

Gliederung

1.	Theoretische Grundlagen: Die Dopamin-Hypothese der „Schizophrenie“	S. 1
2.	Wirkung der Neuroleptika am Dopamin-Rezeptor	S. 4
2.1	Therapeutisches Fenster und Dosis	S. 4
2.1.1	Cytochrom P 450 Polymorphismus	S. 8
2.2	Niedrigstdosierung	S. 8
3.	Wirksamkeit der Neuroleptika bei „Schizophrenie“-Spektrum-Störungen	S. 9
3.1	Unterschiede zwischen Neuroleptika der 1. und 2. Generation	S. 13
4.	Nebenwirkungen	S. 14
4.1	Veränderungen des Dopaminrezeptors durch Neuroleptika	S. 14
4.2	Spätdyskinesien	S. 17
4.3	Vorgehen bei Supersensitivitätspsychosen	S. 18
4.4	Überdosierung und Polypharmazie	S. 18
4.4.1	Dosisreduktion und Rückkehr zur Monotherapie	S. 19
5.	Weitere Nebenwirkungen und Schädigungen durch Neuroleptika	S. 20
5.1	Reduktion grauer und weißer Substanz des Gehirns durch Neuroleptika	S. 20
5.2	Neurokognition und Neuroleptika	S. 23
5.3	Übergewicht, Metabolisches Syndrom und Diabetes, kardiovaskuläre Erkrankungen, plötzlicher Herztod	S. 25
5.4	Verkürzte Lebenserwartung auch durch Neuroleptika	S. 27
6.	Neuroleptika in verschiedenen Lebensalter	S. 27
6.1	Neuroleptika bei Menschen über 40	S. 27
6.2	Neuroleptika bei Kindern und Jugendlichen	S. 28
7.	Was tun?	S. 30
7.1	Allgemeines Vorgehen	S. 30
7.2	Kontrolluntersuchung	S. 31
7.3	Begleitete Reduktion und Absetzversuche	S. 31
7.4	Prädiktoren des Recovery	S. 32
7.5	Früherkennung von Psychosen	S. 33
7.6	Langzeitverlauf über 20 Jahre mit und ohne Neuroleptika	S. 33
7.7	Studien zum Absetzen von Neuroleptika nach der 1. psychotischen Episode	S. 36
7.8	Umgang mit einem Absetzwunsch von Patienten	S. 37
7.9	Behandlung akuter psychotischer Episoden mit Benzodiazepinen	S. 38
7.10	Prädiktoren für Rückfälle und erfolgreiches Absetzen	S. 39
7.11	Praktisches Vorgehen bei Reduktions- und Absetzversuchen	S. 40
7.12	Initiale Akutbehandlung ohne Neuroleptika	S. 41
7.13	Das heterogene Spektrum der Neuroleptika-Anwendung	S. 44
7.14	Hauptfehler üblicher psychiatrischer Behandlungssysteme	S. 44
8.	Psychotherapie	S. 44
8.1	Kognitive Therapie bei Menschen mit „Schizophrenie“-Diagnose und anhaltenden psychotischen Symptomen unter neuroleptischer Behandlung	S. 45
8.2	Integration von geeigneten traumatherapeutischen Ansätzen	S. 45

¹ Ganz herzlichen Dank an Sabine Schütze und Rudi Merod für die gründliche Durchsicht und sprachliche Überarbeitung der Textes

8.3	Non-verbale Therapien wie Kunst- und Musiktherapie	S. 46
8.4	Metakognitives Training	S. 47
9.1	Neuroaktive Musik	S. 48
9.2	Weitere alternative Ansätze	S. 48
10.1	Rahmenbedingungen	S. 49
10.2	Ein Rechtsanspruch auf eine nicht schädigende medizinische Behandlung?	S. 49
11.	Fazit	S. 50
12.	Anhang	S. 51
13.	Literatur	S. 52

Vorbemerkung

Der von mir verfasste Beitrag soll zu einer intensiven Beschäftigung mit dem Einsatz von Neuroleptika in der Behandlung von Menschen mit einer psychotischen Störung anregen. Es handelt sich insgesamt um eine kritische Auseinandersetzung mit dem heutigen Einsatz dieser Medikamentengruppe, dessen Sinnhaftigkeit aber auch der damit verbundenen Problematiken. Diese Sichtweise wird eingebettet in einen Forschungskontext, damit deutlich wird, dass es sich nicht um eine ideologische Diskussion handelt, sondern dass es darum geht, wissenschaftlich fundierte Entscheidungen im Sinne der Patienten zu treffen. Der wichtigste Teil dieses Beitrages beschäftigt sich deshalb mit der Frage „Was ist zu tun?“. Im Sinne der Patienten geht es darum, die Einsatzmöglichkeiten zu eruieren, die für die Menschen mit einer Psychose möglichst viele erwünschte bei gleichzeitig möglichst wenig unerwünschten Wirkungen hervorbringen. Dies gilt auch für die Frage, wie Neuroleptika möglichst effizient und sinnvoll mit anderen Vorgehensweisen kombiniert werden können.

Ziel der Behandlung muss es immer sein, das Wohl der Betroffenen im Auge zu haben.

Da ich nicht davon ausgehen kann, dass die Leserschaft dieses Beitrages ausschließlich aus „Fachleuten“ bzw. „Methodikern“ besteht, habe ich sicherheitshalber viele Begriffe im Text definiert. Aus Gründen der besseren Lesbarkeit habe ich darauf verzichtet, diese Definitionen als „Fußnoten“ anzufügen. Ich hoffe, die „Fachleute“ und „Methodiker“ sehen mir das nach und lassen sich den Spass am Lesen dieses Beitrags durch diese Definitionen nicht verderben.

1. Theoretische Grundlagen

Seit mehr als 50 Jahren existiert die Dopamin-Hypothese zur „Schizophrenie“ und im Laufe ihrer Existenz wurde sie mehrfach verändert und differenziert (Howes u. Kapur 2009). So besagt der heutige Forschungsstand, dass auf neurobiologischer Ebene psychotisches Erleben im Rahmen akuter Psychosen (sogenannter schizophrener und schizoaffektiver Störung) und z.T. auch bei psychosenahen Zuständen mit einer erhöhten präsynaptischen Dopamin-Produktion und Ausschüttung im ventralen Streifenkern (Corpus striatum), einer Hirnregion unterhalb des Großhirns einhergeht (Fusar-Poli et al., 2013a u. 2013b). Jede Aktivität des Gehirns beruht auf Reizen, die sich in jeweils bestimmten Bereichen über Schaltstellen (Synapsen) mittels Überträgerstoffen (Neurotransmitter, z. B. Dopamin) ausbreiten. Die Seite des ankommenden Reizes bezeichnet man als „präsynaptisch“. Den weiterleitenden Teil der Synapse bezeichnet man als „postsynaptischen Rezeptor“.

An dieser Stelle eine Klarstellung: Ich benutze die traditionelle Bezeichnung "Schizophrenie", um wissenschaftliche Studien zitieren zu können. Schizophrenie ist ein Konstrukt mit sehr unterschiedlichen Formen, Ausprägungen und Verläufen. Das Stellen der Diagnose ist nur mäßig zuverlässig (Reliabilität) d.h. es entstehen oft Fehldiagnosen und die Definitionen dieses Konstrukts wurden in den zurückliegenden 100 Jahren vielfach geändert, gerade jetzt wieder durch das DSM V. Die Überschneidung der jeweiligen historischen Definitionen beträgt weniger als 30%. Mehr denn je wird die „Schizophrenie“ heute aus der Sicht der Grundlagenwissenschaft in Frage gestellt, entweder um die Heterogenität der darunter zusammengefassten Subsyndrome oder um die Dimensionalität psychotischen Erlebens mit unscharfen

Übergängen bis in die Allgemeinbevölkerung zu betonen. Ich setze daher den Terminus immer in Anführungszeichen, um damit an den Konstruktcharakter zu erinnern.

Doch zurück zur Dopaminhypothese. Der Nachweis der erhöhten präsynaptischen Dopamin-Produktion und Ausschüttung im ventralen Streifenkern gelang erstmals 1996 mit Hilfe der SPECT durch Laruelle et al. Für psychotische Manien und psychotische Depressionen wurde dieser Nachweis bisher aber nicht erbracht. Diese nachgewiesene Veränderung wird als körperliche Grundlage für die veränderten Umweltwahrnehmungen, die Reizüberflutung der Sinnesorgane, die Suche nach Bedeutungen für das Ungewohnte mit nachfolgendem Wahnerleben und Halluzinationen auf dem Hintergrund früherer Lebenserfahrungen und Überzeugungen aufgefasst (Heinz et al., 2010; Winton-Brown et al., 2014). Bei untypischen Formen der „Schizophrenie“ ohne psychotische Phänomene findet sich keine Überaktivität in diesen Regionen.

Die folgende Abbildung verdeutlicht die Signalübertragung an Synapsen.

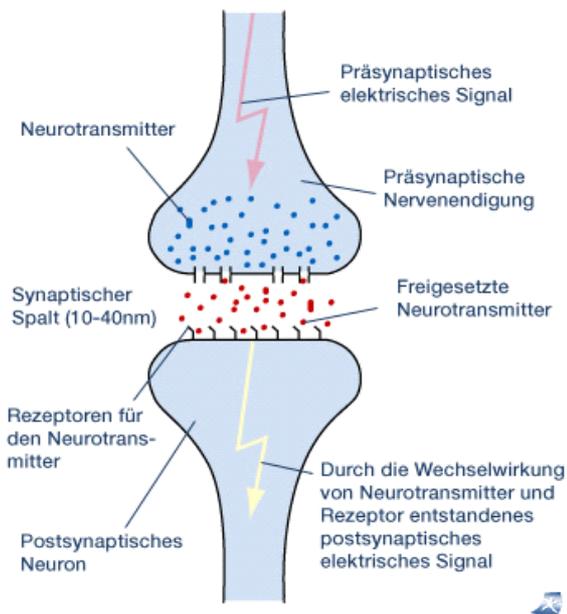


Abb. 1: Signalübertragung an Synapsen – Wirkort der Neurotransmitter

In den präsynaptischen Anteilen dieser Synapsen, wird bei psychotischem Erleben der Neurotransmitter Dopamin im Durchschnitt um 14% mehr produziert (Fusar-Poli et al., 2013a) und in den synaptischen Spalt vermehrt ausgeschüttet. Dieses Dopamin dockt an dafür spezifische Rezeptoren des postsynaptischen Anteils der Synapse an und leitet so die Erregung an weitere Nervenzellen weiter. Eine Synapse kann unterschiedliche Neurotransmitter produzieren und diese an jeweils spezifischen Rezeptoren empfangen. Bei Psychosen findet diese dopaminerge Hyperaktivität in einem Teil der sog. Basalganglien statt (ventrales Corpus striatum), die grundsätzlich für komplexe Integrationsprozesse wie Neugierde, Bedeutung von Neuem, Motivation, Aufmerksamkeit, Aktivierung von Handlungen, Belohnung, Reaktion auf aversive Reize, Emotionen und Bedeutungsfindung bzw. abweichende Bedeutungszuschreibung („aberrant salience“) zuständig sind. Gleichzeitig ist jede Hirnregion jedoch über viele Bahnen und weitere Neurotransmitter in hemmender oder erregender Weise mit anderen Hirnregionen verbunden (Netzwerke) und wird darüber reguliert. Insbesondere dem präfrontalen Kortex mit einer dopaminergen Unteraktivität bei Psychosen und komplexen veränderten Regulationsprozessen des Glutamatsystems (Laruelle 2014) wird bei den Psychosen eine herausragende Bedeutung zuerkannt.

Aufgrund dieser komplexen Vernetzung wird die erhöhte subcorticale striatale dopaminerge Aktivität auch nicht als Ursache von Psychosen aufgefasst, sondern als ihr Korrelat und als gemeinsame pathophysiologische Endstrecke (Howes u. Kapur 2009) nachdem zuvor vielfältige genetische, biologische und soziale (d.h. zumeist emotionale) Faktoren eingewirkt haben.

