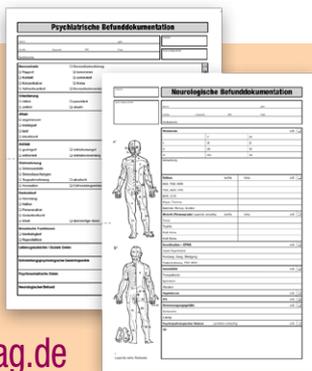


## Schnell, einfach und sicher dokumentieren

Dokumentationsblöcke für Neurologie und Psychiatrie.  
Bestellung bei:

[www.westermayer-verlag.de](http://www.westermayer-verlag.de)



ISSN 1869-6597

3344

Papier aus chlorfrei gebleichtem Zellstoff

Gebühr bezahlt

# neuro aktuell



**LA-MED**  
geprüft Facharzt-Studie 2016



## Informationsdienst für Neurologen und Psychiater

### Inhalt

#### Editorial

Terminservicestellen: Das Leben ist (k)ein Wunschkonzert 3

#### Kommentar

Multiple Sklerose: Immer mehr Patienten leben ohne Behinderungen 12

#### Schmerz

Neuropathische Schmerzen: Sind multimodale Behandlungsprogramme wirksam? 13

#### Neuro Forschung

Tötung eines Geliebten oder Partners: Frauen-„Intimidid“ anders als bei Männern 17

Mehr Schlaganfälle nach Temperatursturz 17

Frontotemporale Demenz: Seltene Demenzform verändert die Persönlichkeit 18

#### Neuro Quiz

Bei Krankschreibung: Darf ein Mitarbeiter das Personalgespräch absagen? 18

#### ADHS

ADHS und Unfälle 21

#### Epilepsie

EEG – was macht die Wellen spitz? 23

#### Kurz berichtet

Neues Psych-Entgeltsystem: Psychiatrische Kliniken müssen nun auch eine adäquate Versorgung im häuslichen Umfeld gewährleisten 28

Arztpraxen: Vier Milliarden Euro für Bürokratie 28

Weniger Krankenhäuser – mehr Patienten 28

Rentensicherung beteiligt sich an Krankenversicherungskosten 31

Bayern: Zahl jugendlicher Komasäuer sinkt 31

Kurzer Überblick über die Ehrenamtschale 31

Preis 32

News 32

Für Sie gelesen 38

#### Psychotherapie

Zur Bedeutung des Humors in der (analytischen) Psychotherapie 43

#### Zuletzt

Millionen Daten für die Demenzforschung: Daddeln für einen guten Zweck 46

Impressum 47

Entwicklung und aktueller Stand der Behandlungsprinzipien

## Langzeittherapie der Schizophrenie 2017 – und was wird die Zukunft bringen?

Ion-George Angheliescu, Liebenburg

In der Schizophrenie-Behandlung haben sich die Outcome-Kriterien in den letzten 60 Jahren wie folgt verändert: Zunächst in den 1950er Jahren von zu kontrollierender Aggression und Selbstverletzung über die Reduktion von Positivsymptomen mit Deinstitutionalisierung der Patienten über den Versuch, Nebenwirkungen der Medikamente zu reduzieren, Negativ-Symptome zu behandeln und die stabilen Perioden zu verlängern (ab dem 90er Jahren des letzten Jahrhunderts durch Entwicklung sogenannter atypischer Antipsychotika, SGA, *Second-Generation Antipsychotics*) bis zur Gegenwart, wo die Wunschziele von Lebensqualität, Kognition, soziales Funktionsniveau, berufliche Rehabilitation bis zu Remission und *Recovery* (Wiederherstellung) reichen.

Fortsetzung auf Seite 3

Multimodale Behandlungsprogramme bei neuropathischen Schmerzen  
Seite 13 bis 16



**JETZT NEU**

### Psychiatrische Erkrankungen

Bestellformular: siehe Seite 37

**Westermayer Verlag**

## Terminservicestellen

### Das Leben ist (k)ein Wunschkonzert

Sehr geehrte Frau Kollegin,

sehr geehrter Herr Kollege,

ein Jahr nach dem Start der Terminservicestellen ist das Fazit der KVen ernüchternd, wie eine Umfrage der Ärzte Zeitung im Januar 2017 ergab: Etwa 110.000 Termine wurden bundesweit vermittelt – bei 580 Millionen ambulanten Behandlungsfällen. Bei den meisten KVen musste deshalb Personal in den eingerichteten Vermittlungsstellen abgebaut werden. So hat es die KV Hessen in ihrer Vermittlungsstelle von zehn auf sechseinhalb Stellen reduziert: „Das Missverhältnis zwischen Aufwand und Nutzen könnte nicht negativer sein“, meinte der zuständige KV-Chef Frank Dastych. Ein nicht unbedeutender Teil der Patienten nahm den vermittelten Termin gar nicht wahr. Viele KVen schätzt den Anteil jener, die den Termin absagen, auf etwa 10 bis 20 Prozent. Einige sprechen von einer erheblichen Dunkelziffer nicht wahrgenommener und nicht abgesagter Termine bei Fachärzten. Dabei wurden Neurologen, Rheumatologen, Gastroenterologen und Radiologen in der Umfrage am häufigsten genannt. Bundesweit meldeten Ärzte übrigens ausreichend Termine, in Einzelfällen habe man nachtelefonieren müssen. Lediglich in Bremen mussten zehn Fälle in die Klinik vermittelt werden. Die budgetierten Kosten variieren stark – von 88.000 Euro (Bremen) bis zu einer Million Euro (Hessen).

