
Vorwort

Jürgen Hein

Mit diesem dritten Band der damit zur Reihe erwachsenen Veröffentlichungstradition von wissenschaftlichen Textsammelbänden aus dem lebendigen Dasein der Angermünder Abteilungspsychiatrie vollendet sich das Direktorat der Gründungschefärztin Frau Privatdozentin Dr. med. Gudrun Richter an der Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie/-somatik und Suchtmedizin des Krankenhauses Angermünde.

Wie die beiden Vorgängerbände „Angermünder Psychiatrie 1992 – 2002“ und „Psychische und psychiatrische Erkrankungen, interdisziplinäre Betrachtung und Therapie, Angermünder Psychiatrie II“ legt der vorliegende Band III „Weiter Horizont und klarer Fokus“ beredtes Zeugnis von einer Klinik in dynamischer Entwicklung ab. Er versammelt Beiträge von aktuellen und ehemaligen Mitarbeitern der Klinik und präsentiert die wissenschaftlichen Fachvorträge der Gastreferenten der überregionalen Fortbildungen der Klinik aus den Jahren 2005 – 2008.

Mit der bewussten Entscheidung der Herausgeber zur dieser editorischen Herangehensweise bezieht auch dieser Band klar Stellung zu einer Kernfrage moderner Psychiatrie, die sich in mannigfaltiger Formulierung darbietet und doch immer dasselbe fragt: Wie ist das Verhältnis von wohnortnaher Gemeindepsychiatrie einerseits und Spezialisierung für die Behandlung psychisch schwer- und schwerstkranker Menschen andererseits optimal zu gestalten?

Das in dieser Frage versteckte Paradoxon lautet aus dem Blickwinkel der kontinuierlich geführten Angermünder Diskussion zu grundlegenden Fragen des eigenen psychiatrischen Wirkens: Je schwerer ein Mensch psychisch erkrankt ist, umso mehr bedarf er der Verbindung zum heimatlichen sozialen Umfeld und einer langfristigen Kontinuität zu therapeutischen und sozialen Bezugspersonen für den Behandlungserfolg. Dies verliert er aber in der Regel bei Inanspruchnahme überregionaler spezialisierter Therapieeinrichtungen. Der Preis dieser Spezialisierung scheint der Verlust der grundlegenden Wirkfaktoren wohnortnaher Gemeindepsychiatrie zu sein.

Werden deshalb so viele Menschen als für die Spezialtherapie „nicht geeignet“ an die regionale versorgungsverpflichtete Klinik zurückverwiesen?

Noch ketzerischer: Braucht es Spezialtherapie noch, wenn der Betroffene erst einmal so stabil ist, sie wohnortfern zu bewältigen?

Die Angermünder Psychiatrie versucht nichts weniger, als eine – nämlich ihre – und vor allem eine konstruktive Antwort auf diesen, zumeist hochideologisch und bisweilen dogmatisch geführten, Streit zwischen Spezialisierung und Regionalisierung zu finden:

Die Klinik bewahrt Wachheit und sucht Kontakt zu den Entwicklungen im gesamten Fachgebiet. Der weite Horizont der thematischen Vielfalt der Beiträge belegt dies eindrucksvoll. Die Vorträge ermöglichen die direkte Rezeption neuester Erkenntnisse von den führenden Experten für die Mitarbeiter und für die immer große Anzahl der teilnehmenden Fachkollegen aller Berufsgruppen der Region. Neben den traditionellen Diskussionen am Vortragsabend gibt es Arbeitsmeetings mit den Referenten und den Klinikmitarbeitern aller Berufsgruppen, um die Integration neuester Entwicklungen in das eigene Tun auszuloten. Die Klinik fördert und fordert das wissenschaftliche und konzeptionelle Arbeiten der Mitarbeiter. Auch hierfür darf auf die Belege in diesem Band verwiesen werden.

Die Angermünder Antwort könnte also lauten: Die Entwicklung des gesamten Fachgebiets wird aufmerksam und kritisch verfolgt. Die Menschen bekommen ein von einem verlässlichen Beziehungsversprechen getragenes, wohnortnahes Therapieangebot, das so klar fokussiert, individuell und spezialisiert wie möglich, gestaltet wird. Die Inanspruchnahme überregionaler Spezialtherapien ist dabei die Option auf eine besondere Therapieetappe eines bis dahin und ab dann wieder gemeinsamen Weges des Patienten mit seinen regionalen professionellen Bezugspersonen. Überregionale Spezialangebote können so Gemeindepsychiatrische Primärversorgung natürlich sinnvoll ergänzen.

Pointiert ist die Angermünder Antwort also:

„Gemeindepsychiatrie ist ein (nicht auf bestimmte Störungen, sondern) auf die Menschen der Region hochspezialisiertes Angebot“!

