



Schizophrenie

Medikamentöse Therapie

Konsensus-Statement – State of the art 2008

Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Bach, Univ.-Doz. Dr. Andreas Conca,
Univ.-Prof. Dr. Karl Dantendorfer, Univ.-Prof. Dr. Richard Frey,
Prim. Dr. Gerhard Fruhwürth, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Geretsegger,
Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Haring, Dir. Dr. Marion Kalousek,
O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer, Dr. Claudia Klier,
Prim. Dr. Susanne Lentner, Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Marksteiner,
Prim. Univ.-Doz. Dr. Carl Hermann Miller, OA Dr. Angela Naderi-Heiden,
Prim. Dr. Anna Katharina Purtscher, Priv.-Doz. Dr. Michael Rainer,
Chefarzt Prof. Dr. Stephan Rudas, Univ.-Prof. Dr. Bernd Saletu,
w. Hofr. Prim. Univ.-Doz. Dr. Werner Schöny, Prim. Univ.-Prof. Dr. Harald Schubert,
Prim. Dr. Andreas Walter, 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,
Prim. Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer

Unter der Patronanz:



Österreichische
Gesellschaft für
Neuropsychophar-
makologie und Biolo-
gische Psychiatrie

Vorwort



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



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



Österreichische
Gesellschaft für
Neuropsychophar-
makologie und Biolo-
gische Psychiatrie



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

Diagnostik und Therapie schizophrener Erkrankungen sind nach wie vor Gegenstand intensiver wissenschaftlicher Forschung. Während früher lediglich die klinische Beschreibung der Erkrankung im Vordergrund stand, werden nun schon seit geraumer Zeit 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. Insbesondere moderne bildgebende Verfahren ermöglichen in letzter Zeit erweiterte Einsicht in die biologischen Veränderungen bei Schizophrenie.

Heute steht eine Reihe von verschiedenen neuen Therapiemöglichkeiten zur Verfügung, die sowohl die medikamentöse Behandlung als auch die nicht medikamentöse, wie z.B. spezifische psychosoziale Interventionen, umfassen. Dadurch kann ein Gesamttherapieplan entwickelt werden, der auf die individuellen Bedürfnisse des 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 zahlen die Patienten quasi einen geringeren Preis in Form von Nebenwirkungen für den Effekt der therapeutischen Wirkung, und es wird für sie einfacher, sich wieder in das tägliche Leben zu integrieren. In dem vorliegenden Konsensus-Dokument wurde mit führenden österreichischen Expertinnen und Experten die Problematik 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 insgesamt sechs Unternehmen der forschenden Arzneimittelindustrie. Seit dem letzten Konsensus ist in dem sich rasant entwickelnden Feld der Schizophrenieforschung viel geschehen, und so schien uns eine Neuauflage des Konsensus von 2003 für angebracht. Dieses Konsensus-Statement soll vor allem für die tägliche Praxis eine Unterstützung für einen effektiven und patientennahen Umgang mit der Erkrankung „Schizophrenie“ darstellen.

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

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

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

Prim. Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer

Schizophrenie

1. Was ist eine Psychose? _____	4	11.7. Interaktionsproblematik	
2. Epidemiologie und Verlauf _____	4	11.7.1. Interaktionen von atypischen Antipsychotika mit SSRI	
3. Biologische Grundlagen _____	5	12. Die zeitdimensionierte Behandlung _____	15
3.1. Dopaminerge Mechanismen		12.1. Akuttherapie psychotischer Erkrankungen	
3.2. Serotonerge Mechanismen		12.1.1. Kriterien der Auswahl der Medikation	
3.3. Glutamaterge Mechanismen		12.1.2. Implementierung und Dosierung in der Akutphase	
4. Psychosoziale Grundlagen _____	6	12.1.3. Maßnahmen bei Therapieresistenz in der Akutphase	
5. Diagnostik _____	6	12.1.4. Längerfristiges Therapiemanagement	
5.1. Symptome		12.1.5. Begleitende therapeutische Maßnahmen in der Akutphase	
5.2. Allgemeine diagnostische Merkmale		12.2. Rückfallsprophylaxe und Langzeitbehandlung	
5.3. Diagnosegruppen der Schizophrenie		12.2.1. Auswahl der atypischen Antipsychotika	
5.4. Organische Abklärung bzw. Kontrollen bei Vorliegen von psychotischen Symptomen		12.2.2. Dosierung	
5.4.1. Ersterkrankung		12.2.3. Dauer der Behandlung	
5.4.2. Wiederholte Erkrankung		12.2.4. Auswahl begleitender therapeutischer Maßnahmen	
6. Die kognitive Symptomatik _____	8	13. Adjuvante Therapie _____	18
7. Beurteilungsinstrumente zur standardisierten Diagnostik _____	9	13.1. Benzodiazepine	
8. Allgemeine Grundlagen der Behandlung von Patienten _____	9	13.2. Niedrigpotente typische Neuroleptika	
8.1. Arzt-Patienten-Beziehung		13.3. Lithium	
8.2. Wahl des Behandlungssettings		13.4. Antikonvulsiva (Carbamazepin, Valproinsäure, Lamotrigin)	
8.3. Auswahl der Therapie		13.5. Antidepressiva	
8.4. Therapiemonitoring		13.6. Elektrokonvulsionstherapie (Elektrokrampftherapie, EKT)	
9. Die atypischen Antipsychotika _____	10	14. Schwangerschaft und Geburt _____	19
9.1. Wirkung		15. Psychotische Störungen beim älteren Menschen _____	19
9.2. Pharmakologie		15.1. Wichtige Differenzialdiagnosen	
10. Die typischen Neuroleptika _____	10	15.2. Psychopharmakotherapie	
10.1. Wirkung		16. Psychotische Störungen im Kindes- und Jugendalter _____	19
10.2. Pharmakologie		16.1. Überblick	
10.2.1. Einteilung nach der neuroleptischen Potenz		16.2. Epidemiologie	
10.2.2. Einteilung nach chemischen Substanzgruppen		16.3. Symptomatik	
11. Nebenwirkungen von typischen Neuroleptika und atypischen Antipsychotika _____	11	16.4. Prämorbid Entwicklung	
11.1. Antidopaminerge Nebenwirkungen		16.5. Die Prodromalphase	
11.1.1. Extrapyramidal motorische Nebenwirkungen (EPS)		16.6. Behandlung, Verlauf und Prognose	
11.1.2. Endokrinologische Nebenwirkungen		17. Psychotherapie _____	21
11.2. Antiadrenerge Nebenwirkungen		17.1. Einzeltherapien	
11.3. Antihistaminerge Nebenwirkungen		17.2. Gruppentherapien	
11.4. Anticholinerge Nebenwirkungen		17.3. Spezifische Psychotherapien	
11.5. Metabolisches Syndrom		18. Angehörigenarbeit _____	21
11.6. Weitere Nebenwirkungen		19. Rehabilitation _____	22
		19.1. Soziale Rehabilitation	
		19.2. Berufliche Rehabilitation	
		19.3. Medizinische Rehabilitation	

1. Was ist eine Psychose?

Unter einer Psychose verstand man ursprünglich, unabhängig vom Ausprägungsgrad und den sozialen Auswirkungen, alle psychischen Störungen, die sicher oder vermutlich Folgen somatischer Krankheiten darstellten. Das sind einerseits die körperlich begründbaren organischen Psychosen und andererseits die früher als „endogene“ Psychosen bezeichneten Erkrankungen.

Der Psychosebegriff wurde von Anfang an unscharf verwendet. So gab es bei den organisch begründbaren und so genannten „endogenen“ Psychosen andere psychische Störungen (z.B. das postpsychotische depressive Syndrom) oder Residualzustände, wie etwa die erhöhte Reizbarkeit nach einem Schädel-Hirn-Trauma, die nicht als Psychose bezeichnet wurden.

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. Dementsprechend wird auch ab dem ICD-10 der Begriff „Psychose“ von der World Health Organisation (WHO) nicht mehr verwendet, es wird nur mehr das Adjektiv „psychotisch“ eingesetzt. Als psychotisch wird eine schwere Beeinträchtigung der Realitätskontrolle und Ausbildung einer neuen Realität bezeichnet, die bei einer desorganisierten, im Ductus inkohärenten psychopathologischen Symptomatik nicht nachvollziehbar ist. Man kann diese Bezeichnung verwenden, um das Verhalten und Erleben einer Person zu einem bestimmten Zeitpunkt zu beschreiben bzw. eine psychische Störung zu charakterisieren.