SCHWERER FALL · DA MUSS ICH SIE ZUM ARCHÄOLOGEN ÜBERWEISEN!



Laut Vorgabe aus dem Versorgungsstärkungsgesetz garantieren die Terminservicestellen zwar einen Facharzttermin binnen vier Wochen, nicht immer jedoch einen beim favorisierten Arzt. Viele Patienten wollten aber am Wunschtage zum Wunscharzt. So lag auch die Zahl der tatsächlich berechtigten Anrufer mit als

dringlich gekennzeichnetem Überweisungsschein in allen KVen weit unter der Gesamtzahl der Anrufer. Trotz solcher negativen Erfahrungen sieht aber Gesundheitsminister Gröhe im Terminservice eine „Stärkung der Patientenrechte“. Es bleibe die Aufgabe aller Beteiligten, dafür zu sorgen, dass die Vermittlung von Terminen für alle Versicherten reibungslos funktioniert.

Das Ergebnis entspricht den Erwartungen aus der Praxis. Wie bisher dürfte – zumal für uns niedergelassene Neurologen – der Griff zum Telefonhörer (z. B. für einen schnellen Termin für ein bildgebendes Verfahren) der erfolgreichste Weg zu einer erforderlichen Untersuchung sein.

Mit freundlichem kollegialem Gruß

Ihr Benno Huhn

Fortsetzung von Titelseite

### Langzeittherapie der Schizophrenie 2017 – und was wird die Zukunft bringen?

Nach den bisherigen S3-Leitlinien, die sich im Moment in der Überarbeitung zur Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) befinden, gibt es folgende Therapieziele in der Remissionsphase:

- ▶ Aufrechterhaltung der therapeutischen Beziehung
- ▶ ggf. Symptomsuppression
- ▶ Förderung sozialer Integration
- ▶ Rückfallprophylaxe mit Rückfallfrüherkennung und -frühintervention
- ▶ Suizidprophylaxe
- ▶ Verbesserung der Lebensqualität
- ▶ berufliche Rehabilitation
- ▶ Motivation zur Selbsthilfe

In der Langzeitbehandlung der Schizophrenie spielen psychosoziale Maßnahmen in Kombination mit einer verträglichen Antipsychotika-Therapie gegenwärtig die größte Rolle<sup>1</sup>. Das Ziel ist dabei, die ambulante Therapie zur Verhinderung erneuter Rezidive zu etablieren und damit ein Wiedergewinn möglichst großer Normalität und Lebensqualität. Dabei ist zu berücksichtigen, dass es nur wenige Studien zur Langzeittherapie (über drei Jahre oder länger) gibt und die Datenlage eher inkonsistent ist. Die Dauermedikation über viele Jahre ist ein weiterhin vorhandenes Diskussionsfeld aufgrund der mutmaßlichen Supersensitivität mit verstärkter Vulnerabilität<sup>2</sup>. Heutzutage ist es bedeutsamer, psychotherapeutische Maßnahmen und niedrigdosierte neuere Antipsychotika mit geringerer dopaminblockierender Langzeitwirkung einzusetzen. Eine Umfrage unter mehreren hundert Psychiatern

in Deutschland im Jahr 2013 hat ergeben, dass die Hauptziele in der Langzeittherapie (1) die soziale und berufliche Reintegration mit besonderem Fokus auf kognitive Störungen, (2) die langfristige Symptomkontrolle durch orale SGA bzw. atypisches Depot und (3) die Verbesserung der Lebensqualität betreffen.

Für folgende Behandlungen gibt es bei der Schizophrenie einen Wirksamkeitsnachweis:

- ▶ Antipsychotika (D2-basiert) mit einer NNT (*Number Needed to Treat*) von 2-9. Dabei gibt es vor allem robuste Daten für Positivsymptome.
- ▶ Antidepressiva (für depressive Episoden, weniger für Negativsymptomatik).
- ▶ Stimmungsstabilisatoren (dünne Datenlage, eher bei schizoaffektiven Störungen; für Lamotrigin zur Augmentation einer Clozapin-Partialresponse).
- ▶ Psychoedukation für Patienten und deren Familien.
- ▶ Kognitive Verhaltenstherapie.
- ▶ Soziales Kompetenztraining.
- ▶ Kognitive Remediation.
- ▶ Metakognitives Training (noch dünne Datenlage<sup>5</sup>).