Mit diesem Band verabschiedet sich Gudrun Richter, Gründungschefärztin, welche in knapp 17 Jahren zusammen mit ihrem Team von hochqualifizierten Mitarbeitern diese Klinik neu aufbaute, in der Region vernetzte, mit allen Differenzierungsmerkmalen, und der nun die Lebensspanne eine Grenze setzt, während die Dynamik der angelegten und in Angriff genommenen Entwicklungen weit über die Übergabe des Staffelstabs an den Nachfolger im Amt hinausreicht. Egal, ob die zweite Tagesklinik der Uckermark in Prenzlau, das multiprofessionelle BMG-geförderte Demenznetzwerk, die Psychosomatik als integraler Bestandteil der Psychiatrie/Psychotherapie am Allgemeinkrankenhaus oder das Angebot integrierter ambulanter Suchthilfe und klinischer Suchtmedizin mit der Auseinandersetzung um die Tabakentwöhnung im ambulanten und klinischen Rahmen, vieles ist begonnen und kann sich weiterentwickeln. Diejenigen Weggefährten, Kollegen und Freunde, die enger mit Gudrun Richter in Kontakt kommen konnten, wissen, wie schwer es ihr fällt, gerade jetzt zu gehen, wo so vie-

les im Gesundheitswesen allgemein und in der Region konkret sich im Umbruch befindet. Die schleichende „DRG-isierung“ der Psychiatrie, die Dominanz großer Einheiten in den Krankenhausstrukturen drohen sicher geglaubte Errungenschaften der Reformpsychiatrie wieder zurückzudrängen. Es braucht viel Aufmerksamkeit und Hartnäckigkeit, um in den großen strukturpolitischen Auseinandersetzungen für angemessene Antworten auf schwierige Fragen zu streiten. Doch was lässt sich Besseres zum Abschied sagen, als dass als Bilanz der eigenen Tätigkeit für immer bleibt, ein Beispiel gegeben zu haben, dass die Umsetzung einer Vision einer menschenwürdigen, respektvollen und qualitativ hochwertigen Gemeindepsychiatrie auch gegen Widerstände und in schwierigen Zeiten möglich ist und sein wird.

Dafür, dieses Beispiel gegeben zu haben, gebührt Ihnen, Frau Dr. Richter, unser tiefempfundener Dank, Respekt und unsere Bewunderung!

BEITRÄGE UNSERER FORTBILDUNGSREIHE

Moderne medikamentöse Möglichkeiten in der Schizophrenie-Behandlung

Ion Anghelescu

Vorbemerkungen des Herausgebers:

Früher **Therapiebeginn**, genetische **Vorbelastung** und **medikamentöse Wirkprinzipien** sind wesentliche Stichworte dieses Beitrags. Ferner geht es um **Atypika** und **Dosierungsfragen**, um die verschiedenen **Dimensionen der Schizophrenie**, um **Rückfallprophylaxe** und einen **Ausblick** in Richtung künftiger Medikamentenentwicklung.

Dies ist ein interessantes Thema, wie ich finde, und auch ein heiß diskutiertes! Wir wissen, dass Neuroleptika, also Medikamente, die man hauptsächlich zur Behandlung der Schizophrenie einsetzt, weltweit zu richtigen „Blockbustern“ gehören, also nicht nur sehr wirksam sind, sondern auch umsatzstark und insofern gibt es auch viele Bemühungen, die medikamentöse Therapie weiter zu verfeinern. Allerdings werden gleichzeitig Bestrebungen deutlich, die neueren Präparate aus Kostengründen negativ darzustellen.

Heutzutage weiß man, und das war lange Zeit methodisch gar nicht so einfach nachweisbar, dass ein **früher Therapiebeginn**, also ein früher medikamentöser Therapiebeginn die Prognose einer schizophrenen Erkrankung durchaus verbessert. Das heißt allerdings, dass es sich um Patienten handeln sollte, bei denen schon Positivsymptome sichtbar waren. Man geht also immer mehr in die Prodromalphase hinein, was auch bedeutet, Hochrisikopatienten, meistens Adoleszenten, zu finden, die möglicherweise genetisch vorbelastet sind, deren Eltern, Großeltern oder andere Blutsverwandte an einer Schizophrenie leiden oder die bestimmte Symptome haben, die in Richtung Schizophrenie gehen und nicht so sehr in Richtung Depression, sind doch diese Prodromalphasen häufig mit depressiven Symptomen vergesellschaftet. Es wird also immer früher versucht, jemanden zu detektieren und möglicherweise dann schon prophylaktisch zu behandeln. Interessanterweise sind auch psychoedukative Maßnah-

men in diesen Phasen durchaus erfolgreich. Allerdings sind die Ressourcen hier beschränkt, also die „Manpower“, die die Durchführung ermöglichen würde. Hinsichtlich des Therapiebeginns ist zu beachten, dass die Symptomatik zunächst noch relativ unspezifisch ist. Es sollte sich also schon um charakteristische Prodromalsymptome oder attenuierte, d.h. abgeschwächte psychotische Symptome oder Wahnstimmungen handeln, und für diese Phasen gibt es auch schon etliche Untersuchungen, gerade mit atypischen Neuroleptika, deren Nebenwirkungsprofil vielleicht etwas positiver ist als das der älteren. Man muss natürlich bedenken, dass gerade diese neuen Generationen von Neuroleptika einen spezifischen Shift an Nebenwirkungen aufweisen. Was früher die EPS waren, die bei 60 % der Patienten, gerade unter hochpotenten Neuroleptika aufgetreten sind, sind jetzt eher metabolische Syndrome, das ist das, was man sozusagen gerade mittel- und langfristig befürchtet, und dennoch versucht man die jüngeren Patienten oder die, die gerade diagnostiziert wurden, dann mit Atypika zu behandeln. Und es gibt jetzt auch schon einige Publikationen dazu. Hier haben wir AstraZeneca zu danken, unserem Sponsor.