Ein direkter Hinweis für psychotisches Erleben und Verhalten ist das Vorhandensein 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

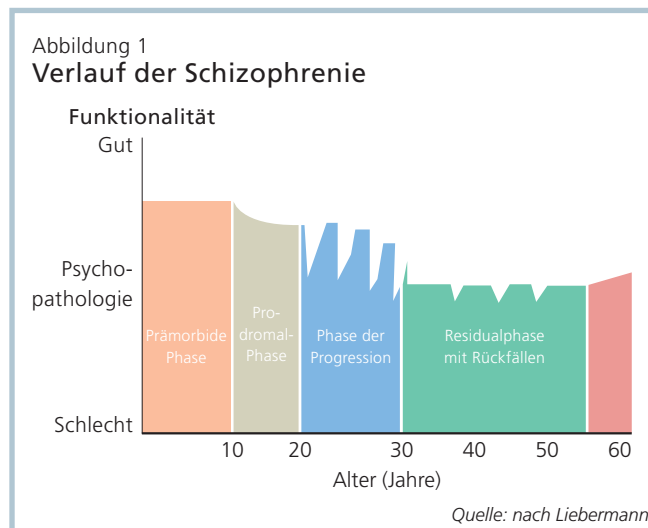
Schizophrene Erkrankungen treten in verschiedenen Ländern der Welt relativ unabhängig vom soziokulturellen Hintergrund auffallend ähnlich häufig auf. Die Lebenszeitprävalenzrate liegt durchschnittlich bei etwa ein Prozent, was für Österreich bedeutet, dass etwa 80.000 Österreicher mindestens einmal im Lauf ihres Lebens an einer psychotischen Episode, die die Kriterien einer Schizophrenie erfüllt, erkranken.

Die Jahresinzidenzrate, also die Rate an Ersterkrankungen innerhalb einer Population, liegt bei 0,01 Prozent. Dies entspricht etwa 800 Neuerkrankungen pro Jahr in Österreich. Männer und Frauen sind zirka gleich häufig betroffen. Etwa neun Zehntel der Männer und zwei Drittel der Frauen erkranken vor dem 30. Lebensjahr.

Der Verlauf einer Schizophrenie ist heterogen, sodass manche Forscher die nosologische Einheit der Diagnose in Frage stellen.

Für die Praxis kann eine schizophrene Erkrankung in

- eine prämorbid Phase,
- eine prodromale Phase,
- eine Phase der Progression und
- eine sich anschließende Phase erhöhter Vulnerabilität (Verletzlichkeit) bzw. Rückfallhäufigkeit eingeteilt werden (siehe Abbildung 1).



Die prämorbid Phase

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

Die prodromale Phase

wird meist von Familienangehörigen als unspezifische 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.

In der Phase der Progression

schreitet die Krankheit deutlich voran und wird als Pathologie offensichtlich. Der Patient erleidet psychotische Episoden, die nicht nur psychosoziale, sondern auch körperliche Konsequenzen (z.B. als Folge eines Suizidversuchs oder aufgrund psychotisch bedingter mangelhafter Ernährung) nach sich ziehen können. Häufig verläuft die schizophrene Erkrankung in Schüben.



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. Karl Dantendorfer
Psychosoziale Dienste, Burgenland



Univ.-Prof. Dr. Richard Frey
Klin. Abt. für Biologische Psychiatrie, Univ.-Klinik für Psychiatrie, Wien



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



Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Geretsegger
Univ.-Klinik für Psychiatrie I, Paracelsus MPU Salzburg

Die akute Psychose

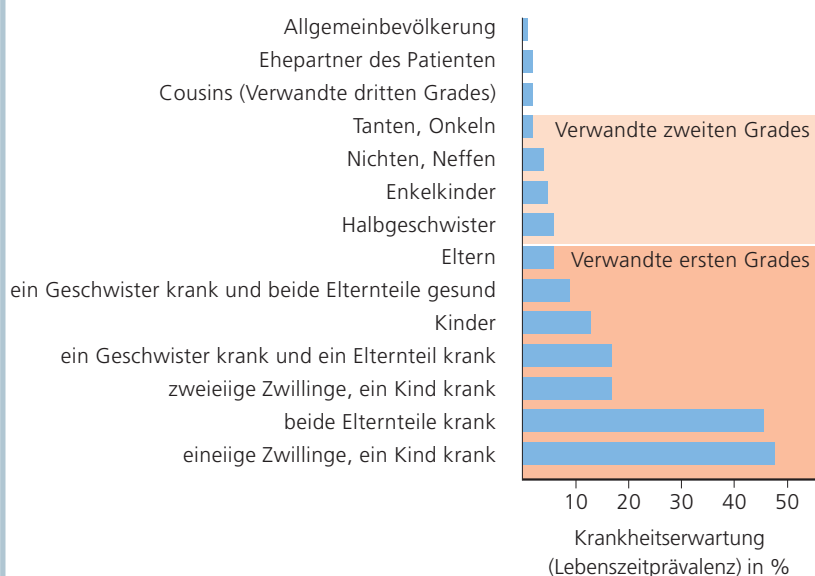
ist durch die so genannte Positivsymptomatik gekennzeichnet. Darunter versteht man Symptome, die über den „normalen“ psychischen Ausdruck hinaus produziert werden. Man spricht deshalb auch von der Produktivität des Syndroms. Nach mehreren akuten Erkrankungsphasen folgt nicht selten eine Residualphase mit „negativer“ Symptomatik, die sich unter anderem in sozialer Zurückgezogenheit und affektiver Verflachung zeigt. Die Negativsymptomatik ist die Verflachung des psychischen Ausdrucks im Vergleich zum „Normalen“ und stellt ein großes Problem in der Behandlung der Schizophrenie dar. Sie kann zu langfristigen Hospitalisierungen der Patienten führen und die vom Patienten angestrebten Lebensziele unerreichbar werden lassen.

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

3. Biologische Grundlagen

Aus heutiger Sicht sind sowohl die „Positivsymptome“ als auch die „Negativsymptome“ der Schizophrenie mit fassbaren neurochemischen Störungen im Bereich zentraler Neuromodulatoren korreliert, wobei spezifische Veränderungen im dopaminergen und serotonergen System, in letzter Zeit auch im glutamatergen System am besten dokumentiert sind. Die zwei wichtigsten biologischen Vorstellungen über die Entstehung von Schizophrenie, die neuronale Entwicklungshypothese und die neurotoxische Hypothese haben derzeit ausschließlich im wissenschaftlichen Bereich Relevanz und führen noch nicht zu direkten klinischen Konsequenzen.

Abbildung 2
Krankheitserwartung (Lebenszeitprävalenz) für Verwandte schizophrener Patienten



Hypothesen zur Pathogenese der Schizophrenie

Neuronale Entwicklungshypothese

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

Neurotoxische 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 in bestimmten limbischen Arealen Hinweise für eine Überfunktion des Neurotransmitters Dopamin gefunden werden. Mehrfach repliziert sind dabei eine höhere Aufnahme des Dopaminvorläufers L-DOPA in das präsynaptische Neuron sowie eine verstärkte Amphetamin-induzierte Ausschüttung von Dopamin in den synaptischen Spalt. Studien weisen darüber hinaus auf eine spezifische Veränderung extrastriärer Dopaminrezeptoren hin, wobei Veränderungen präfrontaler D₁-Rezeptoren der schizophrenen Negativsymptomatik und solche der D₂-Rezeptoren im anterioren Cingulum den Positivsymptomen zugrunde liegen könnten.

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

Schizophrene Erkrankungen sind überproportional häufig in niedrigen sozialen Schichten zu finden. Dieser Befund scheint in einem gewissen Gegensatz zur erwiesenermaßen starken genetischen Disposition zur Erkrankung zu stehen. Eine mögliche Erklärung besteht darin, dass Patienten mit einer schizophrenen Erkrankung häufig sozial absteigen (Drifthythese) und nicht dadurch, dass das Leben in einer unteren sozialen Schicht mit einer erhöhten



Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Haring
Primariat B, Psychiatrisches Krankenhaus des Landes Tirol, Hall



Dir. Dr. Marion Kalousek
Ärztliche Direktion, SMZ Baumgartner Höhe Otto-Wagner-Spital, Wien



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



Dr. Claudia Klier
Universitätsklinik für Neuropsychiatrie des Kindes- und Jugendalters, Wien



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

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 Mescalitin gut dokumentiert und führen zu psychotischen Symptomen, wie sie teilweise bei der Schizophrenie zur Beobachtung gelangen. In den letzten Jahren fand Serotonin vor allem im Rahmen der Pharmakodynamik von atypischen Antipsychotika zunehmende Beachtung.