Im Einzelfall sind es jeweils unterschiedliche Faktoren, die kumulativ und interaktiv (z.B. durch epigenetisch bedingte Genexpression) auf den Betroffenen, seine Psyche, seinen Körper (z.B. über die Hypophys-

sen-Hypothalamus-Achse) und sein Gehirn als „soziales Organ“ (z.B. auf den präfrontaler Kortex, superiorer temporaler Kortex, anterior cingulärer Kortex, Insula, das mesolimbische Dopaminsystem, die Amygdala und den Hippocampus) (Meyer-Lindenberg u. Tost 2012) Einfluss nehmen. Wichtig ist dabei zusätzlich, dass kompensatorische schützende Erfahrungen (Bindungserfahrungen, klassische soziale Netzwerke u.a.) nicht ausreichend zur Verfügung stehen. Bisher erforschte Risikofaktoren sind vielfältig, so dass nur einige Beispiele benannt werden können (Aderhold & Borst 2009):

- biologische und psychische Schwangerschaftskomplikationen
- Geburtskomplikationen
- frühe Verlusterfahrungen
- frühe instabile Umwelten
- elterliche Konflikte
- sexuelle physische und emotionale Traumatisierungen
- Vernachlässigung
- Aufwachsen in Städten
- soziale Fragmentierung
- soziale Notlagen
- soziale Ablehnung und Niederlagen
- Bullying
- Diskriminierung
- Migration
- Cannabis

Solange psychotische Symptome vorhanden sind, besteht eine erhöhte präsynaptische Dopamin-Ausschüttung. Sie klingt bei einem episodischen Verlauf der psychotischen Störung wieder ab (sog. "phasische Sensibilisierung"), was mit einer Rückbildung des akut psychotischen Zustands einhergeht. Der genaue Mechanismus, der zu einer Beendigung dieser verstärkten Ausschüttung von Dopamin und damit zur „spontanen“ Rückbildung psychotischer Symptome führt (natürliche Remission bzw. Selbstlimitierung von psychotischen Episoden), ist ebenso unbekannt wie der zu ihrer Entstehung. Es gibt vermutlich auch Menschen mit psychotischen Symptomen, die keine oder kaum Veränderungen des Dopamin-Systems aufweisen.

2. Wirkung der Neuroleptika am Dopamin-Rezeptor

Ich verwende mit Absicht diesen alten Terminus Neuroleptika, weil der neuere Begriff „Antipsychotika“ in unangemessener Weise und in Analogie zu den Antibiotika evoziert, die zugrunde liegende Störung beheben zu können. Aber Neuroleptika wirken nun bedauerlicher Weise nicht direkt auf die beschriebenen Veränderungen des Gehirns im psychotischen Erleben ein. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass sie nicht in der Lage sind, die erhöhte Dopamin-Ausschüttung und -Produktion zu normalisieren. Folglich können sie nicht im wirklichen Sinne kurativ wirken. Hingegen ist nach dem Stand des heutigen Wissens das gemeinsame Wirkprinzip aller Neuroleptika oder Antipsychotika die blockierende (= antagonistische) Wirkung auf den postsynaptischen Anteil des speziellen Dopamin-Rezeptortyps D2. Dieser nur indirekte Wirkmechanismus ist die Ursache für funktionelle und strukturelle Hirnveränderungen, die in Kap. 4 und 5 weiter ausgeführt werden. Neuroleptika können eine kürzere („hit and run“) (z.B. bei Clozapin und Quetiapin) oder um Stunden längere Bindung (z.B. bei Haloperidol, Risperidon) an den postsynaptischen D2-Rezeptoren eingehen. Lange vertretene Hypothesen über die besonderen Vorteile der Neuroleptika der 2. Generation durch weitere serotonerge Effekte gelten heute als entkräftet, weil Amisulprid als selektiver D2-Antagonist ohne weitere serotonerge Effekte keine geringere sondern mit Ausnahme von Clozapin geringfügig bessere Wirksamkeit als andere Neuroleptika mit solchen Effekten hat (z.B. in Leucht et al., 2002 u. 2013). Die D2-Blockade wird somit als notwendiger *und* hinreichender Wirkmechanismus der antipsychotischen Wirkung von Neuroleptika aufgefasst (Guillin et al., 2007).

2.1 Therapeutische Fenster und Dosis

Durch neuere bildgebende Untersuchungsmethoden konnte ermittelt werden, dass eine therapeutisch sinnvolle Blockade der D2/3-Rezeptoren durch Neuroleptika in einem sogenannten "therapeutischen

Fenster" von 50-70% dieser Rezeptoren erfolgen sollte. Dieses Fenster ist jedoch bei den einzelnen Substanzen unterschiedlich. Für Amisulprid, Clozapin und Quetiapin liegt der für die Wirkung erforderliche Anteil blockierter Rezeptoren bei 50-60% (Abi-Dargham et al., 2005), für Haloperidol bei 65%. Wichtig ist: eine Blockade oberhalb der jeweiligen Obergrenze bewirkt keine zusätzliche Symptomreduktion, die Nebenwirkungen nehmen jedoch zu. Manche Nebenwirkungen treten erst jenseits dieser Obergrenze der erforderlichen striatalen D2-Blockade auf:

- Prolaktinerhöhungen oberhalb von 72% (Kapur et al., 2000)
- extrapyramidal-motorische Störungen und Akathisie ab 78% (Kapur et al., 2000)
- klinisch bedeutsame dysphorische (freudlose, bedrückte) Reaktionen über 70% (Mizrahi et al., 2007)
- kognitiv beeinträchtigende Reaktionen über 70% (Mizrahi et al., 2007)
- Verstärkung depressiver und negativer Symptome, sog. pharmakogene Negativ-Symptome bzw. ein Neuroleptika-induziertes-Defizit-Syndrom (NIDS) (de Haan et al., 2000).

Dies gilt gleichermaßen für Typika wie für Atypika (de Haan et al., 2003).

Sie könnten also durch einhalten des therapeutischen Fensters fast vollständig vermieden werden, bzw. wenn sie auftreten, liegt bereits eine Überdosierung vor.

Insbesondere Menschen mit nur gering erhöhter Dopamin-Ausschüttung haben ein besonders hohes Risiko für diese affektiven Nebenwirkungen (Voruganti et al., 2001).

Ohne einen definierten Schwellenwert sind jedoch auch die folgenden weiteren Nebenwirkungen dosisabhängig:

- plötzlicher Herztod (Ray et al., 2001 u. 2009),
- Herzinfarkt (Lin et al., 2014),
- metabolische Nebenwirkungen (Citrome et al., 2004; Correll et al., 2007)
- kardiovaskuläre und cerebrovaskuläre Mortalität (Osborn et al 2007)
- sexuelle Nebenwirkungen (Besnard et al 2014).

Die Akutdosis, um dieses therapeutischen Fenster eines Patienten zu erreichen, ist individuell unterschiedlich, aber generell niedrig. Bereits 1991 wurde eine Dosisfindungsstudie veröffentlicht, die auf die klinische Praxis einer sog. neuroletischen Schwelle zurückgriff (McEvoy et al 1991). In Deutschland wurde dies von Haase bereits vor 50 Jahren klinisch erprobt, jedoch bis dahin nur in zwei kleinen Studien unzureichend erforscht. Soviel zum Interesse der wissenschaftlichen Psychiatrie an dieser Fragestellung, obwohl offensichtlich die große Mehrheit der behandelten Patienten unter den praktizierten Dosierungen sichtbar litt. Die Studie von McEvoy ermittelte, dass der optimale Dosisbereich für die meisten vorbehandelten Patienten zwischen $4,3 \pm 2,4$ mg, d.h. zwischen 1,9 bis 6,5 mg Haloperidol-Äquivalenten pro Tag liegt, wobei bei 46% der 106 Studienpatienten die optimale Dosis bei 2 mg und niedriger lag. Für Erstbehandelte lag sie bei $2,1 \pm 1,1$ mg, d.h. zwischen 1 bis 3,2 mg (McEvoy et al., 1991) und damit um die Hälfte niedriger. Die darin zum Ausdruck kommenden Dosiserhöhungen im Behandlungsverlauf sind die Folge von Rezeptorveränderungen durch Neuroleptika, die in Kap. 4 noch beschrieben werden.

Die folgende Tabelle 1 dient der Möglichkeit, Haloperidol in andere Neuroleptika umzurechnen und umgekehrt, insbesondere dann, wenn Haloperidol-Äquivalente als einzige Referenzsubstanz angegeben werden.

GENERIKUM	PRODUKT	1 mg HALOPERIDOL entspricht
NL 2. GENERATION		
Aripiprazol	Abilify®	3.4 mg
Clozapin	Leponex®	57.8 mg
Olanzapin	Zyprexa®	2.5 mg
Quetiapin	Seroquel®	76.0 mg
Risperidon	Risperdal®	0.7 mg
Ziprasidon	Zeldox®	26.5 mg

NL 1. GENERATION		
Chlorpromazin	Megaphen [®]	54.0 mg
Fluphenazin	Dapotum [®] Lyogen [®]	1.0 mg
Haloperidol	Haldol [®]	1.0 mg
Perphenazin	Decentan [®]	3.7 mg
Thioridazin	Melleril [®]	47.0 mg
Trifluoperazin	Jatroneural [®]	2.7 mg
DEPOT PRÄPARATE		
Fluphenazin- decanoat	Dapotum D [®]	1.25 mg/2-3 Wochen
Haloperidol-decanoate	HaldolJanssenDecanoat= [®]	18.9 mg/4 Wochen
Risperidon-Poly-DL-lactid-glycolid	Risperdal Consta [®]	10 mg/2 Wochen

Tab. 1: Haloperidol-Äquivalenztabelle (aus: Andreasen et al 2010)

Obwohl die oben angeführte Studie von einer sehr anerkannten Wissenschaftlergruppe durchgeführt und ihre Dosisbereiche sehr oft zitiert wurden, ist die klinische Praxis davon fast unberührt geblieben - mit fatalen Folgen für die Betroffenen. Damit nicht genug. In den nachfolgenden 15 Jahren wurden in den Vergleichsstudien zwischen sog. „typischen“ und „atypischen“ Neuroleptika für „Typika“ (meist wurde mit Haloperidol behandelt, der Substanz mit den meisten Nebenwirkungen) Dosierungen gewählt, die in 80% der Studien über 10 mg und in 20% der Studien bei 20 mg und höher lagen, um für die „Atypika“ möglichst günstige Ergebnisse zu erzielen (Hugenholtz et al., 2006). An diesen zumindest irreführenden Studien haben sich viele anerkannte Wissenschaftler beteiligt und daran auch verdient.

Auch eine spätere Übersichtsarbeit zur Auswertung aller vorhandenen placebo-kontrollierten Studien zu Dosis-Wirkungs-Beziehungen von Neuroleptika der 2. Generation (Davis & Chen, 2004) ermittelte für Menschen mit „schizophrenen“ Psychosen, die bereits mehrfach oder länger vorbehandelt waren in Hinblick auf die meisten Substanzen erstaunlich niedrige effektive Dosis-Obergrenzen. Oberhalb dieser Dosierungen nahe am Wirkmaximum wurden so gut wie keine weiteren, die Symptome reduzierenden Wirkungen beobachtet. Da ein sigmoidaler Dosis-Wirkungs-Verlauf besteht, liegt die optimale Dosis eines Neuroleptikums am oberen Ende einer zunächst aufsteigenden und sich dann rasch abflachenden Kurve (ED^{95} = Effektive Dosis nahe am Maximum = 95%).

