

CliniCum

Das Magazin für die Führungskräfte im Krankenhaus

Konsensus-Statement

Schizophrenie Medikamentöse Therapie

State of the Art 2003

Univ.-Prof. Dr. Harald Aschauer, Univ.-Prof. Dr. Günter Amminger,
OA Dr. Andreas Conca, Univ.-Prof. Dr. Karl Dantendorfer,
Prim. Univ.-Prof. Dr. Rainer Danzinger, Univ.-Prof. DDr. Johann Fabisch,
Univ.-Doz. Dr. Christian Geretsegger, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Haring,
OA Dr. Angela Heiden, Prim. Dr. Marion Kalousek,
OA Dr. Norbert Kriechbaum, Univ.-Prof. Dr. Josef Marksteiner,
Prim. Univ.-Doz. Dr. Carl Miller, Prim. Dr. Thomas Platz,
Chefarzt Prof. Dr. Stephan Rudas, Univ.-Doz. Dr. Margot Schmitz,
Prim. Univ.-Prof. Dr. Christoph Stuppäck, Univ.-Prof. Dr. Johannes Tauscher,
OA Dr. Walter Wagner, Dr. Andreas Walter, Prim. Dr. Elmar Windhager,
OA Dr. Gerhard Wlasak, Dr. Wilhelm Wolf

Herausgeber: O. Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. Siegfried Kasper
Prim. Univ.-Doz. DDr. Michael Lehofer

Unter der
Patronanz von:



Österreichische
Gesellschaft für
Neuropsychopharma-
kologie und biologi-
sche Psychiatrie

Vorwort



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

Klinische Abt. für Allgemein-
ne Psychiatrie, Universitäts-
klinik für Psychiatrie, Wien



Prim. Univ.-Doz. DDr.
Michael Lehofer

Allgemein-Psychiatrische
Abteilung I, Landesnerven-
krankenhaus, Graz

Die Diagnostik und Therapie schizophrener Erkrankungen war in den vergangenen Jahren häufig Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen. Während früher lediglich die klinische Beschreibung der Erkrankung im Vordergrund stand, werden nun operationalisierte diagnostische Instrumente eingesetzt, die auch über die Grenzen von Sprachräumen hinaus verbindlich und vor allem verständlich die mit der schizophrenen Erkrankung verbundene Problematik charakterisieren. Es stehen heute eine Reihe von verschiedenen neuen Therapiemöglichkeiten zur Verfügung, die sowohl die medikamentöse Behandlung als auch die nichtmedikamentöse, wie z.B. die psychosozialen Interventionstherapien, umfassen. Dadurch ist es möglich, einen Gesamtplan in der Gestaltung des Therapiekonzeptes zu erarbeiten, wobei den einzelnen Therapieformen und den dabei ausgewählten Medikamenten eine besondere Bedeutung in dem Sinn zukommt, dass sie nicht einfach addiert werden.

Durch die Einführung der atypischen Antipsychotika wurden neue Behandlungsperspektiven ermöglicht, da diese Medikamente vor allem die bei den älteren 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 PatientInnen einfacher, wieder in das tägliche Leben integriert zu werden. In dem vorliegenden Konsensus-Dokument wurde mit österreichischen Experten sowohl in einer persönlichen Diskussionsrunde als auch im schriftlichen Austausch die Problematik zur Diagnostik und Therapie schizophrener Erkrankungen erarbeitet. Das hier vorgestellte Statement stellt die konsensuelle Meinung der TeilnehmerInnen dieser Arbeitsgruppe dar. Diese Arbeit wurde durch die finanzielle Unterstützung von insgesamt fünf Unternehmen der Arzneimittelindustrie ermöglicht, die sich die Kosten teilten. Wir möchten ihnen an dieser Stelle recht herzlich danken. Obwohl versucht wurde, in diesem Konsensus-Dokument den aktuellen Stand der Wissenschaft und der täglichen Praxis wiederzugeben, ist uns deutlich, dass bereits bei Schriffliegung der eine oder andere Aspekt überholt sein kann, so dass geplant ist, in regelmäßigen Abständen eine Neuauflage zu erarbeiten. Dieses Konsensus-Statement soll vor allem für die tägliche Praxis eine Unterstützung für einen effektiven und patientInnennahen Umgang mit der Erkrankung „Schizophrenie“ darstellen, aber auch im Umgang mit politischen Gremien als Ausgangspunkt für einen kostengünstigen Umgang mit der Erkrankung dienen.

Wir hoffen sehr, dass Ihnen dieses Konsensus-Statement „Schizophrenie“ für die Behandlung und das Verständnis schizophrener Erkrankungen nützlich ist, und würden uns über eine Rückmeldung für die zweite Auflage freuen.

In diesem Sinne zeichnen

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

Prim. Univ.-Doz. DDr. Michael Lehofer

Mag. Andrea Budin, Manstein Akademie

Karl E. Buresch, Manstein Akademie

1. Was ist eine Psychose?

2. Epidemiologie und Verlauf

3. Biologische Grundlagen

3.1 Dopaminerge Mechanismen

3.2 Serotonerge Mechanismen

4. Psychosoziale Grundlagen

5. Diagnostik nach ICD-10

5.1 Symptome

5.2 Allgemeine diagnostische Merkmale

5.3 Differenzialdiagnostik

5.4 Organische Abklärung bei Vorliegen von psychotischen Symptomen

6. Die kognitive Symptomatik

7. Beurteilungsinstrumente zur standardisierten Diagnostik

8. Allgemeine Grundlagen der Behandlung von PatientInnen

8.1 Arzt-Patient-Beziehung

8.2 Wahl des Behandlungssettings

8.3 Auswahl der Therapie

8.4 Therapiemonitoring

9. Die (neueren) atypischen Antipsychotika im Überblick

9.1 Wirkung

9.2 Pharmakologie

10. Die (älteren) Neuroleptika im Überblick

10.1 Wirkung

10.2 Pharmakologie

11. Nebenwirkungen von (älteren) Neuroleptika und (neueren) atypischen Antipsychotika

11.1 Antidopaminerge Nebenwirkungen

11.2 Antiadrenerge Nebenwirkungen

11.3 Antihistaminerge Nebenwirkungen

11.4 Anticholinerge Nebenwirkungen

11.5 Weitere Nebenwirkungen

11.6 Interaktionsproblematik

12. Die zeitdimensionierte Behandlung

12.1 Akuttherapie psychotischer Erkrankungen

12.2 Rückfallsprophylaxe und Langzeitbehandlung

13. Adjuvante medikamentöse Therapie

13.1 Benzodiazepine

13.2 Niedrigpotente Neuroleptika

13.3 Lithium

13.4 Antikonvulsiva

13.5 Antidepressiva

13.6 Omega-3-Fettsäuren

13.7 Elektrokonvulsionstherapie (Elektrokrampftherapie, EKT)

14. Psychotische Störungen beim älteren Menschen

14.1 Wichtige Differenzialdiagnosen

14.2 Psychopharmakotherapie

15. Psychotische Störungen im Kindes- und Jugendalter

15.1 Überblick

15.2 Epidemiologie

15.3 Symptomatik

15.4 Prämorbid Entwicklung

15.5 Die Prodromal-Phase

15.6 Behandlung, Verlauf und Prognose

16. Psychotherapie

16.1 Einzeltherapien

16.2 Gruppentherapien

16.3 Spezifische Psychotherapien

17. Angehörigenarbeit

18. Rehabilitation

18.1 Soziale Rehabilitation

18.2 Berufliche Rehabilitation

18.3 Medizinische Rehabilitation

18.4 Besonderheiten der psychiatrischen Rehabilitation

I. Was ist eine Psychose?

Unter einer Psychose verstand man ursprünglich, unabhängig vom Ausprägungsgrad und den sozialen Auswirkungen, alle psychischen Störungen, die Folgen somatischer Krankheiten darstellen, d.h. den körperlich begründbaren oder den früher als „endogene“ Psychosen genannten Erkrankungen zuzurechnen sind. Es gibt aber bei den organisch begründbaren und so genannten „endogenen“ Psychosen andere psychische Störungen (z.B. postpsychotisches depressives Syndrom) oder Residualzustände, wie etwa die erhöhte Reizbarkeit nach einem Schädel-Hirn-Trauma, die nicht als Psychose bezeichnet werden.

Im Jahr 1980 wurde im Rahmen der Einführung des DSM-III in den USA der Begriff „Psychose“ fallen gelassen und durch den weiter gefassten Begriff der „psychotischen Störung“ ersetzt. Ab dem ICD-10 wird der Begriff „Psychose“ von der WHO nicht mehr verwendet, es wird nur mehr das Adjektiv „psychotisch“ eingesetzt.

Psychotisch bezeichnet eine schwere Beeinträchtigung der Realitätskontrolle und Schaffung einer neuen Realität. Man kann diese Bezeichnung verwenden, um das Verhalten und Erleben einer Person zu einem bestimmten Zeitpunkt zu beschreiben oder eine psychische Störung zu kennzeichnen. Ein direkter Hinweis für psychotisches Verhalten und Erleben ist das Vorhandensein



Univ.-Prof. Dr. Harald Aschauer
Klin. Abt. für Allg. Psych., Univ.-Klinik für Psychiatrie, Wien



Univ.-Prof. Dr. Günter Amminger
Univ.-Klinik für Neuropsychiatrie des Kindes- und Jugendalters, Wien



OA Dr. Andreas Conca
1. Abt. für Psychiatrie, Landeskrankenhaus Rankweil



Univ.-Prof. Dr. Karl Dantendorfer
Facharzt für Psychiatrie und Neurologie, Wien



Prim. Univ.-Prof. Dr. Rainer Danzinger
Landesnervenklinik Sigmund Freud, Graz

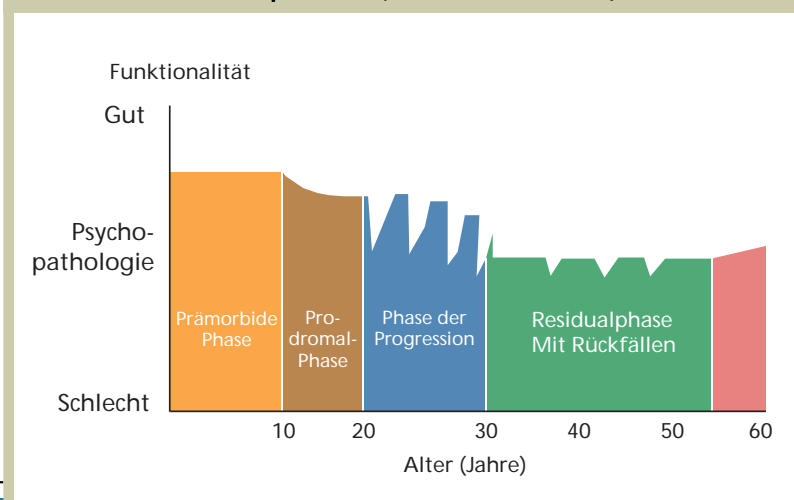
von Wahnphänomenen bzw. Halluzinationen. Das Verhalten einer Person kann auch als psychotisch bezeichnet werden, wenn es so ausgeprägt desorganisiert ist, dass auf eine gestörte Realitätskontrolle geschlossen werden kann.