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

3.3. Glutamaterge Mechanismen

Seit den 1990ern wird auch intensiv die Rolle von Glutamat bei der Entstehung und Aufrechterhaltung sowohl von Positiv- als auch Negativsymptomatik diskutiert. Ausgangspunkt der Überlegungen waren die Beobachtungen, dass während der Gabe von

Antagonisten am sogenannten N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA)-Rezeptor schizophreiforme Psychosen auftreten. Wissenschaftliche Untersuchungen zeigten, dass von den acht bekannten Glutamatrezeptoren der so genannte NMDA-Rezeptor eine besondere Rolle bei der Pathophysiologie der Schizophrenie zu spielen scheint.

4. Psychosoziale Grundlagen

Psychosoziale Faktoren beeinflussen den 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 emotionalem Ausdruck naher Bezugspersonen und ein hoher Grad von Einmischung in die als persönlich erlebten 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.

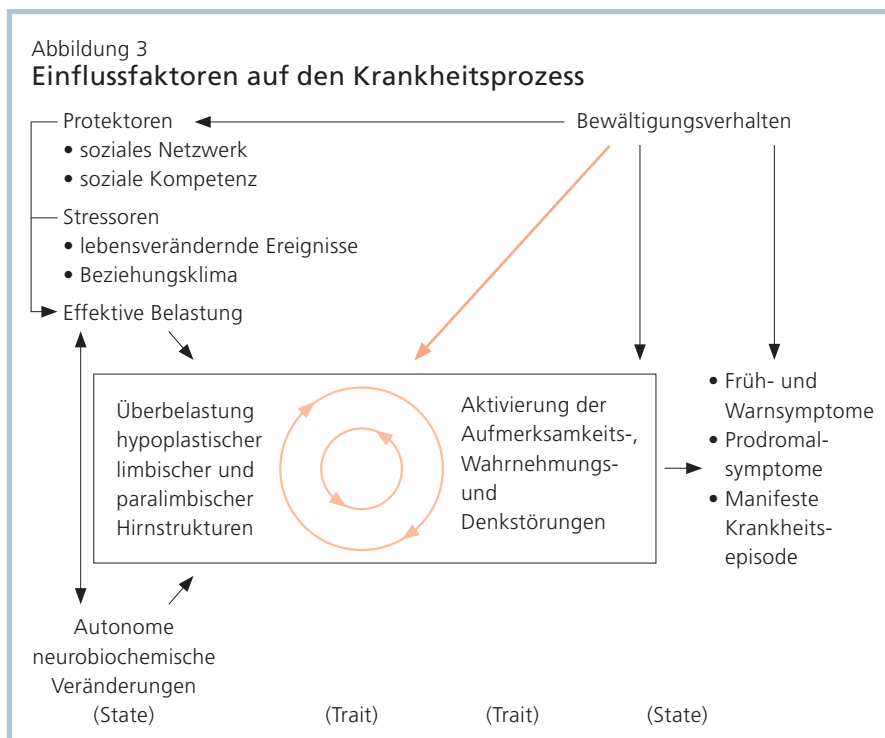
In Abbildung 3 kann man die verschiedenen Faktoren erkennen, die den Verlauf einer Schizophrenie beeinflussen. Dabei können

sowohl Schutzfaktoren (Protektoren) als auch Belastungsfaktoren (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

5.1. Symptome

1911 beschrieb Egon Bleuler (1857–1939) ein neues Konzept für die „Gruppe der Schizophrenien“, 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



Prim. Univ.-Doz. Dr. Carl Hermann Miller
Psychiatrische Abteilung,
Bezirkskrankenhaus
Kufstein



OA Dr. Angela Naderi-Heiden
Klin. Abt. für Biologische
Psychiatrie, Univ.-Klinik
für Psychiatrie, Wien



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



Chefarzt Prof. Dr. Stephan Rudas
Psychosoziale Dienste,
Wien



Univ.-Prof. Dr. Bernd Saletu
Institut für Schlafme-
dizin, Rudolfinerhaus,
Wien

bewusst war, die wir allesamt mit Schizophrenie bezeichnen. Kurt Schneider (1887–1967) charakterisierte die Symptome des ersten und zweiten Rangs und begründete damit als Erster eine Hierarchie der Symptomatik, die für die Validität der Diagnose von Bedeutung ist. Crow führte die Begriffe Typ-I- und Typ-II-Schizophrenie für die Formen mit positiver (Typ I) bzw. negativer (Typ II) Symptomatik ein und förderte weiter die klinische Relevanz der Diagnostik.

Positivsymptomatik

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

Wahn: Ein Wahn entspricht einer falschen 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:

- 1) Unmöglichkeit des Inhalts (dieses Kriterium findet sich jedoch in den derzeitigen diagnostischen Leitlinien der ICD-10 nicht),
- 2) durch logisch zwingende Argumente nicht korrigierbar und
- 3) subjektive Gewissheit. (Häufig sind: Verfolgung, Vergiftung, Hypochondrie, Eifersucht, megalomane Selbstüberhöhung; Wahnhaltungen, die stimmungskongruent, also synthym, sind, lassen an eine affektive Komponente 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, Antriebschwäche, 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, eingeschränkte Konfliktfähigkeit.

Aufmerksamkeitsstörungen: Verminderte Konzentrationsfähigkeit.

5.2. Allgemeine diagnostische Merkmale

Schizophrene Psychosen gehören zu den tiefgreifendsten Störungen der Persönlichkeit, die wir kennen. Sie betreffen im Allgemeinen das Erleben und Verhalten des Menschen in seiner Gesamtheit. Dabei gibt es kein Symptom, das für sich alleine spezifisch für die Diagnose einer Schizophrenie wäre. Die Ich-Störungen, die sich z.B. im Gefühl der eingegebenen oder entzogenen Gedanken manifestieren, sind ebenso Aufbauelemente von Wahnphänomenen wie Halluzinationen (überwiegend akustischer Sinnesmodalität). Neben dem Beeinflussungswahn kommt es nicht selten zum Verfolgungswahn.

Diagnostische Merkmale der Schizophrenie nach ICD-10, F20

1) Gedanken

Lautwerden, Eingebung, Entzug, Ausbreitung

2) Wahnhalt

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, Haltungsstereotypen, 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.

5.3. 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 der letzten zwölf Monate mindestens vier Symptome der negativen Symptomatik vorhanden.

Schizophrenia simplex, F20.6

Schleichende Progredienz aller drei folgenden Merkmale über mindestens ein Jahr:

- deutliche und anhaltende Veränderung in einigen Persönlichkeitsmerkmalen,
- allmähliches Auftreten und Verstärkung von negativen Symptomen,
- deutliche Abnahme des Leistungsniveaus.

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
- TSH
- EKG bei bestehender Psychopharmakotherapie (QTc-Zeit, AV-Überleitungszeit)
- CCT
- EEG
- Luesserologie (bei Neuerkrankung bzw. entsprechendem Verdacht)
- HIV-Test (bei Neuerkrankung bzw. entsprechendem Verdacht)
- Blutzucker, HbA1c bei bestehender Psychopharmakotherapie (nüchtern wie auch postprandial)
- Cholesterin und HDL-Cholesterin
- Triglyceride
- Bauchumfang in Nabelhöhe

Fakultativ

- Liquor cerebrospinalis (vor allem bei diagnostisch unklaren Zuständen)
- MRT (bei pathologischem CT-Befund oder zum Nachweis einer Pathologie, die nur mit MRT möglich ist, z.B. Darstellung von Strukturen im Hirnstamm)
- Thoraxröntgen (bei entsprechender Indikation, d.h. bei Verdacht auf Lungenerkrankungen)

- Neuropsychologische Testung (zur Verifizierung kognitiver Defizite, zur Verlaufsbeurteilung von kognitiven Trainingsprogrammen sowie vor und nach Elektrokrampftherapie)
- Drogenscreening

5.4.2. Wiederholte Erkrankung

Obligat

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

Fakultativ

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

6. Die kognitive Symptomatik

Neben der Positivsymptomatik (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 Syndrombereich, der

Tabelle 1
Beurteilung eingeschränkter kognitiver Funktionen

Frühe Wahrnehmung msec	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



w. Hofr. Prim. Univ.-Doz.
Dr. Werner Schöny
Landesnervenklinik
Wagner-Jauregg, Linz



Prim. Univ.-Prof. Dr.
Harald Schubert
Psychiatrisches Krankenhaus des Landes
Tirol, Hall



Prim. Dr.
Andreas Walter
Gerontopsych. Abt.,
Geriatrizentrum am
Wienerwald, Wien



Univ.-Prof. Dr.
Johannes Wancata
Klin. Abt. für Sozial-
psychiatrie, Univ.-Klinik
für Psychiatrie, Wien



Univ.-Prof. Dr.
Matthäus Willeit
Klin. Abt. für Biologische
Psychiatrie, Univ.-Klinik
für Psychiatrie, Wien



Prim. Dr.
Elmar Windhager
Abteilung für Psychiatrie,
Psychiatrische
Klinik Wels

bei schizophrenen Störungen erfassbar ist. Kognitive Symptome können durch die in Tabelle 1 angeführten Tests im klinischen Alltag grob evaluiert 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)
- Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)
- Personal and social performance scale (PSP)

Fragebögen, die 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 Patienten

8.1. Arzt-Patienten-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 geringfügigste autoritäre Setting angestrebt werden. Der emanzipative Ansatz muss ideologiefrei bleiben und sich strikt an den Beschwerden und Ressourcen des Patienten orientieren.