Ich werde mich heute bemühen, alle **wesentlichen Produkte** darzustellen, auch wenn das nicht in vollem Umfang möglich sein wird, denn schließlich soll noch auf neue **Wirkprinzipien** eingegangen und ein **Ausblick** versucht werden.

Doch zunächst: Nach welchen Kriterien erfolgt heute die **Auswahl des Antipsychotikums**? Eigentlich noch genau so wie vor 20 Jahren, wobei ein früheres Ansprechen auf eine bestimmte Behandlung von großer Bedeutung ist. Wichtig ist dabei die positive Bewertung durch den Patienten. Es hat wenig Sinn, wenn man als Verordner sagt, „das ist ein tolles Präparat, nimm das doch“. Wenn der Patient es nicht mag, nicht verträgt, für unwirksam hält oder aus irgendwelchen anderen Gründen ablehnt, muss man dem natürlich Rechnung tragen, zumal es dann meistens auch nicht wirkt.

Dann das **Nebenwirkungsprofil**: Wenn zum Beispiel ein Patient ein Hypophysenadenom hat, würde man Amisulprid oder Risperidon eher nicht geben. Wenn ein Patient einen Diabetes mellitus hat, würde man sich zweimal überlegen, ob man Olanzapin oder Clozapin einsetzt. Wir können darüber sprechen, dass es natürlich auch da Ausnahmen gibt und Patienten es dann trotzdem bekommen müssen. Oder wenn jemand schon ein QTc, ein „Long-QT-Syndrom“ hat, würde man nicht unbedingt Ziprasidon wählen. Also, so würde man sich die Medikamente aussuchen, je nachdem, welches Nebenwirkungsprofil zu erwarten ist. Dennoch kann man nicht vorhersagen, ob ein Patient die entsprechende Nebenwirkung zeigen wird oder nicht – und erst recht nicht, ob er auf ein Medikament anspricht oder nicht und dies trotz aller Bemühungen, Endophänotypen zu finden. Über den Großteil der Patienten ist weder über die Genetik noch über Bildgebung sicher zu sagen, ob er/sie auf ein Medikament anspricht. Sonst würden wir das schon machen. Das ist nicht

nur eine finanzielle Frage, dass man z.B. den Genotyp des Patienten nicht vorher bestimmt, sondern es hat tatsächlich damit zu tun, dass man gar nicht so genau weiß, wonach man da suchen soll, weil die genetischen Untersuchungen eigentlich nur etwa 5 % der Patientenansprechraten erklären. Das ist natürlich ein Problem. Und dann geht es um die Applikationsform, darum also, ob man Depot geben will, ob man es als Lösung geben will, ob man es als lösliche Tabletten geben will, ob man es in Form von Tabletten oder Kapseln verabreichen möchte. Dies kann natürlich auch einmal eine Rolle bei der Auswahl des Medikamentes spielen.

Die Atypika kennt man ja inzwischen schon lange. Es ist letztendlich aber so, darauf muss man immer wieder hinweisen, dass es einen fließenden Übergang gibt zwischen **alt und typisch** und **neu und atypisch**. Das heißt, die Eigenschaften sind nicht prinzipiell völlig andere, aber es geht in eine andere Richtung. Was man bezüglich EPS sagen kann, und da sind wir jetzt dabei, retrospektiv noch einmal auszuwerten, erfährt man indirekt über die Begleitmedikation. Wenn Sie vor 10 Jahren schon in der Psychiatrie tätig waren oder vor noch längerer Zeit, werden Sie sich sicher noch erinnern, wie viele Patienten z.B. Akineton (Biperiden) zusätzlich gebraucht haben. Obwohl wir in den Büchern immer geschrieben haben: Keine prophylaktische Gabe! Ich kann mich aber an viele Patienten erinnern, die z.B. über Monate Benperidol bekommen haben, junge Männer, bei denen man schon im Voraus Frühdiskinesien befürchtete, wenn nicht auch noch andere parkinsonoide Symptome, und da hat man schon einmal um die 4 mg Akineton dazugegeben oder sogar 8 mg, um das zu vermeiden. Diese Situation hat sich also durch den Einsatz der neueren Präparate fundamental geändert.

Um welche **Atypika** handelt es sich?

Sertindol wurde 2006 wieder zugelassen, nachdem es in 90er Jahren wegen gefährlicher kardialer Nebenwirkungen vom Markt genommen worden war. Retrospektive Auswertungen haben inzwischen jedoch gezeigt, dass es eigentlich nicht gefährlicher ist als z.B. Ziprasidon. Dennoch ist es so, dass es kein „First Line Treatment“ ist. Es darf sozusagen erst dann verwendet werden, wenn zwei vorherige Behandlungsversuche mit anderen Präparaten nicht geglückt sind.