Bezüglich der Behandlungsdauer lässt sich grundsätzlich die Empfehlung der S3-Leitlinie von 2006 aussprechen, dass bei zwei oder mehr psychotischen Exazerbationen eine vier- bis fünfjährige bzw. unbegrenzte Erhaltungstherapie sinnvoll sei. Innerhalb von 9 bis 12 Monaten nach Absetzen einer antipsychotischen Therapie erleiden ca. 70% der Patienten mit Schizophrenie ein akutes Rezidiv, im Gegensatz zu 15 bis 30% unter Beibehaltung der Therapie mit Antipsychotika. In einer Studie von Gitlin et al. von 2001 fanden sich bei 100% der Patienten in einem Zeitraum von bis zu 86 Wochen psychotische Rückfälle<sup>4</sup>. Dennoch gibt es auch Studien, die nahelegen, die Dosierungen zumindest so niedrig wie möglich zu halten, wenn Antipsychotika als Dauermedikation bei Schizophrenie angewandt werden, insbesondere bei den Erstmanifestationen<sup>5</sup>.

### **Adhärenz – ein unterschätztes Problem**

Gegenwärtig wird großer Wert auf eine gute Adhärenz gelegt, da die Effektstärke einer antipsychotischen Behandlung im Prinzip – wie oben erwähnt – gerade zur Rückfallprophylaxe sehr gut ist. Eine intermittierende versus kontinuierliche Erhaltungstherapie zeigt in allen entsprechenden Studien, dass die Rückfälle unter einer intermittierenden Therapie signifikant höher sind (z. B. eine Verschlechterung in 57% und Rückfälle in 19% der Fälle bei Erstmanifestation).

Die Adhärenz in der Langzeitbehandlung der Schizophrenie ist im Vergleich zur Behandlung mit anderen Medikamenten in der Psychiatrie bzw. in der „Somatik“, wenn es sich um chronische Erkrankungen handelt, etwas geringer. Es gibt eine relativ weite Spanne der Einschätzungen in den verschiedenen Studien, die möglicherweise die Schwierigkeiten in der Erfas-

sung einer verdeckten Non-Adhärenz reflektiert. Bei der Schizophrenie gibt es zusätzlich die Problematik der krankheitsimmanenten, fehlenden Einsicht, was die medikamentöse Behandlung, aber auch die psychotherapeutischen und psychosozialen Interventionen erschwert.

Die Non-Adhärenz zeigt bei Schizophrenie meistens einen frühzeitigen Beginn mit steigender Prävalenz über die Zeit. Ältere Untersuchungen belegen einen Anteil non-adhärenter Patienten von bis zu 25% in den ersten sieben bis zehn Tagen der Therapie, ca. 50% nach einem Jahr und 75% nach zwei Jahren. Die Adhärenz ist nicht immer leicht zu bestimmen und je nach angewandter Methode (Tablettenzählung versus einer elektronischen Erfassung der Einnahme) ergeben sich unterschiedliche Werte. Mindestens zwei Studien zeigen, dass die Adhärenz sowohl von den Patienten als auch insbesondere von den Ärzten deutlich überschätzt wird.

Dabei gibt es sowohl unterschiedliche behandlungsförderliche Krankheitskonzepte und -einstellungen, aber auch behandlungshinderliche. Insbesondere bei Annahme des eigenen Verschuldens der Erkrankung und durch eine Negativerwartung bezüglich der Behandlungsoptionen ergeben sich signifikant negative Adhärenzen. Dagegen führen Medikamenten- und Arztvertrauen zu positiver Adhärenz. Nach Lacro et al. (2002) gibt es verschiedene Hypothesen zur Verbesserung der Compliance bzw. Adhärenz<sup>6</sup>:

- ▶ Vermeidung von Behandlungsverzögerungen
- ▶ Verbesserung des Übergangs zu ambulanter Versorgung
- ▶ Einfachheit des Medikamentenregimes mit Bevorzugung einer Depot-Applikation
- ▶ Vermeidung von unerwünschten Wirkungen
- ▶ Überwachung (Supervision) der Medikamenteneinnahme auch ambulant
- ▶ Anwendung anderer Deeskalationsstrategien neben Zwangsmaßnahmen.

Um die Verträglichkeit, aber insbesondere die Non-Adhärenz aufgrund des beschwerlichen Einnahmemodus (orale Einnahme, mind. 1-mal tgl.) zu verringern, wurden Depot-Antipsychotika entwickelt, von denen mittlerweile auch vier der SGA existieren (Aripiprazol, Olanzapin, Paliperidon und Risperidon). Bezüglich der Behandlung mit diesen Präparaten wurden die Studien in jüngster Zeit insbesondere bezüglich eines klinischen Vorteils im Sinne des o. g. *Recovery* untersucht. So existiert z. B. eine 6-monatige multizentrische internationale prospektive Open-Label-Studie zur Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit flexibler Dosierungen von Paliperidonpalmitat bei Schizophrenie-Patienten<sup>7</sup>. Eine weitere Studie beschäftigt sich mit dem Vergleich von Aripiprazol-Depot und Paliperidon-Depot bei schizophrenen Patienten bezüglich der Lebensqualität, in der sich Aripiprazol als überlegen herausstellte<sup>8</sup>. Lebensqualität ist ein Konstrukt, das nicht leicht zu untersuchen ist, weil es sowohl gene-

tische Einflussfaktoren als auch sehr viele konfundierende Variablen gibt, die darauf Einfluss haben können. Auch ist die Schwierigkeit der Messung darin begründet, dass es sich um ein besonders subjektives Zeichen handelt.