2. Epidemiologie und Verlauf

Schizophrene Erkrankungen treten in verschiedenen Ländern der Welt unabhängig vom soziokulturellen Hintergrund etwa gleich häufig auf. Die Lebenszeitprävalenzrate liegt bei 1%, für Österreich bedeutet dies, dass etwa 80.000 ÖsterreicherInnen mindestens einmal im Lauf ihres Lebens an einer psychotischen Episode, die den Kriterien der Schizophrenie genügt, erkranken. Die Jahresinzidenzrate, also die Rate an Ersterkrankungen innerhalb einer Population, liegt bei 0,01%. Dies bedeutet etwa 800 Neuerkrankungen pro Jahr in Österreich. Männer und Frauen sind etwa gleich häufig betroffen. Etwa 90% der Männer und 66% der Frauen erkranken vor dem 30. Lebensjahr.

Der Verlauf einer Schizophrenie ist sehr heterogen. Eine schizophrene Erkrankung kann eine prämorbidale Phase, eine prodromale Phase, eine Phase der Progression und eine sich anschließende Phase erhöhter Vulnerabilität bzw. Rückfallhäufigkeit erfassen (Abbildung 1).

Abbildung 1: Verlauf der Schizophrenie (nach Liebermann)



Die prämorbidale Phase umfasst den Zeitraum bis zum Beginn der ersten uncharakteristischen Zeichen der psychotischen Störung. Sowohl biologische als auch psychosoziale Einflüsse und Bedingungen führen dazu, dass der Betroffene eine besondere Verletzlichkeit (Vulnerabilität) für die schizophrene Erkrankung entwickelt.

Die prodromale Phase wird meist von Familienangehörigen erkannt und charakterisiert einen Zeitraum, in der sich 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.

In der Phase der Progression schreitet die Krankheit deutlich voran und wird offensichtlich. Der Patient erleidet psychotische Episoden, die nicht nur psychosoziale, sondern auch körperliche Konsequenzen (z.B. als Folge eines Suizidversuches oder auf Grund psychotisch bedingter mangelhafter Ernährung) nach sich ziehen können. Häufig verläuft die schizophrene Erkrankung in Schüben. Nach mehreren akuten Erkrankungsphasen folgt meist eine Residualphase mit „negativer“ Symptomatik, die sich unter anderem in sozialer Rückgezogenheit und affektiver Verflachung zeigt. Diese Negativsymptomatik stellt ein großes Problem in der Behandlung der Schizophrenie dar, sie kann zu langfristigen Hospitalisierungen der Patienten führen und die vom Patienten angestrebten Berufs- und Lebensziele unerreichbar werden lassen.

Bei etwa der Hälfte der Patienten ist ein leichter bis mittelschwerer Verlauf der Erkrankung zu beobachten, bei je etwa 25% kommt es zu einer deutlichen Besserung bis zur Genesung oder zu chronifizierten, schweren Verläufen.

Frühere Untersuchungen haben gezeigt, dass schizophrene Erkrankungen überproportional häufig in niedrigeren sozialen Schichten zu finden sind. Dies erklärt sich zum Teil dadurch, dass Patienten mit einer schizophrenen Erkrankung häufig sozial absteigen (Drifthythese) und nicht dadurch, dass Leben in einer unteren Schicht mit einer erhöhten Erkrankungshäufigkeit verbunden ist.

Die Krankheitserwartung für Verwandte schizophrener Patienten ist in Abhängigkeit vom Verwandtschaftsgrad deutlich erhöht (Abbildung 2).

3. Biologische Grundlagen

Aus heutiger Sicht sind sowohl die „Positiv-Symptome“ als auch die „Negativ-Symptome“ der Schizophrenie mit fassbaren neurochemischen Störungen im Bereich zentraler Neurotransmitter korreliert, wobei spezifische Veränderungen im dopaminergen und serotonergen System am besten dokumentiert sind.

Die neuronale Entwicklungshypothese und die neurodegenerative Hypothese haben derzeit ausschließlich im wissenschaftlichen Bereich Relevanz und führen noch nicht zu direkten klinischen Konsequenzen (Tabelle 1).

Tabelle 1:
Hypothesen zur Pathogenese der Schizophrenie

Neurale Entwicklungshypothese

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

Neurodegenerative Hypothese

- Glutamaterge Toxizität

Dopaminerge Hypothese

- Dysfunktionale dopaminerge Bahnen (Ziele der Neuroleptika/Antipsychotika)

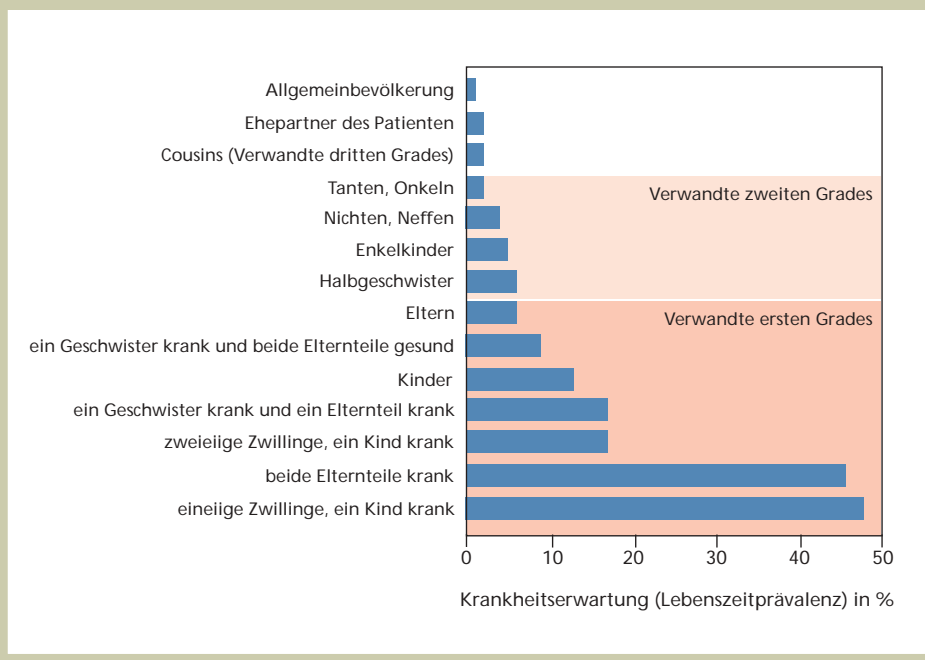
Serotonerge Hypothese

- Mitbeteiligung des 5-HT-Systems

3.1. Dopaminerge Mechanismen

Mittels moderner In-vivo-Untersuchungen des dopaminergen Systems konnten bei Schizophreniepatienten Hinweise für eine Überfunktion des Neurotransmitters Dopamin gefunden werden. Neuere Studien weisen darüber hinaus auf eine spezifische Veränderung extra-striataler Dopamin-Rezeptoren hin, wobei Veränderungen präfrontaler D1-Rezeptoren der schizophrenen Negativ-Symptomatik und solche der D2-Rezeptoren im anterioren Cingulum den Positiv-Symptomen zugrunde liegen könnten.

Abbildung 2:
Krankheitserwartung (Lebenszeitprävalenz) für Verwandte schizophrener Patienten



3.2. Serotonerge Mechanismen

Eine Reihe von Befunden spricht für eine Beteiligung des Neurotransmitters Serotonin (5-Hydroxytryptamin; 5-HT) an der Pathophysiologie der Schizophrenie. So ist beispielsweise die kortikale, serotonerge Signalübertragung beeinträchtigt.

Darüber hinaus sind die psychotomimetischen Wirkungen von 5-HT-Agonisten wie etwa Lysergsäure-Diäthylamid (LSD) und Mescaline gut dokumentiert und führen zu psychotischen Symptomen, wie sie teilweise bei der Schizophrenie gesehen werden.

In den letzten Jahren fand Serotonin vor allem im Rahmen der Pharmakodynamik von atypischen Antipsychotika zunehmende Beachtung. Atypische Antipsychotika wie beispielsweise Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Sertindol, Ziprasidon und Zotepin sind potente 5-HT_{2A}-Rezeptor-Antagonisten und relativ schwächere Dopamin-D₂-Antagonisten. Darüber hinaus scheinen 5-HT_{1A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren zu den klinischen Effekten mancher Antipsychotika beizutragen.

4. Psychosoziale Grundlagen

Psychosoziale Faktoren spielen eine Rolle beim Ausbruch und Verlauf einer psychotischen Erkrankung. Besonders bedeutsame Stressoren sind das Beziehungsklima und lebensverändernde Ereignisse, vor allem dann, wenn mehrere Veränderungen in kurzer Zeit passieren.

Insbesondere ein hohes Ausmaß an Emotionalität naher Bezugspersonen und ein hoher Grad von Einmischung in die Angelegenheiten des Kranken können sich negativ auswirken (Konzepte der Expressed Emotions bzw. des Affective Style).

Schützende Faktoren, die den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen, sind ein unterstützendes soziales Netzwerk, gute soziale Fertigkeiten und die Fähigkeit, Stress und Belastungen angemessen zu bewältigen. In Abbildung 3 kann man die verschiedenen Faktoren erkennen, die den Verlauf einer Schizophrenie beeinflussen. Dabei können sowohl Protektoren als auch Stressoren zu einer biochemischen Veränderung sowie daraus resultierend zu den klassischen Symptomen im Sinn von Früh- bzw. Warnsymptomen, Prodromalsymptomen sowie manifesten Krankheitssymptomen führen.

5. Diagnostik nach ICD-10

5.1. Symptome

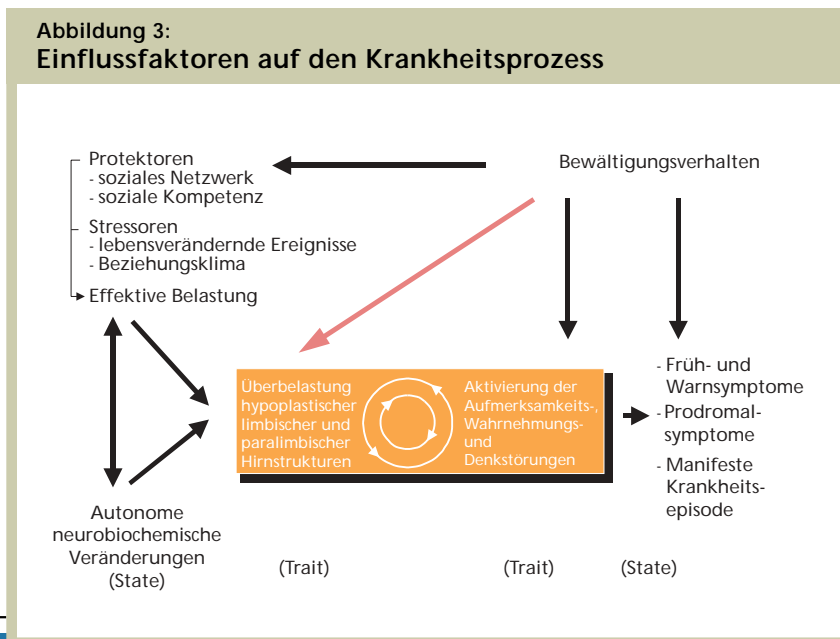
1911 beschrieb Egon Bleuler (1857–1939) ein neues Konzept für die „Gruppe der Schizophrenien“, basierend auf Grundsymptomen (formale Denkstörungen, Störung der Affektivität, Antriebsstörungen, Autismus) und akzessorischen Symptomen (Wahnideen, Sinnestäuschungen, katatone Symptome und Sprachauffälligkeiten). Kurt Schneider (1887–1967) charakterisierte die Symptome ersten und zweiten Ranges. Crowe führte die Begriffe Typ-I- und Typ-II-Schizophrenie für die Formen mit positiver Symptomatik bzw. negativer Symptomatik ein, ein Konzept, das von einfacher klinischer Handhabung ist.