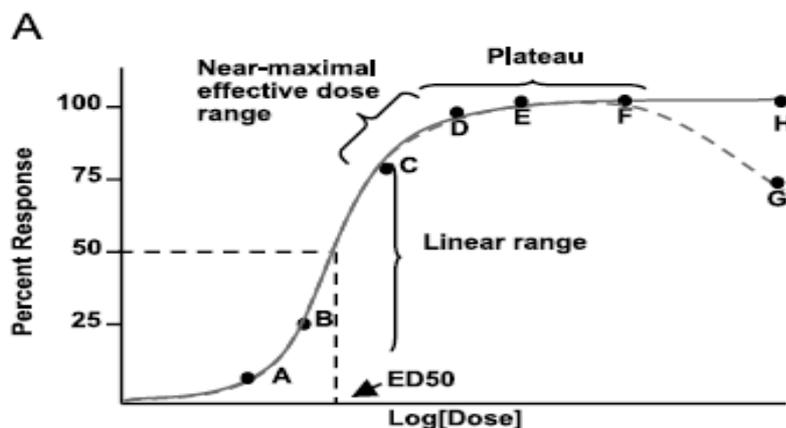


Abb. 2: Dosis-Wirkungs-Verlauf von Neuroleptika (aus: Davis & Cheng 2004, S. 193)

Diese Dosis genügt für die überhaupt erreichbare klinische Rückbildung der Symptomatik (Remission) und eine weitere Dosiserhöhung hat nur noch minimale, klinisch unbedeutende symptomatische Effekte, jedoch zunehmende Nebenwirkungen zur Folge. Weil sich die Rückbildung von Symptomen unter

einer gewählten Dosis über 4 Wochen und auch länger hinziehen kann und die Remission in vielen Fällen zugleich unvollständig bleibt, wird im klinischen Alltag die Dosis meist zu früh erhöht und auch dann noch weiter gesteigert, wenn keine weitere Symptomrückbildung mehr zu erzielen ist. Diese häufige Dosierungspraxis wird „overshooting“ genannt.

An dieser Stelle möchte ich die Ergebnisse für die durchschnittlich angemessene Dosishöhe einzelner Neuroleptika für mehrfach Erkrankte und vorbehandelte Patienten mit der Diagnose „Schizophrenie“ auflisten:

- Für Haloperidol liegt die ED⁹⁵ für die meisten Patienten bei 3.3 - 4 mg und nur bei einer kleinen Minderheit von Patienten bei 10 mg/Tag. Daher wird für Haloperidol in der nachfolgenden Tabelle ein breiter Dosisbereich von 3.5 - 10 mg angegeben. Die Autoren schreiben dazu, dass Haloperidol-Dosierungen über 3.3 mg/Tag in allen Studien und unter unterschiedlichen Untersuchungsmethoden gleiche Effekte zeigten. Darüber hinaus gehende Dosierungen sind also gemäß Studienlage mit 42 Studien und 1821 Patienten nicht wirksamer (Davis & Chen 2004). Das gilt insbesondere auch für die Patientengruppe mit geringer Symptomreduktion unter Dosierungen bis zu 10 mg/Tag, sog. Behandlungsresistenz. Eine Dosiserhöhung darüber hinaus führte ebenfalls nicht zu besserer Remission. Die unterschiedlichen Studien sind diesbezüglich „sehr homogen“. Die Studienlage spricht daher *nicht* für die Existenz einer relevanten Patientengruppe, die von höheren Dosierungen einen Vorteil hätte. Einzelfälle mögen existieren.
- Für Aripiprazol ist die Dosis von 2 mg/Tag fast so wirksam wie 10-30 mg/Tag.
- Für Amisulprid war eine Tagesdosis von 100 mg nur geringfügig weniger wirksam als höhere Dosierungen, so dass sich eine ED⁹⁵ von 200 mg ergibt.
- Für Olanzapin liegt die ED⁹⁵ vermutlich bei 18-20 mg täglich.
- Unter Quetiapin fanden sich unter 150 mg die größten Effekte, die den Effekten unter 360 mg sehr nahe kamen. Unter höheren Dosierungen war die Substanz etwas weniger effektiv, insbesondere unter 750 mg/Tag.
- Für Clozapin finden sich bei partiellen bzw. Non-Respondern bessere Effekte bei höheren Plasmaspiegeln. Daher liegen die Dosierungen häufig über 400 mg/Tag. Die individuelle Dosis kann jedoch deutlich tiefer liegen. Deshalb ist auch hier eine langsame Dosiserhöhung bedeutsam. Wenn sich unter üblichen Dosierungen keine Response einstellt, gelingt eine Dosisfindung am besten durch Blutspiegelkontrollen (mindestens 350 – 400 ng/ml) (Citrome et al 2002).

Tabelle 2 zeigt die von Davis & Cheng 2004 ermittelten ED⁹⁵ Werte für verschiedene Neuroleptika in Gegenüberstellung zu den Leitlinien Schizophrenie der DGPPN von 2005.

Substanz	DPPPN LL 2005 Zieldosis / Tag	Davis et al 2004 Effektive Dosis 95%/Tag
Amisulprid	400 – 800 mg	200 mg <i>„100 mg geringfügig weniger wirksam als höhere Dosen“</i>
Aripiprazol	15 – 30 mg	10 mg <i>„2 mg fast so wirksam“</i>
Clozapine	200 – 450 mg	> 400 mg
Olanzapin	5 – 20 mg	> 16 mg (auch > 20 mg)
Quetiapine	400 – 750 mg	150 – 600 mg <i>d.h. eine Teilgruppe der Patienten kann bereits mit 150 mg das Wirkmaximum erreichen</i>
Risperidon	3 – 6 (- 10) mg	4 mg
Risperidon Depot	k.a.	25 mg/14 Tage
Ziprasindon	80 - 160	120 – 160 mg

Für jeden einzelnen Patienten ist zur optimalen Dosisfindung eine Annäherung durch langsame Aufdosierung nicht zu umgehen, denn die individuell ausreichende Dosis kann auch unterhalb dieses Wertes aber auch darüber liegen. Zu den niedrigsten Dosierungen führen dabei Dosissteigerungen in mehrwöchigen Abständen, weil z.B. knapp 80% der vollständigen Wirkeffekte erst mit einer Verzögerung von 4 Wochen auftreten. Führt eine Dosissteigerung nicht zu mehr Symptomrückbildung innerhalb von 4-6 Wochen, sollte sie rückgängig gemacht werden, auch wenn noch Symptome bestehen. Da bis heute keine randomisierten Dosisfindungsstudien für Dosierungen unter 3 mg Haloperidol-Äquivalenten/Tag existieren (!) und nur diese in der Übersichtsarbeit von Davis et al. (2004) ausgewertet wurden, ist anzunehmen, dass die individuell ausreichenden Dosierungen weit häufiger unter der unteren Dosisgrenze der ED⁹⁵ als über der oberen Grenze liegen. Die Autoren empfehlen einen für jeden Patienten individuellen Dosisfindungsprozess durch Versuch und Irrtum und kritisieren Leitlinien mit definierten Dosierungen. Die Autoren schlussfolgern, dass Leitlinien auch falsche Dosierungsempfehlungen enthalten, und im klinischen Alltag daher oft zu hohe Dosierungen eingesetzt werden.

Auch in den Metaanalysen der sog. evidenzbasierten Medizin, wie z.B. der Cochrane-Collaboration werden ebenfalls nur randomisierte Studien ausgewertet, da diese Studien als besonders hochwertig gelten. Komplexe in der tatsächlichen Versorgung entstehende Fragestellungen lassen sich jedoch so nicht untersuchen. Daraus kann der Schluss gezogen werden, dass auch hier die unteren Dosisgrenzen regelhaft zu hoch liegen. In einer Cochrane-Metaanalyse von Wairach et al. (2002) zu Haloperidol in der Akutbehandlung wurde z.B. der empfohlene Dosisbereich zur Behandlung einer sog. unkomplizierten „Schizophrenie“ mit 3 bis 7.5 mg täglich Haloperidol angegeben. Die obere Dosisgrenze wurde jedoch willkürlich und ohne Begründung festgelegt.

2.1.1 Cytochrom P 450 Polymorphismus

Zusätzlich sind auch die individuellen Unterschiede beim Abbau der Neuroleptika zu berücksichtigen. So sind 20% der kaukasischen Bevölkerung langsame oder sehr langsame Metabolisierer infolge einer spezifischen Ausprägung (Polymorphismus) des Leberenzym CYP450-2D6. Solche „poor metabolizer“ brauchen deutlich weniger als z.B. 4 bzw. 2 mg Haloperidol oder anderer lebergängige Neuroleptika. Umgekehrt kann ultraschnelle Metabolisierung bei 2-3 % der kaukasischen Bevölkerung *eine* Ursache für scheinbare Therapieresistenz sein. Diese Menschen benötigen deutlich höhere Dosierungen (Schwab et al., 2002). Dies gilt auch für diverse andere Medikamentengruppen. Eine CYP450-2D6-Testung ist sinnvoll für Haloperidol, Perphenazin, Zuclopenthixol, Thioridazin, Risperidon, Iloperidon, Aripiprazol. Bei Nachweis des Polymorphismus für „poor metabolizer“ werden Dosisreduzierungen um meist 50% oder der Wechsel auf eine andere Substanz dringend empfohlen, um z.T. schwere Nebenwirkungen zu vermeiden (Ravyn et al., 2013; Swen et al., 2011).

2.2 Niedrigstdosierung

Um die geringst mögliche Dosis zu erreichen, muss man von der unteren Dosisgrenze langsam in mehrwöchigen Intervallen und nur wenn sich unter der gegebenen Dosierung keine Symptomabschwächung einstellt, aufdosieren. Die für die jeweilige Person geltende Zieldosis kann nicht vorausgesagt werden. Die interindividuellen Unterschiede sind groß, 300 % und mehr (de Haan et al., 2003; Davis et al., 2004). Die zu erwartenden Wirkeffekte sind neben der Dosis insbesondere abhängig von der Zeit. Unter Neuroleptika vergehen bis zum Eintreten einer weitgehenden Remission oft 12-24 Wochen (Emsely et al., 2006). In Einzelfällen (15 %) treten sie sogar erst nach 6 bis 12 Monaten ein (Robinson et al., 2005). Oft tritt sogar nur eine Teilremission ein. Auch der Endpunkt dieser Teilremission ist unbestimmt und bei den einzelnen Patienten sehr unterschiedlich. Häufig jedoch wird die Dosis vorzeitig erhöht oder sogar eine Kombinationstherapie begonnen, so dass es zu Überdosierungen („overshooting“) mit meist vermehrten Nebenwirkungen kommt.

Die niedrigste und gleichzeitig gut wirksame Dosis bei Ersterkrankten mit „Schizophrenie“, schizophrener oder schizoaffektiver Psychose ermittelte man in einer klinischen Studie an 35 Patienten mit einer täglichen Anfangsdosis von 1 mg Haloperidol (Oosthuizen et al., 2001). Diese wurde über 4 Wochen aufrechterhalten (und bei einem Patienten wegen Nebenwirkungen sogar auf 0.5 mg gesenkt). Nur

bei unzureichender Wirkung wurde dann auf 2 mg erhöht. Hatte sich in 3 weiteren Wochen die Positiv-Symptomatik nach dem klinischen Eindruck noch unzureichend zurückgebildet, erfolgte danach eine wöchentliche Erhöhung um 1 mg/Tag. Bei diesem Vorgehen konnten 55% der Patienten mit 1 mg täglich behandelt werden, und nur bei 20 % musste die Dosis auf 3 oder 4 mg erhöht werden. Eine höhere Dosis wurde nicht mehr gegeben. Die Symptomremission war insgesamt ausgesprochen gut. Gemäß der Responsekriterien von Lieberman et al. (2000) lag der Prozentsatz der Responder nach 3 Monaten bei 65,7%, der mittlere Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)-Positiv-Punktwert fiel von 25 auf 10 Punkte (Skalierung 7 - 42). Behandlungsabbrüche waren mit 8,5 % gering (3 von 35 Patienten). Weil diese Studie nicht randomisiert durchgeführt wurde, werden ihre Ergebnisse allerdings nicht in Leitlinien aufgenommen.

Eine möglichst niedrige Dosis vermeidet oder vermindert das Auftreten vieler Nebenwirkungen und erlaubt oft eine sehr niedrige prophylaktische Dosis. Umgekehrt ist die sog. initiale dysphorische Reaktion unter überhöhten Dosierungen einer der besten Prädiktoren für eine spätere medikamentöse „Non-Compliance“ (van Putten et al., 1974, 1981, Hoggan et al., 1983). In gewisser Weise kann daher ein Widerspruch zwischen schneller Symptomremission und langfristiger Einnahmefähigkeit entstehen. Kein neurobiologischer Befund stützt die herrschende Praxis einer forcierten neuroleptischen Symptom-suppression durch höhere Dosierungen, zumal die längerfristige Einnahmefähigkeit oft von viel größerer Bedeutung sein kann.