Open-Label-Studien (nach der Zulassung) dienen einer Erhebung bei repräsentativen Patienten, die sich meistens aus einer heterogenen Population mit z. B. höherer Komorbiditäts-, Substanzmissbrauchs- und/oder Begleitmedikationsrate zeigt. Die Umstellung bzw. flexible Dosierung von Antipsychotika aufgrund individueller Patientenbedürfnisse, fluktuierender Krankheitsverläufe, unzureichender Wirksamkeit oder Unverträglichkeit sind im realen Verordnungsverhalten häufig. Die Zulassungsstudien hingegen verlangen initiale Wash-out-Phasen vor der Umstellung von einem Antipsychotikum auf das zu untersuchende, des Weiteren feste Antipsychotika-Dosen und eine Durchführung bei ausgewählten und klar vordefinierten homogenen Gruppen von Schizophrenie-Patienten. Als Skalen zur Aktivität und Teilhabe von Patienten werden Instrumente für die Fremdbeurteilung angewandt, die insbesondere bezüglich des sozialen Funktionierens in einem Standardumfeld entwickelt wurden. Aktivitätseinschränkungen werden unter dem Aspekt der Fähigkeit, Einschränkung von Aktivitäten oder kurzer Funktionsstörungen bewertet. Bewertete Fähigkeitsbereiche enthalten z. B. die Einhaltung von Vorschriften, Planung und Strukturierung von Aufgaben, Flexibilität, Kompetenz, Ausdauer, Durchsetzungsvermögen, Kontakt mit anderen, Expositionen gegenüber der Öffentlichkeit, Urteilsvermögen, Intimität, nicht arbeitsbezogene Aktivitäten, Selbstbeherrschung und Mobilität. Insgesamt geht es neben Lebensqualität um funktionelle Kapazität.

### Kombinationsbehandlungen

In der Praxis werden Antipsychotika gerade in unserem Kulturkreis häufig kombiniert.

Typische Indikationen dafür sind:

- ▶ Therapieresistenz
- ▶ Therapieoptimierung
- ▶ Umstellungsphase bei unerwünschten Wirkungen.

Außerdem gibt es Verschreibungsgewohnheiten bei Patienten mit antipsychotischer Medikation, die auch Antipsychotika mit nicht-psychiatrischen Medikamenten zeigen: Insbesondere kardiovaskuläre Therapien sind mit ca. 80% relativ häufig<sup>9</sup>. Etwa 40% aller Schizophrenie-Patienten nehmen drei oder mehr Medikamente ein, was auch Ausdruck der häufigen Komorbiditäten bei Schizophrenie ist. Etwa 50% dieser Arzneimittel werden primär über Cytochrom-P450 metabolisiert. Daher sind pharmakokinetische Interaktionen zu beachten. Unerwünschte Wirkungen sind nach mangelnder Wirksamkeit wesentliche Gründe für einen Therapieabbruch<sup>10</sup>. Für bestimmte Patienten kann die Polypharmazie einer antipsychotischen Monotherapie jedoch überlegen sein.

## Antipsychotika, relevante Metabolisierung (hepatisch / renal)

	Substrat	Inhibition	Induktion
Amisulprid			renal
Aripiprazol	2D6, 3A4		
Clozapin	1A2 (30%), 3A4		
Olanzapin	1A2, 2D6		
Quetiapin	3A4		
Paliperidon	Nur minimal via 2D6, 3A4, insgesamt < 5%		renal
Risperidon	2D6, 3A4	2D6	
Sertindol	3A4, 2D6		
Ziprasidon	1A2, 3A4 (überwiegend Aldehydoxidase)		

Tab 1: Metabolisierung einiger Antipsychotika

Ca. 25% der ambulanten und ca. 50% der stationären Patienten erhalten Antipsychotika-Kombinationsbehandlungen, mit starken internationalen Unterschieden. Positive Effekte sind dabei oft nur kasuistisch beschrieben. Randomisiert kontrollierte Studien zeigen meist nur schwache Wirkung (am häufigsten für Clozapin). Bei sogenannter Cross-Titration erfolgt manchmal die Kombinationsbehandlung unbeabsichtigt, sozusagen „als Steckenbleiben“ bei einem Umsetzversuch (Abb. 1). Eine Kohortenstudie konnte keine erhöhte Mortalität bei der Kombination von Antipsychotika nachweisen, ein ansonsten häufig erhobener Vorwurf<sup>11</sup>. Ein ECNP-Konsensuspapier von 2008/2009 besagt, dass es nur eine begrenzte Evidenz gibt, die eine Kombination von zwei oder mehr Antipsychotika bei Schizophrenie unterstützt. Jede Monotherapie sollte als maximal tolerierte Dosis gegeben werden, dann mindestens zwei Antipsychotika unterschiedlicher Wirkweisen und sogar Clozapin als Monotherapie, bevor eine Kombination erwogen werden sollte. Dies wird in der Praxis so nicht gehandhabt. Aus phar-

