terminvereinbarungen für die ambulante Vorstellung bei einem Psychiater oder Kriseninterventionsdienst, getroffen werden.

Liegt eine eigenständige psychiatrische Erkrankung der manifesten Suizidalität zugrunde, weisen Suizidmethode und Umstände der Suizidhandlung auf eine aktuelle Suizidalität hin, sind gravierende Risikofaktoren zu eruieren, ist der Patient weiterhin suizidgefährdet, dann ist eine stationär-psychiatrische Einweisung unumgänglich. Diese ist insbesondere auch dann geboten, wenn es einem Patienten unmöglich ist, seine Motive für die Suizidhandlung mitzuteilen, er einen ärztlichen Kontakt ablehnt oder zu offenkundigen Bagatellisierungen neigt. Dem Patienten ist dann in einem ruhigen, aber bestimmten Ton zu erklären, dass eine ärztliche Verpflichtung bestehe, ihn eventuell auch gegen seinen Willen mit Unterstützung der Polizei in das nächstliegende psychiatrische Krankenhaus einzuweisen.

Abbildung 5
Management des agitierten Patienten



Quelle: nach: Citrome L 2007

6. Therapeutische Interventionen

Der Initialbehandlung der Agitation als psychiatrischer Notfallsituation kommt ein wesentlicher Einfluss auf den weiteren Therapieverlauf zu. Es ist – neben der bereits beschriebenen Haltung des Therapeuten – wichtig, die akute Krise so rasch wie möglich zu stabilisieren und Zwangsmaßnahmen möglichst zu vermeiden, um das Vertrauensverhältnis zwischen therapeutischem Team und agitiertem Patient zu stärken. Zwei Drittel aller Fälle von Verletzungen des Personals im Rahmen einer Intervention bei Agitation treten während Fixierungsmaßnahmen auf. Bei den gesetzten Maßnahmen sollte immer jene, die am wenigsten restriktiv ist, eingesetzt werden. Gleichzeitig sollte bereits während der Akutphase eine respektvolle therapeutische Beziehung initiiert werden. Falls eine medikamentöse Therapie notwendig ist, sollte versucht werden, den Patienten möglichst von deren Notwendigkeit zu überzeugen. Abbildung 5 zeigt einen Algorithmus zur Behandlung der Agitation.
Das Ziel der Therapie sollte die rasche Reduktion von agitiertem Verhalten sein, um damit aggressive Durchbrüche zu verhindern. Der Patient soll eine – trotz der an sich beängstigenden Situation – möglichst positive Therapieerfahrung erleben. Bei der medikamentösen Intervention sollte eine Beruhigung, aber keine nur ungenügende Sedierung angestrebt werden.

Wenn eine stationäre Aufnahme unumgänglich ist, sollten – nach einer Stabilisierung des Patienten – von vornherein Ängste und Vorurteile gegenüber psychiatrischen Institutionen relativiert werden. Wenn eine Zwangseinweisung (Selbst- und/oder Fremdgefährdung) notwendig ist, soll diese mit den Angehörigen auf dem Weg in das Krankenhaus besprochen werden. Indikationen zur stationären Behandlung des agitierten Patienten sind unter anderem:

- Unklare Diagnose (z.B. bei Bewusstseinstrübung, Rauschzuständen, Verwirrtheitszuständen)
- Therapie verlangt ständige ärztliche Überwachung (Intoxikation, Delir)
- Selbstgefährdung aufgrund mangelnder Beaufsichtigungsmöglichkeit (Suizidalität, Verwirrtheitszustand)
- Fremdgefährdung (z.B. Gefahr eines erweiterten Suizids, Drohung oder aktuelle Fremdaggression)
- Psychosoziale Gesichtspunkte (z.B. kein familiäres Selbsthilfepotenzial, unzumutbare Belastung für die Familie, ärztliche Betreuung nicht gewährleistet)

7. Medikamentöse Therapiestrategien

Da beim psychiatrischen Notfall dem agitierten Patienten sehr häufig die Ursachen für die Agitation unklar sind und kein Wissen um vorbestehende Erkrankungen und Medikamente besteht, ist eine verhältnismäßige Therapie zur Eindämmung der Agitation anzuwenden. Wenn klar ist, dass der Patient aufgrund einer psychischen Erkrankung (z.B. Schizophrenie, bipolare Störung) agitiert ist, werden zunehmend Antipsychotika der zweiten Generation (atypische Antipsychotika) zur Akutbehandlung eingesetzt. Für eine intravenöse Gabe von Haloperidol zur Therapie der akuten Agitation gibt es keine Empfehlung des Herstellers: Von einem Einsatz ist abzuraten!

Die vorhandenen Darreichungsformen für diese Medikamente reichen von oralen über sublinguale und intramuskuläre bis inhalative Applikationen:

- oral (Tabletten/Schmelztabletten/Tropfen)
- i.m. Applikation (z.B. Aripiprazol, Haloperidol, Lorazepam)
- i.v. Applikation (z.B. Lorazepam)
- Inhalation (Loxapin) (bei milder bis mittelgradiger Agitation)

Um den agitierten Patienten möglichst rasch zu beruhigen, eine vertrauensfördernde Atmosphäre zu schaffen und die Kooperationsfähigkeit des Betroffenen möglichst zu erhalten, ist eine orale oder inhalative Medikamentengabe einer i.m. Gabe vorzuziehen. Allerdings bestehen hier Einschränkungen. Zum einen kann die mangelnde Mitarbeit des Patienten eine orale Gabe verunmöglichen. Zum anderen beträgt die Dauer bis zum Wirkeintritt nach oraler Verabreichung mindestens 20 bis 30 Minuten. Wenn irgend möglich sollte vor dem Einsatz medikamentöser Therapiestrategien ein EKG (einschließlich Erfassung der QTc-Zeit) geschrieben werden. Dies wird allerdings wohl nur bei mild bis mittelgradig agitierten Patienten möglich sein. Bei unklarer Genese der Agitation werden zudem eine Blutanalyse und ein Monitoring des Patienten angeraten. Grundsätzlich sind die unmittelbare bzw. raschestmögliche Erhebung folgender Befunde im Rahmen der Abklärung des Patienten vor bzw. auch im Sinne einer Kontrolle nach Anbehandlung des Patienten von besonderer Bedeutung: Schilddrüsenwerte, Glucose, Elektrolyte, Drogenharn, Alkohol im Blut und Messung der QTc-Zeit im EKG.

In der Notfallsituation sollte möglichst rasch abgeklärt werden, ob eine somatische Komponente für die Agitation besteht, wie etwa:

- Hypoglykämie
- Schmerzen
- Dyspnoe/Hypoxie
- Elektrolytentgleisung
- Exsikkose
- Intoxikation, Entzug, unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- Epilepsie
- Enzephalopathie, Hirndruck, Meningitis
- Stress bei fehlender Ausdrucksmöglichkeit (Hörgerät fehlt, höhergradige Demenz, Fixierung)

7.1. Agitation bei schizophrenen Psychosen und Manien

Beim Patienten, der im Rahmen einer schizophrenen Psychose oder einer Manie agitiert ist, hat sich in der Akutbehandlung ein Medikament 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 wirksam. 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. Zu den häufigeren Nebenwirkungen zählen Kopfschmerzen, Übelkeit, Dyspepsie, Obstipation, Schlaflosigkeit, Benommenheit, Schläfrigkeit und Tremor. Auch extrapyramidale Symptome (EPS) werden beobachtet. Aripiprazol ist nicht zugelassen für agitierte Demenzpatienten. Vorsicht ist geboten bei Hyperglykämie, Epilepsie, Hypotonie und Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie z.B. Herzinsuffizienz.

Eine rasche Abklärung bezüglich des Risikos von QT-Verlängerungen, anderen unerwünschten Arzneimittelwirkungen sowie über das Interaktionspotenzial geben mehrere Portale im Internet (z.B. www.mediq.ch). Ein Überblick über Strategien in der parenteralen psychiatrischen Akutbehandlung findet sich in Tabelle 3 auf Seite 10.

Eine mögliche Beeinflussung der QTc-Zeit durch eine Medikation wird von mediQ (www.mediq.ch) als QT-Stärke bezeichnet und kann wie folgt kurz erklärt werden. QT-Stärke 1 bedeutet für das jeweilige vorgestellte Medikament ein niedriges Risiko für die Verlängerung der QT-Zeit, während Stärke 2 und 3 ein mittleres bzw. hohes Risiko dafür ausdrücken. Regelmäßige EKGs zur Überprü-

Tabelle 3

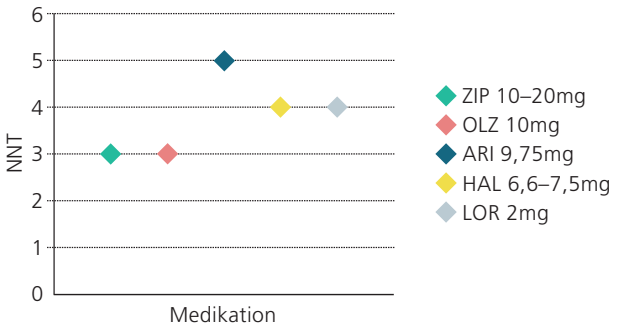
Strategien in der parenteralen psychiatrischen Akutbehandlung

Substanzklasse	Substanz	Dosierung	Risiko der QTc-Verlängerung[1]	Risiken und UAW	Bewertung
Antipsychotika	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]
	Laevomepromazin	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
Benzodiazepine	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 Acutely 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

Abbildung 6
i.m. Antipsychotika bei Agitation



Agitation bei Patienten mit bipolarer und schizophrener Erkrankung
Response=40 Prozent Reduktion auf PEC resp BARS (Ziprasidon) zwei Stunden nach Injektion

Legende: NNT=Number Needed to Treat; ZIP=Ziprasidon; OLZ= Olanzapin; ARI=Aripiprazol; HAL=Haloperidol; LOR=Lorazepam

Quelle: Hausmann A nach Citrome et al. 2007

fung der QT- und QTc-Zeit werden bei der Anwendung von Antipsychotika empfohlen. Geschlechtsunspezifisch gilt 440msec als oberster Grenzwert der korrigierten QT-Zeit (QTc-Zeit).

Ziprasidon, ein Antipsychotikum der zweiten Generation, weist eine QT-Stärke von 2 auf und wird in der Akutbehandlung klinisch als weniger wirksam als Aripiprazol erlebt. Das atypische Antipsychotikum Olanzapin weist eine QT-Stärke von 1 auf, sollte laut mediq.ch allerdings parenteral nicht mit Benzodiazepinen kombiniert werden. Nicht mehr empfohlen werden folgende Substanzen:

- Zuclopenthixolacetat: Die Halbwertszeit beträgt 32 Stunden, das Präparat senkt die Krampfschwelle, wirkt anticholinerg, weist eine QT-Stärke von 2 und das Risiko für EPS auf.
- Levomepromazin: senkt ebenfalls die Krampfschwelle. Die QT-Stärke beträgt 2, die Halbwertszeit beträgt 15 bis 30 Stunden.
- Prothipendyl i.m. oder langsam i.v.: sollte nicht bei kardialen Störungen angewendet werden. QT-Stärke 2. Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Benzodiazepinen besteht die Gefahr der Atemdepression.

Eine Übersicht über die „Numbers needed to treat" bei Anwendung von i.m. Antipsychotika bietet Abbildung 6.

Eine neue Therapiemöglichkeit, die seit Kurzem auch in Österreich zur Behandlung der Agitation bei Schizophrenie und der bipolaren Störung zugelassen ist, stellt die inhalative Form von Loxapin dar. Loxapin wird seit fast 50 Jahren in der Psychiatrie eingesetzt. Das Einmalgerät zur Inhalation wurde vom amerikanischen Pharmaunternehmen Alexza entwickelt, 2010 patentiert und enthält eine chemisch aufzuheizende Platte, auf die Loxapin als reiner Wirkstoff (ohne Füllstoffe) aufgebracht ist. An einem Ende des Geräts ist eine Lasche angebracht. Diese muss vom behandelnden Arzt gezogen und das Inhalationsgerät dem Patienten an die Lippen gesetzt werden. Wenn der Patient einatmet, wird ein chemischer Prozess in Gang gebracht, der die Heizplatte stark erwärmt und hierdurch die Substanz als reines Wirkstoffaerosol freisetzt und abgibt. Der Patient atmet den Wirkstoff tief in die Lunge ein. Mithilfe dieses Inhalationsgerät kann – ohne invasive Therapie – eine rasche Beruhigung des agitierten Patienten erreicht werden.

Von den Benzodiazepinen zur Beruhigung des agitierten Patienten soll an erster Stelle Lorazepam zur Anwendung kommen, da diese Substanz keine aktiven Metaboliten aufweist. Lorazepam wird fast vollständig glucuronidiert. Nach parenteraler 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) monitiert 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. „Falls notwendig kann die gleiche Dosis nach zwei Stunden nochmals verabreicht werden." „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:

Tabelle 4
Intoxikation durch verschiedene Substanzen und deren Auswirkungen

Substanzname	Mögliche Auswirkungen
Benzodiazepine	Bewusstseinsminderung, Koma, Atemträgheit, Atemstillstand
Opiate/Opioide	Koma, Atemträgheit, Atemstillstand, Hirnödem, Miosis
Kokain	Hyperthermie, Hyperhidrosis, Mydriasis, Tachykardie, zerebrale Krampfanfälle, Euphorie, Enthemmung, Aggressivität, paranoide Vorstellungen und Halluzinationen, Atemstillstand und Koma
Stimulantien	Hyperthermie, Hyperhidrosis, Mydriasis, Tachykardie, Tachypnoe, Euphorie, Erregung, paranoide Vorstellungen und Halluzinationen, Angst, Suizidimpulse, Herzrhythmusstörungen, hypertone Krisen, Krampfanfälle, Koma
Halluzinogene	Hyperthermie, Mydriasis, Tachykardie, Übelkeit, Reflexsteigerungen, Intensivierung und Verzerrung der Wahrnehmung, Erregung, Angst, Horrortrip, Halluzinationen, Aggressivität, Hyperglykämie, Atemdepression, zerebrale Krampfanfälle
Flüchtige Lösungsmittel	Bewusstseinstrübungen, rauschartige Zustände
Alkohol	Bewusstseins- und Orientierungsstörungen, illusionäre Verkennungen, Verlust des Zusammenhanges von Denken und Handeln, Gangunsicherheit, verwaschene Sprache, Aggressivität
Anticholinergika (trizyklische Neuroleptika, Clozapin, Olanzapin, Antiparkinson-Mittel)	Delir, Agitation, epileptische Anfälle, Koma, Mydrasis, gerötetes Gesicht, Tachykardie, QT-Zeit-Verlängerung, Herzrhythmusstörungen, Tachypnoe, Darmträgheit

Quelle: Baranyi A

Eine höhere Dosierung ist vom pharmakologischen Wirkmechanismus her nicht zu rechtfertigen und klinisch nicht empfehlenswert.

Diazepam und Chlorazepat neigen aufgrund ihrer langen Halbwertszeit und dem Vorhandensein von aktiven Metaboliten bei reduzierter Exkretion zur Kumulation. Als Zusatzoption kann bei akuter Manie Valproat zum Einsatz kommen (nicht bei Schwangeren), das rasch aufdosiert werden kann. Diese Substanz kann auch zusätzlich zu Aripiprazol und Lorazepam verabreicht werden.

Die vorgestellten Therapieoptionen gelten für den nicht vorbehandelten, aufgrund einer Schizophrenie oder bipolaren Störung agitierten Patienten. Bei vorbehandelten Patienten müssen die Dosierungen der Strategien eventuell angepasst werden.

7.2. Agitation aufgrund von Intoxikation

Das ICD-10 beschreibt Intoxikation als „vorübergehendes Zustandsbild nach Aufnahme von Alkohol und/oder anderen psychotropen Substanzen mit Störungen des Bewusstseins, kognitiver Funktionen, der Wahrnehmung, des Affekts, des Verhaltens oder anderer psychophysiologischer Funktionen und Reaktionen (siehe Tabelle 4 auf Seite 11).

Die Vergiftungssymptome müssen dabei nicht immer in der typischen Substanzwirkung bestehen, so können etwa auch dämpfende Substanzen selten Agitiertheit und Überaktivität auslösen. Und Stimulanzien können wiederum auch zu sozialem Rückzug und introvertiertem Verhalten führen.

In der Behandlung der Agitation des intoxikierten Patienten stehen – neben einer suffizienten Pharmakotherapie – folgende Maßnahmen zur Verfügung:
- Allgemeines Gespräch, Anwesenheit: für den Betroffenen bereitstehen
- Beziehungsangebot
- Aktiv zuhören
- Angstminderung
- Förderung von Selbstsicherheit
- Fördern der eigenen Verantwortlichkeit
- Förderung der Selbsterkenntnis
- Ablenkung
- Krisenintervention
- Verhaltensmodifikation
- Verhaltensregulierung
- Gemeinsame Ziele definieren
- Grenzen aufzeigen
- Stimmungsregulation
- Deeskalierendes Gespräch
- Räumliche Beschränkung

Wenn nötig:
- Aufsicht/Sitzwache
- Kameraüberwachung
- Fixierung

Mittel der ersten Wahl in der Pharmakotherapie bei intoxikierten agitierten Patienten sind atypische Antipsychotika und Benzodiazepine. Je nach Zustand des Patienten und abhängig von der Substanz besteht die Möglichkeit unterschiedlicher Darreichungsformen (oral, sublingual, i.m., i.v.). Atypische Antipsychotika, die bei akuter Agitation verabreicht werden können, sind Aripiprazol, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon und Ziprasidon. Ältere Substanzen wie Chlorprothixen, Prothipendyl und Haloperidol können als Mittel zweiter Wahl unter Berücksichtigung ihres Nebenwirkungsprofils Verwendung finden. Bei der Therapie mit Benzodiazepinen sind Substanzen mit mittellanger Halbwertszeit ohne aktive Metaboliten wie Lorazepam und Oxazepam zu bevorzugen. Bei der Verwendung von Benzodiazepinen sollte auf Toleranzphänomene im Rahmen einer Abhängigkeit gedacht werden. Weiters muss eine bereits bestehende Benzodiazepinintoxikation in der Akutsituation berücksichtigt werden, nicht zuletzt um kumultative Effekte (z.B. Atemdepression) zu vermeiden. Eine Überwachung und Monitorisierung des intoxikierten Patienten ist gegebenenfalls erforderlich.

7.3. Delir

Das Delir ist eine akut auftretende, organisch verursachte psychische Störung (syn. „akute organische Psychose"), die bei Therapie potenziell reversibel ist. Delirien stellen immer eine Notfallsituation dar, die ein rasches therapeutisches Eingreifen erforderlich macht. Dabei stellt eine verstärkte Überwachung des Patienten (speziell Vitalfunktionen, Flüssigkeitsaufnahme und -ausscheidung) die Basis der Behandlung dar, um eine lebensbedrohliche Situation zu vermeiden. Das Delir entwickelt sich rasch und bietet in der Regel einen beeindruckend fluktuierenden (undulierenden) Verlauf. Dies ist ein wichtiges differenzialdiagnostisches Merkmal gegenüber verworrenen, schizophrenen oder manischen Episoden. Gekennzeichnet ist das oftmals als „akuter Verwirrtheitszustand" bezeichnete Delir durch ein Mischbild folgender Symptome (nach ICD-10):
- Bewusstseinsstörung als Kernsymptom, zumindest mit eingeschränkter Fähigkeit, die Aufmerksamkeit zu richten, zu halten, zu verlagern
- Reduzierte Kognition (Gedächtnis-, Auffassungsstörung, zeitliche Desorientiertheit etc.)
- Wahrnehmungsstörungen (insbesondere optische Halluzinationen, Wahneinfälle)
- Psychomotorische Störungen (entweder Hyperaktivität bzw. Agitation oder Hypoaktivität oder wechselhaft)
- Affektive Störungen (z.B. Angst, Reizbarkeit, Apathie, Ratlosigkeit)
- Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus

Diese Kriterien, die das psychische Erscheinungsbild des Delirs klar festlegen, sind – unabhängig von der Ursache – bemerkenswert einheitlich. Zur Klärung der organischen Ursache müssen Zusatzbefunde erhoben werden. Damit ergibt sich eine wesentliche Schnittstelle zwischen der Psychiatrie und der somatischen Medizin. Ein Delir ist keineswegs immer durch Agitation gekennzeichnet. Vor allem bei älteren Menschen besteht die Gefahr, dass es im Rahmen der Demenz bei Dekompensation (z.B. durch Flüssigkeitsdefizit oder Reizdeprivation) zu „stillen" (hypoaktiven) Delirien kommt, die akut Desorientiertheit und Hilfsbedürfnis mit sich bringen.