Die **Dosierung** ist bei der modernen Psychopharmakologie von schizophrenen Patienten extrem wichtig und das gilt auch für bipolare Patienten. Ich erinnere mich z.B. an Quetiapin, das wir in Mainz Anfang der 90er Jahre bei Schizophrenie evaluiert haben. Damals stellten wir fest, dass es eigentlich nicht besser als ein Placebo wirkt. Aber das lag daran, wie wir jetzt wissen, dass die Dosis für die meisten Patienten zu niedrig war. Die haben es hervorragend vertragen, aber es war nicht wirksam genug. Ähnliches gilt z.B. für Amisulprid, was auch häufig zu niedrig dosiert wird. Bei anderen ist man eher „von oben“ gekommen. Sie kennen vielleicht noch die Risperidon-Story, 12 – 16 mg am Tag, da

hatten die Patienten genauso viel EPS wie unter 5 – 10 mg Haloperidol. Und da hat man gesagt, na ja, es ist halt das teurere Haldol, aber eigentlich ist es von den Wirkungen und Nebenwirkungen her identisch. Und dann hat man festgestellt, wenn man niedriger dosiert, ist die Wirkung eigentlich für die meisten Patienten noch genauso gut. Es gibt auch mal Patienten, die hohe Dosen brauchen, das ist ja bei Haloperidol auch nicht anders. Und jetzt sagt man: nicht höher als 6 mg, da steigt das EPS-Risiko signifikant an, und wenn man unter 6 bleibt, bekommt man eigentlich die meisten Patienten gut eingestellt. 2 – 6 mg ist natürlich die Dosis, die man erwachsenen schizophrenen Patienten geben sollte. Wir wissen aus dem gerontopsychiatrischen oder pädiatrischen Bereich, dass da durchaus viel niedrigere Dosen 0,5 – 1 mg sinnvoll sind. Dann beim Olanzapin, da hat man auch gesehen, dass floride, hochakute Patienten im Vergleich zu hochpotenten Neuroleptika bis zu 30 mg eigentlich schlechter abschneiden. Heutzutage ist es hingegen so, dass man von Olanzapin sagt, dass es eigentlich sehr gut wirksam ist, es sind eher die Nebenwirkungen, die uns abschrecken. Also auch da gibt es interessanterweise so eine veränderte Wahrnehmung auf Seiten der Behandler. Amisulprid erfordert bei akut florider Symptomatik mindestens 800 mg. Auch da kann man noch höher gehen, aber dann gibt es auch EPS. Quetiapin verabreicht man in dieser Indikation bis 900 mg. Es ist aber sehr wohl möglich, auf 1200 oder 1600 mg zu gehen. Und es ist wichtig, dass schnell aufdosiert wird. Es gibt eine Studie zum Quetiapin, die erst letztes Jahr veröffentlicht wurde ist. Sie zeigt, dass in den letzten 5 Jahren die Tagesdosierung zugenommen hat. Der Anteil der Patienten, die über 750 mg einnehmen, hat zugenommen. Man muss natürlich wissen, welche Patienten man mit Quetiapin behandelt. Wir haben zum Beispiel auch unipolar Depressive im Rahmen einer Studie behandelt. Und da ist es so, dass sogar schon Dosen bis 100 mg tgl. ausreichen und die Patienten zum Teil bereits Nebenwirkungen haben, schon nach 50 mg orthostatische Dysregulationen, was wir bei manischen Patienten und bei schizophrenen Patienten viel seltener bis gar nicht sehen. Also, es ist sehr wichtig, dass man als Behandler ein Gefühl für die passende Dosis entwickelt. Aripiprazol wurde zunächst höher dosiert und inzwischen gibt man weniger. Also, man hat lange Zeit gesagt, „30 mg braucht man schon, sonst ist es nicht antipsychotisch wirksam genug“, als ein partieller dopaminerges Agonist. Dabei fiel auf, dass gerade „Pacing“, also dranghaftes Hin- und Herlaufen, was an Akathisie erinnert, viel häufiger wurde, so dass man heutzutage der Ansicht ist, lieber langsam aufzudosieren, so dass man hier mit 5 oder 10 mg anfängt, Dauerdosis eher 15 mg. Es wird sehr häufig auch kombiniert. Beim Ziprasidon, da weiß man: bei akut schizophrenen Patienten eher bis zu 320 mg tgl. Die Frage ist, ob man tatsächlich Atypika bei hocherregten Akutpatienten einsetzen muss – oder ob man nicht doch mit konventionellen beginnen kann und dann Atypika einsetzt (Abb. 1).

„Atypische“ Antipsychotika			
<u>Wirkstoff</u>	<u>Handelsname</u>	<u>BfArM</u>	<u>Dosierung</u>
Clozapin	LEPONEX®	(1978)	200 - 400 mg
Risperidon	RISPERDAL®	1995	2 - 6 mg
Olanzapin	ZYPREXA®	1996	10 - 20 mg
Amisulprid	SOLIAN®	1999	(50)/100 - 800 mg
Quetiapin	SEROQUEL®	2000	50 - 900 mg
Ziprasidon	ZELDOX®	2002	40 - 160 mg
Aripiprazol	ABILIFY®	2004	10 - 30 mg