Die Dosishöhe der erforderlichen neuroleptischen Medikation ist auch abhängig von der Qualität der psychosozialen-psychotherapeutischen Behandlung (z.B. durch die sog. „Bedürfnisangepasste Behandlung“) und des therapeutischen Milieus der Akutbehandlung (z.B. in einer Soteria-Einrichtung oder einer Akutstation mit Soteria-Elementen). Soteria besteht in einer milieutherapeutischen Behandlung von akut psychotischen Menschen in kleinen Einrichtungen (7-8 Bewohner) durch intensive Begleitung durch die Psychose („being with“) und die therapeutische Gemeinschaft. So konnte Luc Ciompi in der Vergleichsstudie für die Soteria in Bern zeigen, dass in einem reizgeschützten psychosebegleitenden Milieu mit 8 Patienten die Neuroleptikadosierungen auf 1/3 der sonst üblichen Dosis herabgesenkt werden konnten (Ciompi et al., 1993).

Neuroleptika bewirken – sofern sie überhaupt wirksam sind – lediglich eine Distanzierung und Entaktualisierung vom Wahnerleben, jedoch i. d. R. keine Korrektur der Wahninhalte (Kapur et al., 2006). Das zeigt sich u.a. daran, dass bei Rezidiven oft die gleichen Wahninhalte wieder erlebt werden. Meist erst durch eine Auseinandersetzung im Rahmen einer psychotherapeutischen Beziehung und neue Lernerfahrungen kann es Betroffenen gelingen, eine echte Korrektur des Wahns zu vollziehen und die Wahnerfahrung in einen Sinnzusammenhang und die Biographie zu integrieren. Psychotisches Erleben drückt oft in verschlüsselter Form eine Erfahrung aus, die bisher ungesagt geblieben ist, vor allem gegenüber der Familie und wichtigen Bezugspersonen. Des Öfteren liegen ihm traumatisierende Erfahrungen zu Grunde. Die Traumatisierungsrate bei Menschen mit „Schizophrenie“-Diagnose beträgt gemäß einer konservativen Studienauswertung 50% (Morgan & Fisher, 2007). Aus dieser Perspektive sind Psychosen auch als noch unzureichende Lösungsversuche zu verstehen. Sie allein als Krankheitssymptome aufzufassen, die lediglich einer Suppression bedürfen, ist eine irreführende Vereinfachung. Neuroleptika können psychosoziale und psychotherapeutische Hilfen nicht ersetzen, sondern allenfalls unterstützen, falls sie überhaupt benötigt werden.

3. Wirksamkeit der Neuroleptika bei „Schizophrenie“-Spektrumstörungen

Levine et al. (2010) haben die Daten einer randomisierten Studie von 491 Erstbehandlungen (eventuelle Vorbehandlung nicht länger als 3 Monate) von Menschen mit einer „Schizophrenie“, schizophreniformen oder schizoaffektiven Störung ausgewertet und folgende 5 Trajektorien (d.h. Verlaufskurven) der Neuroleptikawirkung in den ersten 6 Behandlungsmonaten nach einer Behandlung mit Risperdal oder Haloperidol ermittelt.

Zur Einschätzung der Schwere der Symptomatik und ihrer Verringerung wurde in diesen Studien der Erhebungsbogen PANSS verwendet.

TRAJEKTOR	ANTEIL AN GESAMTGRUPPE	BEWERTUNG	PANSS ↓ IN % NACH 6 MONATEN	ABBRUCH
1	14,9%	milde Symptome zu Beginn	um 59%	29,7%
2	22,3 %	milde Symptome zu Beginn	um 29%	46,8%
3	31,3 %	geringste Verbesserung	um 19%	65,8%
4	17,1 %	Erhebliche Symptome zu Beginn, stärkste Verbesserung	um 76%	37,6%
5	14,5 %	Erheblich Symptome zu Beginn, geringe Verbesserung	um 20%	65,3%

Tab. 3: Trajektorien der Neuroleptikawirkung bei Erstbehandlungen (aus: Levine et al 2010)

In Abbildung 3 wird die Verlaufskurve der fünf Trajektorien noch einmal im Vergleich graphisch dargestellt.

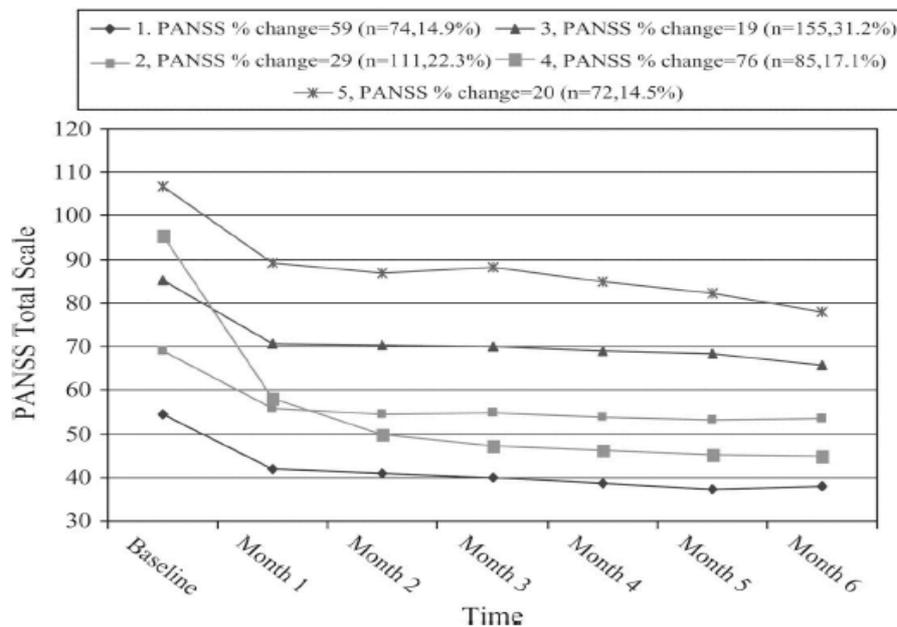


Abb. 3: Verlauf der Trajektorien bei Erstbehandlungen über 6 Monate (aus: Levine 2010, S. 62)

Bei 68% der Untersuchten (Trajektor 2, 3 u. 5) liegt die Abnahme der PANSS unter 30%, auch wenn die Symptomatik zu Beginn nur gering ausgeprägt war. Die Abbruchquoten sind in diesen drei Gruppen ist sehr hoch. Nur bei 32% (Trajektor 1 u. 4) zeigt sich nach 6 Monaten eine Reduktion der PANSS um 59 und 76%. Auch in diesen beiden Gruppen liegen die Abbruchquoten bei 30% und 37%. Zur Beurteilung der längerfristigen Wirksamkeit der Neuroleptika ist der Tatbestand bedeutsam, dass bei der Erstbehandlung noch keine Gruppe mit einer Symptomverschlechterung unter einem Neuroleptikum existiert. Für vorbehandelte Patienten mit mehrfachen Episoden stellt sich die Wirksamkeit der Neuroleptika insgesamt schon deutlich begrenzter dar. In einer in Kooperation mit der Firma Lilly durchgeführten placebokontrollierten Studie über 6 Wochen an bereits vorbehandelten Patienten (Zeitraum wurde nicht ermittelt), bei der - wie auch sonst üblich - die Placebogruppe aus Patienten rekrutiert wurde, bei denen die Neuroleptika zu Beginn innerhalb von 4 - 7 Tagen abgesetzt wurden, zeigten sich folgende Ergebnisse (Marques et al 2010):

TRAJEKTOR	ANTEIL AN GESAMTGRUPPE	BEWERTUNG	PANSS ↓ IN % NACH 6 WOCHEN
1	10%	Dramatic Responders	um 74%
2	22%	Responders	um 50% ≅ Placebo
3	48%	Partial Responders	um 20% ≅ Placebo
4	20%	Non-Responders	keine Reduktion

Tab. 4: Trajektorien der Neuroleptikawirkungen bei vorbehandelten Patienten (aus: Marques et al., 2010)

Nur die 1. kleine Gruppe von 10% entwickelte eine schnelle und ausgeprägte Reaktion auf die Einnahme von Neuroleptika. Eine 2. Gruppe von 22% zeigten eine deutliche Symptom-reduktion um 50%, eine 3. Gruppe von 48% zeigen nur eine geringe, klinisch kaum wahr-nehmbare Symptomreduktion um 20%, und 20% der Patienten zeigen keine Veränderung (sog. Non-Responder). Die Symptomverminderung in der 2. und 3. Gruppe (also fast 70% der untersuchten Patienten) unterschied sich nicht deutlich („robustly“) von der Placebo-gruppe.

Auch zur Langzeitbehandlung mit den „second generation antipsychotics“ (SGA) Olanzapin, Risperidon, Quetiapin, Ziprasidon und dem „first generation antipsychotic“ (FGA) Perphenazin kommt eine Analyse der Daten der CATIE-Studie zu einem ernüchternden Ergebnis (Levine et al 2012). Es handelte sich dabei um eine Studie, bei der nach Vorbehandlung randomisiert von einem Neuroleptikum auf ein anderes umgesetzt wurde, demnach nicht um eine Studie zur Akutbehandlung. Ein Anstieg des PANSS (é) kennzeichnet dabei eine Verschlechterung. Die nachfolgende Abb 8. zeigt nur die Werte der Patientengruppen, die die Studie vollständig durchlaufen haben. Dies waren 31,5 % aller Studienteilnehmer. Hier wurden über 18 Monate 4 Trajektorien unterschieden.

TRAJEKTOR	ANTEIL AN GESAMTGRUPPE	BEWERTUNG	PANSS ↓ ODER ↑ IN % NACH 18 MONATEN
1	31,5%	Responder	↓ um 28%
2	8,4%	initiale Response, dann Verschlechterung	↓↑ um 20%
3	36,4%	konstante leichte Verschlechterung	↑ um 5-10%
4	23,7	konstante erhebliche Verschlechterung	↑ um 30%

Tab. 5: Trajektorien der Neuroleptikawirkung bei Langzeitbehandlungen (Levine et al 2012)

Abbildung 4 stellte die vier Trajektorien aus Tabelle 4 graphisch dar. Ein Anstieg einer Kurve in Abb. 4 bedeutet eine symptomatische Verschlechterung („deteriorators“).

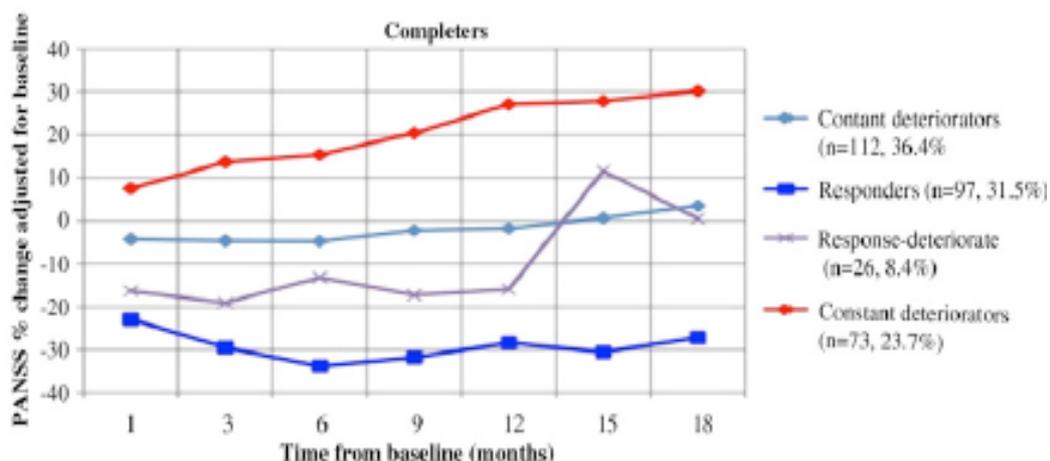


Abb. 4: Verlauf der Trajektorien bei Langzeitbehandlungen ohne Abbruch (CATIE-Studie) (aus: Levine et al 2012, S. 143)

Innerhalb der Trajektorgruppe „Responder“ wurden im Verlauf der 18 Monate für die einzelnen Neuroleptika folgende Werte ermittelt:

- Patienten unter Olanzapin zeigten zunächst eine Verbesserung der PANSS um 32,5%, die jedoch im Zeitverlauf wieder auf 5% abnahm;
- diejenigen unter Perphenazin eine Reduktion um 21,7%, jedoch ebenfalls auf 2% zurückging;
- unter Risperidon, Quetiapin und Ziprasidon lagen die maximalen Verbesserungen immer unter 15% in der PANSS.