Die Ursachen eines Delirs können sehr unterschiedlich sein, die häufigste Ursache ist jedoch die akut dekompensierte Demenz. Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko. Alkohol- und Substanz-assoziiertes sowie postoperatives Delir treten auch relativ häufig auf (siehe Tabelle 5).

Folgende diagnostische Hilfsbefunde sollen in multidisziplinärer Zusammenarbeit erwogen und interpretiert werden:
- Blutdruck
- Temperatur
- Labor: Glukose, Elektrolyte, Kreatinin, Leberenzyme, C-reaktives Protein, Blutbild, Hormone

- Urinuntersuchung (Glucose, Keton)
- Elektrokardiographie (EKG)
- Blutgase, Laktat
- Thorax-Röntgen
- Kraniale Computertomographie (CCT) (bei perakutem Delir mit Priorität wegen fraglicher Blutung)
- Kraniale Magnetresonanztomographie (MRT)
- Elektroenzephalographie (EEG) (beim Delir ist verlangsamte Aktivität zu erwarten)
- Drogenscreening im Harn
- Blutspiegel von Alkohol, Lithium, Antikonvulsiva, trizyklischen Antidepressiva oder Neuroleptika, ev. andere Toxine
- Blut- und Harnkulturen
- Lumbalpunktion

Das Alkoholentzugsdelir (Delirium tremens) geht obligat mit (dreidimensionalem) Tremor, profusem Schwitzen, Tachykardie und arterieller Hypertonie einher. Damit ist es in seiner klinischen Symptomatik von Delirien anderer Ursache zu unterscheiden. Beim Alkoholentzugsdelir sind Benzodiazepine in hohen Dosen dringend indiziert (1. Wahl: Lorazepam p.o., i.m. oder i.v., bis zu etwa 20mg pro Tag). Bei Delirien anderer Ursache werden Benzodiazepine in der Fachliteratur kritisch gesehen, keinesfalls in hohen Dosen empfohlen, da sie delirogen wirken können (weil vigilanzmindernd).

Nach der Identifizierung des Krankheitsbildes und der Ursache sollen rasch folgende drei therapeutische Ziele verwirklicht werden:
- Behandlung der organischen Ursachen, interdisziplinäre Behandlung
- Nicht pharmakologische Interventionen: Optimierung der Umgebungsreize, Verminderung der sensorischen Einschränkungen, kognitiv-emotionale Unterstützung, Integration von Angehörigen, intensive Pflege wegen der Selbstfürsorgedefizite, etwaige Beschränkungen im Rahmen des Unterbringungsgesetzes oder des Heimaufenthaltsgesetzes zur Abwendung von Gefährdungen
- Pharmakologische Behandlung in erster Linie mit Antipsychotika

Diese Empfehlungen finden sich einheitlich in der Fachliteratur, zum Beispiel auch in den Guidelines der American Psychiatric Association (2004) und in Review-Artikeln (Bourne et al. 2008, Bledowski et al. 2012). Zur Akutbehandlung des Delirs gibt es keine doppelblinden plazebokontrollierten Studien (ethisches Problem, lebensbedrohliches Zustandsbild; Multikausalität). Für Haloperidol p.o. oder i.m. liegt dennoch eine Zulassung zur Behandlung „organisch bedingter Psychosen" vor. Positive Studien nach verschiedenen Designs gibt es zu Haloperidol und verschiedenen atypischen Antipsychotika. Haloperidol und Risperidon werden in vergleichenden Studien als äquipotent beschrieben, Risperidon als besser verträglich. Auch zu Quetiapin, Amisuprid und Aripiprazol gibt es bereits positive Ergebnisse. Es werden zum Bespiel eine kürzere Delirdauer und ein geringerer Haloperidol-Bedarf unter Quetiapin max. 2x 200mg/Tag im Vergleich zu Plazebo beschrieben (Devlin et al. 2010, 2011). Ein klinisch relevanter Ansatz ist die Verwendung von Antipsychotika in der Delirprophylaxe bei Operationen. Aber auch hier ist die Datenlage noch dünn.

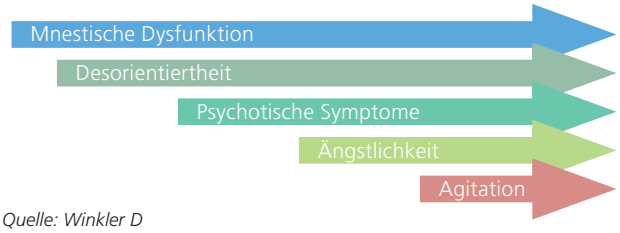
Benzodiazepine werden in der Fachliteratur zur Delirbehandlung allenfalls in möglichst niedriger Dosis empfohlen (abgesehen von Alkohol- und Benzodiazepin-Entzugsdelirien) und nur dann, wenn trotz Antipsychotika weiterhin eine starke Agitation vorliegt. Der Alpha2-Agonist Dexmedetomidin (Dexdor®), dem Clonidin sehr ähnlich, gewinnt in der Delirbehandlung an Intensivstationen an Bedeutung. Die Substanz wird intravenös im Perfusor appliziert und erfordert ein Monitoring von Puls und Blutdruck. Mit Dexmedetomidin können Benzodiazepine oder Propofol eingespart werden. Cholinesterase-Inhibitoren haben in der Delirbehandlung und -prophylaxe leider keinen Stellenwert erlangt, weil die durchgeführten Studien negative Ergebnisse brachten. NMDA-Antagonisten wurden bis dato kaum geprüft. Anticholinerg wirksame Substanzen sind beim Delir zu meiden (dazu gehören trizyklische Antidepressiva oder anticholinerge Neuroleptika, aber z.B. auch Diphenhydramin).

7.4. Agitation bei Demenz

Verhaltensbezogene und psychologische Symptome bei Demenz (Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia = BPSD) treten häufig auf. In Abbildung 7 sind die verschiedenen Symptomkomplexe im Verlauf der Erkrankung aufgezeigt.

Das Auftreten von BPSD mit Agitiertheit führt zu einer deutlichen Verschlechterung der Alltagskompetenz der Betroffenen und geht mit einer verringerten Lebensqualität für die Patienten und einer erhöhten Belastung für die Pflegepersonen einher. Häufig führt

Abbildung 7
Verlaufskaskade Agitation beim Demenzpatienten



Quelle: Winkler D

Tabelle 5
Ursachen für Delir

ZNS-Erkrankungen	Stoffwechselstörungen	Kardiopulmonale Erkrankungen	Verschiedene Ursachen
Infektion	Urämie	Myokardinfarkt	Alkohol
Trauma	Hypoxie	Kardiomyopathie	Medikamente
Epileptischer Anfall	Hepatische Störung	Kardiale Arrhythmie	Drogen
Neoplasma	Anämie	Schock	Toxine
Vaskuläre Erkrankungen	Hypo- und Hyperglykämie	Ateminsuffizienz	Sepsis
Degenerative Erkrankungen	Thiaminmangel		Fieber
Demenzen	Endokrinopathie		Sensorische Deprivation
	Elektrolytstörungen		nach Narkose, Operation

Quelle: Frey R

das Auftreten von BPSD auch zur frühzeitigen Institutionalisierung der Demenzpatienten, die vorher bei unkompliziertem Demenzverlauf zu Hause betreut werden konnten. Agitiertheit beim Demenzpatienten kann auch ein Ausdruck von Schmerz sein. Es ist also sinnvoll, nach naheliegenden Ursachen für das Auftreten der Erregung zu suchen, bevor andere Therapiestrategien in Angriff genommen werden.

Bei nicht akutem Verlauf der BPSD haben sich nicht medikamentöse Vorgehensweisen als sinnvoll erwiesen, um die kognitiven Fähigkeiten der Patienten zu verbessern und damit die BPSD wieder unter Kontrolle zu bekommen. Sämtliche Strategien zur Verbesserung der Kognition führen zu einer Verminderung der Agitation. Auch das Training der Alltagsfertigkeiten und Ähnliches tragen zu einer Verbesserung der Kognition bei. Ein zweiter wesentlicher Punkt ist die Implementierung eines funktionierenden Tag-Nacht-Rhythmus. Dieser lässt sich etwa durch einen möglichst konstanten Tagesablauf oder Einsatz der Lichttherapie bewerkstelligen. Auch Bewegungstherapie kann sinnvoll sein. Beim bettlägerigen Demenzpatienten hilft basale Stimulation.

Antidementiva, d.h. Cholinesterasehemmer oder Memantine, stellen die wichtigste Therapieoption bei Verhaltensstörungen von Demenzpatienten dar, da unter dieser Therapie die kognitiven Störungen als ursächliches Substrat der BPSD verbessert werden. Als Akuttherapie der Agitation kommen sie allerdings nicht infrage. In dieser Indikation sind Antipsychotika der zweiten Generation Mittel der ersten Wahl. Risperidon ist derzeit das einzige Medikament, das für ältere Patienten zugelassen ist, Verordnungen anderer Substanzen erfolgen off label. Quetiapin eignet sich bei komorbiden Patienten bei Lewy-Body-Demenz und bei Parkinson-Syndrom. Olanzapin wird wegen seiner stärkeren anticholinergen Wirkung nur als zweite Wahl empfohlen, da es zu einer Verschlechterung der kognitiven Funktionen führen kann. Aripiprazol hat sich in offenen Untersuchungen als wirksam gezeigt, sodass es vor allem hinsichtlich des geringen kardialen Risikos eine Therapieoption darstellt. Aus der Reihe der Antidepressiva hat Trazodon positive Auswirkungen auf Verhaltensstörungen gezeigt.

8. Zusammenfassung

Agitation gehört zu den häufigsten psychiatrischen Notfallsituationen und kann insbesondere im Rahmen einer Schizophrenie, bipolaren Störung und von Substanzmissbrauch auftreten. Bei Demenzpatienten kann es aufgrund von mangelnder Ausdrucksfähigkeit und/oder Verlust der kognitiven Fähigkeiten zur Agitation kommen.

In der Akuttherapie der Agitation ist neben der Sicherheit des Patienten und Mitpatienten vor allem auch die Sicherheit des medizinischen Personals zu berücksichtigen. Um eine tragfähige Arzt-Patienten-Beziehung zu erreichen, sollte in der Behandlung immer eine verhältnismäßige Therapie angewendet werden.

Medikamentös setzen sich in der Behandlung der akuten Agitation immer stärker Antipsychotika der zweiten Generation durch. Auch Benzodiazepine haben in der Therapie der Agitation ihren Stellenwert. Substanzen mit mittellanger Halbwertszeit ohne aktive Metaboliten, wie Lorazepam und Oxazepam, sind hier empfehlenswert. Eine raschestmögliche organische Abklärung des agitierten Patienten ist dringend erforderlich. Im Idealfall sollte vor und nach der medikamentösen Anbehandlung ein EKG geschrieben werden. ■

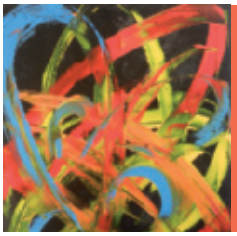
Literatur

- *Battaglia J. Pharmacological management of acute agitation. Drugs. 2005;65(9):1207-22*
- *Bente HD, Engelmeier MP, Heinrich K et al. Clinical studies of a new group of tricyclic neuroleptics, compounds with 7-membered heterocyclic central rings. Neurop-Psycho-Pharmacology, Proceedings of the 5th International Congress of the CINP, Washington DC, 1966 Excerpta Med Found. Amsterdam 977-983*
- *Carmel H, Hunter M. Staff injuries from impatient violence. Hosp Community Psychiatry. 1989 Jan;40(1):41-6*
- *Citrome L. Interventions for the treatment of acute agitation. CNS Spectr. 2007 Aug;12(8 Suppl 11):8-12*
- *Currier GW, Allen MH. Emergency psychiatry: physical and chemical restraint in the psychiatric emergengy service. Psychiatr Serv. 2000 Jun,51(6):717-9*
- *Garland H, Holloman Jr. Overview of Project BETA: Best practices in Evaluation and Treatment of Agitation. J Emerg Med. 2012 Feb;13(1):1-2*
- *Gerisch B. „This is not death, it is something safer": a psychodynamic approach to Sylvia Platz. Death Stud. 1998 Dec;22(8):735-61*
- *Haro JM et al. The Clinical Global Impression-Schizophrenia scale: a simple instrument to measure the diversity of symptoms present in Schizophrenie. Acta Psychiatr Scand Suppl. 2003;(416):16-23*
- *Ho GH et al. 2012: The Effects of Aripiprazol in Children with Pervasive Developmental Disorders. J. Child Adolesc Psychopharmacol. 2012 Aug;22(4):277-83*
- *Kapfhammer HP. Der suizidale Patient – Suizidalität in der modernen Gesellschaft. In: Madler C, Jauch KW, Werdan K, Siegrist J, Pajonk FG (Hrsg) Akutmedizin – Die ersten 24 Stunden. Das NAW-Buch. 2009. Urban & Fisher, München, 735-742*
- *Kaplan HI, Sadock BJ, eds. Comprehensive Textbook of Psychiatry.6th ed. Baltimore, Md: Williams & Wilkins; 1995*
- *Kasper S. Psychiatrische Notfallsituationen, Möller HJ (Hrsg.): Therapie psychischer Erkrankungen, 3. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, 2006, pp.1164-1176*
- *Kidd B, Stark C. (Eds.) 1995. Management of violence and aggression in health care (pp. 49–84). London: Gaskel*
- *Lindenmayer JP. The pathophysiology of agitation. J Clin Psychiatry 2000;61(suppl 14):5-10*

  Medikamenten-induzierte abnorme QT-Zeit-Verlängerung und Torsade de Pointes; Arzneimittelbrief 2004,38,49
- *McIntyre J et al. American Psychiatric Association Steering Committee on Practice Guidelines. 1999, aktualisiert 2004*
- *Reck C et al. Critical Life Events during the Course of 2 years of ´major depression`. A prospective study with impatients. Nervenarzt. 1999 Jul;70(7):637-44*
- *Ringel E. Selbstmordverhütung. Huber Verlag 1969*
- *Sachs GS. A review of agitation in mental illness: burden of illness and underlying pathology. J Clin Psychiatry. 2006;67 Suppl 10:5-12*
- *Salkovskis PM et al. Psychiatric morbidity in an accident and emergency department. Characteristics of patients at presentation and one month follow up. Br J Psychiatry. 1990 Apr;156:483-7*
- *Serretti A, Olgiati P. Profiles of „manic" symptoms in bipolar I, bipolar II and major depressive disorders. J Affect Disord. 2005 Feb;84(2-3):159-66*
- *Steinert T, Bergk J. Aggressives und gewalttätiges Verhalten. Diagnostik, Prävention, Behandlung. 2008. Nervenarzt 79: 359-370*

Mit freundlicher Unterstützung von:

AOP ORPHAN
FOCUS ON RARE DISEASES



Margot Holzapfel
www.margotholzapfel.at

Extase I

(Mischtechnik auf Leinwand, 2013)

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, Gynäkologie, Kinderheilkunde sowie Krankenhauspsychologen und die Mitglieder der ÖGPB. **Geschäftsführung:** Thomas Zembacher **Beteiligung:** Alleinige Gesellschafterin der Medizin Medien Austria GmbH ist die Süddeutscher Verlag Hüthig GmbH. Gesellschafter der Süddeutscher Verlag Hüthig GmbH sind die Süddeutscher Verlag GmbH mit 91,98%, Herr Holger Hüthig mit 7,02%, Frau Ruth Hüthig mit 0,45%, Frau Beatrice Hüthig mit 0,28% und Herr Sebastian Hüthig mit 0,28 %. **Für den Inhalt verantwortlich:** O. Univ.-Prof. Dr. h.c. mult. Dr. Siegfried Kasper, Mag. Dr. Andreas Baranyi, Univ.-Prof. Dr. Philip Eisenburger, Prim. Priv.-Doz. Dr. Andreas Erfurth, Prim. Dr. Michael Ertl, Univ.-Prof. Dr. Richard Frey, Univ.-Prof. Dr. Armand Hausmann, O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer, Chefarzt Dr. Georg Psota, Prim. Dr. Christa Rados, Dr. Edeltraud Roitner-Vitzthum, Dir. Univ.-Prof. DDr. Gabriele-Maria Sachs, Assoc.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Dietmar Winkler **Medical Writer:** Sabine Fisch **Projektverantwortung:** Mag. Andrea Budin **Titelbild:** Margot Holzapfel **Lektorat:** Karl Heinz Javorsky **Art Direction:** Karl J. Kuba **Layout und DTP:** Johannes Spandl, Bernadette Brandl **Druck:** Friedrich VDV, 4020 Linz **Auflage:** 4.000.

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 AOP Orphan Pharmaceuticals.

sonderausgabe dezember 2008

ClinicCum neuropsy
Das Medium für Psychiatrie und Neurologie

Generika und Originalpräparate in der Psychiatrie

Konsensus-Statement State of the art 2008

Editorial Board: Univ.-Prof. Dr. Martha Feucht, Prim. Dr. Gerhard Fruhwürth, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Geretsegger, Prim. Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer, Prim. Dr. Susanne Lentner, Prim. Univ.-Prof. Dr. Harald Schubert, Dr. Evelyn Walter, Dr. Wilhelm Wolf

Lecture Board: Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Bach, Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr. Christoph Baumgartner, Univ.-Prof. Dr. Stefan Böhm, Univ.-Doz. Dr. Andreas Conca, Univ.-Prof. Dr. Richard Frey, Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Haring, Univ.-Prof. Dr. Peter Hofmann, Dir. Dr. Marion Kalousek, O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Marksteiner, OA Dr. Angela Naderi-Heiden, Univ.-Prof. Dr. Helmut Ofner, Prim. Dr. Anna Katharina Purtscher, Priv.-Doz. Dr. Michael Rainer, Univ.-Prof. DDr. Gabriele-Maria Sachs, Univ.-Prof. Dr. Bernd Saletu, Prim. Dr. Andreas Walter, Univ.-Prof. Dr. Johannes Wancata, Prim. Dr. Elmar Windhager, Univ.-Doz. Dr. Dietmar Winkler, Prim. Dr. Margit Wrobel

Vorsitz: O. Univ.-Prof. Dr. DDr. h.c. Siegfried Kasper,
Mag. Martina Anditsch

Unter der Patronanz:

ÖGPB

Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie

P.b.b. Verlagspostamt 1050 Wien, Zulassungsnummer: GZ 02Z032080 M

Vorwort

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

Mag. Martina Anditsch
Anstaltsapotheke, Donauspital im SMZ Ost, Wien

Generische Psychopharmaka werden in der Psychiatrie breit verwendet und sind in letzter Zeit häufig sowohl in Fachkreisen als auch in den Medien diskutiert worden. Die Zulassung von Generika ist national und international geregelt, und auf EU-Ebene ist zurzeit eine Überarbeitung der seit 1998 vorhandenen Richtlinien in Ausarbeitung. Da sowohl niedergelassenen Ärzten als auch Spitalsärzten häufig die Frage gestellt wird, ob denn generische Psychopharmaka gleich wirksam und mit einer vergleichbaren Nebenwirkungsrate behaftet sind wie die Originalpräparate, soll das vorliegende Konsensus-Statement österreichischer Fachkräfte dazu beitragen, das Thema auf eine rationale Grundlage zu stellen. Dabei werden sowohl Zulassungsmodalitäten als auch Fragen der Bioäquivalenzstudien und rechtliche Aspekte besprochen. Die praktische Empfehlung beinhaltet, dass die Umstellung von einem Originalpräparat auf ein Generikum bzw. von einem Generikum auf ein anderes Generikum einer Neueinstellung entspricht.