## Cross-Titration

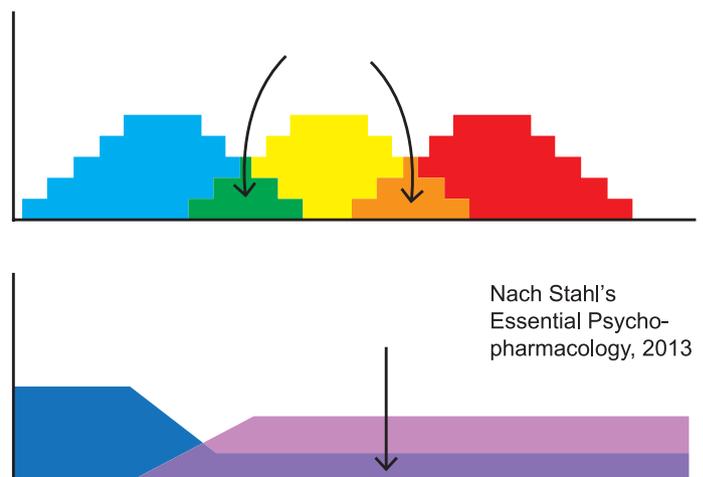


Abb. 1: „Cross-Titration“: Zusätzliches Einschleichen des neuen Medikamentes, dann nach Erreichen der Zieldosis langsames Ausschleichen des ersten Antipsychotikums<sup>12</sup>.

makologischer Sicht könnte die Gabe eines potenten D2-Antagonisten zu einem niedrigpotenten Antagonisten wie Clozapin oder Quetiapin, um therapieresistente Positivsymptome zu behandeln, sinnvoll sein. Andere Mechanismen als eine D2-Blockade könnten für negative, kognitive und affektive Symptome erwogen werden.

Zusammenfassung möglicher Kombinationen von Antipsychotika:

- ▶ FGA + FGA: Meist nicht sinnvoll (höchstens hoch- und niedrigpotente in Kombination).
- ▶ FGA + SGA: nur wenn SGA mit 5-HT<sub>2</sub>-Antagonismus, dann auch Dosisreduktion des FGA möglich.
- ▶ Clozapin + Aripiprazol, Amisulprid, aber auch Risperidon und Paliperidon: Inkonsistente Datenlage, aber insgesamt positive Tendenz.
- ▶ Clozapin + Olanzapin/Quetiapin: Pharmakodynamisch und strukturell nicht sinnvoll, trotzdem positive Studien, meist zum „Einsparen“ von Clozapin.
- ▶ Olanzapin/Risperidon oder Risperidon/Quetiapin: Niedrige Dosis bei Schizophrenie mit manifomer Erregung.
- ▶ Kombination Aripiprazol mit SGA: Prolaktinspiegel wird dadurch reduziert.

### Sexuelle Dysfunktionen bei schizophrenen Patienten

Sexuelle Dysfunktionen bei schizophrenen Patienten können als soziale Folgen der Grunderkrankung auftreten. Psychiatrische Symptome wie Positivsymptome, Negativsymptome, aber auch affektive und kognitive Symptome können mit dazu beitragen. Des Weiteren spielt ein Substanzmissbrauch, der als Komorbidität bei Patienten mit Schizophrenie sehr häufig ist (Nikotin, Alkohol, aber auch Cannabis und andere illegale Drogen), eine große Rolle. Medikamenten-(neben-)wirkungen wie Sedierung, antidopaminerge, anticholinerge, antiadrenerge Aktivität und vor allem die

Medikamenteneffekt	Physiologischer Effekt	Sexuelle Funktion
Dopaminrezeptor-Antagonismus	Inhibition der Motivation und des Belohnungssystems	Libidoverlust
Dopaminerges D2-Rezeptor-Antagonismus (tuberoinfundibuläres System)	Hyperprolaktinämie	Libidoverlust, verringertes Arousal, Orgasmusstörungen.
Histaminrezeptor-Antagonismus	Sedierung	Verringertes Arousal
Cholinerges Antagonismus	Reduzierte periphere Vasodilatation	Erektile Dysfunktion
Alpha-adrenerge Antagonismus	Reduzierte periphere Vasodilatation	Priapismus, abnehmende Erektion, Lubrifikation, abnormale Ejakulation

Tab. 2: An sexuellen Funktionsstörungen beteiligte Neurotransmitter

Hyperprolaktinämie tragen ebenfalls zu diesem Phänomen bei. Dabei können sexuellen Funktionsstörungen unter SGA verschiedene Mechanismen zugrunde liegen.

Amisulprid, Haloperidol, Paliperidon, Risperidon und andere FGA erhöhen Prolaktin am meisten. Asenapin, Iloperidon und Lurasidon (in D nicht erhältlich) sind diesbezüglich unklar; Aripiprazol, Clozapin, Olanzapin, Quetiapin und Ziprasidon sind am günstigsten<sup>13</sup>.