Abbildung 1

Wodurch kommt die Atypizität? Man versucht ja, immer bessere Präparate zu finden. Und eine Idee war, wenn eine D_2 -starke 5-HT₂-Blockade dabei ist, also wie bei Risperidon, wie bei Quetiapin, da gibt es ja etliche Präparate, die dieses Schema aufweisen, Olanzapin usw., kann man gute antipsychotische Wirkung mit weniger EPS kombinieren. Man weiß allerdings auch, dass ein reiner 5-HT₂-Antagonist nicht antipsychotisch wirkt, auch das wurde schon überprüft. Also, es muss sozusagen auch etwas Antidopaminerges dabei sein. Dann diese präferentiell mesolimbische D_2 -Blockade: Es gibt ein Atypikum, das ich Ihnen auch schon gezeigt habe, das ausschließlich D_2 -antagonistisch wirkt, nämlich Amisulprid. Da müsste man zunächst erwarten, dass alle Patienten EPS und eine Hyperprolaktinämie entwickeln. Eine Hyperprolaktinämie bekommen die Patienten darunter auch, aber sie werden nicht „stocksteif“, wenn man nicht zu hoch dosiert. Und da denkt man sich, das mag vielleicht daran liegen, dass dieses Mittel vor allem mesolimbisch angreift und nicht so sehr nigrostriatal, was ja verantwortlich wäre für die Bewegungsstörungen. Und das, was man eigentlich für die meisten Präparate heutzutage, z.B. auch bei Quetiapin sieht, ist die relativ geringe Affinität zu D_2 -Rezeptoren, d.h. es dissoziieren diese Präparate, die man atypisch nennt, relativ schnell wieder vom Rezeptor, geben ihn schnell frei. Dies erfolgt langsam genug, um antipsychotisch wirksam zu sein, aber schnell genug, damit keine EPS auftreten. Das ist eigentlich das, was für die meisten Präparate gilt, insbesondere für die, die bzgl. EPS besonders gut verträglich sind. Präparate, bei denen dosisabhängig häufiger EPS entstehen, sind Risperidon und Amisulprid. Olanzapin und Quetiapin sind diejenigen, bei denen man EPS weniger findet, aber auch hier gibt es eine Dosisabhängigkeit (unter Quetiapin allerdings erst über 750 mg tgl.). Und dann die D_1 -/ D_4 -Blocka-

de, also der D_4 -Rezeptor war ja gerade durch Clozapin solange in der Diskussion, weil keine Clozapin-Dosis EPS auslöst, egal wie hoch Sie dosieren. Akathisie wurde unter Clozapin zwar schon beobachtet, aber die wird ja häufig auch durch die Grunderkrankung erzeugt und ist eigentlich keine direkte Nebenwirkung. Und dann gab es da auch noch einen Dopamin-Autorezeptor-Antagonismus. Das ist das, was Amisulprid in niedriger Dosierung macht und was dazu führt, dass eher die dopaminerge Ausschüttung stimuliert wird. Deswegen wirken niedrige Dosen von Amisulprid auch gar nicht antipsychotisch, aber bei Dysthymie, was der Hersteller lange Zeit gar nicht so betont haben wollte, weil er möglicherweise befürchtete, dass man dann sagt, „Amisulprid ist ja so ein Allerweltsmittel“. Dabei gilt es auch für andere Atypika, dass sie im Spektrum der affektiven Störungen gleichfalls gute Wirksamkeit aufweisen (Abb. 2).

Hinsichtlich der verschiedenen **Dimensionen der Schizophrenie** – Positivsymptomatik, Negativsymptome, kognitive Störungen, affektive Symptome – gibt es, was die Forschung angeht, immer wieder Veränderungen im Schwerpunkt.

Es waren zuerst die **Positivsymptome**, die im Vordergrund standen. Warum die Positivsymptomatik? Weil das das ist, was die Patienten häufig ins Krankenhaus bringt, was einem sozusagen die Erkrankung am deutlichsten macht. Aber, wie Sie ja schon seit *Bleuler* wissen, gehören diese Symptome zu den akzessorischen, und das liegt daran, dass sie nur eine relativ kurze Zeit im Leben eines schizophrenen Patienten auftreten. Es gibt zwar auch chronifizierte Halluzinationen, aber letztendlich sind die Positivsymptome nicht das, worunter der Patient, auch bezüglich der Rehabilitation, langfristig am stärksten leidet.

Dann gab es die Betonung der **Negativsymptome**, dass man also gesagt hat, Schizophrenie betrifft alle Bereiche der Psychopathologie, u.a. eben auch solche Dinge, wie Affektverflachung oder Amotivation und daraus die Frage: Wie

„atypische“ Antipsychotika

Atypizität bedingt durch ...

- D_2 -/ $5-HT_2$ - Blockade ?
- präferentiell mesolimbische D_2 -Blockade ?
- relativ geringe Affinität zu D_2 -Rezeptoren ?
- D_1 / D_4 - Blockade ?
- DA-Autorezeptor-Antagonismus ?

Abbildung 2

kann ich jemanden stimulieren und dann auch wieder in die Arbeit bringen, so dass er wieder Lust am Leben hat und Schwung?

Neuer Schwerpunkt: Die **kognitiven Störungen**, das war so Mitte/Ende der 90er Jahre letzten Jahrhunderts – Aufmerksamkeit und Gedächtnis liegen natürlich immer noch sehr stark im Forschungsfokus. Man hatte ja früher auch den Begriff der *Dementia praecox*, was sich auf einen Teil der Patienten bezog. Aber man weiß heutzutage, dass Schizophrenie keine Demenz ist und auch nicht dement macht. Dennoch ist der IQ, wenn man alle Patienten zusammennimmt, geringfügig niedriger als bei Gesunden, was aber möglicherweise damit zusammenhängt, dass die Patienten sich aufgrund der Positivsymptomatik einfach schlechter konzentrieren können.