Während Kollegen, die Patienten mit einem epileptischen Anfallsleiden behandeln, häufig von einer Umstellung von einem Originalpräparat auf ein Generikum bzw. von einem Generikum zu einem anderen Generikum absehen, wenn der Patient gut eingestellt ist, hat sich diese Praxis in der Psychiatrie noch zu wenig durchgesetzt, wahrscheinlich da sich psychiatrische Krankheitsbilder vom Phänotyp her nicht so dramatisch darstellen wie z.B. ein epileptischer Anfall. Ungeachtet dessen sind jedoch sowohl das subjektive Leid als auch die Kosten für die Gesellschaft, z.B. durch Spitalsaufenthalte, ungleich höher, wenn sich eine Verschlechterung des Krankheitsverlaufs ergibt.

Das vorliegende Konsensus-Statement ist ein Fortbildungsangebot an Ärzte – Fachärzte für Psychiatrie und/oder Neurologie, Allgemeinmediziner, Internisten und Fachärzte anderer Fachgebiete –, kann jedoch auch eine Information für Angehörigengruppen und in der Gesundheitspolitik Tätige sein, um ein besseres Verständnis sowie ein vertieftes Wissen um den Einsatz von Generika und Originalpräparaten in der Psychiatrie zu erhalten.

Wie bei den vorangegangenen Konsensus-Statements der ÖGPB wurde das nun vorliegende Konsensus-Dokument von österreichischen Experten sowohl in einer persönlichen Diskussionsrunde als auch im schriftlichen Austausch erarbeitet. Das hier vorgestellte Statement stellt die konsensuelle Meinung der Teilnehmer dieser Arbeitsgruppe dar. Diese Arbeit wurde durch die finanzielle Unterstützung von insgesamt sieben Unternehmen der Arzneimittelindustrie ermöglicht. Wir möchten ihnen an dieser Stelle recht herzlich danken.

Impressum

Verleger: Medizin Medien Austria GmbH DVR Nr.: 1042475 **Verlags- und Redaktionsadresse:** Wiedner Hauptstraße 120-124, 1050 Wien, Tel.: 01/546 00-0, Fax: DW 730, E-Mail: medizin@medizin-medien.at **Geschäftsführung:** Thomas Zembacher **Für den Inhalt verantwortlich:** Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Bach, Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr. Christoph Baumgartner, Univ.-Prof. Dr. Stefan Böhm, Univ.-Doz. Dr. Andreas Conca, Univ.-Prof. Dr. Martha Feucht, Univ.-Prof. Dr. Richard Frey, Prim. Dr. Gerhard Fruhwürth, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Geretsegger, Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Haring, Univ.-Prof. Dr. Peter Hofmann, Dir. Dr. Marion Kalousek, O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer, Prim. Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer, Prim. Dr. Susanne Lentner, Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Marksteiner, OA Dr. Angela Naderi-Heiden, Univ.-Prof. Dr. Helmut Ofner, Prim. Dr. Anna Katharina Purtscher, Priv.-Doz. Dr. Michael Rainer, Univ.-Prof. DDr. Gabriele-Maria Sachs, Univ.-Prof. Dr. Bernd Saletu, Prim. Univ.-Prof. Dr. Harald Schubert, Prim. Dr. Andreas Walter, Dr. Evelyn Walter, Univ.-Prof. Dr. Johannes Wancata, Prim. Dr. Elmar Windhager, Univ.-Doz. Dr. Dietmar Winkler, Dr. Wilhelm Wolf, Prim. Dr. Margit Wrobel **Vorsitz:** O. Univ.-Prof. Dr. DDr. h.c. Siegfried Kasper, Mag. Martina Anditsch **Projektverantwortung:** Claudia Lorbeer, Mag. Andrea Budin **Titelbild:** PhotoDisc **Lektorat:** Karl Heinz Javorsky **Art Direction:** Karl J. Kuba **Layout und DTP:** Johannes Spandl **Druck:** Friedrich VDV, 4020 Linz **Auflage:** 2. Auflage, 2.000. 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 AstraZeneca, CSC, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Lundbeck, Servier, Wyeth.

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

Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie

Unser besonderer Dank gilt auch unserem bewährten Partner, der Medizin Akademie, für die ausgezeichnete Zusammenarbeit.

Wir hoffen sehr, dass Ihnen dieses Konsensus-Statement „Generika und Originalpräparate in der Psychiatrie" für die Behandlung und das Verständnis psychiatrischer Erkrankungen nützlich ist, und wie immer freuen wir uns über Rückmeldungen.

In diesem Sinne zeichnen

O. Univ.-Prof. Dr. DDr. h.c. Siegfried Kasper

Mag. Martina Anditsch

Inhaltsverzeichnis

1. Zulassung von Medikamenten in Österreich

2. Erstattung

3. Generika

3.1. Definition eines Generikums
3.2. Zulassung von Generika
3.3. Bioäquivalenzstudie
3.4. Therapeutische Äquivalenz

4. Generika in der Psychiatrie

4.1. Einsatz von Generika in der Psychiatrie

5. Generika in der Neurologie

6. Generika-Anteil und Kosten

6.1. Preisbildung nach Generika-Eintritt
6.2. Generika-Anteil in Österreich
6.3. Kosten im stationären Bereich

7. Rechtliche Aspekte bei Gebrauch von Generika

7.1. Leistungspflichten der Krankenkassen
7.2. Aufklärungspflichten des Arztes über besser wirksame Medikamente

8. Empfehlungen für die Praxis

1. Zulassung von Medikamenten in Österreich

Die Zulassung von Medikamenten in Österreich wird seit 1. Jänner 2006 von der Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH (AGES PharmMed) kontrolliert, die Arzneispezialitäten in Hinblick auf Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit prüft. Durch die Vorlage pharmazeutischer, präklinischer und klinischer Daten muss der Antragsteller belegen können, dass das Medikament wirkt und sein zu erwartender Nutzen größer ist als mögliche unerwünschte Wirkungen. Zusätzlich muss die Gebrauchsinformation in leicht verständlicher Form bereitgestellt und vom Gesundheitsministerium geprüft und genehmigt sein.

2. Erstattung

Nach erfolgter Zulassung wird auf Antrag eines vertriebsberechtigten Unternehmens an den Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger über die Aufnahme einer Arzneispezialität in den Erstattungskodex (EKO) entschieden (siehe Abbildung 1).

Die Arzneispezialität wird in einer umfassenden Prüfung evaluiert und im Rahmen der Sitzungen der Heilmittel-Evaluierungs-Kommission (HEK) diskutiert. Wesentlichstes Kriterium dafür ist der Patientennutzen im Vergleich zu anderen verfügbaren Therapien, wobei die Pharmakologie sowie medizinisch-therapeutische und gesundheitsökonomische Aspekte des Präparats bewertet werden. In Europa einzigartig ist das Boxensystem, das auf der Einschätzung des therapeutischen Nutzens im Verhältnis zu den Behandlungskosten aufbaut.

Dementsprechend sind Arzneispezialitäten, die in die grüne Box aufgenommen werden, „positiv" bewertet in Bezug auf die Kosten-Nutzen-Relation und daher frei verschreibbar. Die Produkte in der gelben Box sind ebenso „positiv" bewertet, allerdings z.B. aufgrund der Preissituation gewissen Bedingungen und vorgegebenen Regeln unterworfen. Es gilt anzumerken, dass jedes Medikament im begründeten Einzelfall und bei Vorliegen einer ärztlichen Bewilligung durch den chef- und kontrollärztlichen Dienst erstattet werden kann, sofern es sich um ein erstattungsfähiges Medikament handelt.

3. Generika

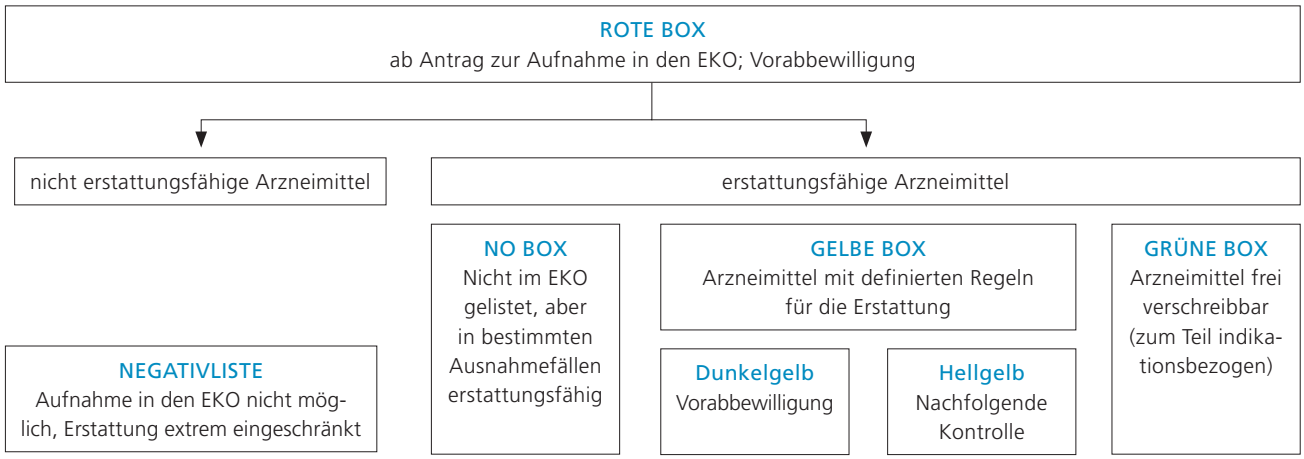
3.1. Definition eines Generikums

Der Schutz geistigen Eigentums (intellectual property) über einen festgelegten Zeitraum zur Absicherung einer anhaltenden technischen Entwicklung wird weltweit als notwendig erachtet. Dies gilt uneingeschränkt auch für Erfindungen und Entwicklungen von Arzneimitteln, deren Schutz in Europa frühestens zehn Jahre nach der Erstzulassung (Richtlinie 2004/27EG) endet.

Solche neu entwickelten Arzneien werden als **Originalpräparate** bezeichnet. Sie sind zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit in jedem Fall eingehend klinisch geprüft.

Generika sind Arzneimittel, die denselben Wirkstoff wie ein Originalpräparat beinhalten und nach Ablauf des Patentschutzes desselben unter wesentlich erleichterten Zulassungsbedingungen auf den Markt gebracht werden.

Abbildung 1
Erstattungssystem in Österreich (Das Boxensystem – vereinfachte Darstellung)



Quelle: Pharmig 3/2008, S. 5

Editorial Board

Univ.-Prof. Dr. Martha Feucht
Universitätsklinik für Psychiatrie des Kindes- und Jugendalters, Wien

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

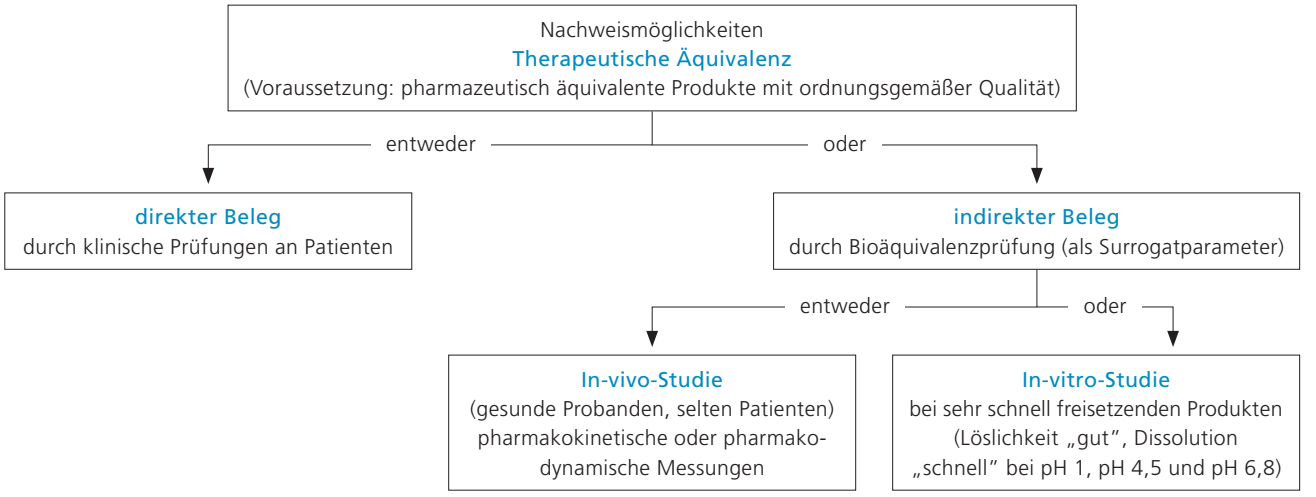
Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Geretsegger
Univ.-Klinik für Psychiatrie I, Paracelsus MPU Salzburg

Prim. Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer
Landesnervenklinik Sigmund Freud, Graz

Prim. Dr. Susanne Lentner
API SKH für Alk.-, Medikam.- und Drogenabh., Kalksburg Wien

Prim. Univ.-Prof. Dr. Harald Schubert
Psychiatrisches Krankenhaus des Landes Tirol, Hall

Abbildung 2
Nachweismöglichkeiten für therapeutische Äquivalenz



Quelle: Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft 3/2002, S.5

3.2. Zulassung von Generika

Die behördliche Zulassung eines generischen Präparats ist eine *„Bezugnehmende Zulassung"*. Dabei wird im Zuge des Zulassungsverfahrens auf die klinischen Daten des Referenzpräparats, also des Originalpräparats, Bezug genommen. Damit der Hersteller eines Generikums auf die Daten des Referenzpräparats Bezug nehmen kann, sind zwei Voraussetzungen nötig:

1. Der Nachweis der *pharmazeutisch-chemischen Qualität* (u.a. der Identität des eingesetzten Wirkstoffs sowie – bei oral festen Darreichungsformen – der Wirkstoff-Freisetzung im Vergleich zum Referenzpräparat) ist zu erbringen. Generikum und Originalpräparat können sich hinsichtlich der eingesetzten Hilfsstoffe, Rückstände aus dem Herstellungsprozess oder hinsichtlich der Darreichungsform unterscheiden.
2. Die *Pharmakokinetik des Generikums* wird mit der des Referenzpräparats verglichen. Basis dafür ist, aufgrund der Literatur und der Empfehlungen der EMEA (2001), die weithin akzeptierte Grundannahme, dass im Wesentlichen gleichartige Verläufe der Blutplasmaspiegel eines Wirkstoffs gleiche Konzentrationen am Wirkort widerspiegeln und im Wesentlichen gleiche Wirksamkeit und Sicherheit gewährleisten.

3.3. Bioäquivalenzstudie

Eine Bioäquivalenzstudie ist ein Vergleich der Pharmakokinetik eines Wirkstoffs nach Verabreichung eines Generikums bzw. eines Originalpräparats. Bioäquivalenzstudien werden üblicherweise an gesunden Probanden (zwischen 18 und 55 Jahren) in einem Single-Cross-Over-Design mit Einmal-Gabe durchgeführt. Die Anzahl der Probanden wird nach statistischen Verfahren festgelegt und sollte keinesfalls zwölf unterschreiten.

Die wichtigsten erhobenen Parameter sind die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) und die maximal erreichten Plasma-Konzentrationen (C_{max}). Diese werden zumeist nur für den Wirkstoff und nicht für aktive Metaboliten erhoben. Entsprechend den Empfehlungen der EMEA sollten die Parameter und die zugehörigen 90%-Konfidenzintervalle innerhalb eines Akzeptanz-Bereichs von 80 bis 125% des Referenzpräparats liegen. Eine Ausweitung bzw. Einengung dieser Grenzen im Studienprotokoll ist aufgrund der verfügbaren Literatur möglich. Mit generischen Präparaten werden also normalerweise keine klinischen Studien zum Nachweis der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit, weder an Patienten noch an gesunden Probanden vorgenommen.

Typischerweise wird ein Vergleich von Generika mit Originalpräparaten nur bei Einmalgabe an einer begrenzten Anzahl von gesunden Probanden durchgeführt. Ein solcher Ansatz vernachlässigt aber die Aspekte einer Dauertherapie. Aktive Metaboliten werden nur dann untersucht, wenn diese nachweislich maßgeblich zur Wirksamkeit beitragen, und die Pharmakokinetik nicht linear ist (d.h. die Plasmaspiegel mit zunehmender Dosierung nicht linear ansteigen). Unter Berücksichtigung dieser Aspekte, zeigte eine rezente Bioäquivalenzstudie an Patienten, dass generisches Clozapin auch im Fliessgleichgewicht (Steady State) mit dem Originalpräparat bezüglich Bioäquivalenz praktisch ident ist (Golden et al. 2008). In zulassungsrelevanten Bioäquivalenzuntersuchungen werden Generika immer nur gegen das Originalpräparat getestet. Der Schluss, dass Generika daher eine hohe Vergleichbarkeit untereinander aufweisen, wird in Studien zur Austauschbarkeit (switchability) immer wieder gegensätzlich diskutiert.

3.4. Therapeutische Äquivalenz

Unter therapeutischer Äquivalenz versteht man die gleiche Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit zweier Arzneimittel mit dem gleichen Wirkstoff, wenn sie vergleichbaren Patienten in gleicher Weise verabreicht werden. Der Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit wird für Originalpräparate in aufwendigen klinischen Studien der Phase III nachgewiesen. Für Generika ist der indirekte Nachweis durch eine belegte Bioäquivalenz ausreichend (siehe Abbildung 2),

Dr. Evelyn Walter
IFP – Institut für Pharmaökonomische Forschung, Wien

Dr. Wilhelm Wolf
Niedergelassener Facharzt für Psychiatrie und Neurologie, Wien

da der Gesetzgeber die Annahme akzeptiert, dass die Konzentration eines Wirkstoffs im Plasma für die pharmakologische Wirkung verantwortlich und daher im Körper die gleiche therapeutische Wirkung wie mit dem Referenzarzneimittel gegeben ist. Anhand von Bioäquivalenzstudien könne daher auf therapeutische Äquivalenz rückgeschlossen werden. Es sei hier jedoch festgehalten, dass sich tatsächliche therapeutische Äquivalenz zweifelsfrei nur durch den direkten Vergleich therapeutischer Parameter in klinischen Prüfungen nachweisen lässt und nicht durch Bioäquivalenzstudien.

Kriterien, die ein Generikum erfüllen muss:
- gleicher Wirkstoff
- gleiche Darreichungsform
- gleicher Applikationsweg
- gleiche Dosierung
- gleiche Indikation wie Referenzarzneimittel

Bioäquivalenz als Standard für Generika? – Kritikpunkte
Bioäquivalenzstudien entsprechen nicht der klinischen Praxis, da sie
- unter standardisierten Bedingungen stattfinden,
- oft nur eine niedrige Anzahl an gesunden Probanden (keine Patienten) einschließen,
- nicht an Kranken durchgeführt werden,
- keine Langzeituntersuchungen darstellen,
- sich auf Einzeldosen beschränken, d.h. es wird zumeist kein Vergleich im Steady State gemessen,
- Herstellungsverfahren der Wirkstoffe nicht berücksichtigen.