### Metabolisches Syndrom

Nicht nur bei den SGA, sondern auch bei manchen FGA (z. B. Chlorpromazin) spielen metabolische Syndrome eine Rolle. Schizophrene haben eine bis zu 20 Jahre geringere Lebenserwartung als Menschen ohne Schizophrenie, wobei dieser Abstand sich eher vergrößert<sup>14</sup> und nicht auf die Zunahme von Suiziden zurückzuführen ist. Das Diabetes-Risiko steigt schon bei Jugendlichen, die Antipsychotika einnehmen<sup>15</sup>. Allerdings ist es auch so, dass Patienten mit psychischen Erkrankungen sowieso schon unabhängig von der Behandlung zu Übergewicht neigen<sup>16</sup>, aber bestimmte Substanzen, von denen insbesondere Clozapin und Olanzapin zu nennen sind, aber auch Quetiapin und in geringerem Ausmaß Risperidon und Ziprasidon und Aripiprazol, können zu einer signifikanten Gewichtszunahme nach 10 Wochen führen.

### Hirnschubstanzverlust?

Bezüglich des aktuell viel diskutierten, befürchteten Hirnschubstanzverlustes durch Antipsychotika lässt sich sagen, dass sich eine geringgradige intrazerebrale Volumenminderung, die nicht mit einer neuronalen Atrophie gleichzusetzen ist, in differenzierten Bildgebungsverfahren nachweisen lässt. Außerdem gibt es ähnliche Befunde auch im Rahmen der unbehandelten Schizophrenie<sup>17</sup>, wobei das Volumen der frontalen grauen Substanz als auch des Gesamthirns betroffen ist (in der einfachen strukturellen Bildgebung findet sich z. B. eine Erweiterung der Seitenventrikel). Dabei ist die Rezidivdauer mit Hirnschubstanzverlust assoziiert, so dass eine effektive Behandlung in dieser Beziehung eher günstig ist.

Insgesamt gibt es phänomenologisch ein starkes *Unmet-need* bezüglich einer effizienten Behandlung kognitiver Beeinträchtigungen bei Schizophrenie. Arbeit und Frühberentung sind dabei wichtige Auswirkungen. Frühberentungen bei Betroffenen unter 40 Jahren sind am häufigsten durch eine Schizophrenie bedingt. Es gibt grundlegende Leistungseinschränkungen in allen kognitiven Subdimensionen bei Schizophrenen, die Aufmerksamkeitsstörungen lassen sich lange vor Ausbruch der Erkrankung nachweisen und es gibt eine Persistenz in symptomfreien Intervallen<sup>18</sup>. Beim Lernen werden bei schizophrenen Patienten weniger Kontext- und Quelleninformationen abgespeichert bei vergleichbaren Lernraten. Generell ist dies

weitgehend unabhängig von Krankheitsstadien, auch prodromal und auch bei Verwandten (dort in leichtem Ausmaß). Im Umkehrschluss lässt sich daraus jedoch nicht ableiten, dass Gedächtnistraining, Arbeitstherapie und kognitive Remediation unwirksam wären.

## Ausblick

Bezüglich der zukünftigen Entwicklung der Pharmakotherapie bei Schizophrenie spielen folgende Fragen eine wichtige Rolle:

- ▶ Wird die Substanz bei Überdosierung sicher sein und minimale Nebenwirkungen unter Langzeitbehandlung aufweisen?
- ▶ Wird die Substanz einen Wert als alleinige (Monotherapie)-Behandlung haben oder nur als Augmentation für eine bereits existierende pharmakologische Behandlung?
- ▶ Werden neben Symptomen auch funktionale Parameter positiv beeinflusst?
- ▶ Wird die Substanz auf positive, negative und kognitive Symptome wirken?
- ▶ In welchem Krankheitsstadium der Schizophrenie ist sie einsetzbar?

Es gibt aktuell Entwicklungen schnell dissozierender selektiver D<sub>2</sub>-Antagonisten, die ein sehr gutes Verträglichkeitsprofil einschließlich geringer und nur pulsativer Hyperprolaktinämie haben<sup>19</sup> und bereits in niedriger Dosierung starke antipsychotische Wirkungen aufweisen. Eine frühe Wirkprädiktion lässt sich damit auch ermöglichen<sup>20</sup>. Der Vorteil gegenüber substituierten Benzamiden besteht in der wesentlich besseren Passage der Blut-Hirn-Schranke und entsprechend besserer Verträglichkeit.

Desweiteren gibt es glutamaterge Modulatoren als potenzielle Medikamente zur Schizophrenie-Behandlung<sup>21</sup>, wobei die Phase-III-Studien zum Glycin-Transporter-1-Inhibitor Bitopertin insgesamt leider negativ ausfielen. Sarkosin und andere Aminosäuren haben jedoch eine ähnliche Wirkung und könnten bei Schizophrenie als „Add-on“-Medikation wirksam sein. Metabotrope Glutamat-Rezeptoren (insbesondere für die Subtypen 2 und 5) könnten ebenfalls durch negativ- oder positiv-allosterische Beeinflussung eine Wirkung aufweisen<sup>22</sup>.