Die einzige auch nur vorübergehende Verbesserung von klinischer Relevanz war also Olanzapin und geringfügig Perphenazin geschuldet.

Es wird in dieser Studie vor allem sichtbar, dass es in der Langzeitbehandlung mit Neuroleptika bei einer großen Gruppe von Patienten zu einer kontinuierlich zunehmenden Verschlechterung der Symptomatik unter neuroleptischer Behandlung kommt. Bei 60% der Patienten der CATIE-Studie entwickelte sie sich von Beginn an, bei 40% der Patienten erst nach einer initialen Verbesserung in den ersten 6 Monaten, d.h. im Verlauf bei allen Studienpatienten.

Wie sich bereits in der Studie von Levine et al 2010 an Erstkranken eine deutlich geringere Responder- und Responserate bei den Studienabrechern zeigte, so findet sich auch in dieser Studie bei den Studienabrechern (68,5% aller Studienteilnehmer) eine noch deutlich ausgeprägtere Symptomverschlechterung unter der Neuroleptikabehandlung. Die Abbruchquote allein stellt bereits ein ausgesprochen negatives Studienergebnis dar. Das eigenwillige Abbrechen bzw. die Nicht-Adhärenz mit der Medikation muss daher neu bewertet werden. Sie ist nicht die Ursache sondern weitgehend die Folge des negativen Langzeitverlaufs unter Neuroleptika. Erst die Tatsache, dass sie abrupt und ohne andere professionelle therapeutische Hilfe erfolgt, lässt sie oftmals scheitern. In die Auswertung sind alle ermittelten PANSS-Werte eingegangen, solange die Patienten noch in der Studie waren.

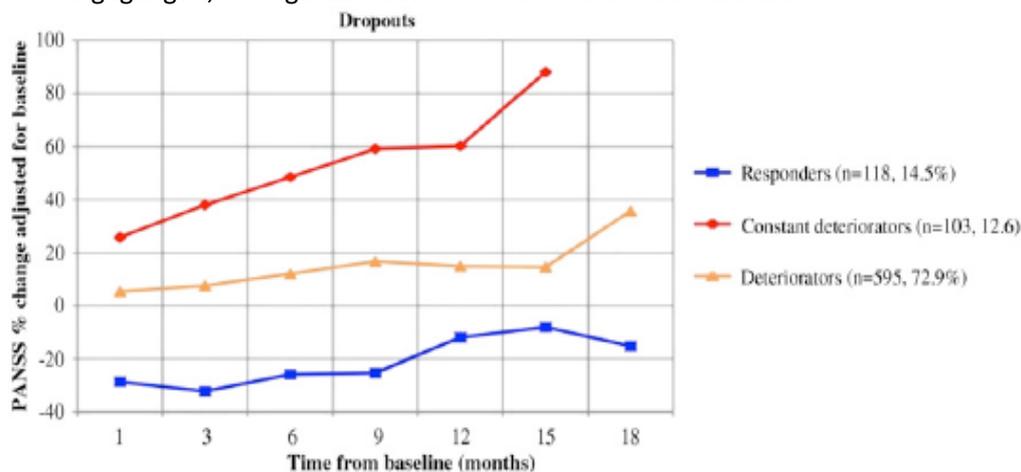


Abb. 5: Verlauf der Trajektorien bei Langzeitbehandlungen (CATIE-Studie) - Studienabreicher (aus: Levine et al 2012, S. 143)

Daher zeigten sich in einer Übersichtsarbeit von 120 Neuroleptika-Studien (9500 Patienten) mit bereits vorbehandelten Patienten im Vergleich zu Placebo insgesamt nur „weniger als minimale Effekte“ auf die psychotische Symptomatik (Lepping et al 2011). Wurde die Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) als Erhebungsinstrument benutzt, zeigte sich unter den meisten Neuroleptika der ersten und zweiten Generation nur eine minimale klinische Verbesserung, bei Auswertung mittels PANSS, dem psychosespezifischeren Erhebungsinstrument erreichten sogar nur wenige diese Wirksamkeit. Amisulprid und Olanzapin waren die wirksamsten Substanzen.

In einer Metaanalyse von 38 Studien mit insgesamt 7323 Patienten – die meisten von der Pharmaindustrie durchgeführt – waren nur bei 17% der Patienten größere Effekte als in der Placebogruppe zu beobachten (NNT = 6) (Leucht et al 2009). NNT (number needed to treat) ist eine statistische Maßzahl, die angibt, wie viele Patienten pro Zeiteinheit (z. B. 1 Jahr) mit der Testsubstanz oder Testmethode behandelt werden müssen, um das gewünschte Therapieziel bei einem Patienten zu erreichen und sie erfasst die Anzahl der notwendigen Behandlungen. In den sog. Placebogruppen, die aus vorbehandelten Patienten bestehen, wurden jedoch in 86% der Studien die Neuroleptika in weniger als 6 Tagen abgesetzt. Es handelt sich demnach um ‚Absetzgruppen‘, bei denen zusätzliche psychotische

Entzugsphänomene auftreten (mehr dazu ab S. 14), die die Spontanremission in diesen Vergleichsgruppe erschweren und den Unterschied zur den Effekten der Neuroleptika noch größer erscheinen lassen. Diese Problematik wird in der Metaanalyse jedoch nicht erwähnt. Die Gesamteffekte der Neuroleptika waren erstaunlicherweise klinisch nicht bedeutsam. „Wir haben die neueren Studien, die den PANSS benutzten, gemeinsam ausgewertet und haben einen Unterschied von 10 Punkten in der PANSS gefunden. Gemäß Leucht et al (2006a) spiegelt ein PANSS mit einem Gesamtscoreunterschied von 15 Punkten eine minimale Verbesserung gemäß dem CGI wider.“ (Leucht et al 2009, S. 440 Übersetzung VA). Die Abbruchrate lag in den ausgewerteten Studien meist über 50%, d.h. eigentlich waren es methodisch unzureichende Studien.

Diese Ergebnisse bestätigt auch eine Analyse der Zulassungsstudien, die bei der US-amerikanischen Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) eingereicht wurden (Khin et al., 2012). Dabei zeigte sich in nordamerikanischen Studien ab 1999 eine Zunahme der Placeboeffekte und eine Abnahme der Behandlungseffekte (PANSS Abnahme um 6 Punkte) im Vergleich mit älteren Studien (PANSS-Abnahme um 10.8 Punkte). Ferner nahmen Behandlungseffekte ab, wenn das Körpergewicht anstieg.

Die meisten Studien dauerten nicht länger als 16 Wochen, oft noch kürzer. Eingeschlossen wurden meist Klienten, die nicht den klinischen Alltag bestimmen. Die Abbruchraten liegen meist bei 50%. Langfristige Studien zur neuroleptischen Behandlungen liegen so gut wie nicht vor. Die methodischen Unzulänglichkeiten in der überwiegenden Zahl der Studien sind in der Regel groß (Leucht et al 2008).

Für Patienten mit erster Episode einer Störung aus dem „Schizophrenie“-Spektrum ist die Datenlage insgesamt erstaunlich begrenzt, so dass die Wirksamkeit der Neuroleptika nicht sicher beurteilt werden kann (Bola et al., Cochrane 2011). Bezieht man daher quasi-experimentelle Studien mit einer geeigneten Vergleichsgruppe jedoch ohne Randomisierung mit ein, sind ca. 40% dieser Menschen ohne Neuroleptika behandelbar, mit einem dann geringen bis mittleren Behandlungsvorteil innerhalb von 2 Jahren. Ausgewiesen erfolgreich für ein solches Vorgehen ist das Soteria-Modell und die Bedürfnisangepasste Behandlung.

Auch der Recovery-Ansatz hat zu vermutende Potentiale dafür, ohne dass jedoch Studien dazu vorliegen (Amering & Schmolke 2012).

Die Recovery-Raten in den naturalistischen Verlaufsstudien seit der Einführung der Neuroleptika zeigen keine Zunahme, sondern insgesamt eher eine tendenzielle ($p = .704$) Abnahme.

PERIODE	ANZAHL STUDIEN	MEDIAN	INTERQUARTIL-BEREICH
1941 - 1955	5	17.7	13.0 - 19.7
1956 - 1975	11	16.9	16.3 – 32.4
1976 - 1995	19	9.9	5.8 – 19.0
nach 1996	2	6.0	3.9 – 8.1

Tab. 6: Recovery-Raten in Studien von 1941 bis nach 1996 (Jääskeläinen et al 2013, S. 8, in Tab 1).

So kommentieren Jääskeläinen et al. (2013) in ihrer systematischen Metaanalyse von Recoveryraten bei „Schizophrenie“: „Das ist eine ernüchternde Entdeckung - trotz wesentlicher Veränderungen in der Versorgungspraxis von Menschen mit Schizophrenie in den letzten Jahrzehnten (z.B. Deinstitutionalisierung, antipsychotische Medikation, psychosoziale Interventionen, Frühbehandlungsprogramme) hat der Prozentsatz derjenigen, die die Recovery-Kriterien erfüllten, nicht zugenommen.“

Wie sind diese sehr begrenzten und im Alltag meist überschätzten Wirkungen der Neuroleptika nun zu erklären?

3.1 Unterschiede zwischen Neuroleptika der 1. und 2. Generation

Über mehr als ein Jahrzehnt erschien der Nachweis eines Unterschiedes zwischen diesen beiden Substanzgruppen die zentrale Frage und Errungenschaft der Psychosenbehandlung zu sein. Erst durch industrieunabhängige Studien kam es zur Korrektur dieser Sichtweise. Die Überbewertung der Neuroleptika der 2. Generation entstand vor allem durch verzerrende Studiendesigns, selektives Publizieren der Ergebnisse und vollständig unpublizierte Studien (Spielmans et al., 2010). Die Psychiatrie ging deutlich beschädigt aus dieser historischen Periode hervor. Sie war zum abhängigen, betrogenen und betrügenden

den ‚Paradies der Pharmaindustrie‘ (Götzsche, 2013) geworden. Die Korrektur dieser bis hin zur Korruption reichenden Abhängigkeit dauert immer noch an.

Kaum noch jemand vertritt heute einen klinisch wirklich bedeutsamen Wirksamkeitsvorteil für sog. „Atypika“ im Vergleich zu „Typika“ (Meltzer, 2013). Ein Überblick über atypische, typische und Depot-Neuroleptika findet sich in einem Anhang am Ende des Textes. Clozapin bleibt die wirksamste Substanz. Lediglich die Nebenwirkungen sind unterschiedlich. Es wird bereits gefordert, die Unterscheidung in Typika und Atypika aufzugeben (Kendall, 2011; Kane et al., 2010), weil es einen grundsätzlichen Unterschied zwischen beiden Substanzgruppen gar nicht gibt. So schreibt auch der ehemalige Vizepräsident von Lilly: „Nicht ein einziges in seinem Wirkmechanismus neues Medikament hat seit 30 Jahren den psychiatrischen Markt erreicht.“ (Fibiger, 2012). Heute ist es daher üblich, von Antipsychotika der 1. Generation (FGA) oder 2. Generation (SGA) zu sprechen.

Leucht et al. publizierten 2013 – wie schon zuvor – eine Metaanalyse zu den Wirksamkeitsunterschieden zwischen den SGA. Clozapin, Amisulprid, Olanzapin und Risperidon werden darin in randomisierten Studien über 6 Wochen in dieser abnehmenden Reihenfolge als signifikant wirksamer im Vergleich mit den anderen untersuchten Neuroleptika bewertet. Dringt man jedoch 8 Seiten weiter in die Publikation vor, so findet sich erst dort der Kommentar, dass „die Unterschiede in der Wirkung zwischen Medikamenten vielleicht wesentlich genug sind, um klinisch bedeutsam zu sein.“ (S. 959) Diese Metaanalyse klärte diese Frage jedoch nicht. Leucht et al stellen aufgrund der Ergebnisse nun auch die Klassifikation in FGA und SGA in Frage.