Aus der klinischen Praxis werden immer wieder Probleme bei der Umstellung von einem Originalpräparat auf ein Generikum oder auch von einem Generikum auf ein anderes Generikum berichtet. Vor allem bei Medikamenten wie z.B. Antikonvulsiva, Immunsuppressiva, Antikoagulanzien, Theophyllin, Digitalisglycoside, Opiaten oder Psychopharmaka sind eine besonders große Sorgfalt und ein erhöhter Zeitaufwand vonnöten, um eine optimale Therapie zu gewährleisten. Die Compliance (= Bereitschaft des Patienten, ärztliche Anweisungen zu befolgen) ist eine wichtige Größe für den Therapieerfolg. Zum Beispiel erhöht sich das Rückfallsrisiko bei schizophrenen Patienten mit mangelnder Compliance bereits nach einem Monat um das Vierfache (Fenton et al. 1997).

4. Generika in der Psychiatrie

Die Therapie bei Patienten mit psychischen Erkrankungen ist meist durch eine notwendige längerfristige, daher chronische Medikamenteneinnahme charakterisiert. Bei psychiatrischen Patienten, deren Compliance aufgrund der Grunderkrankung und ihrer psychopathologischen Merkmale zum Teil eingeschränkt sein kann, baut die Therapie auf eine vertrauensvolle Arzt-Patienten-Beziehung auf. Diese kann durch eine Medikamentenumstellung gefährdet werden. Im Rahmen von psychiatrischen Erkrankungen spielen u.a. auch die Verpackung, Farbe und Form der Tabletten eine nicht zu unterschätzende Rolle für die Compliance und Adherence (= Einhaltung der von Arzt und Patient gemeinsam festgelegten Therapieziele) der Patienten und können daher für den Therapieerfolg bedeutsam sein. Schlechte oder fehlende Compliance sind erwiesenermaßen ein Prädiktor für einen ungünstigen Heilungsverlauf mit häufigeren Rückfällen, unvollständigen Remissionen und damit schlechter sozialer Integration. Bei einem Behandlungsabbruch durch den Patienten kommt es auch zu einer Zunahme von stationären Aufenthalten und damit zu höheren Kosten.

Verfügbare Studien belegen, dass sich ein Rückfall bei psychiatrischen Patienten ungünstig auf den Krankheitsverlauf auswirkt, was unter anderem mit einer erhöhten Suizidgefahr einhergehen kann. Die Belastung der Angehörigen und des Betreuungspersonals steigt mit allen Konsequenzen für die öffentlichen Gesundheitskosten.

4.1. Einsatz von Generika in der Psychiatrie

Die wissenschaftliche Literatur zu Vergleichsstudien von Originalpräparaten zu Generika bzw. Generika untereinander in der Psychiatrie ist nicht sehr umfangreich und von niedrigem Evidenzgrad. Die wenigen verfügbaren Untersuchungen werden wie folgt besprochen.

In einer randomisierten Cross-Over-Studie (Kluznick et al. 2001) wurde die klinische Wirksamkeit eines in den USA verfügbaren generischen Clozapin (ZGP) versus Originalpräparat an 49 Patienten mit Schizophrenie bzw. schizoaffektiver Störung untersucht. Unter Verwendung der Skalen des Clinical Global Impressions-Improvement (CGI-I) und der Brief-Psychiatric-Rating-Scale (BPRS) wurde unter dem generischen Präparat häufiger Verschlechterung beobachtet.

Dieselbe generische Clozapinzubereitung wurde auch auf ihre Bioäquivalenz mit dem Originalpräparat untersucht (Lam et al. 2001). Hierbei zeigte sich, dass bei Verabreichung der beiden Clozapinformulierungen an 21 Patienten im Steady State durch die generische Zubereitung zwar niedrigere C_{max}-Werte erzielt wurden, aber die C_{min}-Werte nicht signifikant unterschiedlich waren. Gleichzeitig waren psychopathologische Scores eine Stunde nach Einnahme der generischen Zubereitung schlechter, obwohl alle Patienten im Steady State waren.

Sieben Fallberichte von Patienten einer Langzeiteinrichtung, die ohne eigenes Wissen auf dasselbe ZGP Clozapin umgestellt wur-

Lecture Board

Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Bach
Abteilung für Psychiatrie, Landeskrankenhaus Steyr

Foto: Privat
Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr. Christoph Baumgartner
Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel, Wien

Foto: Privat
Univ.-Prof. Dr. Stefan Böhm
Institut für Pharmakologie, Medizinische Universität Wien

Univ.-Doz. Dr. Andreas Conca
1. Abt. für Psychiatrie I, Landeskrankenhaus Rankweil

Univ.-Prof. Dr. Richard Frey
Klin. Abteilung für Biologische Psychiatrie, Univ.-Klinik für Psychiatrie, Wien

Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Haring
Primariat B, Psychiatrisches Krankenhaus des Landes Tirol, Hall

den, beschreiben Rückfalle, wobei die Adherence nicht gesichert war. Fünf mussten hospitalisiert werden. Alle Patienten remittierten nach Rückumstellung auf das Originalpräparat (Mofsen et al. 2001).

In einer weiteren Studie (Sajbel et al. 2001) wurden 17 Patienten nach drei Jahren Therapie mit dem Originalpräparat auf Clozapin ZGP umgestellt. Es wurden Sicherheitsparameter erhoben und etwaige Unterschiede in Dosierungen nach der Umstellung dokumentiert. Nach einem Jahr konnten aber weder signifikante Unterschiede in unerwünschten Wirkungen, noch in den Dosierungen festgestellt werden.

In einer großen, rezenten Studie (Paton 2006) wurden bei 337 Patienten der CGI und die Dosierung nach Umstellung auf ein generisches Clozapin erhoben: der CGI war in 92 Patienten verbessert, in 19 verschlechtert und in 193 Patienten unverändert. Die Dosierung war ebenfalls unverändert und musste nur in der Gruppe erhöht werden, die erst kurz unter einer Therapie mit dem Originalpräparat stand.

In vier von acht Publikationen bezüglich generisches Clozapin wurden vereinzelte Probleme berichtet, die Mehrzahl der Patienten wurde aber problemlos umgestellt (siehe Tabelle 1).

Bei einem Vergleich zwischen Risperidon Original-Tabletten und einer generischen Trinklösung waren die pharmakokinetischen Parameter nicht im Bereich zwischen 80 und 125%, die des Metaboliten, 9-Hydroxy-Risperidon, aber schon (Van Os S et al. 2007).

Tabelle 1
Vergleichsstudien mit generischem Clozapin

- Kluznik JC et al. 2001: Cross-over n=45 Patienten, fünf Relapse nach Umstellung auf Generikum
- Lam YWF et al. 2001: Cross-over n=21 Patienten, signifikanter Unterschied in C_{max}
- Mofsen R, Balter J 2001: Fallpräsentationen n=7 Patienten, nach Umstellung fünf hospitalisiert, Remission nach Rückumstellung auf das Originalpräparat
- Sajbel TA et al. 2001: n=17 Patienten, nach Umstellung keine Unterschiede White Blood Cells (WBC), Dosis, UAW
- Makela EH et al. 2003: ambulante Patienten offen n=20, kein Unterschied nach Umstellung
- Stoner SC et al. 2003: Umstellung n=24 Patienten, bei zwei Patienten Verschlechterung der BPRS
- Paton C 2006: Umstellung n=337 Patienten, kein Unterschied in CGI
- Alessi-Severini S et al. 2006: Umstellung n=58 Patienten, kein Unterschied in CGI

In 20 Fallberichten über Angstpatienten, die vom Originalpräparat auf ein generisches Citalopram umgestellt wurden, verschlechterten sich die Nebenwirkungen nach drei bis vier Wochen, allerdings verbesserten sich diese wieder nach Rückumstellung drei bis acht Wochen später (Van Ameringen M et al. 2007).

Einige dieser Ergebnisse deuten auf klinisch relevante Unterschiede zwischen dem Originalpräparat und dem Generikum hin. Andere zeigen, dass solche klinischen Unterschiede auf mangelnde Bioäquivalenz zurückzuführen sind. Zumeist verliefen die Umstellungen aber unproblematisch. Ob für die oben angeführten Generika tatsächlich auch pharmakodynamisch relevante Unterschiede bestehen können oder nicht, ist letztendlich nur durch simultane klinische (z.B. Brain-Imaging-Studien am Wirkort im Zentralnervensystem) und pharmakokinetische Studien zu klären. Es gilt aber jedenfalls im Sinne der Patienten mit größtmöglicher Sorgfalt zu handeln.

5. Generika in der Neurologie

In der Neurologie ist man ebenso wie in der Psychiatrie oft mit chronischen Erkrankungen, die eine Langzeittherapie bzw. medikamentöse Dauerprophylaxe erfordern, konfrontiert, wie z.B. in der Behandlung von Epilepsiepatienten. Die häufigen komorbiden Störungen können zur Polypragmasie führen. Nicht selten bedarf es viel Geduld bis eine optimale Einstellung und Wirkung erreicht wird bzw. auch um einen Wirkverlust beurteilen zu können. Ein neuerliches Wiedererlangen der Wirksamkeit kann wertvolle Zeit kosten. Abgesehen davon kann ein Rezidiv für Patienten, Angehörige und Pflegepersonen oft weitreichende Folgen wie lebensbedrohliche Komplikationen, Status epilepticus etc. haben. Antiepileptika weisen eine enge therapeutische Breite auf und gehören somit zu den Arzneimitteln, bei denen ein Präparatewechsel kritisch ist.

Eine Ad-hoc-Kommission der Deutschen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie legte aufgrund der Zulassung von Generika für die ersten beiden der so genannten neuen Antiepileptika (Gabapentin und Lamotrigin) eine Stellungnahme zum Einsatz von Generika in der Behandlung der Epilepsien vor. Darin wurde festgehalten, dass Generika bei Neueinstellung oder bei einer ohnehin erforderlichen Umstellung von einem anderen Wirkstoff bedenkenlos eingesetzt werden können. Allerdings wird bei bestehender Anfalls- und Nebenwirkungsfreiheit von einem Präparatewechsel, auch von einem Generikum zu einem anderen, abgeraten. In Deutschland kann man daher auf dem Rezept vermerken, dass keine Substitution erwünscht ist. Bei einer geplanten Umstellung ist der Arzt verpflichtet, den Patienten und seine Angehörigen über mögliche Risiken wie Anfallsrezidiv oder neu auftretende

Univ.-Prof. Dr. Peter Hofmann
Universitätsklinik für Psychiatrie, Graz

Dir. Dr. Marion Kalousek
Ärztliche Direktion, SMZ Baumgartner Höhe Otto-Wagner-Spital, Wien

O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer
Universitätsklinik für Psychiatrie, Graz

Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Marksteiner
Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie, LKH Klagenfurt

OA Dr. Angela Naderi-Heiden
Klin. Abteilung für Biologische Psychiatrie, Univ.-Klinik für Psychiatrie, Wien

Foto: Privat
Univ.-Prof. Dr. Helmut Ofner
Rechtswissenschaftliche Fakultät der Universität Wien

Nebenwirkungen aufzuklären. Der oder die Betroffene/n müssen ihre Zustimmung zu einem solchen Präparatewechsel geben. Dies ist zu dokumentieren, damit sich der Arzt bei auftretenden Problemen keinen Schadensersatzansprüchen gegenübergestellt sieht (siehe auch Kapitel 7).

Um bisherige Erfahrungen von Ärzten aus Deutschland, Österreich und der Schweiz mit Generika bei Epilepsiepatienten zu erheben, wurde 2007 eine internetbasierte Befragung publiziert (Krämer et al. 2007). Von ca. 2.800 an Neurologen und Neuropädiater versandten E-Mails gingen 606 Rückmeldungen ein (=21,6% der Angeschriebenen), davon wurden 594 Fragebögen in die Auswertung einbezogen.

85,4% der Antworten stammten von Ärzten aus Deutschland, 5,9% aus Österreich und 8,1% aus der Schweiz, wobei der weitaus überwiegende Anteil der auswertbaren Antworten von Spitalsärzten (70,9%) gegeben worden ist. 26% der Fragebögen wurden von niedergelassenen Ärzten ausgefüllt. Über Erfahrungen mit Generika in der Epilepsietherapie verfügten 80% der Ärzte.

Über Probleme beim Umstellen von einem Originalantiepileptikum auf ein Generikum berichtete gut die Hälfte der Ärzte (49,2%). Wiederum etwa die Hälfte von ihnen hatte zwei- bis viermal Probleme erlebt, ein gutes Drittel einmal, nur relativ wenige mehr als fünf- oder sogar mehr als zehnmal. Probleme beim Umstellen zwischen verschiedenen Generika wurden vergleichsweise seltener berichtet (31,3 bzw. 16,3%). In absteigender Häufigkeit waren dies zusätzliche Telefonkontakte und zusätzliche Praxisbesuche, stationäre Krankenhausaufnahmen, Notarzt- oder Notfallambulanzkontakte, Störungen des Arzt-Patienten-Verhältnisses, Krankenstände oder Verletzungen. Bei etwa der Hälfte der Befragten hatten diese Erfahrungen zu einer Änderung ihres Verschreibungsverhaltens (am häufigsten durch Vermerke auf dem Rezept, um Aut-Idem – siehe Erläuterung auf Seite 197 – auszuschließen) geführt, daneben auch zu intensiverer Beratung und vermehrten Wirkspiegelbestimmungen.

Knapp die Hälfte der Befragten (43,6%) erachtete die Kriterien für Bioäquivalenz von Generika als unangemessen, knapp ein Drittel (31,7%) gab an, diese Frage nicht beantworten zu können. 92,4% hielten es für nicht richtig, dass Apotheker die Möglichkeit haben sollten, ohne Rücksprache mit dem Arzt ein anderes als das verordnete Arzneimittel auszugeben. Fast zwei Drittel der Befragten (61,3%) gaben an, ihre Patienten bei einer geplanten Umstellung von einem Originalpräparat auf ein Generikum im Patientengespräch über mögliche Risiken aufzuklären. Diese Befragung zum klinischen Alltag bestätigt Probleme bei der Umstellung auf Generika in der Epilepsietherapie und stützt die Empfehlung, bei anfallsfreien Patienten auf einen Präparatewechsel zu verzichten.

6. Generika-Anteil und Kosten

6.1. Preisbildung nach Generika-Eintritt

In Österreich liegt zur Zeit der Drucklegung der Preis des ersten Generikums, das auf den Markt kommt, 48% unter dem Preis des Originalpräparats. Das Originalpräparat (Erstanbieter) muss innerhalb von drei Monaten nach Erstattung des ersten Generikums in den EKO seinen Preis um 30% reduzieren. Der Preis des zweiten Generikums liegt mindestens um 15% unter dem des ersten Generikums, und das dritte Generikum muss um weitere 10% billiger sein.

Nach Eintritt des dritten Generikums müssen alle wirkstoffgleichen Präparate (also das Originalpräparat und alle Generika) ihren Preis auf jenen des billigsten Generikums senken, um die Erstattungsfähigkeit beizubehalten (siehe Abbildung 3). Dies bedeutet, dass in Summe das Originalpräparat den Preis um 60,2% vom Ursprungspreis senken muss. Lediglich in den ersten Monaten besteht ein Preisunterschied zwischen Originalpräparat und den Generika. Aus volkswirtschaftlicher Sicht erscheint daher eine Umstellung vom Originalpräparat auf ein Generikum auf den ersten Blick sinnvoll. Jedoch können vor allem bei gut eingestellten psychiatrischen Patienten mögliche Umstellungen in Folge zu einer Verschlechterung der Erkrankung führen, die neben dem individuellen Leid der Patienten mit weiteren, in Summe erheblich höheren Kosten verbunden ist.

6.2. Generika-Anteil in Österreich

Der Generika-Anteil im Apotheken- und Spitalsmarkt lag in Österreich gemäß IMS-Daten im Jahr 2007 bei 24,7%. In den letzten fünf Jahren ist dieser von 20,4 auf 24,7% gestiegen. Betrachtet man allein den Apothekenmarkt (Kassen- und Privatverkauf), lag der Anteil bei 25,5%. Laut gemeldeter Daten der Gebietskrankenkassen betrug der Anteil von Nachfolgepräparaten am ersetzbaren Markt über 30%.

Im Psychopharmakamarkt (Apotheke und Krankenhaus) wurden im Jahr 2007 etwa ein Fünftel von insgesamt 16,5 Millionen Packungen in Form von Generika abgegeben (21,6%, 3,4 Millionen Packungen).

Die einzelnen Segmente des Psychopharmakamarktes stellen sich recht unterschiedlich dar. Der Anteil der generischen Antidepressiva ist mit 30,9% relativ hoch und hat sich in den letzten fünf Jahren verdoppelt. Im Gegensatz dazu war der generische Anteil

Lecture Board

Prim. Dr. Anna Katharina Purtscher
Neuropsych. Kinder- und Jugendabt., LNK Sigmund Freud, Graz

Priv.-Doz. Dr. Michael Rainer
Psychiatrische Abteilung, Donauspital im SMZ Ost, Wien

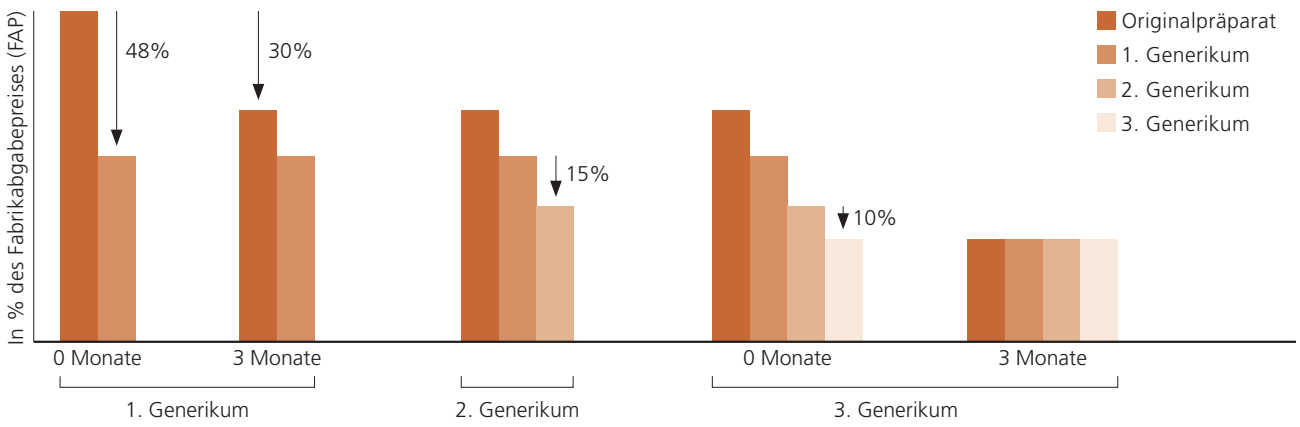
Univ.-Prof. DDr. Gabriele-Maria Sachs
Klin. Abt. für Sozialpsychiatrie, Univ.-Klinik für Psychiatrie, Wien

Univ.-Prof. Dr. Bernd Saletu
Institut für Schlafmedizin, Rudolfinerhaus, Wien

Prim. Dr. Andreas Walter
Gerontopsych. Abt., Geriatriezentrum am Wienerwald, Wien

Univ.-Prof. Dr. Johannes Wancata
Klin. Abt. für Sozialpsychiatrie, Univ.-Klinik für Psychiatrie, Wien

Abbildung 3
Preisbildung nach Generika-Eintritt



Quelle: IPF - Institut für Pharmaökonomische Forschung

im Antipsychotikamarkt 2003 höher (9%) und stand 2007 bei 6,3%. Seit 2006 ist wieder eine Steigerung zu beobachten, die möglicherweise auf das generisch gewordene Risperidon zurückzuführen ist.