Es ist dabei kaum anzunehmen, dass diese Präparate bezüglich aller schizophrener Symptome wirksam sind und vergleichbar mit den D<sub>2</sub>-basierten Präparaten bezüglich der Wirkung auf Positivsymptome. Daher ist als Zukunftsaussicht anzunehmen, dass es eine Basistherapie mit einem D<sub>2</sub>-basierten Antipsychotikum in möglichst niedriger Dosierung vorzugsweise als Depot-Medikation geben wird und zusätzlich je nach phasenhafter Bedürftigkeit Medikamente als „Add-on“ eingesetzt werden, die einen spezifischen Wirkmechanismus haben und vorzugsweise auf Negativ-Symptome und/oder kognitive Symptome wirken können. Auch könnte es sein, dass andere Wirkprinzipien wie z. B. der Agonismus an nikotinergen Acetyl-

cholinrezeptoren (insbesondere bei kognitiven Störungen), aber auch Phosphodiesterase-10 (und 9)-Inhibitoren eine positive Wirkung haben werden. Inwieweit genetische Untersuchungen wie die Assoziation zu strukturellen Veränderungen bei Kalziumkanälen therapeutische Maßnahmen beeinflussen werden, lässt sich nicht abschließend beantworten. Neue genetische und Post-mortem-Untersuchungen legen nahe, dass die Complement-4-Biosynthese zumindest einer Subgruppe Schizophrener erhöht und damit die Synapsendichte vermindert ist<sup>23</sup>. Eine direkte pharmakologische Beeinflussung diesbezüglich erscheint jedoch noch in ziemlich weiter Ferne.

Vitamine (vor allem B12 und Folsäure) könnten ebenfalls eine Rolle in der Behandlung schizophrener Patienten spielen, genauso wie ungesättigte Fettsäuren. Letztere scheinen aber eher zur Prophylaxe als zur Behandlung manifester Psychosen geeignet zu sein<sup>24</sup>. Inflammatorische Prozesse und neuroaktive Zytokine könnten eine Rolle bei der Entstehung von schizophrenen Psychosen spielen, weshalb nicht-steroidale Antiphlogistika möglicherweise eine positive Wirkung als Augmentation haben<sup>25</sup>. Bei einem Einsatz sollte aber bedacht werden, dass die notwendigen Dosen möglicherweise hoch sind und damit das Nutzen-/Risiko-Verhältnis eher negativ ausfällt.

Schließlich könnten einzelne Agonisten an intrazellulären Strukturen eine antipsychotische Aktivität aufweisen (z. B. TAAR1-Agonisten). Daher könnte für die zukünftige Psychopharmaka-Entwicklung auch Transduktion, Signalproteine wie Kinasen, Proteasen und Phosphatasen als Target eine Rolle spielen (Abb. 2). Diese sind jedoch nicht einfach zu erforschen und können in verschiedenen Organsystemen Veränderungen aufweisen, die nicht immer erwünscht sind, z. B. Tumorwachstum fördern.

## Membranständige und intrazelluläre Zielstrukturen für Psychopharmaka

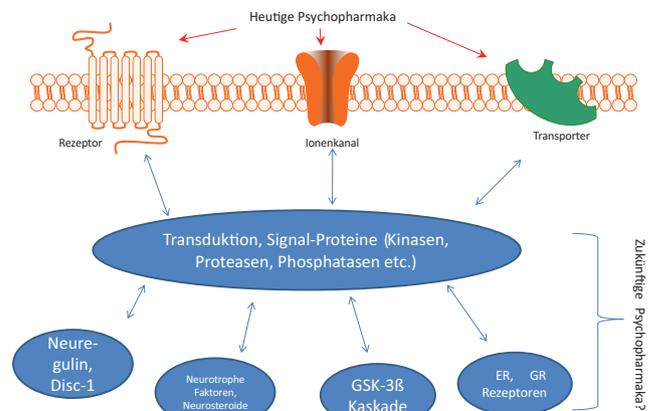


Abb. 2: Potenzielle intrazelluläre Zielstrukturen

Psychotherapeutisch spielen zunehmend resilienz- und ressourcenorientierte Methoden eine wichtige Rolle; patientenrelevante Endpunkte sind bei der Beurteilung der Wirksamkeit bedeutsam. Bewegungstherapie und Ausdauersport scheinen besonders gut geeignet, schizophrene Basissymptome zu bessern<sup>26</sup>, stellen bezüg-

lich Motivationsfähigkeit aber zunächst eine Herausforderung dar.

Da wir die Pathophysiologie der Schizophrenie(n) bislang nur unzureichend verstehen, wäre es bereits ein Fortschritt, wenn man von einer eher undifferenzierten Therapie (*One size fits all*), die auf Versuch und Irrtum basiert, zumindest auf eine stratifizierte Therapie von klar definierten Untergruppen käme, bevor das Maximalziel einer neurobiologisch definierten personalisierten Behandlung erreicht werden kann.