4 Nebenwirkungen

Insbesondere von Betroffenen bin ich darauf aufmerksam gemacht worden, dass trotz der allgemeinen Studienlage bei einzelnen Menschen verschiedene Neuroleptika sehr unterschiedlich wirken können, d.h. einzelne Substanzen individuell deutlich besser wirken können als von der Studienlage her erwartet werden kann. Auch können sie individuell sehr unterschiedliche Nebenwirkungen verursachen, obwohl sie zur gleichen Substanzklasse gehören. Die geringeren Nebenwirkungen können subjektiv so bedeutsam sein, dass sie einer besseren Hauptwirkung deutlich überlegen sind. Sollten zuvor keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auftreten, sollte man ein Medikationswechsel i.d.R. erst nach 3 Monaten vornehmen. In diesem Zeitraum kann man die erreichbare Hauptwirkung gut abschätzen.

4.1 Veränderungen des Dopamin-Rezeptors durch Neuroleptika

Unter einer Neuroleptikabehandlung kommt es bei erkrankten Menschen mit „Schizophrenie“ zunächst bei 52-73% zu einer Rückbildung der Symptomatik um mehr als 50% innerhalb von ca. 3 Monaten (Robinson et al., 2005; Crespo-Facorro et al., 2006). Jedoch nur bei 23% bleibt dieses Ausmaß der Remission über 6 Monate erhalten (Emsley et al., 2007). Nach 5 Jahren haben nur noch 41% (Bertelsen et al., 2008) bzw. 47% (Robinson et al., 2004) keine oder milde Restsymptome (Remission), alle anderen jedoch eine ausgeprägtere Restsymptomatik.

Die Abnahme der Response ist unter den einzelnen Neuroleptika unterschiedlich. In einer nachträglichen Re-Analyse von 5 Einzelstudien zu SGA (Stauffer et al., 2009) wurde der Anteil von Patienten ermittelt, die innerhalb von 24 bzw. 28 Wochen einen Verlust von Response aufwiesen, der als eine Verschlechterung des PANSS-Gesamtscores um $\geq 20\%$ definiert wurde. Ausgewertet wurden nur Patienten, die innerhalb der ersten 8 Wochen eine Therapieresponse gezeigt hatten. Die Responseverlusten der untersuchten Neuroleptika betragen bereits nach einer Behandlung über 24 bzw. 28 Wochen für Olanzapin 4,9 bis 16,9%, Aripiprazol 12,5%, Risperidon 28,7%, Ziprasidon 29,3% Quetiapin 31,1%. Es wurden auch die Tage errechnet, die benötigt werden, um bei 25% der Patienten einen Wirkverlust in dieser Höhe zu beobachten. Ein solcher Wirkverlust trat bei den 3 zuletzt genannten, Risperidon, Ziprasidon und Quetiapin innerhalb von 96 bis 111 Tagen ein. Methodisch einschränkend ist die hohe Abbruchquote in allen Studien: unter Olanzapin 46% und unter den anderen SGA 56%. Es ist realistisch anzunehmen, dass die Abnahme der Response bei diesen Patienten oft noch höher war. Anzumerken bleibt, dass die hier analysierten Studien von Eli Lilly gesponsort worden waren, und dass alle Autoren dieser Re-Analyse Angestellte der Firma Eli Lilly waren. Lilly produziert Olanzapin (Zyprexa®).

Die abnehmende Wirksamkeit von Neuroleptika wird nach dem Stand des heutigen Wissens durch ungünstige kompensatorische und sensibilisierende Rezeptorveränderungen verursacht. Sie entstehen dosisabhängig, d.h. je höher die Dosis umso stärker ihre Ausprägung (Samaha, 2008).

Folgende drei Veränderungen werden beschrieben:

1. Innerhalb von Wochen bis Monaten entsteht eine kontraproduktive Vermehrung ('upregulation') von D2-Rezeptoren (Ginovart et al., 2009) und führt nach einer mehrmonatigen Behandlung zu einer durchschnittlichen Vermehrung um 34%, nach langjährigen Behandlungen um 70 bis 100%. Und ebenfalls zu einer Verdopplung in den Fällen mit tardiven Dyskinesien (Silvestri et al., 2000). Dies bestätigte sich auch in post mortem Studien (Seeman et al., 1987). Eine Reduktion oder ein Absetzen von Neuroleptika setzt dann eine erhöhte Anzahl verfügbarer Dopaminrezeptoren frei (Silvestri et al., 2000), so dass es dann zu einer verstärkten dopaminergen Erregung, d.h. psychotischen Symptomatik kommt. Hochpotente FGA haben einen stärkeren upregulation-Effekt als SGA (Kapur et al., 2001), jedoch auch Risperidon und Olanzapin führen dazu, nicht jedoch Quetiapin (Tarazin et al., 2001).
2. Hinzu kommt eine - sich vermutlich noch ungünstiger auswirkende - zusätzliche Sensibilisierung der Dopamin-Rezeptoren (Dopaminrezeptor-Supersensitivität), die damit für Dopamin noch empfindlicher („D2 high state“) werden (Seemann et al., 2005, 2006; Samaha et al., 2008). Amphetamine, PCP, LSD, Alkoholentzug und spezifische Hirnläsionen haben denselben Effekt auf den Dopaminrezeptor, jedoch ohne ihn zusätzlich postsynaptisch zu blockieren. Daher ist er dann sofort beobachtbar. Die folgende Abbildung (Seeman et al., 2006, S. 335) zeigt den Anstieg des Anteils der D2^{High} Rezeptoren im Striatum im Tierexperiment durch Neuroleptika, andere Substanzen wie Amphetamin oder PCP („angel dust‘), genetische Veränderungen oder Hirnläsionen. THC (Cannabis) liegt im Bereich von Quetiapin, ist jedoch in dieser Tabelle nicht eingetragen. Der Anstieg der Rezeptoren im D2^{High} Zustand durch Neuroleptika liegt tierexperimentell damit zwischen 100 – 350%. Insgesamt steigt beim Menschen die messbare Sensibilität für Dopamin-Agonisten nach mehrjähriger Behandlung um das 3-fache an (Seemann, 2011).

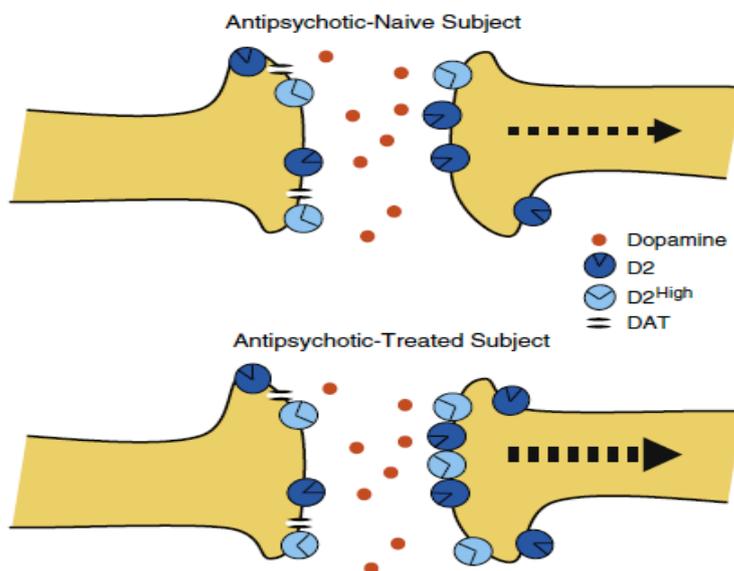


Fig. 1. Schematic diagram illustrating the ability of chronic antipsychotic treatment to increase the number of dopamine D2 receptors and D2 receptors in a high-affinity state for dopamine in the striatum, thereby increasing D2-mediated dopamine signalling (depicted by the arrows). Following prolonged treatment with antipsychotic medication, D2-related neuroplastic changes—particularly at postsynaptic sites (see text)—can enhance dopamine-mediated signalling, leading to a state of behavioural supersensitivity to dopamine agonist stimulation. A functional consequence of this plasticity could be an increase in the rewarding properties of drugs of abuse and reward cues. D2, dopamine D2 receptor. D2^{High}, D2 receptor in a high-affinity state for dopamine. DAT, dopamine transporter.

Abb. 6: Darstellung der Vermehrung und Sensibilisierung von Dopamin-Rezeptoren Im Striatum durch Neuroleptika (aus: Samaha et al 2014).



Fig. 10. Summary of elevated D2^{High} receptors in striata from animals made dopamine supersensitive by lesions, drugs, and gene knockouts. D2^{High} receptors were only elevated in striata from animals that had become dopamine supersensitive. The two points indicating "hippocampus lesion" (3.7-fold) and "amphetamine" were done by the method of [³H]raclopride saturation (i.e., Scatchard analysis) with and without guanine nucleotide (Seeman et al., 2005a),

and this method tended to reveal very high increases in the proportion of D2^{High} sites. The method used for most of the other types of experiments was the method of competition between dopamine and 2 nM [³H]domperidone. Using this latter method, the bilateral hippocampus lesion data in Figure 4 revealed an increase of 2.5-fold. (From Table II and Seeman et al., 2005a).

Abb. 7: Dopamin-Supersensitivität Rate des Anstiegs der D2^{High} Rezeptoren in Tierversuchen nach Läsionen, Genveränderungen, Drogen und Neuroleptikagabe (aus: Seeman et al., 2006, S. 335)

3. Eine durch Neuroleptika verursachte Blockade präsynaptischer D2-Autorezeptoren führt zusätzlich zu einer Erhöhung der Dopamin-Synthese und -Ausschüttung (Howes & Kapur, 2009).

Diese drei Rezeptorveränderungen sind neuroplastischer Natur, d.h. sie können sich vermutlich weitgehend zurückbilden, wenn weniger oder gar keine Medikamente mehr eingenommen werden. Das benötigt jedoch Wochen bis viele Monate.

Gleichzeitig führen diese Rezeptorveränderungen zu:

- a) einem partiellen Wirkverlust der Neuroleptika, d.h. vermehrtem Auftreten von psychotischen (Rest-)Symptomen im Behandlungsverlauf (= Neuroleptika bedingte partielle Non-Responder). In diesen Fällen können die Rezeptor-Veränderungen trotz einer Dosis-Erhöhung nicht mehr vollständig durch die postsynaptische Dopaminrezeptorblockade kompensiert bzw. die Symptome nicht mehr ausreichend supprimiert (unterdrückt) werden (Remington & Kapur, 2010). Dies kann bereits nach einigen Wochen bis zu Jahren auftreten und betrifft ca. 30 bis 40% der Betroffenen
- b) Dosissteigerungen im Verlauf (Seeman et al., 2006). Durchschnittlich kommt es zu einer Verdopplung der Dosis, bei Supersensitivitätspsychosen (s.u.) meist noch weit höher. In der Praxis kommt es dabei zu sinnvollen ausgleichenden oder unangemessenen Dosissteigerungen („overshooting“), insbesondere dann, wenn sich eine partielle Non-Response entwickelt hat

- c) kurzfristig auftretenden Rebound-Phänomene (Gardos et al., 1978; Tranter et al., 1998; Moncrief 2006a, 2006b; Margolese et al., 2002) bei größeren Reduktionsschritten oder nach plötzlichem Absetzen
- d) Supersensitivitätspsychosen bei der Reduktion der Neuroleptikadosis, v.a. bei Quetiapin, Clozapin und Olanzapin (Kapur et al., 2001)
- e) einer bis zu 3-fach erhöhten Rückfallrate nach plötzlichem Absetzen (Gilbert et al., 1995; Baldessarini et al., 1995; Viguera et al., 1997). Eine kleine bis heute nicht replizierte Pilotstudie fand sogar 6-fach geringere Rückfallraten, wenn das Neuroleptikum über 8 Wochen ausgeschlichen, statt abrupt abgesetzt wurde (Green, 1992 in Gilbert, 1995)
- f) vermehrter Positiv-Symptomatik bei Rückfällen (Abi-Dargham et al., 2000; Gur et al., 1998; Grace, 1991)
- g) mehr psychotischer Restsymptomatik nach (längeren) Rückfällen (Fallon, 2011, 2012)
- h) einer erhöhten Vulnerabilität für akute Psychosen, d.h. kürzeren Abständen zwischen Exazerbationen unter Neuroleptika (Chouinard et al., 1978, 1980; Schooler et al., 1967; Fallon 2011, 2012)
- i) Supersensitivitätspsychosen unter konstanter Neuroleptikadosis, d.h. zu sog. „Durchbruchpsychosen“ (Samaha et al., 2007; Weinberger et al., 1981)
- j) Möglicherweise eine Zunahme von Drogenmissbrauch von Menschen mit Psychosen (Samaha 2014)
- k) schweren tardiven Dyskinesien bei Patienten mit der höchsten Upregulation.