Es sei angemerkt, dass in verschiedenen Ländern die Generika-Anteile unterschiedlich berechnet werden, wodurch ein direkter Vergleich oftmals nicht möglich ist.

6.3. Kosten im stationären Bereich

Probleme bei der Umstellung von Originalpräparat auf Generikum sind mit höheren Rückfallsraten – aufgrund von Non-Compliance – einhergehend mit besonders kostenintensiver stationärer Behandlung verbunden. Eine Analyse von Knapp et al. 2003 aus Großbritannien zeigt beispielsweise, dass Non-Compliance bei Schizophreniepatienten Mehrkosten durch die verstärkte Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen in Höhe von €6.150,– pro Patient verursachen, davon die Hälfte durch stationäre Behandlungen. Ein Review publizierter ökonomischer Evaluationsstudien von Thieda et al. 2003, der die Auswirkungen von Non-Compliance bei Schizophrenie auf die Kosten analysierte, kam zu folgendem Ergebnis: Ein Relapse verursacht pro Patient durch zusätzlichen Ressourcenverbrauch Kosten zwischen €7.980,– und €20.750,–, wobei €7.180,– bis €12.770,– auf stationäre Aufenthalte fallen.

In Österreich belaufen sich die Kosten für einen Spitalsaufenthalt – bei durchschnittlicher Belagsdauer – bei Schizophrenie auf €4.582,– und bei Depression auf €4.234,– (Daten aus der Leistungsorientierten Krankenanstaltenfinanzierung LKF sowie dem Bundesministerium), der dabei auftretende Arbeitsausfall zieht einen Produktionsentgang von €2.685,– nach sich. Die Kosten für den Arbeitsausfall wurden mit Hilfe des Humankapitalansatzes bewertet. Berechnungsbasis waren die durchschnittlichen Lohnkosten in Österreich gemäß Statistik Austria (Knapp et al. 2004; Thieda et al. 2003).

7. Rechtliche Aspekte bei Gebrauch von Generika

7.1. Leistungspflichten der Krankenkassen

Nach den einschlägigen Bestimmungen der wichtigsten Krankenkassen muss die Krankenbehandlung „ausreichend" und „zweckmäßig" sein und darf das Maß des „Notwendigen" nicht übersteigen (§ 133 Abs 2 ASVG – Allgemeines Sozialversicherungsgesetz).

Nach der Rechtsansicht des Obersten Gerichtshofs (OGH) ist die Auslegung der genannten unbestimmten Begriffe „ausreichend", „zweckmäßig" und „notwendig" nach den Vorgaben der medizinischen Wissenschaft vorzunehmen. Es besteht demnach die „Verpflichtung, die von den Ärzten lege artis verrichteten diagnostischen und therapeutischen Leistungen zu tragen".

Selbst bei von der Wissenschaft noch nicht anerkannten Behandlungsmethoden (Außenseitermethoden) gewährt das Höchstgericht den Kostenersatz, wenn eine zumutbare und erfolgversprechende Behandlung nach den anerkannten Regeln der ärztlichen Kunst nicht zur Verfügung stand oder eine solche erfolglos blieb.

In einer neuen Entscheidung ging der OGH noch einen Schritt weiter und führte aus, dass unter mehreren Verfahren dasjenige auszuwählen sei, dessen Einsatz einen Erfolg mit den geringsten nachteiligen Nebenwirkungen für den Patienten verspricht. Es gilt selbst bei Außenseitermethoden der Grundsatz, dass die Zweckmäßigkeit einer Krankenbehandlung nicht allein nach ökonomischen Gesichtspunkten beurteilt werden darf, sondern auch das Ausmaß der Betroffenheit des Patienten im Einzelfall berücksichtigt werden muss. Es ist daher bei der Wahl zwischen mehreren Behandlungsmethoden, die zwar im Wesentlichen zum selben Ziel führen, jedoch unterschiedlich belastende Therapien zum Gegenstand haben, die Entscheidung des betroffenen Patienten zu berücksichtigen. Im Falle einer besseren Wirksamkeit von Originalpräparaten kann somit kein Zweifel bestehen, dass eine Ersatzpflicht der Krankenkassen besteht.

Prim. Dr. Elmar Windhager
Abteilung für Psychiatrie, Psychiatrische Klinik Wels

Foto: Privat

Univ.-Doz. Dr. Dietmar Winkler
Klin. Abteilung für Biologische Psychiatrie, Univ.-Klinik für Psychiatrie, Wien

Prim. Dr. Margit Wrobel
5. Psych. Abt., SMZ Baumgartner Höhe Otto-Wagner-Spital, Wien

Nach ständiger Rechtsprechung dürfen auf Kosten der sozialen Krankenversicherung grundsätzlich alle erhältlichen Medikamente verordnet werden, unabhängig davon, ob sie in den Erstattungskodex aufgenommen wurden (OGH 29.4.2003, 10 ObS 409/02y), wenn sie notwendig und zweckmäßig sind und das Maß des Notwendigen nicht übersteigen.

7.2. Aufklärungspflichten des Arztes über besser wirksame Medikamente

Der Behandlungsvertrag mit dem Patienten verpflichtet den Arzt zur bestmöglichen ärztlichen Versorgung. Der OGH hat wiederholt ausgesprochen, dass es zur Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer Behandlung auf den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Wissenschaft ankomme; der technisch-medizinische ortsübliche Standard eines bestimmten Landes sei dagegen nicht entscheidend (EvBl 1994/102; 10 ObS 200/93; 10 ObS 252/97z).

Bei chronischen lebensbedrohlichen Erkrankungen oder einer neurologischen bzw. psychiatrischen Indikation besteht eine erhöhte Aufklärungspflicht des Arztes, mit der ein erhöhter Informationsbedarf des Patienten korrespondiert. Der Patient ist über sämtliche therapeutische Alternativen sowie deren Vor- und Nachteile, insbesondere Risiken, zu informieren. Einen besonderen Schwerpunkt sollte eine patientengerechte Information über die bisherigen Erfahrungen, die Datenlage über die Wirksamkeit sowie das Risiko von Arzneimitteln bilden. Daher ist der Patient darüber zu informieren, wenn bestimmte Unsicherheiten über die Wirksamkeit oder mögliche Nebenwirkungen bestehen. Dies ist insbesondere der Fall, wenn ein Generikum eingesetzt wird, dessen Wirkung aufgrund von mangelnder Evidenz sowie eines nicht vernachlässigbaren Unterschieds zum Originalpräparat nicht sicher geklärt ist.

Der Patient hat aufgrund des Behandlungsvertrags Anspruch auf Anwendung der nach dem Stand der Wissenschaft zu fordernden bestmöglichen Behandlung. Darunter versteht die Rechtsprechung die sichersten Maßnahmen zur möglichen Ausschaltung oder Einschränkung bekannter Risiken und Gefahren (SZ 62/125; SZ 67/9; OGH 6 Ob 3/98d; OGH 1 Ob 91/99k). Je unerprobter, gefährlicher und fachlich umstrittener ein Präparat ist, desto sorgfältiger sollte sich der Arzt informieren und den Patienten über die Vor- und Nachteile der Medikamente aufklären.

Den Arzt trifft die Verpflichtung, sich durch ständige Fort- und Weiterbildung Kenntnisse über den jeweiligen Stand der medizinischen Wissenschaft zu verschaffen (JBl 1994, 125) und sich nicht einfach auf die Kenntnisse der lokalen Übung oder die subjektive Überzeugung der an einem Krankenhaus tätigen Mediziner zu beschränken.

Werden die Kosten nicht von der Krankenkasse übernommen, so ist der Arzt dennoch verpflichtet, den Patienten über die dem Stand der medizinischen Wissenschaft entsprechende Medikation aufzuklären. Ob und wofür ein Medikament zugelassen ist, spielt bei der Beurteilung des Standards keine Rolle. Maßgebend ist alleine der Stand der medizinischen Wissenschaft (OLG Köln, Pharm.Recht 1:18–23 „Aciclovir“).

Gibt es mehrere medizinisch sinnvolle und indizierte Behandlungsmethoden, so ist der Arzt verpflichtet, über die Behandlungsalternativen aufzuklären. Wie der OGH bereits mehrfach ausgesprochen hat, muss der Arzt in diesem Zusammenhang auch über mehrere zur Wahl stehende diagnostisch oder therapeutisch adäquate Verfahren informieren und die Vor- und Nachteile mit dem Patienten abwägen, wenn damit jeweils unterschiedliche Risiken eine verschieden starke Intensität des Eingriffs, differierende Folgen, insbesondere der Schmerzbelastung, oder verschieden hohe Erfolgssicherheiten verbunden sind.

Diese Aufklärung über alternative Behandlungsmethoden wäre somit auch bei Generika erforderlich, soweit medizinisch relevante Unterschiede zu den Originalpräparaten bestehen.

Verstößt der Arzt gegen seine Verpflichtungen aus dem Behandlungsvertrag, so kann der Patient einen aus der nicht lege artis erfolgten Behandlung oder Aufklärung entstandenen Schaden gegen den niedergelassenen Arzt geltend machen.

8. Empfehlungen für die Praxis

Ein unkontrollierter Wechsel von verschiedenen Zubereitungen ohne Kenntnis des Facharztes oder ohne ärztliche Kontrolle sollte bei psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen, die zumeist chronisch verlaufen, vermieden werden. Es sollte nicht passieren, dass z.B. Patienten stationär in neurologischen und psychiatrischen Kliniken optimal eingestellt und vom niedergelassenen Arzt aufgrund des großen Kostendrucks auf ein zu diesem Zeitpunkt preisgünstigeres Generikum umgestellt werden, das dann in der Apotheke gegen ein anderes vorrätiges ausgetauscht werden kann. Generell sollte nach einem dokumentierten stationären Krankenhausaufenthalt die begonnene Medikation kontinuierlich fortgesetzt werden. Natürlich muss auch im Krankenhaus bei der Erstverordnung der Erstattungskodex des Hauptverbands berücksichtigt werden. Bei Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite wie beispielsweise Antiepileptika ist ein Medikamentenwechsel einer Neueinstellung gleichzusetzen, die mit intensivierter ärztlicher Betreuung und dementsprechendem Zeit- und Kostenaufwand verbunden ist. Eine mögliche Verunsicherung des Patienten bezüglich seiner Therapie sollte unbedingt vermieden werden, damit es nicht zu einer Abnahme der Compliance und zu einer Verschlechterung des Therapieerfolgs kommt.

In folgenden Fällen ist ein Wechsel zwischen dem im Handel befindlichen Originalpräparat und den oft zahlreichen Generika bzw. von einem Generikum auf ein anderes Generikum nur eingeschränkt zu empfehlen und besondere Vorsicht geboten:

- „Speziellen Patientengruppen“ (z.B. psychisch Kranken)
- Diffiziler (langwieriger) Einstellung und individueller Dosierung
- Substanzen mit geringer therapeutischer Breite
- Substanzen mit steilen Dosis-Nebenwirkungs-Kurven
- Substanzen mit spezieller Galenik (u.a. Retard-Arzneimittel, magensaftresistente Formen, transdermale therapeutische Systeme, Inhalatoren und i.m. Applikationsformen)

Besondere Vorsicht ist auch bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen sowie psychisch kranken Kindern und Jugendlichen erforderlich.

Psychiatrische und neurologische Patienten gehören in manchen Fällen zur Hochrisikogruppe, die aufgrund von ökonomisch begründeter Umstellung auf ein Generikum einen Rückfall oder ein Anfallsgeschehen erleiden können und dadurch die Folgekosten mit Spitalsaufenthalt, psychosozialen Nachteilen bis hin zu Führerschein- oder gar Arbeitsplatzverlust ein Vielfaches der ersparten Medikamentenkosten ausmachen. ■

Erläuterung zu Seite 194

„Aut idem" bedeutet, dass der Arzt nicht mehr ein bestimmtes Medikament verschreibt, sondern nur noch den benötigten Wirkstoff. Der Apotheker gibt dann das jeweils günstigste Medikament mit diesem Wirkstoff ab. In Deutschland müssen Ärzte ein Kästchen auf dem Rezept ankreuzen, wenn sie auf die Herausgabe des Originalpräparats bestehen (Kritiker meinen, das sei eine „Non idem"– und keine „Aut idem" – Lösung. Diese Praxis entstand deshalb, weil davor das Kästchen für aut idem – nämlich die Freigabe zur Verschreibung des günstigsten Präparats mit demselben Wirkstoff – nicht bzw. zu wenig oft angekreuzt wurde).

Weiterführende Literatur

- *Alessi-Severini S, Honcharik PL, Simpson KD, Eleff MK, Collins DM (2006) Evaluation of an interchangeability switch in patients treated with clozapine: A retrospective review. J Clin Psychiatry 67:1047-1054*
- *Borgherini G (2003) The bioequivalence and therapeutic efficacy of generic versus brand-name psychoactive drugs. Clin Ther 25: 1578-1592*
- *EMEA, CPMP/EWP/QWP/1401/98 Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence, 26. Juli 2001 (http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/140198en.pdf)*
- *Fenton WS, Blyler CR, Heinssen RK (1997) Determinants of medication compliance in schizophrenia: empirical and clinical findings. Schizophren Bull 23: 637-651*
- *Golden G, Honigfeld G (2008) Bioequivalence of clozapine orally disintegrating 100-mg tablets compared with clozapine solid oral 100-mg tablets after multiple doses in patients with schizophrenia. Clin Drug Investig. 28:231-239*
- *Kluznik JC, Walbek NH, Farnsworth MG, Melstrom K (2001) Clinical effects of a randomized switch of patients from clozaril to generic clozapine. J Clin Psychiatry 62 (Suppl 5): 14-17; discussion 23-24*
- *Knapp M, King D, Pugner K, Lapuerta P (2004) Non-adherence to antipsychotic medication regimens: association with resource use and costs. Br J Psychiatry 184: 509-516*
- *Kopetzki, Rechtsgutachten zur Zuverlässigkeit des Verbots „privatärztlicher" Behandlungen im ärztlichen Gesamtvertrag bzw. in „Negativlisten" der Vertragspartner: www.ganzheitsmed.at/rechttsgutachten.htm 8.8.2006*
- *Krämer G, Steinhoff BJ, Feucht M, Pfäfflin M, May TW (2007) Experience with generic drugs in epilepsy patients: an electronic survey of members of the German, Austrian and Swiss branches of the ILAE. Epilepsia 48: 609-611*
- *Lam YWF, Ereshefsky L, Toney GB, Gonzales C (2001) Branded versus generic clozapine: bioavailability comparison and interchangeability issues. J Clin Psychiatry 62 (Suppl 5):18-22; discussion 23-24*
- *Makela EH, Cutlip WD, Stevenson JM, Weimer JM, Abdallah ES, Akhtar RS, Aboraya AS, Gunel E (2003) Branded versus generic clozapine for treatment of schizophrenia. Ann Pharmacother 37: 350-353*
- *Mofsen R, Balter J (2001) Case reports of the reemergence of psychotic symptoms after conversion from brand-name clozapine to a generic formulation. Clin Ther 23: 1720-1731*
- *Nuss P, Taylor D, De Hert M, Hummer M (2004) The generic alternative in schizophrenia: opportunity or threat? CNS Drugs18: 769-775*
- *Paton C (2006) Generic clozapine: outcomes after switching formulations. Br J Psychiatry 189: 184-185*
- *Richtline 2004/27EG des Europäischen Parlaments und des Rates zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftscodexes für Humanarzneimittel. (31. März 2004)*
- *Sajbel TA, Carter GW, Wiley RB (2001) Converting patients from brand-name clozapine to generic clozapine. Ann Pharmacother 35: 281-284*
- *Stoner SC, Lea JW, Dubisar B, Marken PA, Ramlatchman LV, Reynolds JA (2003) program to convert patients from trade-name to generic clozapine. Pharmacotherapy 23: 806-810.*
- *Thieda P, Beard S, Richter A, Kane J (2003) An Economic Review of Compliance With Medication Therapy in the Treatment of Schizophrenia. Psychiatr Serv 54: 508-516*
- *Van Ameringen M, Mancini C, Patterson B, Bennett M (2007) Symptom relapse following switch from Celexa to generic citalopram: an anxiety disorders case series. J Psychopharmacol 21: 472-476*
- *Van Os S, Relleke M, Piniella PM (2007) Lack of bioequivalence between generic risperidone oral solution and originator risperidone tablets. Int J Clin Pharmacol Ther 45: 293-299.*
- *Weiden PJ, Kozma C, Grogg A, Locklear J (2004) Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia. Psychiatr Serv 55: 886-891*
- *World Health Organization. Multi-source pharmaceutical products: WHO guideline on registration requirements to establish interchangeability; Geneva: WHO, 1996. WHO Technical Support Series no. 863*

Mit freundlicher Unterstützung von:

AstraZeneca NEUROSCIENCE

Seroquel Quetiapine

ESE PHARMACEUTICALS HANDELS GMBH

TRITTICO retard

Lilly Answers That Matter.

JANSSEN-CILAG OUR CARING TRANSFORMS

Lundbeck Cipralex escitalopram

SERVIER Partner in neuroscience

Wyeth EFECTINER

sonderausgabe november 2009

CliniCum neuropsy
Das Medium für Psychiatrie und Neurologie

Code of Conduct

Ethik der Gesellschaft und Zusammenarbeit von ÄrztInnen mit der Pharmaindustrie – Richtlinien der ÖGPB

Konsensus-Statement – State of the art 2009

Editorial Board: Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Bach, Dr. Jan Oliver Huber,
O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer, Univ.-Prof. Dr. Helmut Ofner,
Prim. Dr. Margit Wrobel

Lecture Board: Prim. DDr. Christine Butterfield-Meissl, Univ.-Doz. Dr. Andreas Conca,
Prim. Dr. Gerhard Fruhwürth, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Geretsegger,
Prim. Dr. Ralf Gößler, Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Haring,
Univ.-Prof. Dr. Armand Hausmann, Univ.-Prof. Dr. Peter Hofmann,
Dir. Dr. Marion Kalousek, Prim. Dr. Adelheid Kastner, Priv.-Doz. Dr. Claudia Klier,
Dr. Rupert Lanzenberger, Prim. Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer, Prim. Dr. Ingrid Leuteritz,
Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Marksteiner, Prim. Dr. Theodor Meißel,
Univ.-Prof. Dr. Nicole Praschak-Rieder, Priv.-Doz. Dr. Michael Rainer,
Prim. Univ.-Prof. Dr. Hans Rittmannsberger, Univ.-Prof. DDr. Gabriele-Maria Sachs,
Univ.-Prof. Dr. Bernd Saletu, Univ.-Doz. Dr. Margot Schmitz,
Univ.-Prof. Dr. Harald Schubert, Prim. Dr. Manfred Stelzig, Prim. Dr. Anton Tölk,
Prim. Dr. Andreas Walter, Univ.-Prof. Dr. Johannes Wancata,
Prim. Dr. Elmar Windhager, Dr. Wilhelm Wolf

Vorsitz: O. Univ.-Prof. Dr. DDr. h.c. Siegfried Kasper
Prim. Dr. Susanne Lentner

Unter der Patronanz:

ÖGPB

Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie

P.b.b. Verlagspostamt 1050 Wien, Zulassungsnummer: GZ 02Z032080 M

Vorwort

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

Prim. Dr. Susanne Lentner
API SKH für Alk.-, Medikam.-
und Drogenabhängige,
Kalksburg Wien

Das neue Strafrechtsänderungsgesetz 2008, das vom Parlament beschlossen und mittlerweile durch das Korruptionsstrafrechtsänderungsgesetz 2009 wieder abgeschwächt wurde, stellt Ärzte vor neue Herausforderungen. Wie in Amerika werden nun auch in Österreich Richtlinien zur Zusammenarbeit zwischen Ärzten und Pharmaindustrie auf einer breiteren Basis diskutiert. Die Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie (ÖGPB) möchte ihren Mitgliedern Richtlinien und Handlungsempfehlungen aufzeigen, die ein rechtlich abgesichertes Zusammenarbeiten zwischen den verschiedenen Partnern im Gesundheitswesen ermöglichen. Denn die Fragestellungen, mit denen wir uns am Ende des ersten Jahrzehnts des neuen Jahrtausends auseinandersetzen müssen, sind vielfältig: Sie reichen von der Frage, ob Honorare, die ein Forscher von einem Pharmaunternehmen, etwa für Vortragstätigkeit, bezogen hat, offengelegt werden sollten, über das Thema „Studien in Zusammenarbeit mit der Industrie" bis hin zu gesponserter Fortbildung durch die pharmazeutische Industrie im stationären und niedergelassenen Bereich.