Man unterscheidet stationäre, teilstationäre und ambulante Settings. Bei der Behandlung von Patienten mit schizophrenen Störungen spielen Tagesstätten, ergotherapeutische Trainingseinrichtungen und therapeutische Wohnformen (z.B. Übergangwohnheime, betreute bzw. unbetreute Wohngruppen) sowie damit Hand in Hand gehende sozialpsychiatrische präventive Maßnahmen eine wichtige Rolle.



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

8.3. Auswahl der Therapie

In der Akutphase steht die Behandlung der Positivsymptomatik im Vordergrund, insbesondere die Symptomkontrolle der psychotischen Angst und des oftmals daraus resultierenden aggressiven Verhaltens.

Hier stehen die Therapie mit atypischen 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- bzw. Fremdgefährdungen abzuschätzen und zu behandeln.

In der postakuten Stabilisierungsphase ist Psychoedukation wichtig, um Patienten beim besseren Umgang (z.B. Compliance) mit ihrer Erkrankung zu unterstützen. Kognitiv-psychotherapeutische Therapiemethoden (z.B. integrierte psychologische Therapieprogramme = IPT) 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. Eine kontinuierliche antipsychotische Medikation ist während aller Behandlungsphasen indiziert.

8.4. Therapiemonitoring

Bei der Applikation von Clozapin sind rechtlich bindende Therapiekontrollen vorgeschrieben: Kontrolle des Blutbilds vor Therapiebeginn, danach während der ersten 18 Behandlungswochen wöchentliche Blutbildkontrollen. Während der gesamten weiteren Therapiedauer soll das weiße Blutbild mindestens einmal im Monat kontrolliert werden, nach Beendigung der Behandlung über einen Zeitraum von weiteren vier Wochen.

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

Bei Ziprasidon, einer Substanz, die auch sehr gut als First-line-Präparat eingesetzt werden kann, ist es nicht vorgeschrieben, aber empfehlenswert, eine EKG-Kontrolle am Anfang und nach Erreichen der therapeutischen Dosis durchzuführen. Bei allen atypischen Antipsychotika ist es sinnvoll, aber nicht zwingend, den Nüchtern- und postprandialen Blutzucker, Bauchumfang, Gewicht, HDL-Cholesterin und Triglyceride zu kontrollieren.

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

9.1. Wirkung

Ausgehend von Clozapin, das erstmals 1963 in Österreich doppelblind untersucht wurde, sind in den letzten fünfzehn Jahren eine Reihe weiterer so genannter atypischer Antipsychotika zur Behandlung zugelassen worden. Bei diesen Substanzen zeigen sich neben der gewünschten raschen antipsychotischen Wirkung fehlende oder geringere extrapyramidale Nebenwirkungen (EPS) sowie ein positiver Effekt auf die negative, affektive und kognitive Symptomatik.

Der wesentliche Unterschied zwischen den typischen Neuroleptika und den atypischen Antipsychotika liegt nicht nur in der unterschiedlichen 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 pharmakodynamisch eine heterogene Gruppe und unterscheiden sich dadurch auch hinsichtlich der Nebenwirkungen. Wegen ihres günstigen klinischen Wirkungs- und Nebenwirkungsprofils stellen sie die Medikation erster Wahl bei der Behandlung der Schizophrenie dar.

Durch eine Behandlung mit atypischen Antipsychotika sind im Vergleich zu typischen Neuroleptika weniger Compliance-Probleme, eine erhöhte Lebensqualität, ein günstiger Gesamtverlauf und vergleichsweise niedrige Gesamtbehandlungskosten bei schizophrenen Erkrankungen zu erwarten.

9.2. Pharmakologie

Für die antipsychotische Wirkung ist eine Blockade von Dopamin-D₂-Rezeptoren im zentralen Nervensystem für alle typischen Neuroleptika und atypischen Antipsychotika 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 D₂-Rezeptor-Blockade im Striatum zeigen. Die neuen (atypischen) Eigenschaften scheinen nicht nur durch eine zum Teil geringere D₂-antagonistische Wirkung ausgelöst zu werden, sondern durch zusätzliche pharmakologische Komponenten.

Die besondere therapeutische Wirkung von kombinierten D₂-5-HT_{2A}-Blockern wird als Folge einer Blockade sowohl limbischer D₂-Rezeptoren als auch kortikaler 5-HT₂-Rezeptoren angesehen. Man vermutet, dass die kortikale 5-HT₂-Blockade in dieser Region (präfrontaler Cortex) zu einer höheren Dopaminfreisetzung führt, die sich positiv auf die Negativsymptomatik und 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 vermu-

tet, dass auch diese beiden Systeme eine Rolle in der Pathogenese positiver und negativer Symptome spielen.

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

Als Atypika der dritten Generation, wie z.B. Aripiprazol, bezeichnet man Substanzen, deren Wirkmechanismus sich von anderen derzeit verfügbaren, atypischen Antipsychotika unterscheidet: partieller Agonismus am D₂ und 5HT_{1A}-Rezeptor sowie Antagonismus am 5-HT_{2A}-Rezeptor. Die intrinsische Aktivität am D₂-Rezeptor erlaubt eine Modulation und Stabilisation des Dopamin-Serotonin-Systems.

10. Die typischen Neuroleptika

10.1. Wirkung

Die beiden auffälligsten Merkmale der klinischen Wirkung von typischen Neuroleptika bestehen darin, dass sie bei Mensch und Tier durch eine Verminderung psychomotorischer Aktivität sowie eine Indifferenz gegenüber Sinneswahrnehmungen gekennzeichnet sind.

Der eigentliche antipsychotische Effekt dieser Substanzen besteht darin, dass sie eine dosisabhängige Reduktion produktiver Symptome bewirken. Weitere wichtige Wirkungen sind eine Dämpfung der Vigilanz und der emotionalen Erregbarkeit. Darüber hinaus weisen viele typische 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). 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 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 auf dem 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. Häufig wird unzutreffenderweise vermutet, dass die neuroleptische Potenz etwas mit der Wirksamkeit einer Substanz zu tun hat. Die Konzeption der neuroleptischen Potenz ist vom Konzept der neuroleptischen Schwelle zu differenzieren.

Der Begriff der neuroleptischen Schwelle wurde davon abgeleitet, ob ein Medikament EPS auszulösen imstande ist. Dieses Konzept wird heute in Frage gestellt, da wir wissen, dass Medikamente sehr wohl eine gute antipsychotische Wirkung aufweisen (z.B. Clozapin, Olanzapin, Quetiapin), ohne EPS auszulösen.

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, meist 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. Nebenwirkungen 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), 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.

Parkinsonoid: Das medikamentöse Parkinsonoid tritt etwas später als die Frühdyskinesien in Erscheinung, ist jedoch von diesem völlig unabhängig. Es stellt das häufigste der typischen Neuroleptika-induzierten EPS-Synonyme 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 (kognitive Dysfunktionen, delirogene Potenz und gastrointestinale Nebenwirkungen!) angesehen werden, sondern gegebenenfalls 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. Häufig wird diese Nebenwirkung als Agitiertheit verkannt und der Primärpathologie der Schizophrenie zugerechnet. Die Verabreichung von Biperiden gegen eine akathische Symptomatik ist meist 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 von etwa fünf Prozent pro Jahr (bei über 60-Jährigen 30 Prozent), 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 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. An dieser Stelle sei noch einmal erwähnt, dass unter Atypika die Rate der EPS deutlich geringer ist, auch 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 werden neben der antihistaminergen Wirkung wahrscheinlich auch durch eine Antipsychotika-induzierte Insulinresistenz ausgelöst.