Es ist sehr interessant, wenn man Patienten mit Schizophrenie neuropsychologisch testet, ich denke da an einen bestimmten Patienten in unserer Klinik. Er erkrankte bereits 1960, also mit 18 Jahren, und er ist jetzt Mitte 60. Zuletzt war er 1973 stationär in Behandlung, seit 33 Jahren ambulant. Er kennt alle Chefarzte, die es in unserer Klinik gegeben hat. Dieser Patient ist auffällig gekleidet und verhaltensauffällig, im Sinne einer ausgeprägten Distanzlosigkeit, aber wir haben auch einmal eine neuropsychologische Testung mit ihm gemacht. Er ist nicht floride psychotisch, sondern ich würde sagen, dass es sich bei ihm um eine residuale Schizophrenie handelt. Und was man bei ihm in der neuropsychologischen Untersuchung überraschenderweise feststellen kann, ist, dass er eben in manchen Bereichen besser abschneidet als 28-jährige Studierende.

Man nimmt an, dass bei Schizophrenie eine Reizoffenheit und eine Filterstörung vorliegt, die dann zu Einschränkungen führt, aber letztendlich ist die kognitive Leistungsfähigkeit in vielen Bereichen gut erhalten. Das Neue besteht dann darin, die affektiven Symptome von den Negativsymptomen abzugrenzen. Das ist natürlich sehr schwer, da es viele Überlappungen gibt. Ein differenzierendes Merkmal könnte Suizidalität darstellen, Patienten mit ausgeprägter Negativsymptomatik sind eigentlich sehr selten suizidal. D.h. Schizophrene suizidieren sich häufiger bei Positivsymptomatik und Depression. Bei empfundener eigener Wertlosigkeit, Verzweiflung oder Weinerlichkeit handelt es sich eher um affektive depressive Symptomatik als um Negativsymptomatik. Und möglicherweise behandelt man das dann auch anders.

Nur ganz kurz zur **Affektivität**, weil sie jetzt auch in den Vordergrund der Forschung gekommen ist. Bei den Grundsymptomen nach *Bleuler* und *Kurt Schneider* sind Affektveränderungen zumindest Symptome 2. Ranges. Es gibt bei Schizophrenen ja alle möglichen affektiven Symptome, neben Depressivität auch Ängstlichkeit, Parathymie ist ja auch ein klassisches Symptom, Ambivalenz genauso, Affektarmut eher im Sinne einer Negativsymptomatik, genauso wie die Affektstarre, aber auch innere Unruhe. Und genauso wie die Negativsymptomatik primär und sekundär sein kann, gilt das auch für die affektiven

Häufig bei Schizophrenie auftretende Affektstörungen

- ❖ Depressivität
- ❖ Ängstlichkeit
- ❖ Parathymie
- ❖ Ambivalenz
- ❖ Affektarmut
- ❖ Affektstarre
- ❖ Innere Unruhe
- ❖ Hypochondrie

Abbildung 3

Symptome. Das heißt, Patienten, die floride, also sehr schwer psychotisch sind, haben auf den Skalen, die man verwendet, z.B. in Studien, auch starke Neigung zu Negativsymptomatik. Warum? Man kann sich natürlich vorstellen, dass wenn jemand halluziniert, einen systemischen Wahn aufweist, dass derjenige sich dann auch zurückzieht, keine Kontakte mehr pflegt. Und das ist auf den Skalen einfach der, der nur zu Hause bleibt, einen hohen Wert auf der Negativskala hat. Wenn Sie Studien zu medikamentöser Behandlung von Schizophrenien lesen, müssen Sie darauf ganz gezielt achten. In die meisten Studien sind primär positivsymptomatische Patienten inkludiert, nicht so stark negativsymptomatische, und es gibt ganz wenige Studien, die sich mit primärer Negativsymptomatik beschäftigen.

Zu den **depressiven Symptomen**: In den meisten Studien werden eigentlich Werte verwendet, die man auch bei Depression anwendet, man weiß gar nicht, ob die so valide sind für schizophrene Patienten. Oder man nimmt Subskalen, die nur ein paar Punkte enthalten und sagt dann, das Antipsychotikum wirke auch gegen Depressivität. Ich weiß, dass man schizophrenen Patienten, die gleichzeitig depressiv sind, Antidepressiva gibt. Da gibt es nur sehr wenige Studien, obwohl das so gebräuchlich ist und durchaus seinen Sinn hat.

Ein weiteres Beispiel: Jetzt sprechen wir über ein anderes Präparat, über Aripiprazol im Vergleich zu Haloperidol. Hier gibt es die Montgomery-Asperg-Depressionsskala, die sich dadurch auszeichnet, dass vor allem psychologische Symptome der Depression erfasst werden, nicht so viele körperliche wie bei der Hamilton-Depressionsskala. Diese enthält mehrere Unterpunkte, die sich um somatische Beschwerden drehen oder z.B. um Schlafstörungen. Es gibt allein drei verschiedene Items, die Schlafstörungen abbilden, das ist bei der MADRS nicht so. Und das waren also schizophrene Patienten mit überwiegender Positivsymptomatik, bei denen man dann geschaut hat, wie es eigentlich