Es gab Zeiten, als Pharmaunternehmen im Rahmen von Kongressen umfangreiche Einladungen für Vortragende und Tagungsgäste gegeben haben, die aus heutiger Sicht als problematisch anzusehen sind. Im Augenblick geht die Entwicklung in eine Richtung, die z.B. für die Zukunft die Beschaffung von Drittmitteln stark erschweren könnte. Unsere Forschung ist allerdings auf Drittmittel angewiesen. Welche Möglichkeiten existieren, um einerseits ethischen Grundsätzen und den Antikorruptionsbestimmungen zu entsprechen und anderseits die medizinische Forschung weiterhin zu ermöglichen? Klar ist, dass medizinischer Fortschritt ohne partnerschaftliche Zusammenarbeit zwischen Medizin und Pharmaindustrie in der heutigen Zeit nicht mehr möglich ist.

Diese und andere Fragen wollen wir im vorliegenden Papier für unsere Mitglieder beantworten. Unsere grundsätzliche Einstellung ist, dass Ärzteschaft und Pharmaindustrie an gemeinsamen Zielen arbeiten sollten. Das vorliegende Konsensus-Statement soll als Information und Richtlinie über wesentliche Punkte der Zusammenarbeit zwischen Ärzten und der Pharmaindustrie informieren und ethische Standards erarbeiten, die dem Anspruch unserer Berufsbilder gerecht werden und unser Verhalten gegenüber der Bevölkerung transparent und vorbildlich darstellen.

Wie bei den vorangegangenen Konsensus-Statements der ÖGPB wurde das nun vorliegende Dokument von österreichischen Experten sowohl in einer persönlichen Diskussionsrunde als auch im schriftlichen Austausch erarbeitet. Das hier vorgestellte Statement stellt die konsensuelle Meinung der Teilnehmer dieser Arbeitsgruppe dar. Unser besonderer Dank gilt auch unserem bewährten Partner, der Medizin Akademie, sowie der Medizinjournalistin Sabine Fisch für die ausgezeichnete Zusammenarbeit.

Wir hoffen, dass Ihnen dieses Konsensus-Statement für das weitere ethische Vorgehen in der Zusammenarbeit zwischen Psychiatrie und Pharmaindustrie von Nutzen ist, und freuen uns über Rückmeldungen.

In diesem Sinne zeichnen

ÖGPB

Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie

O. Univ.-Prof. Dr. DDr. h.c. Siegfried Kasper

Prim. Dr. Susanne Lentner

Fotos: Archiv

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

Code of Conduct

1. Einleitung und Problemstellung

Die Weltgesellschaft für Psychiatrie (WPA) hat bereits Richtlinien für den Umgang zwischen forschenden Ärzten und der Pharmaindustrie erarbeitet.[1] Ebenso hat die World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) kürzlich eine „Declaration of Interest Policy" herausgegeben.[2] Die Europäische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie (ÖGPB) arbeitet gerade an ethischen Richtlinien. Die Österreichische Gesellschaft für Biologische Psychiatrie will diese Diskussion ebenfalls aktiv mitbestimmen und mit diesem Papier einen verbindlichen Vorschlag für unsere Mitglieder zum Thema „Ethik in der Zusammenarbeit zwischen Psychiatrie und Pharmaindustrie" vorlegen.

Dies geschieht auch, um die Aufgabe, die sich die ÖGPB bei ihrer Gründung 1998 gegeben hat, weiterhin professionell und unter definierten ethischen Gesichtspunkten zu erfüllen.

Die ÖGPB hat es sich zum Ziel gesetzt, alle Ärzte zu erreichen, denen Weiterbildung und Forschung auf dem Gebiet der Neuropsychopharmakologie und biologischen Psychiatrie zum besseren Verständnis der ihnen anvertrauten Patienten ein Anliegen ist. Es entspricht den Zielsetzungen der ÖGPB, die Fortbildung in diesem Bereich zu stimulieren und zu organisieren. Diese Vereinszwecke sollen durch die Organisation und Durchführung von Fortbildungsveranstaltungen und wissenschaftlichen Tagungen, durch die Herausgabe von wissenschaftlichen Publikationen und durch die Information der interessierten Öffentlichkeit erreicht werden. Ein ebenso wichtiges Anliegen der ÖGPB ist der wissenschaftliche Dialog auf nationaler und internationaler Ebene.[3]

Es ist ein Anliegen des vorliegenden Konsensus-Statements, einerseits verbindlich festzuhalten, was in der täglichen Arbeit und in der Zusammenarbeit mit Ärzten und der Pharmaindustrie gestattet, was abzulehnen ist, und warum. Andererseits soll es auch helfen zu verhindern, dass die Kooperation mit der pharmazeutischen Industrie in globaler Weise als kriminalisiert angesehen wird. So ist etwa in einem Beitrag von Thomas Stossel, Vorstand des Departments für Innere Medizin an der Harvard Medical School, im „British Medical Journal" zu lesen: „Das ‚No-Free-Lunch-Gelöbnis' beinhaltet: ‚Ich bin verpflichtet, Medizin im Interesse meiner Patienten und auf der Basis der bestmöglichen Evidenz anstelle von Werbung zu praktizieren'. Das impliziert, dass Informationen, die von Pharmafirmen erstellt werden, nicht evidenzbasiert sind. Deshalb sind Ärzte mit den Pharmafirmen ‚verfilzt' oder hören auf die Informationen von Pharmafirmen, was sie zu unklug unterrichteten oder korrupten Ärzten oder zu beidem macht."[4]

In Amerika stellt sich zurzeit eine Situation dar, dass die Amerikanische Psychiatrie-Gesellschaft (APA) ab dem kommenden Jahr keinerlei direktes Sponsoring in Form von z.B. Satellitensymposien mehr erlauben wird. Ein indirektes Sponsoring, z.B. in Form von Werbeständen, bei denen die Unternehmen Informationen zu deren Produkten geben können, ist hingegen bei der APA weiterhin erwünscht, allerdings nur dann, wenn diese Ergebnisse durch die Amerikanische Zulassungsbehörde (FDA) anerkannt sind. Ergebnisse, die etwa durch die Europäische Zulassungsbehörde (EMEA) anerkannt sind, dürfen nicht zur Information an Ärzte ausgegeben werden. Problematisch werden solche Tendenzen, wenn wissenschaftliche Erkenntnisse dadurch nicht publiziert werden. Die APA will z.B. derzeit fertige Guidelines zur pharmakologischen Therapie der bipolaren Störung nicht publizieren, da das Gros der Autoren in irgendeiner Beziehung zur Pharmaindustrie steht und obwohl sie diese Verbindungen offengelegt haben (disclosed). Im Gegensatz dazu sei jedoch festgehalten, dass die Zusammenarbeit mit der Pharmaindustrie einen wesentlichen Motor in der Erforschung neuer Therapiestrategien darstellt.

Die für das Generieren wissenschaftlicher Erkenntnisse sehr wichtige Zusammenarbeit sollte daher offen, transparent und gesetzeskonform sein. Verbindliche Richtlinien können diese Zusammenarbeit wesentlich erleichtern und es dem forschenden Arzt im Alltag erleichtern, ihre Arbeit innerhalb des gesetzlichen Rahmens zu tun.

1.1. Unterschiedliche Interessen

Sowohl Ärzte als auch die Pharmaindustrie haben unterschiedliche Interessen an einer Zusammenarbeit, die hier näher ausgeführt werden.

1.1.1. Interessen der Ärzte

H. Helmchen beschreibt dies in einer im Jahr 2003 erschienenen Arbeit in der Zeitschrift „Nervenarzt". Er unterscheidet zwischen „erklärten" und „tatsächlichen" Interessen wie folgt:[5]
Bei den Ärzten sind die *erklärten* Interessen, das Beste und Wirksamste für die Patienten zu tun, indem sie erstens (unter anderem) die jeweils indizierten, wirksamsten und sichersten Behandlungen verordnen bzw. durchführen und/oder zweitens in der Entwicklung wirksamer und sicherer Behandlungen mitarbeiten, z.B. auch in klinischen Prüfungen.

Die *tatsächlichen* Interessen können sein: Erstens, wie bereits erwähnt, das Beste für die Patienten zu tun, indem sie die jeweils indizierten, wirksamsten und sichersten Behandlungen anbieten und/oder an der Entwicklung wirksamer und sicherer Behandlungen mitarbeiten. Zweitens, die eigene Klinik/Praxis wirtschaftlich erfolgreich zu führen und/oder akademische Anerkennung durch wissenschaftlichen Erfolg zu erlangen. Drittens wollen sie als Ärzte wahrgenommen werden, die dem besten Interesse jedes einzelnen Patienten mit Kompetenz und persönlichem Engagement dienen und deshalb gesucht sind.

1.1.2. Interessen der Pharmaindustrie

Erklärte Interessen der Pharmaindustrie sind die Förderung wissenschaftlichen Erkenntnisfortschritts und Verbesserung der Krankenbehandlung und dadurch die Förderung ihrer tatsächlichen Interessen:

1) Profitabilität, indem sie erstens über sich bestens verkaufende Arzneimittel verfügt, die entweder höchst wirksame und gleichzeitig höchst sichere Arzneimittel für die häufigsten und schwersten Erkrankungen und/oder eindringlich beworbene Arzneimittel sind.
2) Die alltägliche Arbeit des Arztes wird unterstützt, hauptsächlich mittels medizinischer Informationen.
3) Es wird mit den angesehendsten Ärzten, das heißt klinisch erfolgreichen Forschern und Meinungsführern, zusammengearbeitet.
4) Sie wird als eine Institution wahrgenommen, die den Patienten mittels Kompetenz und Innovation seriös dient.[5]

Die Zusammenarbeit zwischen Pharmaindustrie und Medizin folgte auch bisher schon verbindlichen Regeln. So gilt etwa der *„Pharma Code on Interaction with Healthcare Professionals"*[6] weltweit, also auch für Österreich, wo bereits lange vor Verabschiedung des Strafrechtsänderungsgesetzes 2008 das Arzneimittelgesetz und die Richtlinien der Pharmig genau geregelt haben, wie sich eine Zusammenarbeit gestalten kann und durch den Pharmig-Verhaltenskodex[7] belegt ist.

Trotz dieser klaren Regelung ist aufgrund der Verabschiedung der Antikorruptionsbestimmungen eine deutliche Unsicherheit unter Medizinern, aber auch Krankenhausträgern entstanden. Teilweise wurden in jedem Krankenhaus eigene und zum Teil auch gegensätzliche Richtlinien erarbeitet, wie mit dem Thema umgegangen werden soll.

Wie sich die Beziehungen zwischen den einzelnen Partnern im Gesundheitssystem auf effiziente, ethische und sichere Art und Weise gestalten lassen, beschreibt die IEG Sponsorship Group in einer rezenten Publikation.[8]

Auch die vielfach geforderte Offenlegung der finanziellen Ströme zwischen Pharmaindustrie und Ärzten ist innerhalb des Pharmig-Verhaltenskodex bereits geregelt.

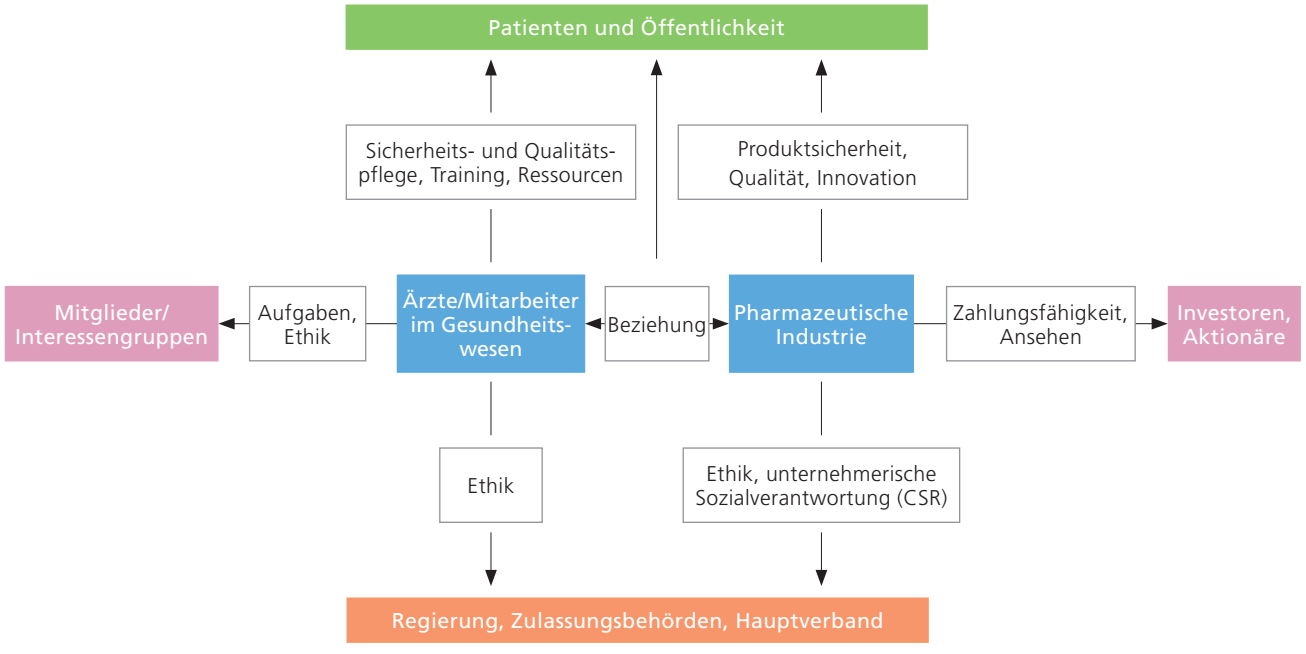
Derzeit wird in den USA beraten, die Zusammenarbeit zwischen Pharmaindustrie und Ärzten durch ein neues Gesetz zu regeln, das interessanterweise den Titel „Sunshine-Act" trägt. In Österreich wurde die Diskussion über das umstrittene, die Antikorruptionsbestimmungen beinhaltende Strafrechtsänderungsgesetz 2008 vom Jänner 2008 durch eine Überarbeitung heuer im Juli (Korruptionsstrafrechtsänderungsgesetz 2009[9]) vorerst beendet. „Heimliche" Geldflüsse waren aber auch zuvor schon unmöglich, was u.a. durch den § 55 des Arzneimittelgesetzes belegt ist.[10] Auch der Verhaltenskodex für Ärzte der Österreichischen Ärztekammer (ÖAK) beschreibt, wie die Zusammenarbeit zwischen Ärzten und Pharmaindustrie zu gestalten ist (Verhaltenskodex der Österreichischen Ärztekammer)[11].

Die Zusammenarbeit zwischen pharmazeutischer Industrie, Gesundheitspersonal, Patienten sowie Regierung und Zulassungsbehörden ist jedoch komplex, wie man aus Abbildung 1 entnehmen kann. Sowohl die Verantwortlichkeiten für den notwendigen Fortschritt als auch das Verhindern von Missbrauch von Ressourcen, z.B. in Abgrenzung von Investoren bzw. Interessengruppen, sollten als partnerschaftliches, erfolgsorientiertes, aber auch genauen Regeln unterworfenes System angesehen werden.

1.2. Das Strafrechtsänderungsgesetz 2008

Am 1. Jänner 2008 trat das umstrittene, die interessierenden Antikorruptionsbestimmungen beinhaltende Strafrechtsänderungsgesetz 2008 in Kraft. Neben Auswirkungen auf die Privatwirtschaft brachte das neue Gesetz vor allem Strafverschärfungen für den öffentlichen Sektor, somit auch für Ärzte sowohl in Krankenhäusern als auch im niedergelassenen Bereich. Vieles, was im geschäftlichen Verkehr zuvor nicht unüblich war, war nunmehr strikt verboten. Zum Beispiel im Bereich der Reisekostenübernahme, der Zuwendungen für Festveranstaltungen und für das Sponsoring für die Wissenschaft ist die Beachtung der neuen Antikorruptionsbestimmungen relevant. Inzwischen wurden die Antikorruptionsvorschriften novelliert und eine Reihe von Ausnahmebestimmungen eingeführt.

Abbildung 1
Verantwortlichkeitsmodel – Zweckgesteuerte Beziehungen innerhalb der gesundheitspolitischen Landschaft



Fotos: Archiv (4), Privat (1)

Die wesentlichen Punkte des Korruptionsstrafrechtsänderungsgesetzes 2009 sind:
Laut § 304 Strafgesetzbuch darf ein Amtsträger für die pflichtwidrige Vornahme oder Unterlassung eines Amtsgeschäfts von einem anderen für sich oder einen Dritten keinen Vorteil fordern, annehmen oder versprechen lassen. Tut er dies trotzdem, ist dies mit Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren zu bestrafen. Die Strafdrohung steigt ab einem Wert von Euro 3.000,00 bis fünf Jahre und ab einem Wert von Euro 50.000,00 auf zehn Jahre.

Nimmt ein Amtsträger für die pflichtgemäße Vornahme oder Unterlassung eines Amtsgeschäfts einen Vorteil an oder lässt sich einen solchen versprechen und widerspricht dies einem dienst- oder organisationsrechtlichen Verbot, so sieht § 305 StGB eine Freiheitsstrafe bis zwei Jahre vor. Dasselbe gilt, wenn ein Amtsträger für die pflichtgemäße Vornahme einen Vorteil für sich oder einen Dritten fordert und dies nicht ausdrücklich durch eine dienst- oder organisationsrechtliche Vorschrift erlaubt ist. Ist ein höherer Wert involviert, so steigt die Strafdrohung bis zu fünf Jahren.

Weiters ist es gemäß § 306 StGB strafbar, wenn ein Amtsträger mit dem Vorsatz, die pflichtwidrige Vornahme oder Unterlassung von Amtsgeschäften anzubahnen, einen Vorteil für sich oder einen Dritten fordert, annimmt oder sich versprechen lässt. Die Strafdrohung beträgt bis zu zwei Jahren. Hat der Amtsträger den Vorsatz, eine pflichtgemäße Vornahme oder Unterlassung anzubahnen, so ist es strafbar, einen Vorteil dafür zu fordern, es sei denn, dies wäre nach einer dienst- oder organisationsrechtlichen Vorschrift oder einer dienstrechtlichen Genehmigung erlaubt.

In den Materialien zum Gesetz wird ausgeführt, dass die Teilnahme an Veranstaltungen im Rahmen der Repräsentation ebenso wenig vom Dienstrecht untersagt ist wie die Genehmigung einer solchen Teilnahme durch einen Dienstreiseauftrag. Auch die wiederholte Annahme von Essenseinladungen führte nach den Materialien in der Regel bereits nach den allgemeinen Vorschriften nicht zu einer Strafbarkeit, da solche Einladungen dem gesellschaftlichen Kontakt dienen und ein allenfalls nach der Tat liegender Vorsatz zur Begründung der Strafbarkeit nicht ausreicht. Das Fordern eines Vorteils ist jedoch nur dann von der Strafbarkeit ausgenommen, wenn eine ausdrückliche Erlaubnis besteht.