Positive Symptomatik

Halluzinationen: Die Betroffenen nehmen mit ihren Sinnen etwas wahr, was nicht da ist. Dementsprechend werden z.B. akustische, optische und coenästhetische Halluzinationen unterschieden.

Wahn (= inhaltliche Denkstörungen): Bedeutet die krankhaft falsche Beurteilung der Realität. Wahn ist eine persönlich gültige, starre Überzeugung von der eigenen Lebenswirklichkeit, ist für den Kranken evidente Wirklichkeit. Nach Jaspers ist der Wahn durch folgende Charakteristika gekennzeichnet: 1) Unmöglichkeit des Inhaltes, 2) durch logisch zwingende Argumente nicht korrierbar und 3) subjektive Gewissheit. (Häufig sind: Verfolgung, Vergiftung, Hypochondrie, Eifersucht, megalomane Selbstüberhöhung; Wahnhaltungen, die stimungskongruent sind, lassen an eine affektive Komponente denken.)

Formale Denkstörungen: Begriffsverwendung und logische Argumentation werden unpräziser. Desorganisierte Sprache bzw. inkohärenter Denkprozess (gelockerte Assoziationen, Danebenreden, Neologismen, Sperrungen und Gedankenabreißen).



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

Motorische Symptome: Dazu gehören mimische und gestische Besonderheiten, Auffälligkeiten in Gang und Motorik, katatone Symptome (Tabelle 2).

Negative Symptomatik

Apathie: 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.

Asozialität: Soziale Isolation und Rückzug durch eingeschränkte Konfliktfähigkeit.

Aufmerksamkeitsstörungen: Verminderte Konzentrationsfähigkeit.

5.2 Allgemeine diagnostische Merkmale

Schizophrene Psychosen sind tiefgreifende Störungen der Persönlichkeit. Sie betreffen im Allgemeinen das Erleben und Verhalten des Patienten in seiner Gesamtheit. Dabei gibt es kein Symptom, das für sich allein spezifisch für die Schizophrenie wäre (Tabelle 3).

5.3 Differenzialdiagnostik

Früher standen vorwiegend psychopathologische Beschreibungen der schizophrenen Erkrankungen im Vordergrund.

Heute liegt mit dem ICD-10 ein modernes Klassifikationssystem vor, in dem je nach dem Vorherrschen von psychopathologischen Prägnanztypen verschiedene Haupt- und Diagnosegruppen der Schizophrenie unterschieden werden (siehe Tabelle 4 auf Seite 8).

5.4 Organische Abklärung bei Vorliegen von psychotischen Symptomen

5.4.1 Ersterkrankung

Obligat:

- Komplette körperliche und neurologische Untersuchung
- Differenzialblutbild

**Tabelle 2:
Formen positiver bzw. negativer Symptomatik**

Positive Symptomatik (Plussymptomatik, Produktivsymptomatik)

- Halluzinationen
- Wahn
- Formale Denkstörungen
- Ich-Erlebnisstörungen
- Motorische Symptome

Negative Symptomatik (Minussymptomatik, sechs A-Symptome)

- Apathie
- Alogie
- Anhedonie
- Affektverflachung
- Asozialität
- Aufmerksamkeitsstörungen

- Entzündungsparameter (CRP)
- Leberwerte
- Nierenwerte
- TSH
- Luesserologie (bei entsprechendem Verdacht)
- HIV-Test (bei entsprechendem Verdacht)
- Drogenscreening
- EKG
- CT (empfehlenswert bei allen psychiatrischen erstmals auftretenden Symptomen, vor allem bei diagnostisch unklaren Zuständen)

Fakultativ:

- Liquor cerebrospinalis (vor allem bei diagnostisch unklaren Zuständen)
- MR (bei pathologischem CT-Befund oder zum Nachweis einer Pathologie, die nur mit MRT möglich ist, z.B. Darstellung von Strukturen im Hirnstamm)

- EEG (zur Differenzialdiagnose, z.B. einer epileptischen Psychose, bei Risikopersonen zu Beginn und zur Verlaufskontrolle einer Pharmakotherapie)
- Thoraxröntgen (bei entsprechender Indikation, d.h. bei Verdacht auf Lungenerkrankungen)
- Neuropsychologische Testung nach Remission (zur Verifizierung kognitiver Defizite zur Verlaufsbeurteilung von kognitiven Trainingsprogrammen sowie vor und nach Elektrokrampftherapie)

**Tabelle 3:
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:** Jede Sinnesmodalität
 - 6 **Formales Denken:** Gedankenabreißen, Zerfahrenheit, Danebenreden, Neologismen
 - 7 **Katatone Symptome:** Mutismus, Stupor, Haltungstereotypen, Erregung, Negativismus
 - 8 **Negative Symptome:** Apathie, Sprachverarmung, sozialer Rückzug, verflachter/inadäquater Affekt

Diagnose einer Schizophrenie, wenn

- ein Symptom der Gruppen 1–4 oder
- zwei Symptome der Gruppen 5–8 vorliegen
- UND Dauer: Fast ständig während eines Monats oder länger

5.4.2 Wiederholte Erkrankung

Obligat:

- Komplette körperliche und neurologische Untersuchung
- Differenzialblutbild
- CRP
- Leberwerte
- Nierenwerte
- Kontrolle pathologischer Vorbefunde in anderen Untersuchungen
- EKG bei bestehender Psychopharmakotherapie (QT_c-Zeit)
- Blutzucker, HbA1c bei bestehender Psychopharmakotherapie
- Glucosetoleranz

Fakultativ:

- Medikamentenplasmaspiegel (z.B. bei fehlendem Therapieansprechen)
- Neuropsychologische Testung nach klinischer Besserung

Tabelle 4:
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 katatonisches Symptom (siehe Tabelle 3 auf Seite 7)

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 12 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 der letzten 12 Monate 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

Tabelle 5:
Beurteilung eingeschränkter kognitiver Funktionen

Frühe Wahrnehmung	nur durch Computermethodik messbar
Aufmerksamkeit/ Konzentration	Wörter rückwärts buchstabieren 100 minus 7 bzw. 100 minus 3
Gedächtnis	Merken von drei Begriffen
Exekutivfunktionen	Sprichwort deuten, abstraktes Denken
Intelligenz	Wortschatz testen mathematische Textaufgaben allgemeines Wissen

(zur Verifizierung bestehender kognitiver Defizite sowie zur Verlaufsbeurteilung von kognitiven Trainingsprogrammen, auch vor und nach Elektrokrampftherapie)

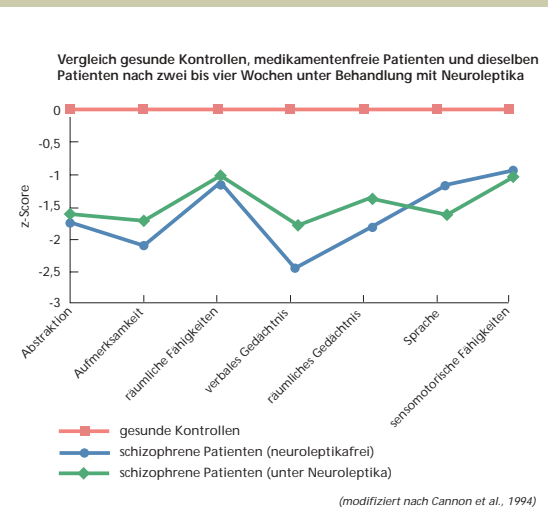
6. Die kognitive Symptomatik

Neben der positiven Symptomatik (Halluzinationen und Wahnvorstellungen) und der im Wesentlichen durch eingeschränkten Affektausdruck charakterisierten negativen Symptomatik (Apathie, Affektverflachung und emotionale Isolation) sind Einschränkungen der kognitiven Funktion der dritte wesentliche Symptombereich, welcher bei schizophrenen Störungen erfassbar ist.

Kognitive Symptome können durch die in Tabelle 5 angeführten Tests im klinischen Alltag grob evaluiert werden.

Abbildung 4 zeigt im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe die kognitiven Einschränkungen von unmedizierten Patienten mit Schizophrenie und solchen, die mit (älteren) Neuroleptika therapiert wurden. In ver-

Abbildung 4:
Kognitive Einschränkungen im Vergleich



schiedenen Bereichen der Kognition (Abstraktion, räumliche Fähigkeiten etc.) konnten beträchtliche Defizite spezifischer Funktionen bei diesen Patienten gefunden werden.

7. Beurteilungsinstrumente zur standardisierten Diagnostik

Tabelle 6: 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 Befundes anhand des AMDP-Systems

Fremdbeurteilungsfragebögen zu Phänomenen der klinischen Psychopathologie:

- Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)
- Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)

Fragebögen, welche besonders auf der Selbstbeurteilung der Patienten beruhen:

- Frankfurter Beschwerde-Fragebogen (FBF)
- Rust Inventory of Schizotypal Cognitions (RISC)
- 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 PatientInnen

8.1 Arzt-Patient-Beziehung

Ohne eine tragfähige Beziehung zwischen Patient und Arzt ist es nicht möglich, eine Therapiemotivation zu erreichen und eine dem Patienten entsprechende Therapie durchzuführen.

8.2 Wahl des Behandlungssettings

Grundsätzlich sollte immer das am wenigsten restriktive Setting angestrebt werden. Man unterscheidet stationäre, halbstationäre und ambulante Settings. Bei der Behandlung von Patienten mit schizophrenen Störungen spielen sozialpsychiatrische Einrichtungen wie therapeutische

Wohnformen (z.B. Übergangwohnheime, mehr oder weniger betreute Wohngruppen) sowie damit Hand in Hand gehende rehabilitative Maßnahmen eine wichtige Rolle.

8.3 Auswahl der Therapie

In der Akutphase steht die Behandlung der Positivsymptomatik im Vordergrund, insbesondere die Kontrolle des aggressiven Verhaltens und der psychotischen Angst; hier steht die Therapie mit Antipsychotika (siehe Übersichtstabelle im Mittelaufschlag) bzw. entsprechende Begleit- und ergänzende medikamentöse Maßnahmen (siehe Kapitel 12 und 13) im Vordergrund. Zudem gilt es, in der Akutphase Selbst- oder Fremdgefährdungen abzuschätzen und zu behandeln.

In der postakuten Stabilisierungsphase ist Psychoedukation wichtig, um die Compliance des Patienten zu fördern. Kognitive Therapiemethoden (z.B. integrierte psychologische Therapieprogramm = IPT) sollen in dieser Phase ebenso beginnen wie eine – so weit es möglich ist – Zusammenarbeit mit Angehörigen.

Auch andere psychotherapeutische Maßnahmen in der Hand von erfahrenen Behandlern können eine wichtige Rolle im Gesamtbehandlungsplan einnehmen (siehe Kapitel 16).

In der Remissionsphase beginnen soziotherapeutische Maßnahmen, soziale und berufliche Wiedereingliederungen stehen hier im Mittelpunkt der Behandlung. Eine kontinuierliche antipsychotische Medikation sollte während aller Behandlungsphasen verschrieben werden.

8.4 Therapiemonitoring

Die einzige derzeit am Markt befindliche Substanz, bei der rechtlich bindende Therapiekontrollen vorgeschrieben sind, ist Clozapin. Hier müssen während der ersten 18 Behandlungswochen regelmäßige Differenzialblutbildkontrollen durchgeführt werden. In weiterer Folge reduziert sich dies auf vierwöchentliche Blutbildbestimmung.