Die wichtigsten Antipsychotika im Überblick

Substanzgruppen	ATYPISCHE					
Wirkstoffe	Amisulprid	Aripiprazol	Clozapin	Olanzapin	Paliperidon	Quetiapin
Handelsname	Solian	Abilify	Leponex	Zyprexa	Invega	Seroquel
Rezeptorprofile						
D ₁	0	0	++	+	+	+
D ₂	+++	+++	+	++	+++	+
5-HT _{1A}	0	++	++	+	0	++
5-HT _{2A}	0	+++	+++	+++	+++	+++
α ₁	0	0	++	+-	++	++
α ₂	0	0	++	0	+	++
M ₁	0	0	+++	++	0	+-
H ₁	0	0	+++	+++	0	++
Pharmakokinetik						
Plasmaeiweißbindung (%)	16	99	95	93	74	83
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	100
Darreichungsform	O	O, P	O	O, P ⁵⁾	O	O
Empfohlene Tagesdosis oral	50–300 ¹⁾ / 400–1200 ²⁾	15–30	200–450	5–20	6	150–750
Empfohlene Tagesdosis parenteral	-	9,75–30	-	-	-	-
Empfohlene Dosis Depotform/Zeit	-	-	-	-	-	-
Nebenwirkungen						
Frühdyskinesie	+	0-	0	+-	+-	0
Akathisie	+	+	+-	+-	+-	+-
Parkinsonismus	+	0	0	+-	+-	0
Tardive Dyskinesien	+	0	0	+-	-	0
Dosisabhängige EPS	+	+	0	0	+	0
Sedierung	+	0	+++	+	+-	++
Unruhe/Agitation	+	+	0	0	0	0
Pharmakogenes Delir	0	0	+	+-	0	0
Malignes neuroleptisches Syndrom	+-	+-	0	+-	+-	+-
EEG-Veränderungen	+-	0	++	+-	-	0
Kopfschmerz	0	+	++	0	++	+-
Anticholinerge Nebenwirkungen	0	0	++	+-	0	0
QT-c-Verlängerung/Arrhythmie	+	0	0	0	0	0
Orthostatische Hypotension	+	0	++	0	0	++
Agranulozytose/BBveränderung	0	0	+++	+-	0	0
Transaminasen erhöht	+	0	+	+	0	+
Gastrointestinale Beschwerden	+-	0	++	0	+	0
Prolaktin erhöht	+++	0	0	0	++	0
Gewichtszunahme	+	0	+++	+++	+-	++
Hyperglykämie	0	0	+	+	0	+-
Allergische Reaktionen	+	0	+-	0	0	0
Störung bei der Nasenatmung	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 Zusammenhang mit Demenz
- 7) Laut Studien

- 8) In Studien wird als optimale Tagesdosis 120–160mg genannt.
- 9) Sertindol ist die einzige Substanz, bei der laut Fachinformation ein EKG indiziert ist.

ANTIPSYCHOTIKA					NEUROLEPTIKA		
Quetiapin XR	Risperidon	Risperidon Depot	Sertindol	Ziprasidon	Flupentixol	Haloperidol	Zuclopenthixol
Seroquel XR	Risperdal	Risperdal Consta	Serdolect	Zeldox	Fluanxol	Haldol	Cisordinol
+	+	+	+	+	++	0	+++
+	+++	+++	++	++	+++	+++	+++
++	0	0	0	++	0	0	0
+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	0
++	+	+	++	+-	++	+	+++
++	+	+	0	0	0	0	0
+-	0	0	0	0	+-	0	0
++	0	0	+	+	+	+-	+
83	99	99	99,5	>99	99	92	98-99
-	60	60	74	ca. 60	40	60-70	-
300	0,5-2 ⁶⁾	25/2 Wo	4	40-80	5-15	3-9	10-30
O	O	D	O	O, P	O, P, D	O, P, D	O, P, D
400-800	2-6	-	12-20	40-160 ⁸⁾	5-30	5-20	10-40
-	-	-	-	10-40	-	5-15	-
-	-	25-50 (75 ⁷⁾ /2 Wo	-	-	20-100/3 Wo	50-200/4 Wo	200-400/4 Wo
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	++ ⁹⁾	++	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
D = Depot
Wo = Woche

Legende:

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

++ mäßig
+++ ausgeprägt
- nicht verfügbar

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. 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 typischen Neuroleptika 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 bei vielen typischen Neuroleptika ausgeprägte Antagonismus an zentralen H_1 -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 Harnverhalten

sowie Akkommodationsstörungen. Die anticholinergen Wirkungen können kognitive Einschränkungen bewirken bzw. bestehende verstärken. Selten kann ein anticholinerg bedingtes pharmakogenes Delir ausgelöst werden.

11.5. Metabolisches Syndrom

Vermutlich kommt es wegen der Induktion einer Reduzierung der peripheren Insulinsensibilität verschiedener typischer Neuroleptika/atypischer Antipsychotika sowie einem unterschiedlichen Anstieg von Blutfetten zur Ausbildung eines metabolischen Syndroms, dem durch diätetische Maßnahmen, medikamentöse Senkung der Blutfette oder auch Umstellung der Medikation begegnet werden kann. Auch nicht behandelte Schizophrene erkranken wesentlich häufiger an einem metabolischen Syndrom, sodass hier auch eine krankheitsspezifische Komorbidität angenommen wird.

11.6. Weitere Nebenwirkungen

- Erhöhungen der hepatischen Transaminasen, Cholestase und Ikterus
- Blutbildveränderungen mit Leukopenie, Granulozytopenie oder Agranulozytose

Tabelle 3

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
RISP Depot	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

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

- 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 Neuroleptikagabe; 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 Neuroleptika pausiert werden müssen.

11.7. Interaktionsproblematik

Arzneimittelinteraktionen treten bei typischen 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. Höhere Blutspiegel beider Medikamente sind die Folge. Manche Medikamente wirken als Inhibitoren mit einem deutlichen Anstieg des Plasmaspiegels der gleichzeitig verabreichten Medikamente, z.B. Fluvoxamin CYP-1A2, Fluoxetin und Paroxetin CYP-2D6, und manche Substanzen als Induktoren (Carbamazepin, Alkohol, Rauchen) mit einem Plasmaspiegelabfall der gleichzeitig verabreichten 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 und zweiter Wahl gelten, werden hier nur diese Substanzen ausführlicher besprochen (siehe auch Tabelle 3). Es sei jedoch darauf verwiesen, dass das Interaktionspotenzial sehr wohl auch für die (älteren) typischen Neuroleptika gegeben ist.

11.7.1. Interaktionen von atypischen Antipsychotika mit SSRIs

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 können im Serum die Konzentrationen 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 Interaktion als unproblematisch angesehen werden kann. Das heißt, bei Kombinationen ist nicht mit pharmakokinetischen Interaktionen zu rechnen.

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, dabei wurden vermehrte EPS beobachtet.

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

12. Die zeitdimensionierte Behandlung

12.1. Akuttherapie psychotischer Erkrankungen

Bei dem Management akuter psychotischer Störungen sollten die in Tabelle 4 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, Agitation, Sedierung).

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.

Tabelle 5

Nebenwirkungsrisiko bei empfohlener Standarddosis

NW-Typ:	AMIS	ARIP	CLOZ	HALO	OLAN	PALI	QUET	QUET XR	RISP	RISP Depot	SERT	ZIPR
Sedierung	+	0	+++	+	+	0	++	++	0	0	+	+/-
Gewicht↑	+	0	+++	+	+++	+	++	++	+	+	+	0
Prolaktin↑	++	0	0	++	0	++	0	0	++	++	0	0
EPS	+	+	0	+++	0	-*	0	0	+	+	0	0
Qtc-Verl.	+	0	0	+	0	0	0	0	0	0	+++*	++

* EPS vereinzelt, in Standarddosierung auf Placebo, ** Sertindol ist die einzige Substanz, bei der laut Fachinformation ein EKG indiziert ist.

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

Die Auswahl des Antipsychotikums ergibt sich aus Wirksamkeitsüberlegungen, verfügbaren Darreichungsformen, Patientenwünschen, Nebenwirkungsprofil und – ohne dass es dafür eine wissenschaftliche Evidenz gibt – früheren Therapieerfahrungen. In Tabelle 5 sind als Übersicht die wichtigsten Nebenwirkungen qualifiziert.