2. Organisation von Fortbildungsveranstaltungen und Tagungen

Für die Organisation wissenschaftlicher Veranstaltungen in Österreich gilt: Diese müssen neueste Fragestellungen, eventuell auch ältere Fragestellungen, wenn sie seriös aufgearbeitet sind, aufgreifen, die von einem unabhängigen Programmkomitee zusammengestellt werden. Vortragende sollen Meinungsbildner bzw. Fachleute aus dem jeweiligen Fachgebiet sein.

2.1. Wissenschaftliches Programm und Satellitensymposien

Meist ist es üblich, die von der Pharmaindustrie gesponserten Satellitensymposien entweder einen Tag vor dem offiziellen Beginn der Tagung oder als letzten Termin am Abend oder am Ende der Veranstaltung durchzuführen. Die ÖGPB vertritt jedoch die Ansicht, dass Satellitensymposien integraler Teil des Kongresses sind und dass die von der Pharmaindustrie gesponserten Beiträge durch das Programmkomittee akkreditiert werden. Vom Programmkomitee wird kein derartiger Vortrag angenommen, der nicht auch Teil des Hauptprogramms sein könnte. Die Vortragenden im Rahmen eines Satellitensymposiums müssen die gleichen Voraussetzungen erfüllen wie die Referenten im Hauptprogramm.

Alle Vorträge im Rahmen eines Kongresses müssen gewisse Vorgaben erfüllen. Dazu gehören etwa der Neuigkeitswert und die Ausgewogenheit, insbesondere dann, wenn es im Vortrag um Vor- und Nachteile bestimmter Medikamente gehen soll.

Die Regeln zur Teilnahme an Kongressen und zur Abhaltung von Satellitensymposien sind etwa im Artikel 7 des Pharmig-Verhaltenscodex[A] gelistet und lauten wie folgt:
[A] *Die Regeln des Pharmig-Verhaltenscodex sind nur für jene Pharmaunternehmen bindend, die Mitglieder der Pharmig sind. Für Ärzte sind die Vorschriften des Pharmig-Verhaltenscodex nicht verbindlich.*

„Symposien, wissenschaftliche Kongresse, Workshops, Vorträge und ähnliche, auch kleinere Veranstaltungen sind anerkannte Mittel zur Verbreitung von Wissen und Erfahrung über Arzneimittel und Therapien sowie zur Weiter- und Fortbildung. Die Organisation, Durchführung und/oder Unterstützung oder die Übernahme von Kosten für deren Teilnehmer ist nur zulässig, wenn die Veranstaltung den Bestimmungen des Artikels 7 entspricht:
7.1. Diese Veranstaltungen müssen ausschließlich der wissenschaftlichen Information und/oder der fachlichen Fortbildung dienen.
7.2. Die Übernahme von Kosten im Rahmen dieser Veranstaltungen hat sich auf die Reisekosten, Verpflegung, Übernachtung sowie die ursächliche Teilnahmegebühr zu beschränken und angemessen zu sein. Freizeit- und/oder Unterhaltungsprogramme (z.B. Theater, Konzert, Sportveranstaltungen) für Teilnehmer dürfen weder finanziert noch organisiert werden. Die Einladung von Begleitpersonen ist nicht gestattet; daher dürfen pharmazeutische Unternehmen für diese weder die Organisation noch die Kosten für Reise, Verpflegung, Übernachtung oder Aufwendungen für Freizeitaktivitäten übernehmen.

Editorial Board

Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Bach
Abteilung für Psychiatrie, Landeskrankenhaus Steyr

Dr. Jan Oliver Huber
Pharmig – Verband der pharmazeutischen Industrie Österreichs, Wien

O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer
Univ.-Klinik für Psychiatrie, Graz

Univ.-Prof. Dr. Helmut Ofner
Rechtswissenschaftliche Fakultät der Universität Wien

Prim. Dr. Margit Wrobel
5. Psych. Abt., SMZ Baumgartner Höhe Otto-Wagner-Spital, Wien

7.3. Die Anwesenheit der Teilnehmer, das Programm sowie die wissenschaftlichen und/oder fachlichen Inhalte der durchgeführten Veranstaltung sind zu dokumentieren.

7.4. Der Tagungsort hat dem Zweck der Veranstaltung zu dienen, im Inland gelegen zu sein und nach sachlichen Gesichtspunkten ausgewählt zu werden. Der Freizeitwert des Tagungsorts ist kein Auswahlkriterium.

7.5. Internationale Veranstaltungen sind Veranstaltungen, bei denen das die Veranstaltung organisierende, durchführende oder diese Veranstaltung oder deren Teilnehmer unterstützende Unternehmen seinen Sitz nicht im Land des Veranstaltungsorts hat.

7.5.1. Die Organisation, Durchführung und/oder Unterstützung von internationalen Veranstaltungen oder die Übernahme von Kosten für deren Teilnehmer ist nur zulässig, wenn i) die Mehrzahl der Teilnehmer aus einem anderen Land als dem kommt, in dem das Mitgliedsunternehmen seinen Sitz hat, oder ii) an dem Veranstaltungsort notwendige Ressourcen oder Fachkenntnisse zur Verfügung stehen und angesichts dessen jeweils logistische Gründe für die Wahl des Veranstaltungsortes in einem anderen Land sprechen (etwa bei anerkannten Fachkongressen mit internationalen Referenten oder bei Besichtigung firmeneigener wissenschaftlicher oder produktionstechnischer Einrichtungen im Ausland).

7.5.2. Auf die Organisation, Durchführung und/oder Unterstützung von internationalen Veranstaltungen sowie auf die Einladung und Unterstützung der Teilnahme der Fachkreise an diesen Veranstaltungen finden sowohl der Codex des Landes, in dem das die internationale Veranstaltung organisierende, durchführende oder unterstützende Unternehmen seinen Sitz hat, als auch der Codex des Landes Anwendung, in dem die internationale Veranstaltung durchgeführt wird. Codex im Sinne dieser Regelung ist der Pharmig-Verhaltenscodex sowie der am Veranstaltungsort geltende Codex, durch den der „EFPIA-Code of Practice* on the Promotion of Medicines" umgesetzt wird. Jedenfalls findet die strengere Regelung Anwendung. Das Unternehmen muss Aktivitäten im Sinne von Satz 1 einem verbundenen Unternehmen mit Sitz in dem Land des Veranstaltungsortes, sofern vorhanden, vorher anzeigen oder dort entsprechenden Rat für die ordnungsgemäße Umsetzung dieser Aktivitäten einholen.

7.6. Die Einladung von Personen als Teilnehmer oder Referenten an Veranstaltungen darf nicht von der Empfehlung, Verschreibung oder Abgabe bestimmter Arzneimittel abhängig gemacht werden.

7.7. Die Referenten müssen allfällige Interessenkonflikte dem Veranstalter sowie vor Beginn ihrer Präsentation den Teilnehmern von Veranstaltungen auf geeignete Weise offenlegen. Das Honorar der Referenten muss der erbrachten Leistung angemessen sein. Zusätzlich können ihnen die mit der Teilnahme an der Veranstaltung entstehenden Auslagen einschließlich Reisekosten in angemessener Weise vergütet werden.

7.8. Verbreiten Unternehmen Referate oder Diskussionsbeiträge, die an einer Veranstaltung gehalten wurden, oder Berichte darüber, so haben sie sicherzustellen, dass diese Informationen korrekt wiedergeben, was an der Veranstaltung mitgeteilt wurde. Gleiches gilt, wenn sie andere Personen, Medien oder Unternehmen damit beauftragen.

7.9. Gemäß Artikel 14 ist der Vorstand der Pharmig ermächtigt, eine Verhaltenscodex-Verordnung zu den Artikeln 7.1. bis 7.4. über die Art, den Umfang und die Angemessenheit von Veranstaltungen und deren Dokumentation zu erlassen."

EFPIA = European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations

3. Deklaration von Interessenkonflikten

Viele Jahre lang galt es geradezu als Professionalitätsnachweis, bei Vorträgen als Redner genau offenzulegen, mit wie vielen Pharmafirmen jemand bereits zusammengearbeitet hat. Vor einigen Jahren – und erneut von den USA ausgehend – wurde diese Offenlegung zur Pflicht des Vortragenden, und es begann eine intensive Diskussion darüber, wer, was, wann und in welcher Form offenlegen musste, bevor er oder sie einen Vortrag halten, eine Publikation oder ein Poster veröffentlichen durfte. Zahlreiche Regelungen wurden inzwischen sowohl für Vorträge als auch für Poster und Publikationen verabschiedet.[B], [C], [D]

[B] *International Committee of Medical Journals: Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals: Writing end Editing für Biomedical Publication. Updated February 2006*

[C] *22nd ECNP Congress, 12. bis 16. September 2009, Istanbul, Turkey. Guidelines for presenters at the educational updates track. 090318 Guidelines speakers educational updates track*

[D] *Richtlinien zur Vermeidung von Strafbarkeit bei Geschenkannahme („Antikorruptionsrichtlinien") der medizinischen Universität Wien 2008*

Zuerst ist es wichtig, genau zu definieren, was eigentlich als Interessenkonflikt gelten kann. Die Offenlegung von *„Conflicts of Interests"* oder *„Declaration of Interest"* im Rahmen von Tagungen und Kongressen erfolgt im Vorfeld der Veranstaltung. Dabei werden sämtliche Firmen, für die der potenzielle Vortragende jemals in Geschäftsbeziehungen war, offengelegt. Den Kongressteilnehmern werden diese Interessenkonflikte meist zu Beginn eines Vortrags im Rahmen der Power-Point-Präsentation vorgestellt, die exakt abbilden, wo der Vortragende einen Interessenkonflikt für möglich hält. Dies ist für die Zuhörer nicht selten ermüdend.
Zudem stellt sich die Frage: Welche Verbindungen mit Pharmaunternehmen muss ein Vortragender oder Publizierender im Rahmen eines Kongresses, einer Tagung oder eines Vortrags überhaupt offen-

Lecture Board

Prim. DDr. Christine Butterfield-Meissl
Psychiatrische Abt., Kaiser-Franz-Josef-Spital SMZ Süd, Wien

Univ.-Doz. Dr. Andreas Conca
Zentralkrankenhaus Bozen

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

Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Geretsegger
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I, PMU Salzburg

Prim. Dr. Ralf Gößler
Neuropsych. Abt. für Kinder und Jugendliche, Neurologisches Zentrum Rosenhügel, Wien

Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Haring
Psychiatrisches Krankenhaus des Landes Tirol, Hall

Fotos: Archiv (7), Privat (5)

legen? Gilt dies für sämtliche Beziehungen über die gesamte Karriere des Forschers/der Forscherin? Gilt dies nur für einen begrenzten Zeitraum – etwa für die zurückliegenden fünf Jahre? Sollen nur jene Beziehungen öffentlich gemacht werden, die etwas mit dem Thema des Vortrags zu tun haben? Hier die richtigen Grenzen zu ziehen ist schwierig, das Thema wird derzeit innerhalb der Scientific Community intensiv diskutiert. Ein pragmatischer Vorschlag ist z.B. die Angabe von Interessenkonflikten innerhalb der vergangenen fünf Jahre sowie die Offenlegung nur jener „Conflicts of Interest", die sich mit dem Vortragsthema bzw. dem Kongressthema befassen.

Eine Möglichkeit, die Interessenkonflikte öffentlich zu machen, ohne sie an den Beginn einer Präsentation zu stellen, ist, die Beziehungen zu Pharmafirmen schriftlich festzuhalten und bei der Registratur der Tagung zu hinterlegen. In erweiterter Form kann das etwa auch für die Vorstandsmitglieder einer Gesellschaft, z.B. der ÖGPB, gelten. In diesem Fall würden diese alle ihre Beziehungen zur Pharmaindustrie schriftlich niederlegen und diese Dokumente im Sekretariat der Gesellschaft zur freien Einsicht hinterlegen. Die Offenlegung von Interessenkonflikten, z.B. bei Vorträgen im Rahmen von internationalen Kongressen, wird beispielsweise wie unten angeführt gehandhabt („Disclosure of Potential Conflicts of Interest" der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)).

Disclosure of Potential Conflicts of Interest

I have read the WFSBP Conflict of Interest Policy set forth above and agree to comply fully with its terms and conditions at all times during my WFSBP related service.

It at any time following the submission of this form I become aware of any potential conflict(s) of interest, or if the information provided below becomes inaccurate or incomplete, I will promptly notify the WFSBP office in writing.

☐ I have no relevant potential conflicts of interest
OR
☐ I wish to disclose the following potential conflicts of interest below

All provided information beyond this point will be kept strictly confidential.

Potential conflicts of interest may include but are not limited to:

– Paid or incentivized involvement with a for-profit entity doing business in areas related to the activities of WFSBP (please state name of the organization(s) and relation):

Company	Research Support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers Bureau	Advisory Board	Hospitality or Travel not related to speaking assignments	Other

– Involvement in a decision making function with a not-for-profit entity active in areas related to the activities of WFSBP (please state name of the organization(s) and relation):

Signature: _____

Printed Name: _____

Date: _____

For more information, please contact the WFSBP Global Headquarters at info@wfsbp.org

4. Teilnahme an von der Pharmaindustrie gesponserten Fortbildungen und Tagungen

Für die Teilnahme an Tagungen und Kongressen sollte eigentlich der Arbeitgeber die Kosten übernehmen, da Fortbildung im Sinne des Arbeitsgebers auch gesetzlich verankert ist. In der Praxis ist dies allerdings aufgrund des hohen finanziellen Aufwands nur in einem geringen, meist nicht für alle Mitarbeiter ausreichenden Ausmaß möglich. Die Pharmaindustrie ist derzeit ein wesentlicher Sponsor für den Besuch von Tagungen und Kongressen. Ausgehend von den geltenden Antikorruptionsbestimmungen haben viele Krankenhausträger mittlerweile eigene Regelungen herausgegeben, wie mit derartigen Einladungen korrekt und unter Einhaltung der gesetzlichen Bestimmungen umgegangen werden sollte.

So hat beispielsweise die Medizinische Universität Wien (MUW) folgende Regelungen getroffen:[E] „Forscherinnen und Forscher der MUW sind folglich verpflichtet, eine an sie konkret gerichtete oder versprochene Schenkung, Einladung oder sonstige Vorteile grundsätzlich abzulehnen. Die Vorteilsgeber bzw. die Firmen sind diesbezüglich an die Universitätsklinik bzw. Organisationseinheit zu verweisen." Darüber hinaus wird von der MUW folgende Spezifikation gegeben:

Kongressteilnahme ohne Vortragstätigkeit bzw. Vorsitzführung

Hier kommen die gleichen Bestimmungen wie oben zum Tragen. Weiters gilt: Werden die Einladungen an die Organisationseinheit gerichtet, legt diese (…) fest, welche Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter an dem Kongress teilnehmen. Wird die Einladung von einer Mitarbeiterin oder einem Mitarbeiter zuerst angenommen und dann erst an die Organisationseinheit weitergeleitet, so ist bereits der Tatbestand der unerlaubten Geschenkannahme erfüllt und es besteht das Risiko einer strafrechtlichen Verfolgung.

Kongressteilnahme mit Vortragstätigkeit und/oder Vorsitzführung

In einem solchen Fall darf die konkrete Einladung eines Mitarbeiters angenommen werden. Die Übernahme der Kosten durch den Sponsor ist in diesem Falle gerechtfertigt. Es muss allerdings eine Verhältnismäßigkeit bezüglich der Dauer des Kongresses und der übernommenen Reisekosten gegeben sein.

Reisekostenzuschüsse

Übernimmt die Organisationseinheit zunächst die Reisekosten und werden diese im Anschluss an die Veranstaltung von einem Sponsor bezahlt, so ist die Refundierung auf ein allgemeines Kongress- und Reisekonto zu überweisen. Wenn der Sponsor die Reise direkt bucht, so muss die Einladung dennoch zuerst an die Organisationseinheit gerichtet sein. Erst diese gibt dem Sponsor bekannt, wer die Einladung annehmen wird. Dies muss von der Organisationseinheit dokumentiert werden.

[E] *Die nachfolgenden angeführten Punkte sind zitiert nach: Richtlinien zur Vermeidung von Strafbarkeit bei Geschenkannahme (Antikorruptionsrichtlinien) vom 22. August 2008.*

Univ.-Prof. Dr. Armand Hausmann
Univ.-Klinik für Psychiatrie, Innsbruck

Univ.-Prof. Dr. Peter Hofmann
Univ.-Klinik für Psychiatrie, Graz

Dir. Dr. Marion Kalousek
Ärztliche Direktion, SMZ Baumgartner Höhe Otto-Wagner-Spital, Wien

Prim. Dr. Adelheid Kastner
Psychiatrie 4, Landesnervenklinik Wagner-Jauregg, Linz

Priv.-Doz. Dr. Claudia Klier
Pro Mente Reha, Sonnenpark Neusiedlersee, Podersdorf

Dr. Rupert Lanzenberger
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien

An dieser Stelle sei wieder angemerkt, dass schon vor der Verabschiedung des Strafrechtsänderungsgesetzes die Teilnahme an Kongressen bzw. Vortragstätigkeit von Mitarbeitern genau geregelt war, z.B. im Pharmig-Verhaltenscodex, der in diesem Papier bereits zitiert wurde. Zudem regelt der § 55 des Arzneimittelgesetzes die von Pharmafirmen oder anderen Sponsoren vorgenommene Übernahme von Kongress- und Reisekosten ebenfalls wie folgt:

§ 55 Absatz 3 Arzneimittelgesetz

- Verbot finanzieller/materieller Vorteile im Rahmen der Verkaufsförderung für Arzneimittel (Ausnahme: geringer Wert und für medizinische oder pharmazeutische Praxis von Belang)
- Zulässigkeit der Übernahme angemessener Reise- und Aufenthaltskosten und der Teilnahmegebühren bei ausschließlich berufsbezogenen wissenschaftlichen Veranstaltungen
- Begrenzung des Repräsentationsaufwandes auf den wissenschaftlichen Hauptzweck der Veranstaltung
- Nur für ärztliches Personal

Generell wäre es sinnvoll, wenn alle Krankenanstalten bzw. Krankenhausträger in Österreich ein einheitliches Vorgehen für die Übernahme von Kongress- und Tagungskosten durch Sponsoren entwickeln und einsetzen würden. Diese Regelungen sollten sich auf die Antikorruptionsbestimmungen und das Arzneimittelgesetz stützen und den Pharmig-Verhaltenscodex mit berücksichtigen. Ein gemeinsamer Ethical Governance Code dieser Einrichtungen würde die weitere Zusammenarbeit zwischen Medizin und Pharmaindustrie erheblich erleichtern.

Nachdem sich in den Krankenanstalten das medizinische Personal aus mehreren Berufsgruppen (wie diplomierte Gesundheits- und Krankenpfleger, Psychologen, Psychotherapeuten etc.) zusammensetzt, sollten diese bezüglich der Übernahme von Kongress- und Tagungskosten durch Sponsoren mit eingeschlossen werden.

5. Unrestricted Educational Grants

Für die Erforschung von neuen Therapiestrategien zur Behandlung von Krankheiten können durch Pharmafirmen auch weiterhin Unrestriced Educational Grants eingerichtet werden. Dies bedeutet, die zur Verfügung gestellten Gelder können von den Forschern ohne Einschränkung für ein von ihnen gewähltes Forschungsprojekt verwendet werden. Auch für Reisetätigkeiten zu Kongressen können Unrestricted Educational Grants eingesetzt werden. In der Praxis sind derartige Unterstützungen durch Pharmafirmen allerdings verhältnismäßig selten, da sie Anlass zu Spekulationen geben können und von den Pharmafirmen meist selbst abgelehnt werden.