In diesem Konsensus-Statement wurden die in Österreich üblicherweise verwendeten Begriffe „atypische Antipsy-

Tabelle 7: Gängige Begriffe (Synonyma) für ältere und neuere Antipsychotika (Auszug)

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

chotika“ (für die neuere Medikamentengeneration) und „Neuroleptika“ (für die ältere Medikamentengeneration) gewählt (Tabelle 7).



Univ.-Prof. DDR.
Johann Fabisch
Univ.-Klinik für
Psychiatrie, Graz

Erkrankungen günstiger beeinflusst werden.

9. Die (neueren) atypischen Antipsychotika im Überblick

9.1 Wirkung

Ausgehend von Clozapin, das erstmals 1963 in Österreich doppelblind untersucht wurde, sind in den letzten zehn Jahren eine Reihe weiterer Substanzen, die so genannten atypischen Antipsychotika, in die tägliche Praxis eingeführt worden. Bei diesen Substanzen zeigen sich neben der gewünschten raschen, antipsychotischen Wirkung fehlende oder geringere EPS sowie ein Effekt auf die negative, affektive und kognitive Symptomatik. Der wesentliche Unterschied zwischen den älteren Neuroleptika und den atypischen Antipsychotika liegt nicht nur in der Beeinflussung der Symptomatik, sondern ist auch biochemisch durch die spezifische Pharmakodynamik (Rezeptorprofil) bzw. die toposelektive Beeinflussung des dopaminergen Nervensystems gekennzeichnet.

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
- Verbesserung der kognitiven Symptome

Die atypischen Antipsychotika sind jedoch auch pharmakodynamisch eine heterogene Gruppe und unterscheiden sich dadurch hinsichtlich der Nebenwirkungen. Wegen ihres günstigen klinischen Wirkungs- und Nebenwirkungsprofils gelten sie als Medikation erster Wahl bei

der Behandlung der Schizophrenie. Durch eine Behandlung mit den atypischen Antipsychotika sollten Compliance-Probleme verringert, die Lebensqualität erhöht und der Gesamtverlauf und die Gesamtbehandlungskosten schizophrener



Univ.-Doz. Dr. **Christian Geretsegger**
Landesklink für
Psychiatrie 1,
Christian-Doppler-
Klinik, Salzburg



Prim. Univ.-Doz.
Dr. Christian Haring
Psychiatrisches
Krankenhaus des
Landes Tirol, Hall



OA Dr.
Angela Heiden
Klin. Abt. für Allg.
Psych., Univ.-Klinik
für Psychiatrie,
Wien



Prim. Dr.
Marion Kalousek
3. Psychiatrische
Abt., Psych.
KH Baumgartner
Höhe, Wien

9.2 Pharmakologie

Für die antipsychotische Wirkung ist eine Blockade von Dopamin- D_2 -Rezeptoren im zentralen Nervensystem für alle Antipsychotika (ältere und neuere) von wesentlicher Bedeutung. Dies wird auch durch moderne PET-Untersuchungen an schizophrenen Patienten bestätigt, wo die meisten atypischen Antipsychotika eine sich von den älteren Substanzen unterscheidende D_2 -Rezeptor-Blockade im Striatum zeigen. Die neuen (atypischen) Eigenschaften scheinen nicht nur durch eine zum Teil geringere D_2 -antagonistische Wirkung ausgelöst zu werden, sondern durch zusätzliche pharmakologische Komponenten.

Die besondere therapeutische Wirkung von kombinierten D_2 - 5-HT_{2A} -Blockern wird als Folge einer Blockade sowohl limbischer D_2 -Rezeptoren als auch kortikaler 5-HT_2 -Rezeptoren angesehen. Die kortikale 5-HT_2 -Blockade führt in dieser Region (präfrontaler Cortex) zu einer höheren Dopaminfreisetzung, was sich positiv auf Negativsymptomatik und kognitive Funktionen auswirkt.

Eine bessere Funktion der frontalen Hirnrinde zieht weiterhin eine Normalisierung der Funktion anderer Neurotransmittersysteme (GABA-erge und NMDA-erge Neurone) nach sich. Es wird vermutet, dass auch diese beiden Systeme eine Rolle in der Pathogenese positiver und negativer Symptome spielen.

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

Atypische Antipsychotika können anhand ihres pharmakologischen Profils in vier Gruppen eingeteilt werden:

- (a) überwiegende D_2 -Selektivität: Amisulprid
- (b) Beeinflussung von mehreren Rezeptoren: Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Zotepin

- (c) überwiegend 5-HT₂-Selektivität:
Risperidon, Sertindol, Ziprasidon
(d) Wirkung über dopaminerge Autorezeptoren: Aripiprazol



Univ.-Prof. Dr. Josef Marksteiner
Univ.-Klinik für Psychiatrie, Innsbruck

Proteine auf, was zusammen mit der für die Überwindung der Blut-Hirn-Schranke notwendigen, guten Lipidlöslichkeit für das relativ hohe Verteilungsvolumen der meisten Substanzen verantwortlich zeichnet. 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 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.

10. Die (älteren) Neuroleptika im Überblick

10.1 Wirkung

Die beiden auffälligsten Merkmale der klinischen Wirkung von Neuroleptika bestehen darin, dass sie bei Mensch und Tier durch

- eine Verminderung psychomotorischer Aktivität sowie
- eine Indifferenz gegenüber Sinneswahrnehmungen und der Umwelt gekennzeichnet sind.

Der eigentliche antipsychotische Effekt dieser Substanzen besteht darin, dass sie eine dosisabhängige Reduktion bis hin zur Beseitigung produktiver Symptome (d.h. Wahn, Halluzinationen und Trugwahrnehmungen, sowie Störungen des Ich-Empfindens) bewirken. Weitere wichtige Wirkungen sind eine Dämpfung der Vigilanz und der emotionalen Erregbarkeit. Darüber hinaus weisen viele Neuroleptika eine sedierende Wirkung auf.



Prim. Univ.-Doz. Dr. Carl Hermann Miller
Psychiatrische Abt., Krankenhaus Kufstein



Prim. Dr. Thomas Platz
Zentrum für seelische Gesundheit, Landeskrankenhaus Klagenfurt



Chefarzt Prof. Dr. Stephan Rudas
Psychosoziale Dienste in Wien



Univ.-Doz. Dr. Margot Schmitz
Fachärztin für Psychiatrie und Neurologie, Wien

Der Großteil der 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. Die Ausnahme stellt Thioridazin dar, dessen Metabolit Mesoridazin für den Großteil der neuroleptischen Wirkung verantwortlich ist.

10.2 Pharmakologie

Es werden derzeit sechs verschiedene Subtypen des Dopaminrezeptors beschrieben, 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).

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 seine Affinität zu D₁-Rezeptoren gering ist. Die klinische Bedeutung dieser unterschiedlichen Rezeptorprofile ergibt sich vor allem aus den durch Blockade der verschiedenen Rezeptoren hervorgerufenen Nebenwirkungen.

Die meisten Neuroleptika werden 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. Die meisten Neuroleptika weisen darüber hinaus eine starke Bindung an

Die Einteilung der älteren Neuroleptika wurde nach verschiedenen Gesichtspunkten vorgenommen:

Einteilung nach der neuroleptischen Potenz:

Diese Einteilung begründet sich auf dem Verhältnis von Dosis zu klinischer Wirkung/EPS-Nebenwirkung bzw. ihrer Affinität zum D₂-Rezeptor. Der Begriff der neuroleptischen Potenz wurde davon abgeleitet, ob ein Medikament extrapyramidal-motorische Symptome (EPS) auszulösen imstande ist, ein Konzept, das heute in Frage gestellt wird, da wir wissen, dass Medikamente sehr wohl eine gute antipsychotische Wirkung aufweisen (z.B. Clozapin, Quetiapin), ohne EPS auszulösen. Niederpotente 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 Neuroleptika, bei denen extrapyramidal motorische Nebenwirkungen im Vordergrund stehen.

Die wichtigsten Antipsychotika im Überblick

Substanzgruppen	ATYPISCHE ANTIPSYCHOTIKA								NEUROLEPTIKA			
	Amisulprid Solian	Clozapin Leponex	Olanzapin Zyprexa	Quetiapin Seroquel	Risperidon Risperdal	Sertindol Serdolect	Ziprasidon Zeldox	Zotepin Nipolept	Flupentixol Fluanxol	Fluphenazin Dapotum	Haloperidol Haldol	Zuclopenthixol Cisordinol
Rezeptorprofile												
D ₁	0	++	+	+	+	+	+	0	++	++	0	+++
D ₂	+++	+	++	+	+++	++	++	+	+++	+++	+++	+++
5-HT _{1A}	0	++	+	++	0	0	++	0	0	+-	0	0
5-HT _{2A}	0	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	+	0
α ₁	0	++	+-	++	+	++	+-	++	++	++	+	+++
α ₂	0	++	0	++	+	0	0	0	0	+	0	0
M ₁	0	+++	++	+-	0	0	0	0	+-	+-	0	0
H ₁	0	+++	+++	++	0	+	+	0	+	++	+-	+
Pharmakokinetik												
Plasmaeiweißbindung (%)	16	95	93	83	99	99,5	>99	97	99	90	92	98-99
Bioverfügbarkeit (%)	48	95	80-100	-	60	74	ca. 60	10	40	-	60-70	-
Dosierung (mg/Tag)												
Start (Oral)	150 ¹⁾ /600 ²⁾	12,5	10 ³⁾ /15 ⁴⁾	50	0,5-2 ⁶⁾	4	80	75	5-15	10-20	3-9	10-30
Darreichungsform	O	O	O, P ⁵⁾	O	O, D	O	O, P	O	O, P, D	O, P, D	O, P, D	O, P, D
Empfohlene Tagesdosis Oral	50-150 ¹⁾ /300-1200 ²⁾	200-450	5-20	150-750	2-6	12-20	80-120	75-300	5-30	1-20	5-20	10-40
Empfohlene Tagesdosis Parenteral	-	-	-	-	-	-	10-40	-	-	40	5-15	-
Empfohlene Dosis Depotform/Zeit	-	-	-	-	25-50/2 Wo	-	-	-	20-100/3 Wo	12,5-100/3 Wo	50-300/4 Wo	200-400/4 Wo
Nebenwirkungen												
Frühdyskinesie	+	0	+-	0	+-	+	+	+	+++	+++	+++	+++
Akathisie	+	+-	+-	+-	+-	+	+	+	++	++	+++	+++
Parkinsonismus	+	0	+-	0	+	+	+	+	+++	+++	+++	+++
Tardive Dyskinesien	+	0	+-	0	+	+	+-	+	+++	+++	+++	+++
Dosisabhängige EPS	+	0	0	0	+	0	0	+	+++	+++	+++	+++
Sedierung	+	+++	+	++	0	+	+-	++	+	++	+	+++
Unruhe/Agitation	+	0	0	0	0	0	+-	+-	++	+	++	+
Pharmakogenes Delir	0	+	+-	0	0	0	0	+-	+	+	0	+
Malignes neuroleptisches Syndrom	+-	0	+-	+-	+-	+-	+-	+-	+	++	++	+
EEG-Veränderungen	+	++	+-	0	+	0	0	++	+	+	+	+
Kopfschmerz	0	++	0	+-	+	0	+	++	+	+	+	+
Anticholinerge Nebenwirkungen	0	++	+-	0	0	0	0	++	++	++	+-	+++
QT-c Verlängerung/Arrhythmie	+	0	0	0	0	++ ⁷⁾	++	+	0	+	+	+
Orthostatische Hypotension	+	++	0	++	+	++	+-	++	++	+	+	++
Agranulozytose/BBveränderung	0	+++	+-	0	0	0	0	+-	0	+	+-	0
Transaminasen erhöht	+	+	+	+	+-	0	0	++	0	+	+	0
Gastrointestinale Beschwerden	+-	++	0	0	0	0	+	0	++	+	+-	+
Prolaktin erhöht	++	0	0	0	++	0	0	+	0	+++	++	0
Gewichtszunahme	+	+++	+++	+	+	+	0	+	++	++	+	+
Hyperglykämie	0	+	+	0	0	+-	0	+	0	+	+-	0
Allergische Reaktionen	+	+-	0	0	0	0	0	+-	0	+	+-	0
Störung bei der Nasenatmung	0	0	0	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 Zusammenh mit Demenz
- 7) Sertindol ist die einzige Substanz bei der laut Fachinformation ein EKG indiziert ist

Abkürzungen:

- O = Oral
- BB = Blutbild
- P = Parenteral
- D = Depot
- Wo = Woche

Legende:

- 0 nicht vorhanden oder kein signifikanter Unterschied zu Placebo
- +- vereinzelt
- +
- ++ selten/gering
- +++ mäßig
- ausgeprägt
- nicht verfügbar

hen, während diese bei den niederpotenten 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, meist verhindern.