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 (Amisulprid, Risperidon, Ziprasidon, Haloperidol) oder rasch lösliche (Aripiprazol-Schmelztabletten, Olanzapin-Velotab, Risperidon-Quicklet) Galenik vorzuziehen. Die Einnahme von Ziprasidon sollte mit Nahrungsaufnahme erfolgen, wobei für eine optimale Bioverfügbarkeit die Mahlzeit zumindest 500kcal entsprechen sollte. Intramuskulär stehen Ziprasidon, Olanzapin, Aripiprazol und Haloperidol zur Verfügung. Intravenös kann Haloperidol verabreicht werden.

Dosis (siehe Tabelle 6):

- 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 atypischen Antipsychotika/typischen Neuroleptika.

Kombinationstherapie mit anderen Pharmaka: Bei ängstlichen, agitierten oder aggressiven Zuständen ist die Kombination von atypischen Antipsychotika mit Benzodiazepinen (Diazepam, Lorazepam, Clonazepam) effektiver und sicherer als eine höhere (über die maximale empfohlene Dosis hinausgehende) Therapie mit atypischen Antipsychotika oder eine Kombination mit niederpotenten (älteren) typischen 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 (speziell Substanzmissbrauch)
- 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. Eine orientierende Plasmaspiegelbestimmung ist sinnvoll.

Tabelle 6

Dosierung in der Akutphase

Substanz	mg/d ¹⁾	Titration ²⁾
Amisulprid	50–300 ³⁾ / 400–800 ⁴⁾	-
Aripiprazol	10–30	+
Clozapin	25–600	+
Haloperidol	2–12	-
Olanzapin	5–20	-
Paliperidon	6–12	-
Quetiapin	150–750	+
Quetiapin XR	400–800	+
Risperidon	2–6	+
Risperidon Depot	25–50 (75) ⁵⁾ / 2 Wo	+ ⁶⁾
Sertindol	8–20	+
Ziprasidon	80–160	+/-

1) Minimal wirksame – maximal empfohlene Dosis/Tag, 2) Dosistitration, die zu Behandlungsbeginn erforderlich ist, 3) Negativsymptomatik, 4) Positivsymptomatik, 5) Laut Studien, 6) Ausreichende orale antipsychotische Behandlung während der ersten drei Wochen nötig.

12.1.4. Längerfristiges Therapiemanagement

Die im längerfristigen Therapiemanagement auftretenden möglichen Faktoren für eine Non-Compliance sind in Tabelle 7 aufgeführt. Folgende Compliance-fördernde Interventionen haben sich in der täglichen klinischen Praxis bewährt:

- Compliance-Anamnese erheben,
- „Risikofaktoren für Compliance“ erheben (siehe Tabelle 7),
- 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,
- Nebenwirkung ernst nehmen und behandeln,
- Psychoedukation und Familienunterstützung,
- aktiv mit dem Patienten kognitiv-emotionale „Eselbrücken“ entwickeln.

12.1.5. Begleitende therapeutische Maßnahmen in der Akutphase

Soziotherapie: In der Akutphase soll die Soziotherapie aktuelle soziale Probleme lösen (Wohnen, Arbeit) und das soziale Netz des Patienten unterstützen.

Psychotherapie: Auch in diesen frühen Therapiestadien sollen bereits Familie und Angehörige in psychotherapeutische Maßnahmen involviert werden, da

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

12.2. Rückfallsprophylaxe 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.

12.2.1. 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. Möglicherweise zwingt auch die mangelnde Compliance zur Umstellung auf ein Depotpräparat. Nur im begründeten Einzelfall sollten typische Neuroleptika in der Langzeittherapie zum Einsatz kommen.

Atypische Antipsychotika reduzieren die Rezidivrate signifikant gegenüber Placebo. Das erste atypische Antipsychotikum in Depotform (Risperidon) hat sich in der klinischen Praxis bestens bewährt. Entscheidungskriterien bezüglich oral versus Depot sind neben den oben angesprochenen Compliance-Überlegungen Wünsche und Erfahrungen der Patienten.

Tabelle 7

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

Studien mit typischen Neuroleptika weisen auf eine überlegene Compliance der Depotmedikation im Vergleich zu oralen Formen hin. Als größte Vorteile für den Einsatz von Depotmedikation bei psychiatrischen Patienten erweisen sich ihre lang anhaltende Wirkung sowie die Sicherung therapeutischer Wirkspiegel. Auch Patienten mit geringer Compliance können somit über einen längeren Zeitraum wirksam behandelt werden. Zu berücksichtigen ist in jedem Fall, dass eine „Abneigung“ des therapierenden Arztes gegen die Depottherapie aufgrund der Vorteile der atypischen Depots nicht in das Vorenthalten der Therapie mündet.

12.2.2. Dosierung

Bei atypischen Antipsychotika ist für die Rückfallsprophylaxe und Langzeitbehandlung keine Dosisreduktion im Vergleich zur Akuttherapie erforderlich. Typische Neuroleptika sollten nach Möglichkeit schrittweise (in Halbjahresschritten Dosisreduktion um 20 Prozent der akut wirksamen Dosis) auf die geringste noch wirksame Tagesdosis reduziert werden (allerdings nicht unter einem Drittel der Initialdosis!).

Höhere als die empfohlenen Dosen bringen insgesamt keinen klinischen Vorteil, auch nicht bei therapieresistenten Patienten. Die Dauergaben von Anticholinergika sind nicht zuletzt wegen der kognitiven Beeinträchtigung abzulehnen.

12.2.3. Dauer der Behandlung

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

- Bei Erstmanifestation: mindestens ein Jahr.
- Bei Anamnese von mindestens zwei akuten psychotischen Störungen 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.

12.2.4. Auswahl begleitender therapeutischer Maßnahmen

Milieugestaltung: Klar strukturierter Tagesablauf, Annäherung an gewohnte Lebensbedingungen, Förderung von Initiative, Vermeidung von Inaktivität

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

Verhaltenstherapeutisch orientierte Familientherapie: Entlastung der Angehörigen

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

Training von sozialen Fertigkeiten: Stärkung der intakten Persönlichkeitsanteile, Kompensation krankheitsbedingter Einschränkungen

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

13. Adjuvante Therapie

13.1. Benzodiazepine

Indikationen: Agitierte Psychosen, Syndrom mit psychomotorischer Erregung bzw. innerer Spannung oder Unruhe

Vorteile: Dosisabhängige, zuverlässige anxiolytische und sedierende Wirkung, antikonvulsive Wirkung, bei Überdosierung antagonisierbar durch Flumazenil i.v., Differenzierung zwischen symptomatischer und systematischer Therapie mit Vorteilen für die Beurteilung der weiteren therapeutischen Strategie

Nachteile: Toleranzentwicklung, Abhängigkeitsentwicklung, atemdepressive Wirkung vor allem bei parenteraler Gabe

Wechselwirkungen: Verlängerung der Halbwertszeit durch Abbau über CYP-3A4 bei Kombination von Quetiapin und Risperidon mit Benzodiazepinen (außer Oxazepam und Lorazepam). Keine Kombination von Olanzapin i.m. und Benzodiazepinen

Dosierung: Vorsichtige Titration bis zur wirksamen Dosis

13.2. Niederpotente typische Neuroleptika

Indikationen: Agitierte Psychosen, psychomotorische Erregung

Vorteile: Adjuvante Möglichkeit zur Optimierung der Sedierung bei ausgeprägter Agitation

Nachteile: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie EPS, Orthostase, kognitive Leistungsbeeinträchtigung bis hin zum Delir (wegen anticholinergischer Begleiteffekte), keine differenzierte symptomatische Therapie

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

Dosierung: Titration bis zur wirksamen Dosis

Tabelle 8

Niederpotente typische Neuroleptika

Freiname	Handelsname	Tagesdosis (in mg)	Halbwertszeit (in h)
Chlorprothixen	Truxal	30–400	9
Prothipendyl	Dominal	40–160	7
Levomepromazin	Nozinan	25–300	21
Melperon	Buronil	25–450	4

13.3. Lithium

Indikationen: Partielles Therapieansprechen unter antipsychotischer Medikation, vor allem bei schizoaffektiven Verläufen

Vorteile: Zusätzliche antiaggressive und antisuizidale Effekte

Nachteile: Lange Wirklatenz (drei bis vier Wochen bei adäquatem Plasmaspiegel), bei Kombination mit atypischen Antipsychotika ist mit vermehrten Nebenwirkungen (z.B. 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 0,6–0,8 mmol/l

13.4. Antikonvulsiva (Carbamazepin, Valproinsäure, Lamotrigin)

Indikationen: Partielles Therapieansprechen unter antipsychotischer Medikation, vor allem bei impulsivem Verhalten, mit EEG-Abnormalitäten bzw. höheren Clozapin-Dosen (Krampfschwellenreduktion)

Vorteile: Zusätzliche antiaggressive und stimmungsstabilisierende Effekte

Nachteile: Bei Kombination mit atypischen Antipsychotika ist mit vermehrten Nebenwirkungen (Polyurie, Tremor, EPS, Desorientiertheit, kognitiven Symptomen, Elektrolytverschiebungen z.B. Hyponatriämie) zu rechnen.