Bei Supersensitivitätspsychosen finden sich folgende Merkmale (Fallon et al., 2012):

- Toleranzentwicklung gegenüber Neuroleptika, d.h. es werden höhere Dosierungen erforderlich, um einen antipsychotischen Effekt zu erzielen
- Exazerbation psychotischer Symptome wenige Tage nach einer Dosisreduktion oder dem Absetzen der Neuroleptika oder sogar bei kontinuierlicher Neuroleptika-Einnahme
- Abnorme unwillkürliche Bewegungsstörungen (AIM) des Gesichts, von Lippen, Kiefer, Zunge, Armen, Handgelenken, Händen, Fingern, Beinen, Knien, Zehen, Nacken, Schultern, Hüften, wobei ein neuroleptikabedingtes Parkinsonoid mit Tremor oder eine Akathisie (Bewegungsunruhe) ausgeschlossen werden müssen
- Erhöhte Stresssensibilität, d.h. bereits geringe psychosoziale Belastungen können eine Verschlechterung psychotischer Symptome oder einen Rückfall auslösen. Schwerere psychosoziale Belastungen (sog. life events) müssen zuvor ausgeschlossen worden sein.

Chouinard et al. (1986) ermittelten eine Häufigkeit von 22% bis 43% Supersensitivitäts-psychosen, je nach Kriterienstrenge. Fallon et al. (2011, 2012) identifizierten in zwei retrospektiven Studien über 2 Jahre mit 128 bzw. 41 Teilnehmern bei 32% bzw. 39% dieser Patienten Rückfälle, die die Kriterien einer Supersensitivitätspsychose erfüllten. Diese Gruppe hatte ein höheres Risiko für eine psychotische Restsymptomatik und erlebte kürzere Intervalle zwischen den Rückfällen. Kritische Lebensereignisse vor den Rückfällen waren hier seltener. Eine weitere Gruppe von 41,5% dieser Studie wies identifizierbare (belastende) Lebensereignisse vor einem Rückfall auf, die mit ihm in einen Zusammenhang gebracht werden konnten. Sie erholten sich von den Rückfällen gut.

Vorläufer bzw. Prädiktoren für die Entwicklung von Supersensitivitätspsychosen und Tardiven Dyskinesien sind medikamenteninduzierte Bewegungsstörungen (DIMD = Drug induced movement disorders) wie Parkinsonismus mit Tremor, Rigor, Akinese, Dystonien, Dyskinesien und Akathisien (Chouinard et al., 1988). Eine Analyse der Daten aus der CATIE und SOHO-Studie zeigten ebenfalls, dass nach dem Auftreten von DIMD mehr Positiv- und Negativ-Symptome, Angst, Depressivität und Suizidalität auftreten (Chouinard et al., 2008). Auch unter SGA traten dabei DIMD in 47.4 %– 57.5% der Fälle auf.

4.2 Spätdyskinesien

Spätdyskinesien (Tardive Dyskinesien = TD), definiert als *eine* mäßig oder stark ausgeprägte Bewegungsstörung oder *zwei* leicht ausgeprägte der AIM, sind wiederum ein häufiger Prädiktor für Supersensitivitätspsychosen (Chouinard et al., 1990, 2008).

Zunächst wurde den SGA ein großer Vorteil bei der Verursachung von Spätdyskinesien unterstellt. Die zuletzt publizierte Metaanalyse (Correll & Schenk, 2008) findet eine Inzidenz (Neuerkrankungen pro Jahr) für TD von 5,5 % unter FGA und 3,9% unter SGA.

In den 6 Studien, die jeweils nur Behandlungsverläufe unter FGA oder SGA direkt miteinander vergleichen, betrug der Unterschied nur 4,2% vs. 5,5%. Drei Studien fanden sogar keinerlei Unterschiede in den Inzidenzraten zwischen FGA und SGA (Miller et al., 2008; Jones et al., 2006; Woods et al., 2010). Nach Korrektur um die reversiblen Formen entstehen unter FGA 3% TD pro Jahr (Chouinard et al., 2008). Spätdyskinesien finden sich bei ca. 30% (Llorca et al., 2002) bzw. 42% (de Leon, 2006) der Patienten. Die ansteigende Rate wurde in einer prospektiven Studie jedoch auch mit 25% nach 5 Jahren, 49% nach 10 Jahren und 68% nach 25 Jahren ermittelt (Glazer et al., 1991).

An Spätdyskinesien leiden weltweit vermutlich 33 bis 86 Millionen Menschen, je nach Berechnung. Bei 75% der Betroffenen sind sie irreversibel. Es hat fast 2 Jahrzehnte gedauert, bis sie als Folge der Neuroleptikabehandlung anerkannt wurden. Durch den weit verbreiteten Off-label-Gebrauch der SGA, mit einem Anstieg der Verschreibungen in 10 Jahren auf das Dreifache und damit 54 Mill. in 2011 haben sich heute weit mehr Spätdyskinesien entwickelt als je zuvor (Cloud et al., 2014). Sie können sich bereits nach 2 Monaten Neuroleptikaanwendung entwickeln (Chouinard et al., 2008). Unter einer höheren D2-Blockade, also höheren Dosierungen entstehen mehr Spätdyskinesien (Yoshida et al., 2014). Akute extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen, die ebenfalls erst oberhalb einer vermeidbaren Schwellendosis auftreten, sind ein Prädiktor für das Auftreten späterer Spätdyskinesien (Tenback et al., 2006).

4.3 Vorgehen bei Supersensitivitätspsychosen

Bei Patienten, die Rückfälle in Form von Supersensitivitätspsychosen zeigen, sollten die Neuroleptika möglichst *nicht* erhöht werden. Die Autorengruppe um Chouinard empfiehlt die zusätzliche Gabe von Antikonvulsiva (Valproinsäure oder Lamotrigin). Sie sei bei 50% der Fälle wirksam. Darunter sollten die Antipsychotika auf die niedrigste therapeutische Dosis reduziert, oder wenn möglich sogar abgesetzt werden (Chouinard et al., 2008). Eine andere Autorengruppe empfiehlt Risperidon Depot (Kimura et al., 2013), Neuroleptika mit einer längeren Halbwertszeit oder die kombinierte Medikation mit Aripiprazol in sehr niedriger Initialdosierung und nur langsamer Höherdosierung (Iyo et al., 2013). Tier-experimente an Ratten sprechen für eine Reduktion der Dichte von D2-Rezeptoren unter Aripiprazol, die sich zuvor durch Haloperidol vermehrt hatten (Tadokoro et al., 2012).

Grundsätzlich kann die niedrigst mögliche Dosierung das Auftreten von Supersensitivitätspsychosen am besten vermeiden bzw. verringern.

Bei einer langsam Reduktion bzw. einem Absetzversuch der Medikation ist die Unterscheidung zwischen entzugsbedingten und durch die Grunderkrankung einer Psychose bedingten Symptome bedeutsam, um Langzeitbehandlungen auf das tatsächlich erforderliche Maß zu begrenzen. Hierzu erfolgt noch eine ausführlichere Darstellung ab S. 40 dieses Textes. Auch durch die Einnahme der Neuroleptika in einem verlängertem Einnahme-Intervall mit einem zunächst *zweitägigen* und - bei anhaltender Stabilität über 3 Monate - dann *dreitägigen* Abstand kann die unerwünschte Upregulation und Sensibilisierung der Dopamin-Rezeptoren ohne Wirkverlust begrenzt werden (Samaha et al., 2008). Dies wurde bisher in zwei Pilotstudien, allerdings nur über 6 Monate erfolgreich untersucht (Remington et al., 2005, 2010, 2011). Quetiapin und Clozapin sind aufgrund ihrer kurzen Bindungszeit am Dopaminrezeptor jedoch dafür nicht geeignet und wurden in den 2 Studien daher ausgeschlossen.

Ganz im Gegensatz zu diesen Erfordernissen erfolgt in der Alltagspraxis oft das Gegenteil.

4.4 Überdosierungen und Polypharmazie

Obwohl Dosiserhöhungen oft nicht mehr sinnvoll sind, werden Patienten im klinischen Alltag häufig wegen anhaltender Symptome mit überhöhten Dosierungen und/oder einer Kombination aus mehreren Neuroleptika (Polypharmazie) behandelt. Zur häufigen Praxis der Polypharmazie nahm die American Psychiatric Association (APA) im Rahmen der Sonderaktion "Choosing Wisely" 2014 Stellung: „Verschreiben Sie nicht routinemäßig zwei oder mehr Neuroleptika gleichzeitig. Die Forschung zeigt, dass zwei oder mehr Neuroleptika in 4% bis 35% der ambulanten Patienten und 30% bis 50% der stationären Patienten verwendet werden. Allerdings ist der Nachweis für die Wirksamkeit und Sicherheit der An-

wendung mehrerer Neuroleptika beschränkt, und das Risiko für Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, für Non-Compliance und Medikationsfehler erhöht. Im Allgemeinen sollte die Verwendung von zwei oder mehr Neuroleptika vermieden werden, außer in Fällen nach drei fehlgeschlagenen Versuchen einer Monotherapie, einschließlich eines misslungenen Behandlungsversuchs mit Clozapin, sofern möglich oder eines solchen mit einem 2. Antipsychotikum, wenn das zweite Antipsychotikum mit der Absicht der Umsetzung auf Monotherapie hinzugefügt wurde.“

Eine Multicenter-Studie an 10 Kliniken in Deutschland ermittelte für 2003-2006, dass 44% der Patienten mit 2 stationären Behandlungen innerhalb von 2 Jahren von insgesamt mehr als 30 Tagen Dauer mit Polypharmazie behandelt wurden (Schmidt-Kraepelin et al., 2013). Einen wissenschaftlichen Wirksamkeitsnachweis für den Einsatz von zwei oder mehr Neuroleptika gibt es jedoch nicht. Es ist zu vermuten, dass die meisten Patienten nicht darüber aufgeklärt wurden, dass dieses Vorgehen keine wissenschaftliche Evidenz besitzt. In den seltenen Fällen einer Verbesserung sind die Effekte gering, eine Verbesserung um 18% in den Symptomskalen BPRS und PANSS (Taylor et al., 2009). Die Verbesserungen müssen immer kritisch gegen eine Zunahme von Nebenwirkungen abgewogen werden. In den meisten Fällen jedoch werden die Symptome dadurch nicht oder nur unbedeutend vermindert. Dieses Vorgehen verstärkt jedoch oft die Nebenwirkungen. Insbesondere eine frühzeitige Kombination ist unsinnig. Je stärker Neuroleptika sich darin unterscheiden, welche Rezeptoren sie blockieren ("Rezeptor-Bindungsprofil"), desto mehr Nebenwirkungen sind zu erwarten. So erhöht sich das Risiko für Übergewicht, Diabetes (Essock et al., 2011; Citrome et al., 2004), Bewegungsstörungen, QTc-Zeit-Verlängerung mit erhöhtem Risiko für plötzlichen Herztod, sexuelle Störungen und verstärkte (!) Positiv-Symptomatik (Messer et al., 2006). Hinzu kommt oft eine Verschlechterung der Neurokognition (Hori et al., 2006 u. 2013, Élie et al., 2010, Chakos et al., 2006) und ein vermehrter Abbau der grauen und weißen Substanz insbesondere des Frontalhirns bei erhöhter Gesamtdosis.