Einteilung nach chemischen Substanzgruppen:

Diese Einteilung hat in der klinischen Praxis weniger Bedeutung, kann aber eventuell beim Umstellen praktische Relevanz erhalten, in dem Sinn, dass ein Medikament von einer chemischen Gruppe auf ein anderes umgestellt werden sollte, wenn keine Wirkung mit einem Medikament aus einer chemischen Gruppe erreicht wurde. Neuroleptika entstammen im Wesentlichen folgenden chemischen Stoffgruppen: Phenothiazine (z.B. Chlorpromazin, Prothipendyl, Levomepromazin), Thioxanthene (z.B. Thiothixen, Chlorprothixen, Zuclopentixol), Butyrophenone (z.B. Haloperidol) oder Diphenylbutylpiperidine (z.B. Pimozid).

II. Nebenwirkungen von (älteren) Neuroleptika und (neueren) 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)

Es werden vier Formen von Neuroleptika-induzierten EPS unterschieden:

a) Frühdyskinesien: Diese äußern sich meist zu Beginn der Behandlung. Typische Merkmale sind Blickkrämpfe



Prim. Univ.-Prof. Dr. Christoph Stuppäck
LK für Psychiatrie 1, Christian-Doppler-Klinik, Salzburg



Univ.-Prof. Dr. Johannes Tauscher
Klin. Abt. für Allg. Psych., Univ.-Klinik für Psychiatrie, Wien



OA Dr. Walter Wagner
Zentrum für seelische Gesundheit, Landeskrankenhaus Klagenfurt



Dr. Andreas Walter
Psych. Konsiliarversorgung, Geriatriezentrum am Wienerwald, Wien



Prim. Dr. Elmar Windhager
Psychiatrische Klinik Wels



OA Dr. Gerhard Wlasak
Landesnervenklinik Sigmund Freud, Graz



Dr. Wilhelm Wolf
Niedergelassener Facharzt für Neurologie und Psychiatrie, Wien

(sog. okulogyre Krisen), Zungenschlundkrämpfe, Trismus, spastisch-dystone Bewegungen (z.B. Opisthotonus, Retrocollis, Torticollis) sowie Hyperkinesien der mimischen Muskulatur. Erstes Anzeichen für die Entwicklung von Frühdyskinesien kann ein vermehrtes Zittern der Hände sein. Frühdyskinesien sind im Allgemeinen durch parenterale Gabe von Biperiden gut und schnell behandelbar.

b) Parkinsonoid: Das medikamentöse Parkinsonoid tritt etwas später als die Frühdyskinesien in Erscheinung. Es stellt das häufigste der Neuroleptika-induzierten EPS-Syndrome dar und ist für den Patienten oft mit einem ausgeprägten Leidensdruck verbunden. Auch das Parkinsonoid ist mit Biperiden zwar meist gut beherrschbar, allerdings sollte diese Komedikation nicht als Dauerlösung angesehen werden, sondern gegebenenfalls eine Dosisanpassung oder ein Medikamentenwechsel auf ein atypisches Antipsychotikum erwogen werden.

c) Akathisie, Tasikinesie: Hiermit wird eine Unruhe beim Sitzen (Akathisie) bzw. ein unablässlicher Bewegungsdrang (Tasikinesie) bezeichnet. Ein zusätzliches und häufig übersehenes oder der Primärpathologie der Schizophrenie zugerechnetes Symptom stellt auch quälende innere Unruhe dar.

d) Spät- oder tardive Dyskinesie (TD): Unter Therapie mit hochpotenten Neuroleptika besteht ein kumulatives Risiko von etwa 5% pro Jahr (bei über 60-Jährigen 30%), eine TD zu entwickeln. 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 dopaminerg

D₂-Rezeptoren angenommen. Dementsprechend führt eine Behandlung mit anticholinergen Medikamenten hierbei zu keiner Verbesserung der Symptomatik.

11.1.2 Endokrinologische Nebenwirkungen

Beobachtet werden dabei Galaktorrhoe, Gynäkomastie, Oligo- oder Amenorrhoe, Störungen der Libido und der Potenz sowie Hirsutismus und Seborrhoe. Auch eine etwaige Appetitsteigerung mit Gewichtszunahme kann vermutlich teilweise auf die Hyperprolaktinämie zurückgeführt werden.

11.2 Antiadrenerge Nebenwirkungen

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

11.3 Antihistaminerge Nebenwirkungen

Der bei vielen älteren Neuroleptika ausgeprägte Antagonismus an zentralen H_1 -Rezeptoren äußert sich vornehmlich in Form einer sedierenden Wirkung bzw. einer Gewichtszunahme.

11.4 Anticholinerge Nebenwirkungen

Diese sind insbesondere durch vegetative Symptome wie Mundtrockenheit, Obstipation bis hin zur Gefahr des paralytischen Ileus, Schwierigkeiten bei der Miktion bis hin zum Harnverhalten sowie Akkomodationsstörungen gekennzeichnet. Die anticholinergen Wirkungen können weiters eine kognitive Einschränkung bewirken bzw. bestehende verstärken. Bei dafür gefährdeten Patienten kann ein pharmakogenes Delir ausgelöst werden.

11.5 Weitere Nebenwirkungen

- Erhöhungen der hepatischen Transaminasen, Cholestase und Ikterus
- Blutbildveränderungen mit Leukopenie, Granulozytopenie oder Agranulozytose
- Erhöhte Thrombosegefahr
- Generalisiertes Exanthem, Pigmenteinlagerungen an der Haut und Fotosensibilisierung
- Eintrübungen von Hornhaut und Linse (Katarakt) sowie Pigmenteinlagerungen an der Netzhaut
- Malignes Neuroleptisches Syndrom: seltene, idiosynkratische Reaktion auf Neuroleptikagabe, in der Symptomausprägung ähnlich der malignen Hyperthermie, mit Muskelkrämpfen, Exsiccose, Kreatin-Anstieg im Plasma und lebensbedrohlicher Erhöhung der Körpertemperatur

11.6 Interaktionsproblematik

Arzneimittelinteraktionen treten bei Neuroleptika und atypischen Antipsychotika auf 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 und dann zu höheren Blutspiegeln beider Medikamente führen. Manche Medikamente wirken als Inhibitoren mit einem wesentlich deutlicheren Anstieg des Plasmaspiegels (Fluvoxamin CYP-1A2, Fluoxetin und Paroxetin CYP-2D6, Nefazodon CYP-3A4) und manche Substanzen als Induktoren (Carbamazepin, Alkohol, Rauchen) mit einem Abfall der gleichzeitig verabreichten Medikamente. Bei Kombinationsbehandlungen von atypischen Antipsychotika muss insbesondere das Interaktionspotenzial mit SSRIs beachtet werden. Weitgehend ohne Interaktion sind Citalopram und Escitalopram. Da atypische Antipsychotika als Medikamente erster und zweiter Wahl gelten, werden hier nur diese Substanzen ausführlicher besprochen (siehe auch Tabelle 8). Es sei jedoch darauf verwiesen, dass das Interaktionspotenzial sehr wohl auch für die älteren Neuroleptika und für die niederpotenten Neuroleptika gegeben ist.

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.

Clozapin: Am häufigsten werden in der Literatur Interaktionen mit Fluvoxamin berichtet. Bei Kombination mit Fluvoxamin können im Serum die Konzentrationen von Clozapin bis zu zehnfach ansteigen. Der Effekt scheint in erster Linie durch Hemmung von CYP-1A2 zustande zu kommen. Durch Hemmung des Abbaus von Clozapin und Ansteigen der Blutspiegel nehmen Nebenwirkungen wie 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: Berichte über pharmakokinetische Interaktionen liegen derzeit nicht vor, jedoch sind möglicherweise Interaktionen mit einem Anstieg der Olanzapin-Blutspiegel bei einer Kombination mit Fluvoxamin vorhanden.

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.

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.

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

Ziprasidon: Der Hauptabbau erfolgt über die Aldehydoxidase zu S-Methyl-dihydroziprasidon. Die Cyto-

chrome, die Angelpunkt pharmakokinetischer Interaktionen sein können, sind in geringerem Maße (zu ca. 30%) am Abbau von Ziprasidon beteiligt, hier vor allem CYP 3A4 und geringer 1A2.

Zotepin: Die Beteiligung verschiedener CYP-Isoenzyme am Metabolismus ist noch unklar. Siehe Tabelle 8.

12. Die zeitdimensionierte Behandlung

12.1 Akuttherapie psychotischer Erkrankungen

Bei dem Management akuter psychotischer Störungen sollten die in Tabelle 9 angeführten Bereiche Beachtung finden.

12.1.1 Kriterien der Auswahl der Medikation

Medikamente der ersten und zweiten Wahl sind die atypischen Antipsychotika.

Basierend auf Evidence Based Medicine ist eine Differenzialindikation bezüglich Wirksamkeit der neuen Substanzen nicht möglich, es existieren jedoch Unterschiede im Nebenwirkungsprofil (EPS, Gewicht, Prolaktin). Daher ergibt sich

Tabelle 9:
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
psychosoziale Schäden mindern	rasche Rückkehr zum Funktionsniveau
Compliance fördern	Psychoedukation, Angehörigeninformation
unmittelbare Gefahren begrenzen	Kontrolle gestörten Verhaltens
Koordination der weiteren Therapie	Facharzt, Psychotherapie, PSD etc.

Tabelle 10: (Legende: Siehe Mittelaufschlag)
Nebenwirkungsrisiko bei empfohlener Standarddosis

NW-Typ:	AMIS	CLOZ	HALO	OLAN	QUET	RISP	SERT	ZIPR	ZOTE
Sedierung	+	+++	+	+	++	0	+	+-	++
Gewichts ↑	+	+++	+	+++	+	+	+	0	+
Prolaktin ↑	++	0	++	0	0	++	0	0	+-
EPS	+	0	+++	0	0	+	0	0	+
Otc-Verl.	+	0	+	0	0	0	++*	++	+

* Sertindol ist die einzige Substanz bei der laut Fachinformation ein EKG indiziert ist

die Auswahl des Antipsychotikums aus Nebenwirkungsprofil, Patientenwünschen und früheren Therapieerfahrungen. In Tabelle 10 sind als Übersicht die wichtigsten Nebenwirkungen qualifiziert.