mit dem Rückgang auf der Montgomery-ADRS-Depressionsskala aussieht – je schwerer depressiv die Patienten gleichzeitig waren, desto höher der Effekt. Aber: Haloperidol wirkt hier besser. Warum? Weil es die sekundäre affektive Symptomatik bessert. Indem die positiven Symptome runtergehen, wird auch Depressivität, die infolge der Positivsymptomatik aufgetreten war, gebessert. Und keiner von uns würde ja sagen, Haloperidol sei ein gutes Antidepressivum. Also, man würde es vielleicht in ganz niedriger Dosierung bei therapieresistenter Depression früher eingesetzt haben und bei wahnhafter Depression. Aber es hat keine antidepressiven Eigenschaften, im Gegenteil, es ist möglicherweise depressiogen. Und trotzdem dieses Ergebnis. Und dann gibt es noch einen interessanten statistischen Effekt: Je schwerer jemand krank ist, desto mehr kann sich sein Zustand bessern. Wir sehen ja, wenn wir Patienten haben, die gar nicht so schwer krank zu uns kommen, das sind eigentlich die, die am längsten brauchen, bis Besserung eintritt, an denen kann man sich dann die Zähne ausbeißen. Wenn jemand akut schwerkrank ist, den bekommt man zumindest ganz gut hin, bis er dann nur noch leichter krank ist... Jetzt Olanzapin versus Chlorpromazin, das war eine prospektive Studie mit schizophrenen Langzeitpatienten. Das war das Verdienst dieser Studie, das waren wirklich Patienten, die kaum mehr Positivsymptome hatten oder residuale/chronifizierte mit wenig Wahndynamik. Und da wurden in der offenen Phase Patienten mit Haloperidol behandelt – die Studie ist natürlich schon älter, heutzutage würde man nicht mehr Haloperidol in diesen Dosen geben – und denen, die darauf nicht angesprochen haben, wurde dann Olanzapin versus Chlorpromazin verabreicht. Chlorpromazin ist ja das erste Neuroleptikum. Also, Chlorpromazin ist zwar ein älteres Mittel, aber durch sein Rezeptoraffinitätsprofil dem Quetiapin ähnlich oder auch dem Olanzapin. Es hat ein sehr breites Rezeptoraffinitätsprofil und könnte damit durchaus auch antidepressiv wirksam sein, und trotzdem gibt es da schon einen Unterschied zugunsten von Olanzapin, der allerdings relativ gering ausfällt.

Da hat man etwas gefunden, das ich sehr interessant finde. Es handelt sich um Patienten, die mit einer akuten Schizophrenie in die Studie kamen, d.h. mit überwiegender Positivsymptomatik, das waren nicht primär depressive Schizophrenie. Wie sieht es da mit den **kognitiven Beeinträchtigungen** aus? Wie wirken die **Atypika**? Es gibt etliche Studien dazu. Die Frage ist natürlich immer, ob der Effekt groß genug ist, damit es irgendwelche Auswirkungen hat und diese Patienten dann z.B. auf dem 1. Arbeitsmarkt vermittelbar sind. So ausgeprägt wirksam sind leider auch die neueren Präparate nicht. Aber es ist interessant, dass z.B. auch die hippocampale Acetyl-Cholin-Freisetzung unter Atypika erhöht wird, da könnte man fast antidementive Eigenschaften unterstellen, aber die sind nur sehr schwach, und was die Gabe von Atypika im Alter angeht, gibt es einige Einschränkungen zu beachten. Es ist so, dass tatsächlich die Gabe von Neuroleptika, und das gilt für alle im Prinzip, das Risiko für zerebrovaskuläre In-

sulte erhöht. Und das ist auch nicht nur bei den trizyklischen so, was aufgrund der anticholinergen Eigenschaften dieser Substanzgruppe zunächst vermutet wurde. Und das gilt möglicherweise für Haloperidol, sogar in größerem Ausmaß, das ist also dahingehend mindestens so gefährlich wie die anderen. Und das gilt für Demente, die Neuroleptika bekommen haben, nicht für Schizophrenie, für alt oder älter gewordene schizophrene Patienten. Für dieses Patientenkollektiv findet man ein erhöhtes Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse im Vergleich zu Unbehandelten nicht.