6. Durchführung von Studien

Zur Durchführung von wissenschaftlichen Studien sei auf die Richtlinien zur Good Scientific Practice der MUW – Ethik in Wissenschaft und Forschung – verwiesen, die auch im Internet abzurufen sind.[12]

Die wichtigsten Punkte dazu sind nachfolgend zusammengefasst:

- Es herrscht Forschungsfreiheit.
- Jede geplante Studie muss einer Ethikkommission vorgelegt werden.
- Dazu ist ein exakter Studienplan erforderlich.
- Jede Studie darf erst nach Genehmigung der Ethikkommission begonnen werden.
- Wissenschaftliches Fehlverhalten wird geahndet.
- Doppelpublikationen sind nur erlaubt, wenn das primäre Publikationsorgan davon in Kenntnis gesetzt und diese entsprechend zitiert wird.

7. Preise und Fellowships

Von der Pharmaindustrie gesponserte Preise und Fellowships für außergewöhnliche Forschungsarbeiten junger Wissenschaftler sind – wenn die Preis- bzw. Fellowship-Verleihung durch eine wissenschaftliche Fachgesellschaft ohne Mitspracherecht des fördernden Pharmaunternehmens vergeben werden, gesetzlich gedeckt.

Bevor ein Preis allerdings vergeben wird, sind folgende Überlegungen sinnvoll:

- Handeln die Beteiligten im besten Interesse der sich ihnen anvertrauenden Patienten?
- Ist das Verhalten geeignet, (potenziellen) Schaden von Patienten fernzuhalten?
- Wird durch ihr Verhalten die Würde und Selbstbestimmung der Patienten geachtet?
- Wird durch ihr Verhalten die Chancengerechtigkeit der Patienten (d.h. gleicher Zugang zu allen medizinischen Ressourcen) geachtet?

Für die Verleihung von durch die Pharmaindustrie oder andere Sponsoren finanzierten Preisen sind folgende Punkte vorab von der vergebenden wissenschaftlichen Gesellschaft zu klären:

1. Die Vergabe von Preisen bzw. Fellowships kann nur über wissenschaftliche Gesellschaften erfolgen. Die wissenschaftlichen Gesellschaften sind verpflichtet, Richtlinien für die Vergabe und finanzielle Unterstützung von Preisen bzw. Fellowships zu erstellen und zu veröffentlichen.
2. Pharmazeutische Unternehmen, die Preise oder Fellowships finanziell unterstützen, sind verpflichtet, sich an die Richtlinien der wissenschaftlichen Gesellschaften zu halten.

Lecture Board

Prim. Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer
Landesnervenklinik Sigmund Freud, Graz

Prim. Dr. Ingrid Leuteritz
Institut für Psychotherapie, Landesklinikum Amstetten-Mauer

Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Marksteiner
Abt. für Psychiatrie und Psychotherapie, Landeskrankenhaus Klagenfurt

Prim. Dr. Theodor Meißel
Landesklinikum Donauregion Tulln

Univ.-Prof. Dr. Nicole Praschak-Rieder
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien

Priv.-Doz. Dr. Michael Rainer
Psychiatrische Abteilung, Donauspital im SMZ Ost, Wien

Fotos: Archiv (10), Privat (2)

3. Eine schriftliche Vereinbarung über Zweck, Ziele, Dauer, Umfang, gegenseitige Verpflichtungen und Rechte zwischen dem Sponsor, der wissenschaftlichen Gesellschaft und den Preisträgern wird erstellt.
4. Verpflichtung zur Kontrolle über den wissenschaftlichen und/oder edukatorischen Gehalt der Preise bzw. Fellowships durch die wissenschaftliche Gesellschaft.
5. Verpflichtung zur Kontrolle über die Angemessenheit und ethische Vertretbarkeit der Preise bzw. Fellowships für eine bestimmte Tätigkeit, Leistung oder ein bestimmtes Produkt (z.B. Publikation) der Preisträger.
6. Festlegung des Geldverkehrs zwischen Sponsor, wissenschaftlicher Gesellschaft und Preisträger.
7. Offenlegungspflicht über die Erlangung von Preisen bzw. Fellowships gegenüber Personen bzw. Institutionen, die durch solche Zuwendungen beeinflusst werden könnten, z.B. Ethikkommissionen, Herausgeber von Zeitschriften, Veranstalter von wissenschaftlichen Meetings, offizielle Medien der wissenschaftlichen Gesellschaften, Klinikleitungen, Patienten und Probanden.
8. Ausschreibung von Preisen bzw. Fellowships und aller damit verbundenen Richtlinien über offizielle Medien der wissenschaftlichen Gesellschaften.
9. Offenlegung des Industrie-Sponsorings für Preise bzw. Fellowships in den Ausschreibungsrichtlinien.
10. Vergabe der Preise bzw. Fellowships durch eine unabhängige Kommission (d.h., deren Mitglieder erhalten kein industriegesponsertes Honorar für diese Tätigkeit, Unbefangenheit gegenüber den eingereichten Beiträgen bzw. Einreichern).
11. Verleihung der Preise bzw. Fellowships über offizielle Meetings der wissenschaftlichen Gesellschaften.
12. Einhaltung von Richtlinien für Honorare und Reisespesen für Referenten- und Vorsitz-Tätigkeiten/Posterpräsentationen in Zusammenhang mit der Vergabe von Preisen bzw. Fellowships.
13. Einhaltung eines angemessenen Rahmenprogramms bei Verleihungen von Preisen bzw. Fellowships.
14. Verpflichtung zu Disclosure Statements für Preisträgern in Zusammenhang mit dem Preis bzw. Fellowship.
15. Festlegung von Sanktionen für die Nichteinhaltung der Richtlinien durch die Preisträger oder Sponsoren

8. Forschung unter der Ägide der ÖGPB

Die Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie erkennt mögliche Interessenkonflikte, die im Rahmen von Forschungsvorhaben entstehen können und in zahlreichen Publikationen zu diesem Thema bereits kritisch gewürdigt wurden. So scheinen Unterstützungen von Anwendungsbeobachtungen, die nun als nicht interventionelle Studien bezeichnet werden, teilweise weniger dem wissenschaftlichen Fortschritt zu dienen und mehr als industrielle Marketingmaßnahme wahrgenommen zu werden, wenn sie nicht mit einem ausreichenden wissenschaftlichen Design durchgeführt wurden.[13] Durch den Einfluss des Sponsors auf die Formulierung von Forschungsfragen und den Studienplan kann sich die Wahrscheinlichkeit für positive Studienergebnisse im Sinne des Sponsors erhöhen.[14]

Andererseits besteht durch die Entscheidung zur Nichtpublikation negativer Ergebnisse das Risiko einer Verzerrung des evidenzbasierten Wissens und damit eine Verletzung des Prinzips 27 der Deklaration von Helsinki.[15] Die Nichtpublikation ist jedoch zurzeit kein Problem mehr, da sämtliche klinische Studien nach dem Arzneimittelgesetz im Web bei *https://eudract.emea.europe.eu* gemeldet und für bestimmte Träger zugänglich sind. Dies gilt auch für akademische Studien, bei denen wahrscheinlich noch viel häufiger eine Nichtpublikation von negativen Ergebnissen vorliegt als bei einer von einem Pharmaunternehmen gesponserten Untersuchung. Darüber hinaus besteht auch die Schwierigkeit, dass negative Studien meist nicht von höherrangigen Journalen zur Publikation angenommen werden.

Für Forschungsprojekte unter der Ägide der ÖGPB werden daher folgende Regelungen diskutiert:

- Schriftliche Festlegung der wesentlichen Mitsprache der federführend teilnehmenden Institutionen bei Studienplanung, Zugang zu Rohdaten, Verantwortung für die Datenanalyse und -auswertung sowie Recht zur Publikation.[16]
- Die Festlegung des Rechts auf Abbruch einer klinischen Studie durch den Principal Investigator – dies ist in der EU-Richtlinie bislang nicht vorgesehen.[5]
- Weiters die Forderung, dass der Principal Investigator einer klinischen Studie ein Arzt sein muss – dies ist in der EU-Richtlinie ebenfalls bisher nicht vorgesehen.[5]

9. Publikationen der ÖGPB

Die Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie bekennt sich zum Forschungsgedanken und zur Veröffentlichung von wissenschaftlichen Ergebnissen sowie Konsensus-Statements über aktuelle Fragestellungen. Für Doppelpublikationen gilt die Regelung, dass die Primärpublikation von einer Publikation in unserem Medium CliniCum neuropsy in Kenntnis gesetzt und korrekt zitiert wird.

Die ÖGPB gibt – neben dem Magazin CliniCum neuropsy – Newsletter über das Internet heraus und bespielt eine Website *www.oegpb.at*. Auf dieser Website ist es Pharmafirmen gestattet, gesponserte Links zu veröffentlichen. Auf die Inhalte von Websites, Newsletter und Konsensus-Statements der ÖGPB hat dies keinen Einfluss.

Prim. Univ.-Prof. Dr. Hans Rittmannsberger
Psychiatrie 1, Landesnervenklinik Wagner-Jauregg, Linz

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

Univ.-Prof. Dr. Bernd Saletu
Institut für Schlafmedizin, Rudolfinerhaus, Wien

Univ.-Doz. Dr. Margot Schmitz
Institut für Psychosomatik, Wien

Univ.-Prof. Dr. Harald Schubert
Niedergelassener Facharzt für Psychiatrie, Innsbruck

Prim. Dr. Manfred Stelzig
Psychosomatische Ambulanz, Christian-Doppler-Klinik, Salzburg

10. Zusammenfassung

Seit mehreren Jahren werden – getriggert vor allem durch Diskussionen in der Scientific Community der USA – Regelungen zur Verhinderung von Interessenkonflikten und Korruption in der medizinischen Wissenschaft und der notwendigen Zusammenarbeit zwischen Pharmaindustrie und Medizinforschung – besprochen. In Österreich wurde diese Diskussion durch die Verabschiedung des Strafrechtsänderungsgesetzes am 1. Jänner 2008 sowie die Überarbeitung im Korruptionsstrafrechtsänderungsgesetz vom Juli 2009 geregelt.

Das vorliegende Konsensus-Statement möchte Anregungen und mögliche Richtlinien für die reibungslose und gesetzeskonforme Zusammenarbeit zwischen medizinischer Forschung und Pharmaindustrie anregen und hält sich dabei eng an bereits bestehende Richtlinien einzelner Institutionen, wie etwa der Medizinischen Universität Wien. Nachfolgend werden folgende Aspekte zusammenfassend hervorgehoben:

10.1. Organisation von wissenschaftlichen Veranstaltungen

Für die Organisation wissenschaftlicher Veranstaltungen in Österreich gilt: Diese müssen sich nach neuesten Fragestellungen (inklusive Überblicksreferate und State-of-the-art-Vorträge) richten, die von einem unabhängigen Programmkomitee zusammengestellt werden.

10.2. Satellitensymposien, -vorträge

Satellitensymposien werden ebenfalls vom Programmkomitee überprüft und sollen Teil des Kongressprogramms sein.

10.3. Anforderung an Vorträge

Alle Vorträge im Rahmen eines Kongresses sollen gewisse Vorgaben erfüllen. Dazu gehören etwa der Neuigkeitswert und die Ausgewogenheit, insbesondere dann, wenn es im Vortrag um Vor- und Nachteile bestimmter Medikamente gehen soll.

10.4. Interessenkonflikte

Die Vorstandsmitglieder der ÖGPB verpflichten sich, ihre Interessenkonflikte schriftlich niederzulegen und diese Dokumente im Sekretariat der ÖGPB zur Einsicht für Mitglieder der Gesellschaft aufzulegen. Im Rahmen von Kongressen und Tagungen wird vorgeschlagen, alle Interessenkonflikte der Vortragenden schriftlich zusammenzufassen und dieses Dokument bei der Registratur für alle Teilnehmer einsehbar zu hinterlegen.

10.5. Reise- und Kongresskostenübernahme

Wenn ein Pharmaunternehmen für wissenschaftliche Mitarbeiter einer Klinik oder Organisationseinheit die Teilnahme an einem Kongress ohne eigene Leistung der Eingeladenen finanziert, so muss die Einladung an die jeweilige Organisationseinheit gerichtet sein. Diese entscheidet, wer zum Kongress entsandt wird. Wird ein Mitarbeiter eingeladen, um einen Vorsitz und/oder einen Vortrag zu halten und/oder ein Poster zu präsentieren, ist die direkte Einladung des gewünschten Mitarbeiters durch das Pharmaunternehmen sowie die Finanzierung der Reisekosten und die Bezahlung eines Honorars legitim und gesetzlich gedeckt. Generell wäre es sinnvoll, wenn alle Krankenanstalten bzw. Krankenhausträger in Österreich ein einheitliches Vorgehen für die Übernahme von Kongress- und Tagungskosten durch Sponsoren entwickeln und einsetzen würden. Diese Regelungen sollten sich auf die Antikorruptionsbestimmungen und das Arzneimittelgesetz stützen sowie den Pharmig-Codex miteinbeziehen. Ein gemeinsamer Ethical Governance Code würde die weitere Zusammenarbeit zwischen Medizin und Pharmaindustrie erheblich erleichtern.

10.6. Preise und Fellowships

Preise und Fellowships dürfen ausschließlich von wissenschaftlichen Gesellschaften ausgeschrieben werden. Eine Finanzierung von Preisen und Fellowships durch Pharmaunternehmen ist gestattet. Allerdings müssen die zur Verfügung gestellten Gelder ohne Mitsprache der fördernden Pharmaunternehmen allein durch Beschluss der wissenschaftlichen Gesellschaften unter Würdigung der wissenschaftlichen Verdienste vergeben werden. ■

Lecture Board

Prim. Dr. Anton Tölk
Institut für Psychotherapie, Landesnervenklinik Wagner-Jauregg, Linz

Prim. Dr. Andreas Walter
Gerontopsychiatrische Abt. und Memory-Institut, Geriatriezentrum am Wienerwald, Wien

Univ.-Prof. Dr. Johannes Wancata
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien

Prim. Dr. Elmar Windhager
Abteilung für Psychiatrie, Psychiatrische Klinik Wels

Dr. Wilhelm Wolf
Niedergelassener Facharzt für Psychiatrie und Neurologie, Wien

Fotos: Archiv (3), Privat (1)

11. Literatur

11.1. Web-Adressen

[1] http://www.wpanet.org/content/madrid-ethic-engish.shtml

[2] http://www.wfsbp.org/

[3] http://www.medizin-medien.at/dynasite.cfm?dsmid=58911

[6] http://www.pharma.org/code_on_interactions_with_healthcare_professionals/

[7] http://www.pharmig.at/upload/Publikationen/VHC%202009_Deutsch.pdf?&SESS=f9c4ad1d11a92481222a28721a0bb16b

[8] http://www.sponsorship.com/About-IEG/Contact-IEG.aspx

[9] http://www.parlament.gv.at/PG/DE/XXIV/A/A_00671/pmh.shtml

[10] http://www.apotheker.or.at/Internet/OEAK/NewsPresse_1_0_0a.nsf/agentEmergency!OpenAgent&p=21404E7D1E4B5D24C1256B45003385EA&fsn=fsStartHomeFachinfo&iif=0

[11] http://www.aerztekammer.at/cache/000000000020050913113559.xml/PK-Unterlage%202005-08-31.pdf

[12] http://www.meduniwien.ac.at/files/7/8/goodscientificpractice.pdf

11.2. Publikationen

[4] Stossel T.: Has the hunt for conflicts of interest gone too far? Yes. BMJ 1 March 2008; 336:476.

[5] Helmchen H.: Psychiater und pharmazeutische Industrie. Nervenarzt 2003; 74:953-964

[13] Linden M. et al.: Guidelines for the implementation of drug utilization observation (DUO) studies in psychopharmacological therapy. The "Phase IV Research" Task-Force of the Association for Neuropsychopharmacology and Pharmacopsychiatry (AGNP). Pharmacopsychiatry 1997; 30[Suppl 1]:65-70.

Coyle SL.: Physician-industry relations. Ann Intern Med 2002; 136(5):396-405.

Rao JN. & Cassia LJ.: Ethics of undisclosed payments to doctors recruiting patients in clinical trials. BMJ 2002; 325(7354): 36-37.

[14] Lewis S. et al.: Dancing with the porcupine: rules for governing the university-industry relationship. CMAJ 2001; 165 (6); 783-785.

[15] Moore T.: Deadly medicine: why tens of thousands of heart patients died in America´s worst drug disaster. Simon & Schuster 1995, New York.

Scherer RW. & Langenberg P.: Full publication of results initially presented in abstracts (Cochrane Methodology Review). The Cochrane Library 2002.

Pich J. et al.: Role of a research ethics committee in follow-up and publication of results. The Lancet 2003; 361:1015-1016.

[16] Davidoff F. et al.: Sponsorship, autorship and accountability. Ann Intern Med 2001;135 (6): 463-466 or CMAJ 165 (6):786-788.

11.3. Weiterführende Literatur

Maj M.: Non-financial conflicts of interests in psychiatric research and practice. The British Journal of Psychiatry 2008; 193:91-92.

Möller HJ.: Deklaration von Interessenkonflikten bei wissenschaftlichen Publikationen. Nervenarzt 2008; 79:1001-1005.

Baldwin D. et al.: Placebo-controlled studies in depression: necessary, ethical and feasible. Eur Arch Psychiatry Clin Neursci 2003; 253:22-28.

Mit freundlicher Unterstützung von:

Impressum

Verleger: Medizin Medien Austria GmbH DVR Nr.: 1042475 **Verlags- und Redaktionsadresse:** Wiedner Hauptstraße 120-124, 1050 Wien, Tel.: 01/546 00-0, Fax: DW 730, E-Mail: medizin@medizin-medien.at **Geschäftsführung:** Thomas Zembacher **Für den Inhalt verantwortlich:** O. Univ.-Prof. Dr. DDr. h.c. Siegfried Kasper, Prim. Dr. Susanne Lentner (Vorsitz), Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Bach, Prim. DDr. Christine Butterfield-Meissl, Univ.-Doz. Dr. Andreas Conca, Prim. Dr. Gerhard Fruhwürth, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Geretsegger, Prim. Dr. Ralf Gößler, Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Haring, Univ.-Prof. Dr. Armand Hausmann, Univ.-Prof. Dr. Peter Hofmann, Dr. Jan Oliver Huber, Dir. Dr. Marion Kalousek, O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer, Prim. Dr. Adelheid Kastner, Priv.-Doz. Dr. Claudia Klier, Dr. Rupert Lanzenberger, Prim. Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer, Prim. Dr. Ingrid Leuteritz, Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Marksteiner, Prim. Dr. Theodor Meißel, Univ.-Prof. Dr. Helmut Ofner, Univ.-Prof. Dr. Nicole Praschak-Rieder, Priv.-Doz. Dr. Michael Rainer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Hans Rittmannsberger, Univ.-Prof. DDr. Gabriele-Maria Sachs, Univ.-Prof. Dr. Bernd Saletu, Univ.-Doz. Dr. Margot Schmitz, Univ.-Prof. Dr. Harald Schubert, Prim. Dr. Manfred Stelzig, Prim. Dr. Anton Tölk, Prim. Dr. Andreas Walter, Univ.-Prof. Dr. Johannes Wancata, Prim. Dr. Elmar Windhager, Dr. Wilhelm Wolf, Prim. Dr. Margit Wrobel **Medical Writer:** Sabine Fisch **Projektverantwortung:** Mag. Andrea Budin, Mag. Tanja Hagenhofer **Titelbild:** iStockPhoto **Lektorat:** Karl Heinz Javorsky **Art Direction:** Karl J. Kuba **Layout und DTP:** Johannes Spandl **Druck:** Friedrich VDV, 4020 Linz **Auflage:** 14.500.

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 der Firmen AstraZeneca, BMS, CSC, Lundbeck, Servier.