Tabelle 8:
Vergleich Pharmakokinetik

	Amisulprid	Clozapin	Haloperidol	Olanzapin	Quetiapin	Risperidon	Sertindol	Ziprasidon	Zotepin
CYP-450	Oxidation nicht Cytochrom vermittelt	1A2, 3A4, 2D6	2D6, 1A2, 2C19, 3A4	1A2, 2D6	3A4	2D6, 3A4	2D6, 3A4	3A4	1A2, 3A4
Metaboliten	inaktiv	Desmethyl-clozapin	reduziertes Haloperidol	N-Desmethyl	ca. 20 Metaboliten	9-OH-Risperidon	Dehydro-sertindol	inaktive Metaboliten	Norzotepin
t_{1/2} (Std.)	12	12	24	35 (30 i.m.)	6	3 20(9-OH)	72	7 (2-4 i.m.)	16
t_{max} (Std.)	1,2-1,6	1-4	2-6	5-8 (1-3 i.m.)	1-2	1-2	10	4-5 (1 i.m.)	3-4
Steady State (Tage)	2-3	3	3-4	7	1-2	1 4-5(9-OH)	14	2	3
Ausscheidung Niere (%)	80	60	40	60	75	70	5	20	20
Ausscheidung Fäzes (%)	20	40	60	40	25	14	95	80	80
Plasmaproteinbindung (%)	16	95	92	93	83	90	90	99	97

12.1.2 Implementierung und Dosierung in der Akutphase

Applikation: Im Idealfall sollte das Medikament einmal täglich peroral verabreicht werden. Bei unsicherer Compliance ist eine flüssige (Risperidon, Haloperidol) oder rasch lösliche (Olanzapin-Velotab) Galenik vorzuziehen. Parenteral stehen Ziprasidon sowie Haloperidol zur Verfügung.

Dosis (siehe Tabelle 11):

- für Patienten mit erster Episode genügt eine deutlich niedrigere Dosis;
- bei Patienten mit multiplen Episoden die zuletzt effektive Dosis;
- schrittweise Dosissteigerung verringert Nebenwirkungsrisiko.

Kombinationstherapie mit anderen Pharmaka:

Bei ängstlichen, agitierten oder aggressiven Zuständen ist die Kombination von Antipsychotika mit Benzodiazepinen (Diazepam, Lorazepam, Clonazepam) effektiver und sicherer als eine höhere (über die maximale empfohlene Dosis hinausgehende) Therapie mit Antipsychotika oder eine Kombination mit niederpotenten Neuroleptika.

12.1.3 Maßnahmen bei Therapieresistenz in der Akutphase

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

- Diagnostik
- Komorbidität (spez. Substanzmissbrauch bzw. Substanzabhängigkeit)
- Compliance
- Metabolismus

Daraus ergeben sich als mögliche Konsequenzen eine Dosiserhöhung, eine adjuvante oder alternative Medikation oder das weitere Abwarten einer Therapieantwort, falls eine berechtigte Annahme besteht, dass der Patient ein „Slow Responder“ ist.

12.1.4 Längerfristiges Therapiemanagement

Die im längerfristigen Therapiemanagement auftretenden möglichen Faktoren für eine Non-Compliance sind in Tabelle 12 aufgeführt:

Folgende compliancefördernde Interventionen haben sich in der täglichen klinischen Praxis bewährt:

- Complianceanamnese erheben (d.h.: Wie war es bei früheren Episoden?)
- „Risikofaktoren für Compliance“ erheben
- Wertesystem und Ziele von Patienten und Angehörigen kennen lernen
- Partnerschaftliche Arzt-Patient-Beziehung aufbauen

**Tabelle 11:
Dosierung in der Akutphase**

Substanz	mg/d*	Titration**
Amisulprid	400-800	-
Clozapin	25-600	+
Haloperidol	2-12	-
Olanzapin	5-20	-
Quetiapin	150-750	+
Risperidon	2-6	+
Sertindol	8-20	+
Ziprasidon	80-160	-
Zotepin	50-300	+

* minimal wirksame - maximal empfohlene Dosis/Tag

** Dosistitration, die zu Behandlungsbeginn erforderlich ist

- Eigenverantwortlichkeit des Patienten frühzeitig fördern und gemeinsam reflektieren
- Therapieeffekte bewusst machen
- Nebenwirkung ernst nehmen und behandeln
- Psychoedukation und Familienunterstützung
- Aktiv mit dem Patienten kognitiv-emotionale „Eselsbrücken“ entwickeln

12.1.5 Begleitende therapeutische Maßnahmen in der Akutphase

Soziotherapie: In der Akutphase soll die Soziotherapie aktuelle soziale Gefahren (Wohnen, Arbeit)

abwenden und Familie und Angehörige unterstützen.

Psychotherapie: Auch in diesen frühen Therapiestadien sollen schon Familie und Angehörige in psychotherapeutische Maßnahmen involviert werden.

- Die Psychoedukation für Patienten und Angehörige verbessert die Compliance.
- Die psychotherapeutische Familienarbeit vermindert die Belastungen der Familie und erleichtert den Umgang mit der Krankheit.
- Gruppentherapie verbessert soziale Interaktionen, Einsicht und Coping-Strategien.

12.2 Rückfallsprophylaxe und Langzeitbehandlung

Die Behandlung mit atypischen Antipsychotika stellt auf Grund der Wirksamkeit dieser Gruppe von Medikamenten nicht nur auf die positive Symptomatik, sondern auch auf die negative, affektive und kognitive Symptomatik und

**Tabelle 12:
Ursachen für Non-Compliance**

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

auf Grund des günstigen Nebenwirkungsprofils das Mittel der Wahl zur Rückfallsprophylaxe und Langzeitbehandlung der Schizophrenie dar.

12.2.1 Auswahl der 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 (neueren) atypischen Antipsychotika der Vorzug gegeben werden sollte. Erst danach oder im begründeten Einzelfall sollten (ältere) Neuroleptika in der Langzeittherapie zum Einsatz kommen. Sowohl Neuroleptika als auch atypische Antipsychotika reduzieren die Rezidivrate signifikant gegenüber Placebo, wobei mit der Therapiedauer der Vorteil atypischer Antipsychotika deutlicher wird. Seit kurzem steht auch das erste atypische Antipsychotikum als Depotform zur Verfügung (Risperidon), sodass nun für die Gruppe der Patienten, die eine Depotmedikation benötigen, das Wirkprinzip der atypischen Antipsychotika verfügbar ist. Entscheidungskriterien bezüglich oral versus Depot sind Wünsche und Erfahrungen der Patienten sowie Erfahrungen früherer Behandlungen. Studien mit Neuroleptika weisen auf eine überlegene Compliance der Depot-Medikation im Vergleich zu oralen Formen hin.

12.2.2 Dosierung

Bei atypischen Antipsychotika ist für Rückfallprophylaxe und Langzeitbehandlung keine Dosisreduktion im Vergleich zur Akuttherapie erforderlich. Neuroleptika sollten nach Möglichkeit schrittweise (in Halbjahresschritten Dosisreduktion je 20% der akut wirksamen Dosis) auf die geringste noch wirksame Tagesdosis reduziert werden. Höhere Dosen bringen insgesamt keinen klinischen Vorteil, auch nicht bei therapieresistenten Patienten. Die Dauergaben von Anticholinergika ist wegen der kognitiven Beeinträchtigung abzulehnen.

12.2.3 Dauer der Behandlung

Die Dauer der psychopharmakologischen Behandlung richtet sich nach der Anzahl und der Charakteristika der Krankheitsepisoden.

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

12.2.4 Auswahl begleitender therapeutischer Maßnahmen

Milieugestaltung: Klar strukturierter Tagesablauf, Annäherung an gewohnte Lebensbedingungen, Initiativ fördern, Inaktivität vermeiden

Ergo- und Arbeitstherapie: Übung kognitiver Fähigkeiten, Antriebsförderung, Stärkung des Selbstvertrauens, Training von Ausdauer, Belastungserprobung, Arbeitstraining, -versuch, Maßnahmen zur beruflichen Integration

Verhaltenstherapeutisch orientierte Familientherapie: Entlastung der Angehörigen

Psychoedukation (Information): Patienten- und Angehörigengruppen, Einzelberatungen, Beratung von Selbsthilfevereinigungen

Training von sozialen Fertigkeiten: Stärkung der intakten Persönlichkeitsanteile, krankheitsbedingte Einschränkungen kompensieren

Wohnheime und Wohngemeinschaften: Betreutes Einzelwohnen, Wohngruppen, betreute Wohngemeinschaften, Übergangswohnheime, Langzeitwohnheime

13. Adjuvante Therapie

13.1 Benzodiazepine

Indikationen: Agitierte Psychosen, Komorbidität mit psychomotorischer Erregung bzw. psychovegetativer Tonus-erhöhung

Vorteile: Differenzierte symptomatische Therapie mit dem Antipsychotikum, höhere Arzneimittelsicherheit als bei antipsychotischer Dosiserhöhung

Nachteile: Abhängigkeitsentwicklung, atemdepressive Wirkung vor allem bei parenteraler Gabe

Wechselwirkungen: Verlängerung der Halbwertszeit durch Abbau über CYP-3A4 bei Kombination von Quetiapin, Risperidon mit Benzodiazepinen (außer Oxazepam, Lorazepam)

Dosierung: Titration bis zur wirksamen Dosis

13.2 Niederpotente Neuroleptika

Indikationen: Agitierte Psychosen, psychomotorische Erregung, psychovegetative Tonus-erhöhung

Vorteile: Optimierung der Sedierung bei ausgeprägter Agitation.

Nachteile: Potenzierung unerwünschter Arzneimittelwirkungen, keine differenzierte symptomatische Therapie

Wechselwirkungen: Verlängerung der Halbwertszeit durch Abbau über CYP-450-Isoenzyme

Dosierung: Titration bis zur wirksamen Dosis (Siehe Tabelle 13 auf Seite 19).

13.3 Lithium

Indikationen: Partielles Therapieansprechen unter antipsychotischer Medikation, vor allem bei Patienten mit affektiven Symptomen

Vorteile: Zusätzliche antiaggressive Effekte

Nachteile: Lange Wirklatenz (drei bis vier Wochen bei adäquatem Plasmaspiegel), bei Kombination mit Antipsychotika ist mit vermehrten Nebenwirkungen (Polyurie, Tremor, EPS, Desorientiertheit) zu rechnen

Wechselwirkungen: Keine CYP-450-Isoenzym-Interaktionen, da Lithium nicht in der Leber abgebaut wird

Dosierung: Titration auf eine Dosierung entsprechend einem Plasmaspiegel von 0,6mmol/l

13.4 Antikonvulsiva (Carbamazepin, Valproinsäure)

Indikationen: Partielles Therapieansprechen unter antipsychotischer Medikation, vor allem bei Patienten mit impulsivem und gewalttätigem Verhalten sowie mit EEG-Abnormalitäten und höheren Clozapin-Dosen (Krampfschwellenreduktion)

Vorteile: Zusätzliche antiaggressive Effekte

Nachteile: Bei Kombination mit Antipsychotika ist mit vermehrten Nebenwirkungen (Polyurie, Tremor, EPS, Desorientiertheit) zu rechnen

Wechselwirkungen: Bei Carbamazepin-Enzyminduktion, daher Erniedrigung der Spiegel von Neuroleptika, Risperidon, Quetiapin, Olanzapin, Clozapin, Ziprasidon. Cave: Kombination Carbamazepin mit Clozapin (erhöhtes Agranulozytoserisiko!)