Kognition ist natürlich sehr wichtig für die therapeutische Allianz. Das heißt, je besser jemand kognitiv ist, desto eher kann er verstehen, was wir ihm über die Erkrankung vermitteln, und desto eher kann er dann auch an der Behandlung festhalten. Es gibt z.B. einen „Continuous Performance Test“, wo es darum geht, wie lange man am Ball bleibt, wie lange man sich auf eine Aufgabe konzentrieren kann. Die Kognition ist eine psychologische Dimension, die nicht leicht und nur mit ausführlichen Tests wirklich messbar ist, einen Unterschied zeigt zwischen schizophrenen Patienten und Gesunden, die aber ein erhöhtes Risiko für Schizophrenie haben. Der präfrontale Cortex spielt eine große Rolle für die kognitiven Eigenschaften, das Arbeitsgedächtnis und die D1-Rezeptoren. Und wenn Sie eine Substanz haben, die D1-Rezeptoren blockiert, also quasi alle Dopamin-Rezeptoren, dann erhalten Sie meistens sehr schwere Arbeitsgedächtnisstörungen. Also, diese Patienten sind dann sicherlich kognitiv deutlich eingeschränkt. Schön wären also Substanzen, die z.B. D2-antagonistisch und D1-agonistisch wirksam sind. Sie sind allerdings chemisch sehr schwer herzustellen. Aripiprazol z.B. mit einem partiellen dopaminergen Agonismus kommt dem schon ein bisschen näher. Natürlich sind solche Substanzen, wie Quetiapin oder Olanzapin, die nur schwach anti-dopaminerg sind, auch gut, was das angeht. Wie unterscheiden sich nun die Atypika von den Typika? Da gibt es z.B. diesen Continuous Performance Test, den ich eben schon einmal erwähnt habe, und es gibt natürlich auch noch andere Tests. Ich nenne hier noch eine Studie: 600 mg Quetiapin gegen 12 mg Haloperidol, was vielleicht ein bisschen zu hoch dosiert wurde, Quetiapin andererseits zu niedrig. Was man bei akut positivsymptomatischen Patienten feststellen kann: Der Ausgangswert von Quetiapin als kognitiver Gesamtscore war schlechter als unter Haloperidol und nach 24 Wochen besser. Wenn man sich dann auch noch mal so anschaut, welcher Unterbereich besonders gut war, fällt vor allem der „Paragraph Recall“ auf, das ist ja ein Test, den man auch bei leichter kognitiver Störung einsetzt, da muss man sich einen Zeitungsartikel merken, der normiert ist, also mit sehr verschiedenen Bestandteilen, und dann schaut man, wie viele Fehler beim Erinnern auftreten. Und danach wird man beurteilt, also das ist schon so ein bisschen komplexer, da muss man sich quasi einen kleinen Absatz in der Zeitung en detail merken können. Dies gelingt also wesentlich besser nach der erwähnten Behandlung als unter Haloperidol.

Wie sieht es mit den **Atypika** aus? Was verspricht man sich da an positiver Wirkung? Zum einen geht es wieder um die Negativsymptomatik, möglicherweise auch um affektive Störungen und Kognition, dann um Responsivität bei **Therapieresistenz**. Da wurden viele Untersuchungen durchgeführt: Sind die Atypika denn besser, wenn man therapieresistente Patienten hat? – Auch wenn viele jetzt sagen, dass das selbst für Clozapin gar nicht so deutlich nachgewiesen sei. Aber auch die klinische Erfahrung zeigt, dass es bei Therapieresistenz – das kann aber Wochen dauern – sinnvoll ist, Clozapin noch zu versuchen; es sind nur noch 15 % unserer Patienten, die das bekommen, aber es ist durchaus sinnvoll. Gut, **Kombinationen** können wir dann auch noch mal besprechen, das ist natürlich ein ganz weites Feld. Man kann Clozapin sogar mit Quetiapin kombinieren, obwohl beide trizyklisch und strukturell relativ eng miteinander verwandt sind. Aber bei Patienten, die starke Nebenwirkungen unter Clozapin haben, kann man etwas an der Dosis einsparen und das dann mit Quetiapin „auffüllen“. Dazu gibt es auch Untersuchungen. Eine pharmakokinetisch und -dynamisch sinnvolle Kombination ist Amisulprid plus Clozapin. Die beiden Substanzen haben nämlich ganz unterschiedliche Bindungsaffinitäten. Was heutzutage auch viel gemacht wird, ist Aripiprazol plus Clozapin, u.a. deshalb, weil Aripiprazol meist gewichtsneutral ist. Was wollen wir also von einem atypischen Neuroleptikum oder überhaupt von Neuroleptika? Zunächst soll die Minussymptomatik, also die Negativsymptomatik verbessert werden, dann die kognitiven Defizite und die affektiven Symptome, möglichst bei besserer Verträglichkeit, und – das klingt immer so trivial – bei einer höheren **Patientenakzeptanz**. Ich werde auch noch ganz kurz auf die CATIE-Studie eingehen, von der Sie wahrscheinlich auch schon gehört haben, weil es da gerade um die Patientenakzeptanz geht. Die Verminderung der Rezidivrate soll z.B. daraus resultieren. Zum einen geht es darum, was für den Patienten günstig ist, zum anderen aber auch um das Interesse der Behandelnden. Auch die Verringerung der Rehospitalisierungsrate ist schon ein Gewinn, d.h. wenn man einen Patienten dann auch über einen langen Zeitraum ambulant führen kann. Und dann ist natürlich die soziale Reintegration wichtig, was in eine entsprechende Rate mündet (also wie viele sind arbeitslos?) – weniger als 20 % der Schizophrenen befinden sich in einem bezahlten Arbeitsverhältnis. Und das ist wirklich eine sehr niedrige Zahl. Solange es uns nicht gelingt, diese zu erhöhen, wird man immer sagen können, die neuen Präparate sind ja schön und gut, und für den Patienten mögen sie ja auch angenehmer sein, aber sie schaffen es ja nicht, sie irgendwie besser zu integrieren, insofern verursachen sie immer nur Kosten... Wie steht es um Amisulprid? Aufschlussreich ist da die sogenannte PARS-Skala, d.h. eine Sozialskala. Sie geht den Fragen nach, wie aktiv z.B. jemand ist, wie er seine Freizeit verbringt, wie viele familiäre Kontakte er hat, usw. Dauereinnahme vorausgesetzt, ist schon nach 90 Tagen, also nach 3 Monaten, eine deutliche Besserung nachzuweisen.