## Literatur

- 1 Benkert/Hippius (Hrsg.) (2014) Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 10. Auflage. Springer-Verlag, Heidelberg
- 2 Harrow M, Jobe TH (2013) Does long-term treatment of schizophrenia with antipsychotic medications facilitate recovery. *Schizophr Bull* 39(5): 962-5
- 3 Eichner C, Berna F (2016) Acceptance and Efficacy of Metacognitive Training (MCT) on Positive Symptoms and Delusions in Patients With Schizophrenia: A Meta-analysis Taking Into Account Important Moderators. *Schizophr Bull.* pii: sbv225 (Epub ahead of print)
- 4 Gitlin M, Nuechterlein K, Subotnik KL et al (2001) Clinical outcome following neuroleptic discontinuation in patients with remitted recent-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158(11): 1835-42
- 5 Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D et al (2013) Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy: long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 70(9): 913-20
- 6 Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR et al (2002) Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry* 63(10): 892-909
- 7 Schreiner A, Bergmans P, Cherubin P et al (2015) Paliperidone palmitate in non-acute patients with schizophrenia previously unsuccessfully treated with risperidone long-acting therapy or frequently used conventional depot antipsychotics. *J Psychopharmacol.* 29(8): 910-22
- 8 Naber D, Hansen K, Forray C et al (2015) Qualify: a randomized head-to-head study of aripiprazole once-monthly and paliperidone palmitate in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res.* 168(1-2): 498-504
- 9 Hamann J, Ruppert A, Auby P et al (2003) Antipsychotic prescribing patterns in Germany: a retrospective analysis using a large outpatient prescription database. *Int Clin Psychopharmacol.* 18(4): 237-42
- 10 Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al (2005) Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med.* 353(12): 1209-23
- 11 Tiihonen J, Suokas JT, Suvisaari JM et al (2012) Polypharmacy with antipsychotics, antidepressants, or benzodiazepines and mortality in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 69(5): 476-83
- 12 Stahl SM (2013) *Stahl's Essential Psychopharmacology.* Fourth Edition. Cambridge University Press
- 13 Leucht S, Cipriani A, Spineli L et al (2013) Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 382(9896): 951-62
- 14 Hoang U, Stewart R, Goldacre MJ. Mortality after hospital discharge for people with schizophrenia or bipolar disorder: retrospective study of linked English hospital episode statistics, 1999-2006. 2011; *BMJ* 343, d5422
- 15 Galling B, Roldán A, Nielsen RE et al (2016) Type 2 Diabetes Mellitus in Youth Exposed to Antipsychotics: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 73(3): 247-59
- 16 Allison DB, Newcomer JW, Dunn AL et al (2009) Obesity among those with mental disorders: a National Institute of Mental Health meeting report. *Am J Prev Med.* 36(4): 341-50
- 17 Zhang W, Deng W, Yao L et al (2015) Brain Structural Abnormalities in a Group of Never-Medicated Patients With Long-Term Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 172(10): 995-1003
- 18 Exner C, Boucsein K, Degner D et al (2006) State-dependent implicit learning deficit in schizophrenia: evidence from 20-month follow up. *Psychiatry Res.* 142(1): 39-52
- 19 Schmidt ME, Kent JM, Daly E et al (2012) A double-blind, randomized, placebo-controlled study with JNJ-37822681, a novel, highly selective, fast dissociating D<sup>2</sup> receptor antagonist in the treatment of acute exacerbation of schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol.* 22(10): 721-33

- 20 Angheliescu IG, Janssens L, Kent J et al (2013) Does early improvement predict response to the fast-dissociating D<sup>2</sup> receptor antagonist JNJ-37822681 in patients with acute schizophrenia? *Eur Neuropsychopharmacol.* 23(9): 1043-50
- 21 Hashimoto K, Malchow B, Falkai P et al (2013) Glutamate modulators as potential therapeutic drugs in schizophrenia and affective disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 263(5): 367-77
- 22 Salih H, Angheliescu I, Kezic I et al (2015) Pharmacokinetic and pharmacodynamic characterisation of JNJ-40411813, a positive allosteric modulator of mGluR2, in two randomised, double-blind phase-I studies. *J Psychopharmacol.* 29(4): 414-25
- 23 Sekar A, Bialas AR, de Rivera H et al (2016) Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature* 530(7589): 177-83
- 24 Amminger GP, Schäfer MR, Papageorgiou K et al (2010) Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 67(2): 146-54
- 25 Nitta M, Kishimoto T, Müller N et al (2013) Adjunctive use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for schizophrenia: a meta-analytic investigation of randomized controlled trials. *Schizophr Bull.* 39(6): 1230-41
- 26 Malchow B, Keller K, Hasan A et al (2015) Effects of Endurance Training Combined With Cognitive Remediation on Everyday Functioning, Symptoms, and Cognition in Multipisode Schizophrenia Patients. *Schizophr Bull.* 41(4): 847-58

Prof. Dr. med. Ion-George Angheliescu  
Privat-Nerven-Klinik Dr. med. Kurt Fontheim  
Lindenstraße 15 · 38704 Liebenburg  
Tel.: 05346/81-1150 · Fax: 05346/81-771100  
E-Mail: a.angheliescu@klinik-dr-fontheim.de