Dosierung: Entsprechend dem empfohlenen Plasmaspiegel bzw. bis klinisch wirksam

13.5 Antidepressiva

Indikationen: Affektive Begleitsymptome, persistierende Negativsymptome

Vorteile: Zusätzliche anxiolytische Wirkung zahlreicher Substanzen

Nachteile: Typische Wirklatenz der Antidepressiva

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

Dosierung: Antidepressive Standarddosis

13.6 Omega-3-Fettsäuren

Indikationen: Therapieresistente Schizophrenie

Vorteile: Neben der Verbesserung der Symptome auch Verbesserung der EPS (schwache wissenschaftliche Evidenz!)

Nachteile: Keine bekannt

Wechselwirkungen: Keine bekannt

Dosierung: 3g/die

13.7 Elektrokonvulsionstherapie (Elektrokrampftherapie, EKT)

Indikation: Vitale Indikation bei akuter lebensbedrohlicher Katatonie und malignem neuroleptischem Syndrom; therapieresistente schizophrene Symptome, schwere, therapieresistente affektive Begleitsymptome

Vorteile: Bei Katatonie und MNS rasche Wirkung

Nachteile: Bei Therapieresistenz auf Antipsychotika oft zahlreiche Behandlungen erforderlich

Wechselwirkungen: Keine bekannt

Applikation: Nur in Fachabteilungen mit entsprechender Erfahrung und nachweisbarer Qualitätssicherung

14. Psychotische Störungen beim älteren Menschen

Im späteren Erwachsenenalter sind psychotische Störungen aus dem schizophrenen Formenkreis meist Residualsymptome einer Schizophrenie mit Ersterkrankung vor dem 40. Lebensjahr (75%). Eine schizophrene Erstmanifestation nach dem 40. Lebensjahr ist differenzialdiagnostisch von organisch bedingten Psychosen und demenziellen Syndromen abzugrenzen.

Schizophrenieartige Krankheitsbilder, die ab der fünften Lebensdekade ausbrechen, können im Wesentlichen in zwei Formen verlaufen. Eine mögliche Verlaufsform sind paranoide Zustände oder Paraphrenie mit einem ausgebauten Wahnsystem bei gut erhaltener Persönlichkeit und wenig Affekt, Denk- und Willensstörung, eine andere mögliche Form ist die Spätschizophrenie, bei der die positive Symptomatik stärker ausgeprägt ist.

14.1 Wichtige Differenzialdiagnosen

Im Alter können psychotische Symptome bei verschiedenen Erkrankungen auftreten (Tabelle 14 auf Seite 20).

Im Rahmen einer Alzheimer-Krankheit kommt es bei etwa 70% der Patienten zu Verhaltensstörungen und anderen psychischen Störungen. Psychotische Symptomatik wie Wahn oder Halluzinationen sind dabei ein relativ häufiges Symptom (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia = BPSD).

Tabelle 13:
Niederpotente Neuroleptika

Freiname	Handelsname	Tagesdosis in mg	Halbwertszeit
Chlorprothixen	Truxal	30–800	9
Thioridazin	Melleril	50–600	24
Prothipendyl	Dominal	40–160	7
Levomepromazin	Nozinan	25–300	21
Melperon	Buronil, Neuril	25–450	4

14.2 Psychopharmakotherapie

Eine antipsychotische Medikation beim älteren Patienten sollte das produktiv-psychotische Erleben und die Verhaltensauffälligkeiten als Ziel haben (BPSD). Obwohl die antipsychotische Wirkung aller Wahrscheinlichkeit nach ein Klasseneffekt sein dürfte, ist zur Zeit ausschließlich Risperidon zugelassen.

Bei Verabreichung der Antipsychotika sind folgende Besonderheiten im höheren Lebensalter zu beachten: Veränderte Pharmakodynamik und Pharmakokinetik (verminderte kardiale, hepatische und renale Funktion) mit entsprechender Nebenwirkungsrate. Daher ist die Gabe von atypischen Antipsychotika der neuen Generation mit verbessertem Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil indiziert, wobei im Gegensatz zum jüngeren Erwachsenen eine um 30 bis 50% reduzierte Dosis verabreicht wird. Grundsätzlich sollte der Leitsatz „start low, go slow“ und die Vermeidung von EPS beachtet werden.

15. Psychotische Störungen im Kindes- und Jugendalter

15.1 Überblick

Psychotische Störungen bei Kindern und Jugendlichen werden entsprechend erwachsenen Personen nach ICD-10- und DSM-IV-Kriterien diagnostiziert. Neben Positiv- und Negativsymptomen sind Verhaltensprobleme und affektive Symptome als unspezifische Symptomfaktoren bei Kindern und Jugendlichen mit psychotischen Störungen beschrieben worden.

Die symptomatische Ausgestaltung ist vom Alter und Entwicklungsstand des Kindes abhängig. Anatomische Befunde, neuropsychologische und -physiologische Ergebnisse und genetische Untersuchungen sprechen für eine Konti-

nuität zwischen Schizophrenien im Kindesalter und schizophrenen Störungen mit späterer Manifestation.

15.2 Epidemiologie

Psychotische Störungen manifestieren sich nur selten im Kindesalter. Nur etwa 0,5% aller schizophrenen Erkrankungen beginnen vor dem 10. Lebensjahr, 2 bis 4% vor dem 13. Lebensjahr. Zur Häufigkeit psychotischer Störungen bei Kindern in der Allgemeinbevölkerung liegen kaum Untersuchungen vor. Es wird jedoch angenommen, dass etwa eines von 10.000 Kindern vor der Pubertät eine schizophrene Störung entwickelt.

Während der Pubertät und der Adoleszenz steigt die Inzidenz psychotischer Störungen dramatisch. Als Grund dafür werden Veränderungen unter anderem in den Konzentrationen von Neurotransmittern (Dopamin ↑, Serotonin ↓) und Hormonen (ACTH ↑, Schilddrüsenhormone ↑, Nebennierenhormone ↑), damit verbundene erhöhte Stressempfindlichkeit und hirnstrukturelle Veränderungen („synaptic pruning“) angenommen. Etwa 20 bis 25% der Personen, die schizophrene Störungen entwickeln, haben die Erstmanifestation in der zweiten Lebensdekade. Man kann davon ausgehen, dass die derzeit international laufenden Bestrebungen, psychotische Störungen früh zu erkennen und zu behandeln, den Anteil jüngerer Patienten, die die Behandlung aufsuchen, erhöhen wird.

15.3 Symptomatik

Ein typisches Merkmal psychotischer Störungen im Kindesalter ist der Abbau der Beziehungen zur Umwelt. Das Interesse des Kindes engt sich oft auf bestimmte Gegenstände oder Vorlieben ein, der Rest der Umgebung wird ihm zunehmend gleichgültig. Die Kinder wirken dabei nicht unintelligent. Sie machen den Eindruck, stark mit ihren eigenen Wahrnehmungen beschäftigt zu sein. Es verkümmert der emotionale Kontakt zu anderen. Die Sprache kann sich verändern und monoton werden; die Affekte sind oft situationsinadäquat. Typisch für kindliche Schizophrenie sind auch generalisierte Angstanfälle bzw. Ängste, die sich auf bestimmte Gegenstände oder Situationen beziehen. Bei Schulkindern kommt es in der Regel zu einem Leistungsabfall. Bizarres Verhalten ist nicht selten. Zwangsphänomene, akustische und optische Halluzinationen und katatonie Symptome können vorkommen. Wichtige Differenzialdiagnosen sind frühkindlicher Autismus oder andere schwere Entwicklungsstörungen, das Asperger-Syndrom, dissoziative Störungen und Zwangsstörungen. Die Symptomatik bei Jugendli-

Tabelle 14:
Differenzialdiagnosen in Alter

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

chen ist der bei Erwachsenen mit Schizophrenie oder anderen psychotischen Störungen beschriebenen Symptomatik vergleichbar.

15.4 Prämorbid Entwicklung

Etwa 60 bis 80% der Kinder und 30 bis 50% der Jugendlichen mit psychotischen Störungen haben vor Manifestation von Positiv- und Negativsymptomen Auffälligkeiten im Sozialverhalten und/oder Leistungsprobleme in der Schule. Emotionale Probleme und Drogenmissbrauch bei Jugendlichen kommen häufig vor. Weiters wurden bei Kindern, die später an Schizophrenie erkrankten, vermehrt Geburtskomplikationen, Sprachentwicklungsprobleme, neurologische „soft signs“, niedriger IQ, erhöhte Ablenkbarkeit und Aufmerksamkeitsstörung, Verzögerung der motorischen Entwicklung (Bewegungskoordination) und spezifische kognitive Defizite (Verbalgedächtnis) beobachtet. Die beschriebenen Entwicklungsauffälligkeiten in der Kindheit sind Risikoindikatoren, die aber allein nicht für die Entstehung schizophrener Störungen verantwortlich sein dürften. Als zusätzliche pathogenetische Mechanismen, die zur Manifestation schizophrener Symptomatik führen, wurden neurobiologische Veränderungen in Pubertät und Adoleszenz postuliert. Diese Veränderungen inkludieren die Reifung des präfrontalen Kortex und die Myelinisierung des Assoziationskortex und des limbischen Kortex, die bis zur Adoleszenz nicht in vollständig entwickelter Form funktionieren.

15.5 Die Prodromal-Phase

Prodrom bezeichnet die frühe Phase einer Erkrankung, welche dem Vollbild der Störung vorangeht, in der aber bereits charakteristische Krankheitssymptome manifest sind. Bei psychotischen Störungen entwickeln sich Symptome wie akustische Halluzinationen in der Regel über Monate und Jahre mit zunehmender Intensität und bleiben über einen relativ langen Zeitraum unbehandelt. Prämorbid Auffälligkeiten und eine Prodromal-Phase sind aber auch in fast allen Fällen von präpubertären Manifestationen schizophrener Störungen zu beobachten. Genaue Festlegungen, welche Symptomausprägungen und welche Entwicklungsbefunde ein immanentes Psychoserisiko bei Kindern anzeigen, die spezifische Intervention rechtfertigen würden, sind noch nicht etabliert worden. Für das Jugendalter gibt es bereits eine relativ gut untersuchte Prodrom-Definition, die in verschiedenen Erfassungsinstrumenten operationalisiert wurde. Etwa 30 bis 40%, der so als prodromal klassifizierten Patienten entwickeln unter herkömmlichen Behandlungsbedingungen innerhalb eines Jahres eine psychotische Störung.

Während der Prodromal-Phase und der ersten psychotischen Episode entstehen kognitive und psychosoziale Defizite. Bedenkt man, dass Erstmanifestationen schizophre-

ner Psychosen am häufigsten bei 15- bis 25-Jährigen auftreten, ist die Erkennung von psychotischen Prodromal-Syndromen bei Jugendlichen von besonderer Bedeutung.

15.6 Behandlung, Verlauf und Prognose

Verlauf und Prognose psychotischer Störungen sind behandlungsabhängig. Wichtiges Prinzip in der Behandlung psychotischer Ersterkrankungen generell – und somit auch im Kindes- und Jugendalter – ist der frühzeitige Therapiebeginn, der den Verlauf günstig zu beeinflussen scheint. Bei Kindern vergehen im Durchschnitt zwei bis drei Jahre nach dem Auftreten von Halluzinationen und Wahnsymptomen, bevor die Diagnose „Schizophrenie“ gestellt und eine spezifische Therapie eingeleitet wird.

Bei optimaler Therapie ist die Prognose von psychotischen Störungen im Jugendalter – im Gegensatz zu kindlichen psychotischen Störungen – nicht schlechter als im Erwachsenenalter. Die Behandlung einer ersten psychotischen Episode erfordert spezifisches Case Management, Pharmakotherapie und spezifische psychotherapeutische Maßnahmen. Die Pharmakotherapie sollte so früh wie möglich nach der Manifestation der psychotischen Störung einsetzen und nach Abklingen des akuten Zustandes fortgesetzt werden.