Wechselwirkungen: Enzyminduktion bei Carbamazepin, daher Erniedrigung der Spiegel von typischen Neuroleptika, Risperidon, Quetiapin, Olanzapin, Clozapin, Ziprasidon.

Cave: Kombination von Carbamazepin oder Valproinsäure mit Clozapin bringt ein erhöhtes Agranulozytoserisiko!

Dosierung: Entsprechend dem empfohlenen Plasmaspiegel

13.5. Antidepressiva

Indikationen: Depressive Begleitsymptomatik, persistierende Negativsymptome, pathologische Ängste und Zwänge

Vorteile: Spezifische zusätzliche Behandlung affektiver Symptome

Nachteile: Nebenwirkungen, keine Sofortwirkung

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

Dosierung: Antidepressive Standarddosis

13.6. Elektrokonvulsionstherapie (Elektrokrampftherapie, EKT)

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

Vorteile: Bei Katatonie und malignem neuroleptischem Syndrom rasche Wirkung

Nachteile: Bei Therapieresistenz auf atypische Antipsychotika oft zahlreiche Behandlungen erforderlich, vorübergehend kognitive Defizienz, hohe Rückfallsrate nach Beendigung der EKT-Serie

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 und nach 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 Symptombefreiheit auch in der Schwangerschaft fortzuführen. Beim Absetzen kommt es in über 65 Prozent zum Rückfall.

Die Datenlage sowohl für typische Neuroleptika als auch atypische Antipsychotika reicht zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht aus, um das Risiko für Entwicklungsbeeinträchtigungen des Fötus oder für Teratogenität exakt einschätzen zu können. Informationen zur Risikoabschätzung für die einzelnen Substanzen siehe unter: www.frauen-und-psychiatrie.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.

15. Psychotische Störungen beim älteren Menschen

Im späteren Erwachsenenalter beinhalten schizophrene Störungen meist Residualsymptome einer Schizophrenie mit Ersterkrankung vor dem 40. Lebensjahr (75 Prozent). Bei einer schizophrenen Erstmanifestation nach dem 40. Lebensjahr ist differenzialdiagnostisch besonders an die Möglichkeit des Vorliegens einer organisch bedingten Psychose oder eines demenziellen Syndroms zu denken.

Schizophrenieartige Krankheitsbilder mit Erstauftreten ab der fünften Lebensdekade sind im Wesentlichen entweder paranoide Zustände mit einem ausgebauten Wahnsystem bei gut erhaltener Persönlichkeit und geringer Affekt-, Denk- und Willensstörung oder Formen der Spätschizophrenie, bei der die positive Symptomatik stärker ausgeprägt ist.

15.1. Wichtige Differenzialdiagnosen

Im Alter können psychotische Symptome bei verschiedenen Erkrankungen auftreten (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9
Differenzialdiagnosen in Alter

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

Bei etwa 70 Prozent der Patienten mit Alzheimer-Erkrankung kommt es in „fortgeschrittenen Erkrankungsstadien“ zu Verhaltensstörungen und anderen psychischen Störungen. Psychotische Symptomatik mit Wahn oder Halluzinationen sind dabei relativ häufig (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia = BPSD).

15.2. Psychopharmakotherapie

Eine antipsychotische Medikation beim älteren Patienten sollte das produktiv-psychotische Erleben und die Verhaltensauffälligkeiten (BPSD) verändern. Derzeit ist ausschließlich Risperidon in dieser Indikation in Österreich zugelassen. Bei Verabreichung der atypischen Antipsychotika sind im höheren Lebensalter veränderte Pharmakodynamik und Pharmakokinetik (verminderte kardiale, hepatische und renale Funktion) mit entsprechender Nebenwirkungsrate zu beachten.

In Studien für atypische Antipsychotika wird ein diskret höheres Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse gegenüber Placebo beobachtet. Dies gilt vermutlich für alle atypischen Antipsychotika und typischen Neuroleptika, aber auch beispielsweise für Benzodiazepine. Im Gegensatz zum jüngeren Erwachsenen wird eine um 30 bis 50 Prozent reduzierte Dosis verabreicht.

Ausnahme ist Paliperidon, da es kaum über die Leber verstoffwechselt wird. Grundsätzlich sollte der Leitsatz „start low, go slow“ beachtet werden. Eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung ist im individuellen Fall grundsätzlich unabdingbar. Dies gilt besonders vor dem Hintergrund zunehmend kritischer wissenschaftlicher Beurteilung von Sicherheitsdaten für Antipsychotika in diesem Indikationsgebiet.

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-IV-Kriterien diagnostiziert. Neben Positiv- und Negativsymptomen sind Verhaltensprobleme, kognitive und affektive Symptome als unspezifische Krankheitszeichen bei Kindern und Jugendlichen mit psychotischen Störungen beschrieben worden.

Die Ausgestaltung der Symptome ist vom Alter und Entwicklungsstand des Kindes abhängig. Anatomische Befunde, neuropsychologische und -physiologische Ergebnisse sowie genetische Untersuchungen sprechen für eine Kontinuität zwischen Schizophrenien im Kindesalter und schizophrenen Störungen mit späterer Manifestation.

16.2. Epidemiologie

Nur etwa 0,5 Prozent aller schizophrenen Erkrankungen beginnen vor dem zehnten Lebensjahr, zwei bis vier Prozent 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 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.

Etwa 20 bis 25 Prozent der Personen, die schizophrene Störungen entwickeln, haben die Erstmanifestation in der zweiten Lebensdekade. Die derzeit international laufenden Bestrebungen, psychotische Störungen früh zu erkennen und zu behandeln, könnten den Anteil jüngerer Patienten, die die Behandlung aufsuchen werden, erhöhen.

16.3. 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 vermitteln 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 Angstfälle bzw. situationsbezogene Ängste.

Häufig kommt es zu Störungen der Konzentration und Aufmerksamkeit sowie des Antriebs und der Motivation, was bei Schulkindern in der Regel zu einem 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.

Wichtige Differenzialdiagnosen sind Erkrankungen des Autismusspektrums oder andere schwere Entwicklungsstörungen, dissoziative Störungen und Zwangsstörungen. Die Symptomatik bei Jugendlichen ist der bei Erwachsenen mit Schizophrenie oder anderen psychotischen Störungen beschriebenen Symptomatik vergleichbar.

16.4. Prämorbid Entwicklung

Etwa 60 bis 80 Prozent der Kinder und 30 bis 50 Prozent 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) beschrieben.

Diese Entwicklungsauffälligkeiten in der Kindheit sind Risikoindikatoren, die aber nicht allein für die Entstehung schizophrener Störungen verantwortlich sein dürften. Als zusätzliche pathogenetische Mechanismen, die zur Manifestation einer schizophrenen Symptomatik führen, wurden neurobiologische Veränderungen in der 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.

16.5. Die Prodromalphase

Bei psychotischen Störungen entwickeln sich Symptome wie akustische Halluzinationen in der Regel über Monate und Jahre mit zunehmender Intensität und bleiben in der Regel über einen relativ langen Zeitraum unbehandelt. Prämorbid Auffälligkeiten sind aber auch in fast allen Fällen von präpubertären Manifestationen schizophrener Störungen zu beobachten.

Genauere 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 Prodromdefinition, die in verschiedenen Erfassungsinstrumenten operationalisiert wurde. Etwa 30 bis 40 Prozent der so als prodromal klassifizierten Patienten entwickeln unter üblichen Behandlungsbedingungen innerhalb eines Jahres eine psychotische Störung.