Case Management ist von zentraler Bedeutung, um Kinder und Jugendliche ihren persönlichen Stärken und Schwächen gemäß zu fördern, und damit eine optimale Rehabilitation zu ermöglichen. Kontinuität der in die Behandlung involvierten Personen ist dabei anzustreben. Das Betreuungsangebot sollte sich auf ein bis zwei Jahre erstrecken. Wichtig sind psychoedukative Maßnahmen.

„Low dose strategy“: Die medikamentöse Behandlung beginnt mit einer niedrigen Dosis eines atypischen Antipsychotikums. Die meisten Daten bei Kindern und Jugendlichen liegen derzeit für Risperidon vor. Als Standardtagesdosis kann 0,25 bis 1,25mg/d 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.

Produktive Symptome wie akustische Halluzinationen sistieren bei dieser Dosierung oft innerhalb von Tagen bis Wochen, treten aber gewöhnlich bis zur Stabilisierung, die nach etwa zwei bis drei Monaten erreicht wird, belastungsabhängig und oszillierend immer wieder auf. Von einem raschen Wechsel der Substanz oder vorschneller Dosissteigerung ist

dringend abzuraten. Dosiserhöhungen sind mit mehr Nebenwirkungen verbunden und gefährden die Compliance. Bei einer nur geringfügigen Besserung bzw. Therapieresistenz kann nach zwei Monaten eine Dosissteigerung vorgenommen werden. Nach drei bis sechs Monaten ohne ausreichenden Behandlungserfolg sollten Clozapin sowie spätestens dann spezifische verhaltens- oder soziotherapeutische Programme zum Einsatz kommen.

Derzeit ist Risperidon das einzige atypische Antipsychotikum, das zur Behandlung der Schizophrenie im Kindes- und Jugendalter (ab fünf Jahren) in Österreich zugelassen ist. Selbstverständlich sagt dies nichts über die Wirksamkeit der anderen atypischen Antipsychotika in dieser Indikation aus, und es wäre wünschenswert, wenn auch für diese Substanzen bald Studien vorlägen.

Der Übergang von der Behandlung an der Klinik zum niedergelassenen Facharzt ist jener Zeitpunkt, an dem Medikamente häufig abgesetzt werden, was zum Auftreten von weiteren psychotischen Episoden führen kann. Eine Zusammenarbeit mit niedergelassenen Ärzten sollte von den Kliniken angestrebt werden, um eine Behandlungskontinuität zu gewährleisten.

16. Psychotherapie

Als Psychotherapien werden hier Behandlungs- und Interventionsformen „mit psychischen Mitteln“ bezeichnet. Sie können informative (psychoedukative), stützende, Einsicht fördernde und erlebnisorientierte Elemente enthalten und arbeiten mit verbalen und nonverbalen Mitteln. Auf die Besonderheiten psychotherapeutischer Schulen kann hier nicht eingegangen werden.

Die Bedeutung der Angehörigenarbeit wird in einem eigenen Kapitel beschrieben. Psychotherapien ersetzen nicht andere Behandlungsverfahren, sondern werden synergistisch mit medikamentöser Therapie und Soziotherapie eingesetzt. Eine lege artis durchgeführte medikamentöse Therapie ist eine notwendige Voraussetzung jeder Psycho- und Soziotherapie.

16.1 Einzeltherapien

Der Vorteil von Einzeltherapien ist, dass sie besonders flexibel an die individuellen Bedürfnisse, die Bewältigungsmöglichkeiten und den klinischen Zustand des Patienten angepasst werden können. Es hat sich gezeigt, dass stützende Therapien, die Problemlösungsstrategien vermitteln, das Rückfallsrisiko verringern helfen. Aufdeckende Psychotherapien können bei Patienten indiziert sein, die stabil und gut bezie-

hungsfähig sind, ihre Wirksamkeit in der Behandlung psychotischer Störungen ist jedoch nicht nachgewiesen.

16.2 Gruppentherapien

In Gruppen können Strategien zur Problemlösung vermittelt sowie soziale Fertigkeiten und Bewältigungsstrategien (auch zur Bewältigung psychotischer Symptome) erarbeitet werden.

Das Stützen in Krisen und das Schaffen eines sozialen Netzwerks sind ebenfalls bedeutende Aspekte einer Gruppentherapie. Die soziale Integration und Anpassung kann damit verbessert werden. In psychoedukativen Gruppen wird Wissen über die Erkrankung, ihre Behandlungsmöglichkeiten und vor allem auch der Umgang mit Frühsymptomen vermittelt. Das Rückfallsrisiko kann dadurch verringert werden. Psychoedukation kann für Patienten und Angehörige gemeinsam oder in getrennten Gruppen erfolgen.

16.3 Spezifische Psychotherapien

Die schizophreniespezifischen Therapieverfahren haben die Verbesserung von kognitiven, sozialen und Alltagsfertigkeiten sowie das Erlernen von Strategien zur Bewältigung von Stress und Krankheitssymptomen zum Ziel.

Die „problemorientierte Familientherapie“ von Falloon et al. soll die Kommunikation in der Familie verbessern, da man weiß, dass heftige Emotionalität („high expressed emotions“) und ein hoher Grad an Einmischung in die Angelegenheiten des Kranken („affective style“) das Rückfallsrisiko erhöhen. Das Programm „Social and Independent Living Skills“ von Lieberman hilft, soziale Fertigkeiten wieder oder neu zu erlernen. Das „Integrierte psychologische Therapieprogramm (IPT)“ von Brenner et al. ist ein fünfstufiges Programm, das an der Universität Bern entwickelt wurde. In der Kleingruppe werden zuerst die kognitiven Fertigkeiten trainiert, was zur Entängstigung der Kranken beiträgt. Danach werden soziale Fertigkeiten und Strategien zur Problemlösung geübt. Eine Weiterentwicklung ist das Programm „Wohnen, Arbeiten, Freizeit WAF“.

17. Angehörigenarbeit

Die Ziele der Angehörigenbetreuung sind besonders die Reduktion der Belastung für die Familienangehörigen und andere sozial nahestehenden Personen, was unter anderem zu einer Reduktion von Rückfällen und zu einer Verminderung der stationären Aufenthalte führen soll.

Studien zeigen, dass Psychoedukation der Angehörigen Vorteile in der Behandlung von Patienten mit schizophre-

ner Erkrankung bringen. Die Interventionsstrategien sind dann erfolgreicher, wenn sie auf mehrere Techniken zurückgreifen.

Die Angehörigen sollten in der akuten, in der Stabilisierungsphase und in der stabilen Phase einer Erkrankung in die Therapie einbezogen werden. Das Programm sollte aus folgenden Teilen bestehen: Aufklärung über die Erkrankung, Analyse des Beziehungsmuster innerhalb der Familie, Bearbeitung dieses Beziehungsmusters. Der Angehörigenarbeit soll eine nicht wertende Haltung zugrunde liegen. Das Ziel ist es, das familiäre System zu unterstützen und tragfähiger zu machen. Es kann auch von Vorteil sein, betroffene Familien von Erkrankten in einer Gruppe zusammenzufassen.

18. Rehabilitation

Die Rehabilitation für Menschen mit psychischen Störungen gliedert sich in drei Bereiche:

18.1 Soziale Rehabilitation

Kognitive und emotionale Defizite beeinträchtigen Kommunikation und Alltagsbewältigung und führen immer öfter zu Obdachlosigkeit und sozialem Abstieg. Rechtzeitige 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, Beschäftigungstherapie, mobile Wohnbetreuung mit Begleitung auch bei Freizeitaktivitäten sind für die soziale Reintegration notwendig. Mögliche Settings sind Tageszentrum (Kleingruppen), Übergangwohnheim und psychosoziale Beratungsstelle.

18.2 Berufliche Rehabilitation

Berufliche Rehabilitation beginnt häufig stationär mit Arbeitstherapie. Anschließend besteht die Möglichkeit, im Tageszentrum stundenweise gegen Therapieentgelt zu arbeiten. Arbeitstrainingszentrum (Kostenträger sind Pensionsversicherungsanstalt und Arbeitsmarktservice, evt. So-

zialhilfeabteilung) und Schulungsmaßnahmen (Kostenträger sind Pensionsversicherungsanstalt, evt. Arbeitsmarktservice, etc.) stellen mehrere Module der berufsrehabilitativen Maßnahmen dar. Es stehen Transitarbeitsplätze in sozioökonomischen Projekten oder geschützte Arbeitsplätze in sozial unterstützten Firmen zur Verfügung.

18.3 Medizinische Rehabilitation

Anschlussheilverfahren werden in Rehabilitationskliniken mit mehrwöchigem Spezialprogramm mit verhaltenstherapeutisch orientierter störungsspezifischer Einzel- und Gruppentherapie und störungsübergreifenden Angeboten (Entspannung, Selbstsicherheitstraining, Kreativ-, Bewegungs-, Sport- und Physiotherapie, Wellness) angeboten.

18.4 Besonderheiten der psychiatrischen Rehabilitation

Unterschiede zu somatischen Patienten gibt es bei Motivation, Lern- und Kommunikationsfähigkeit. Psychisch Beeinträchtigte ziehen sich zurück und brauchen daher ein zusätzliches soziales Netz, da sie sich von familiären und kommunalen Strukturen entfremden. Der Kontext muss kongruent, wertschätzend und förderlich, einerseits Struktur und Grenzen gebend, andererseits ausreichend flexibel sein. ■

Impressum:

Verleger: Manstein Medizin MediengmbH DVR Nr.: 0753211 **Verlags- und Redaktionsadresse:** Wiedner Hauptstraße 120–124, 1050 Wien, Tel.: 01/546 00-0, Fax: DW 730, E-Mail: medizin@manstein-medizin.at **Herausgeber:** Hans-Jürgen Manstein **Geschäftsführung:** Thomas Zembacher DW 110 **Für den Inhalt verantwortlich:** Univ.-Prof. Dr. Harald Aschauer, Univ.-Prof. Dr. Günter Amminger, OA Dr. Andreas Conca, Univ.-Prof. Dr. Karl Dantendorfer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Rainer Danzinger, Univ.-Prof. DDr. Johann Fabisch, Univ.-Doz. Dr. Christian Geretsegger, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Haring, OA Dr. Angela Heiden, Prim. Dr. Marion Kalousek, OA Dr. Norbert Kriechbaum, Univ.-Prof. Dr. Josef Marksteiner, Prim. Univ.-Doz. Dr. Carl Miller, Prim. Dr. Thomas Platz, Chefarzt Prof. Dr. Stephan Rudas, Univ.-Doz. Dr. Margot Schmitz, Prim. Univ.-Prof. Dr. Christoph Stuppäck, Univ.-Prof. Dr. Johannes Tauscher, OA Dr. Walter Wagner, Dr. Andreas Walter, Prim. Dr. Elmar Windhager, OA Dr. Gerhard Wlasak, Dr. Wilhelm Wolf, Herausgeber: O. Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. Siegfried Kasper, Prim. Univ.-Doz. DDr. Michael Lehofer **Titelbild:** Artville/Scott Bodell **Lektorat:** Karl Heinz Javorsky **Art Direktion:** Karl J. Kuba **Layout und DTP:** Judit Mihályi **Litho:** smartart **Druck:** Druckerei Bauer, 1100 Wien **Auflage:** 6.500; Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit ausdrücklicher, schriftlicher Genehmigung von Manstein Medizin MediengmbH.

Mit freundlicher Unterstützung von: AstraZeneca, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Pfizer und Sanofi Synthelabo