Während der Prodromalphase und der ersten psychotischen Episode entstehen kognitive und psychosoziale Defizite. Bedenkt man, dass Erstmanifestationen schizophrener Psychosen am häufigsten bei 15- bis 25-Jährigen auftreten, ist die Erkennung von psychotischen Prodromalsyndromen bei Jugendlichen von besonderer Bedeutung. Je länger die Dauer einer unbehandelten Psychose (DUP) ist, desto schlechter ist der weitere Verlauf der Erkrankung.

Prodromalsymptome bei Schizophrenie, „At-Risk Mental State“

- Störungen der Konzentration und Aufmerksamkeit
- Verlust von Antrieb und Motivation
- Psychose-nahe Symptome
 - Beziehungsideen
 - Eigentümliche Vorstellungen oder magisches Denken
 - Ungewöhnliche Wahrnehmungserlebnisse
 - Eigenartige Denk- und Sprechweise
 - Paranoide Ideen

16.6. 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 beeinflusst. Bei Kindern vergehen im Durchschnitt ca. zwei Jahre nach dem Auftreten von Positivsymptomen, 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 Pharmakotherapie, spezifisches Case Management, spezifische psychotherapeutische und psychosoziale Maßnahmen. Die Pharmakotherapie sollte so früh wie möglich nach der Manifestation der psychotischen Störung einsetzen und nach Abklingen des akuten Zustands 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. Dabei ist die Einbeziehung von Eltern und Betreuungspersonen sowie der Schule bzw. Ausbildungsstätten im Sinne der Psychoedukation von zentraler Bedeutung. Kontinuität der

in die Behandlung involvierten Personen ist dabei wichtig. Das Betreuungsangebot sollte sich auf mindestens ein bis zwei Jahre erstrecken.

Die medikamentöse Behandlung beginnt mit einer niedrigen Dosis (so genannten „low dose strategy“) 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.

Für Amisulprid beträgt die zugelassene Dosierung bei Kindern für die Positivsymptomatik 6 bis 10mg/kg KG, für die Negativsymptomatik ist eine Dosierung von 2mg/kg KG anzuwenden. Eine schrittweise Doseinstellung zu Beginn der Behandlung ist nicht erforderlich. In dieser Patientengruppe zeigen die Serumkonzentrationen moderner atypischer Antipsychotika oftmals große Schwankungen.

Vor Dosisänderungen oder Umstellungen sollten deshalb unbedingt Plasmaspiegelbestimmungen, wenn durchführbar, zur Sicherung wirksamer atypischer Antipsychotikaserumkonzentrationen durchgeführt werden. Produktive Symptome wie akustische Halluzinationen existieren bei dieser Dosierung oft innerhalb von Tagen bis Wochen, treten aber gewöhnlich bis zur Stabilisierung, die nach etwa zwei bis drei Monaten erreicht wird, belastungsbabhängig 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 ausreichender Dosierung und trotzdem fehlendem Behandlungserfolg nach drei bis sechs Wochen sollte ein Therapieversuch mit einem anderen atypischen Antipsychotikum eingeleitet werden. Bei Nichtansprechen im weiteren Verlauf kann eine Therapie mit Clozapin begonnen werden.

Derzeit sind Amisulprid (ab 14 Jahren für Schizophrenie) und Risperidon (ab fünf Jahren für Autismus, Anpassungsstörungen und impulshafte Verhaltensauffälligkeiten) die einzigen atypischen Antipsychotika, die zur Behandlung im Kindes- und Jugendalter in Österreich zugelassen sind. Das sagt aber nicht, dass die Wirksamkeit der anderen atypischen Antipsychotika nicht gegeben ist. Die Zulassung von Aripiprazol in Europa für adoleszente Schizophrenie von 13 bis 17 Jahren wird zur Zeit geprüft und für 2009 erwartet. In den USA ist Aripiprazol in dieser Indikation bereits seit November 2007 zugelassen. Bei Jugendlichen über 16 Jahren kann man sich an der medikamentösen Therapie von Erwachsenen orientieren.

17. 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 im Fall schizophrener Störungen eine notwendige Voraussetzung jeder Psycho- und Soziotherapie.

17.1. Einzeltherapien

Einzeltherapien können flexibel an die individuellen Bedürfnisse, die Bewältigungsmöglichkeiten und den klinischen Zustand des Patienten angepasst werden. Stützende Therapien, die Problemlösungsstrategien vermitteln, verringern das Rückfallsrisiko. Aufdeckende Psychotherapien sind nicht indiziert.

17.2. Gruppentherapien

In Gruppen können Strategien zur Problemlösung, soziale Fertigkeiten und Bewältigungsstrategien erarbeitet werden. Das Stützen in Krisen und das Schaffen eines sozialen Netzwerks sind Möglichkeiten 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.

17.3. Spezifische Psychotherapien

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

Die „problemorientierte Familientherapie“ von Falloon et al. soll die Kommunikation in der Familie verbessern, da man weiß, dass unkontrollierte 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, bei dem in der Kleingruppe zuerst die kognitiven Fertigkeiten trainiert werden, was zur Entängstigung der Kranken beiträgt. Danach werden soziale Fertigkeiten und Strategien zur Problemlösung geübt. Eine Weiterentwicklung ist das Programm „Wohnen, Arbeiten, Freizeit“ (WAF).

18. Angehörigenarbeit

Ziel der Angehörigenbetreuung ist besonders die Reduktion der Belastung für die Familienangehörigen und anderer sozial nahestehender Personen, was unter anderem zu einer Reduktion von Rückfällen und zu einer Verminderung der stationären Aufenthalte führen soll. Psychoedukation der Angehörigen bietet erwiesenermaßen Vorteile in der Behandlung von Patienten mit schizophrener Erkrankung. Interventionsstrategien sind dann erfolgreicher, wenn sie auf mehrere Techniken zurückgreifen. Angehörige 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 Beziehungsmusters innerhalb der Familie, Bearbeitung dieses Beziehungsmusters.

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, Beschäftigungstherapie, mobile Wohnbetreuung mit Begleitung auch bei Freizeitaktivitäten sind für die soziale Reintegration notwendig. Bewährte Settings sind psychosoziale Beratungsstelle, Tageszentrum und Übergangswohnheim

19.2. Berufliche Rehabilitation

Berufliche Rehabilitation beginnt häufig stationär mit Ergotherapie. Anschließend besteht die Möglichkeit, im Tageszentrum stundenweise zu arbeiten. Arbeitstrainingszentrum (Kostenträger sind Pensionsversicherungsanstalt und Arbeitsmarktservice, evt. Sozialhilfeabteilung) und Schulungsmaßnahmen (Kostenträger sind Pensionsversicherungsanstalt, evt. Arbeitsmarktservice, etc.) stellen weitere Module der berufsrehabilitativen Maßnahmen dar. Es stehen Transitarbeitsplätze in sozioökonomischen Projekten oder geschützte Arbeitsplätze in von Sozialbehörden unterstützten Firmen zur Verfügung.

19.3. Medizinische Rehabilitation

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

Spezialisierte Kliniken für medizinische psychiatrische Rehabilitation gibt es in Österreich derzeit in Bad Hall, Klagenfurt, Podersdorf, St. Radegund und St. Veit im Pongau. Die Rehabilitationsprogramme dauern meist zwischen vier und 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“). ■

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:** Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Bach, Univ.-Doz. Dr. Andreas Conca, Univ.-Prof. Dr. Karl Dantendorfer, Univ.-Prof. Dr. Richard Frey, Prim. Dr. Gerhard Fruhwürth, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Geretsegger, Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Haring, Dir. Dr. Marion Kalousek, O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer, Dr. Claudia Klier, Prim. Dr. Susanne Lentner, Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Marksteiner, Prim. Univ.-Doz. Dr. Carl Hermann Miller, OA Dr. Angela Naderi-Heiden, Prim. Dr. Anna Katharina Purtscher, Priv.-Doz. Dr. Michael Rainer, Chefarzt Prof. Dr. Stephan Rudas, Univ.-Prof. Dr. Bernd Saletu, w. Hofr. Prim. Univ.-Doz. Dr. Werner Schöny, Prim. Univ.-Prof. Dr. Harald Schubert, Prim. Dr. Andreas Walter, 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, Prim. Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer **Projektverantwortung:** Claudia Lorbeer, Mag. Andrea Budin **Titelbild:** John Foxx Images™ **Lektorat:** Karl Heinz Javorsky **Art Direction:** Karl J. Kuba **Layout und DTP:** Johannes Spandl **Druck:** Friedrich VDV, 4020 Linz **Auflage:** 16.000. 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, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Pfizer, Sanofi-Aventis