Nicht Kombinationen von Neuroleptika sondern nur die Monotherapie mit Clozapin - und schon deutlich geringfügiger mit Amisulprid oder Olanzapin - besitzen eine etwas bessere Wirksamkeit im Vergleich mit anderen Neuroleptika. Wenn sich unter Clozapin keine ausreichende Wirkung zeigt, so rechtfertigt die auch hier unzureichende Studienlage möglicherweise einen Behandlungsversuch mit einer Kombination von Clozapin mit Sulpirid oder Amisulprid. Dann wäre vermutlich – gemäß der Studienlage - eine tägliche Dosierung von 600 mg Amisulprid sinnvoll (Assion et al., 2008). Der wissenschaftliche Nachweis für eine tatsächliche Symptom-Verbesserung ist jedoch schwach und liegt allenfalls bei 18%. Unter einer Kombination von Clozapin mit Aripiprazol wurde eine Gewichtsreduktion beobachtet (Henderson et al., 2006; Karunakaran et al., 2007).

Die Wirksamkeit einer Kombination wird leider oft erst nach mehreren Wochen, spätestens jedoch nach 3 Monaten deutlich. Ist eine Besserung eindeutig eingetreten, dürfen der Fortsetzung jedoch keine zusätzlich aufgetretenen schädlichen Nebenwirkungen (z.B. Gewichtszunahme, Fettstoffwechselstörungen, u.a.) entgegenstehen. Besonders eine Veränderung der Stoffwechsellage und der Herzerregungsleitung muss durch Laboruntersuchungen und ein EKG vor dem Beginn der Kombinationsbehandlung und erneut nach vier und spätestens nach zwölf Wochen erfasst bzw. ausgeschlossen werden. Am besten sollten auch die neurokognitiven Leistungen in neuropsychologischen Tests vor und unter der Kombination verglichen werden. Sind mehr Nebenwirkungen aufgetreten, muss der Patient die Entscheidung über Fortsetzung oder Rückkehr zur Behandlung mit nur einem Medikament (Monotherapie) treffen. Diese Entscheidung sollte der Patient möglichst gemeinsam mit Bezugspersonen treffen, die ihn gut kennen. Die Tragweite der Nebenwirkungen muss ihm dafür bekannt und bewusst sein. Hat die Kombination nach diesem Zeitraum jedoch keine spürbaren Effekte gezeigt, sollte sie rückgängig gemacht werden.

4.4.1 Dosisreduktion und Rückkehr zur Monotherapie

Einzelstudien zeigen, dass die langsame Reduktion einer überhöhten Dosis grundsätzlich keine vermehrten Rückfälle zur Folge hat und mit einer Verringerung (!) fortbestehender Positiv-Symptome einhergehen kann (Lieberman et al., 1994; Lerner et al., 1995; van Putten et al., 1993).

Eine Reduktion der Polypharmazie mit 3,6 Neuroleptika in Gesamtdosierungen > 1000 mg CPZE/Tag gelang bei 88% der Patienten. Eine Verminderung der Dosis um 59% war möglich. Bei 56% der Patienten kam es zu klinischen Verbesserungen (!), bei 32% blieb der klinische Zustand unverändert. Die kurzfristige Verschlechterung bei 12% bildete sich durch erneute Höherdosierung auf das Ausgangsniveau zurück (Suzuki et al., 2003 u. 2004).

Eine Umstellung von zwei auf ein Neuroleptikum gelang in 69% der Fälle. Unter Monotherapie kam es über 6 Monate zu einer Gewichtsreduktion um durchschnittlich 2,3 kg, unter Polypharmazie zu einer Gewichtszunahme (Essock et al., 2011). In einer Studie kam es unter dem Wechsel von zwei auf ein Neuroleptikum durch langsames Ausschleichen einer Substanz zu einer Verbesserung von Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen sowie der Bewältigung des Alltagslebens und der beruflichen Fertigkeiten (Hori et al., 2013).

Ein plötzliches Absetzen von Antipsychotika ist jedoch kontraindiziert, auch aufgrund des bis zu dreifach erhöhten Rückfallrisikos (Gilbert et al., 1995; Viguera et al., 1997; Baldessarini et al., 1995). Dieses erhöhte Rückfallrisiko zeigte sich nicht in einer Metaanalyse von Leucht et al. (2012). In den ausgewerteten Studien betrug jedoch die durchschnittliche Dauer des Absetzens – meist eines Depot-Neuroleptikums – lediglich vier Wochen. Jedoch nur eine langsame Dosisreduktion um jeweils 10% der Dosis im Abstand von 4-6 Wochen und unter sorgfältiger Beobachtung der psychischen Veränderungen ist angemessen. Hierzu mehr im weiteren Verlauf des Textes ab S. 40. Die aktuelle weitgehende Unberührtheit des klinischen Alltags von diesen Erkenntnissen ist möglicherweise auch mangelnder Informiertheit geschuldet. Vermutlich sind die ökonomischen Restriktionen angesichts kurzer Liegezeitvorgaben ebenso bedeutsam, und die Schädigungen entgehen der Wahrnehmung der stationär Arbeitenden, weil sie verzögert eintreten oder klinisch nicht sicher abgrenzbar sind. Ambulant behandelnde Psychiater sehen ihre Patienten meist nur kurz und relativ selten und haben es nicht einfach, z.B. eine durch die Kliniken vorgegebene Kombinationsbehandlung wieder rückgängig zu machen. Zusätzlich ist meist keine geeignete längerfristige ambulante Psychotherapie verfügbar. Das jedoch erst wäre evidenzbasierte Behandlung. Familienangehörige und professionelle Bezugspersonen im komplementären Bereich werden meist ebenfalls nicht eingezogen, obwohl sie die Problematik oft viel deutlicher wahrnehmen.

5 Weitere Nebenwirkungen und Schädigungen durch Neuroleptika.

Neuroleptika haben blockierende Effekte nicht nur an Dopamin- sondern oftmals auch an anderen Rezeptoren. Dies ist bei den einzelnen Neuroleptika unterschiedlich und muss bei dem individuell Betroffenen nicht unbedingt zu merklichen Nebenwirkungen führen. Abhängig davon, welcher Rezeptortyp blockiert wird, können verschiedenen Nebenwirkungen auftreten. Auch diese sind meist dosisabhängig. Tabelle 6 zeigt, welche Nebenwirkungen bei der Blockade welcher Rezeptoren auftreten

REZEPTORTYP	UNERWÜNSCHTE WIRKUNG
H1-Rezeptorblockade	Schläfrigkeit, Gewichtszunahme
mACh-Rezeptorblockade	Sehstörungen, Mundtrockenheit, Herzrasen, Verstopfung, Harnverhalt, Delir
alpha1-Rezeptorblockade	Blutdruckabfall, Schwindel, Ejakulationsstörungen, verstopfte Nase, Herzrasen
alpha2-Rezeptorblockade	Blutdruckanstieg, Unruhe, Ängstlichkeit
D2-Rezeptorblockade	Bewegungsstörungen, sexuelle Funktionsstörungen Thermoregulationsstörungen, Negativsymptome
5-HT2c-Rezeptorblockade	Appetit- und Gewichtszunahme
5-HT2a-Rezeptorblockade	Schläfrigkeit, Hemmung der Blutgerinnung
partieller Agonismus an 5-HT1a-Rezeptoren	Kopfschmerzen, Übelkeit

Tab. 7: Nebenwirkungenbezogen auf den Rezeptortyp und die unerwünschte Wirkung

5.1 Reduktion grauer und weißer Substanz des Gehirns durch Neuroleptika

Vor allem in den letzten 3 Jahren wurde in mehreren Studien und Metaanalysen das Risiko einer zusätz-

lichen Verringerung der grauen und weißen Substanz des Gehirns bei Menschen mit „Schizophrenie“ in Abhängigkeit von der insgesamt eingenommenen (kumulativen) Menge an Neuroleptika mit ungünstigen Folgen für die Symptomatik und die Neurokognition immer offensichtlicher und unabweisbarer. Dabei bestand bereits spätestens seit 1998 durch eine in Lancet publizierte Studie (Madsen et al., 1998) der Verdacht, dass Neuroleptika eine Volumenminderung des Frontalhirns verursachen. Besondere Beachtung fand später zunächst die von dem Unternehmen Lilly finanzierte multizentrische Studie von Lieberman et al. (2005), in der bei Ersterkrankten - neben Auffälligkeiten in anderen Regionen - unter Haloperidol (N=79) nach einem Jahr eine Reduktion der frontalen grauen Substanz um 2,4 % (S. 367), aber unter Olanzapin (N= 82) nur um 1,0 % auftrat. Im Unterschied zu den Messzeitpunkten nach drei und sechs Monaten war diese Differenz nach einem Jahr nicht mehr signifikant. Die verwendeten Dosierungen von Olanzapin und Haloperidol waren jedoch nicht äquivalent. Die Studie ermittelte keine Abhängigkeit der Befunde von der täglichen Dosis. Die dort verwendeten Dosierungen hatten jedoch einen engen Dosisbereich, und das Design dieser Studie diente nicht der Untersuchung von Dosis-Wirkungsbeziehungen. Die kumulative Gesamtdosis wurde jedoch nicht ermittelt. Nach anfänglicher Volumenzunahme unter SGA konvergierten die Volumenminderungen im Verlauf des weiteren Beobachtungszeitraums unter FGA und SGA. Als methodische Einschränkung wurden auch Umsetzeffekte von FGA auf Olanzapin aufgrund der Randomisierung nach FGA-Vorbehandlung von 77% dieser Patienten über durchschnittlich 40 Tage vermutet (Joober et al., 2006a). Weniger bekannt ist eine Re-Analyse der vollständigen Daten zu den vier Messzeitpunkten über ein Jahr von einem der bildgebenden Zentren dieser Studie. Diese Re-Analyse wurde durchgeführt, um den zeitlichen Verlauf der Veränderungen der grauen Substanz entsprechend der Medikation noch genauer nachzuvollziehen und um mögliche Verfälschungen durch die Verwendung von Daten unterschiedlicher Scanner zu vermeiden (Thompson et al., 2009). Gemäß dieser Auswertung verlief der Verlust der grauen Substanz bei beiden Medikamenten in unterschiedlichen Trajektorien. Nach einem Jahr jedoch bestand - nach adäquater Korrektur für multiple Vergleiche in allen untersuchten Regionen - kein signifikanter Unterschied mehr zwischen Haloperidol und Olanzapin. Die Unterschiede zwischen den zwei Antipsychotika bestanden daher offenbar nur vorübergehend. Über den weiteren Verlauf kann diese Studie keine Aussage machen, da sie wegen hoher Studienabbruchraten auf 12 Monate begrenzt war. Eine Beurteilung ist auch dadurch erschwert, dass kein Konsens zu den Dosisäquivalenten zwischen einzelnen SGA und FGA besteht, veränderte Berechnungen zum Verlust von Signifikanz führen können, eine Volumenzunahme unter SGA nach Vorbehandlung mit FGA auch die Folge eines Absetzeffektes sein kann (Molina et al., 2005; McClure et al., 2006), und Volumenveränderungen auch durch Veränderungen von Durchblutung, Fett- und Wassergehalt bedingt sein können, die ebenfalls durch Antipsychotika ausgelöst werden können (Joober et al., 2006).

2011 erschien eine seit längerem erwartete Langzeitverlaufsstudie (Ho et al., 2011) die 211 ersterkrankte Patienten mit einer „Schizophrenie“ über durchschnittlich 7 Jahre mit zwei oder mehr Magnetresonanztomografien untersuchte. Auch nach Kontrolle der drei Untersuchungsvariablen ‚Krankheitsdauer‘, ‚Krankheitsschwere‘ und ‚Substanzmissbrauch‘ bedingte die antipsychotische Medikation eine Volumenminderung der frontalen, sowie der temporalen, parietalen und gesamten grauen Substanz, die mit der kumulativen Gesamtdosis an Neuroleptika zunahm. Ebenso verringerte sich die weiße Substanz bei mittleren und noch stärker bei hohen Dosierungen. Am stärksten war der Schwund grauer Substanz zu Beginn der Behandlung, der Abbau weißer Substanz nahm im Laufe der Zeit weiter zu. Dieser Hirnabbau ging mit neuropsychologischen Defiziten einher (Andreasen et al., 2013). In dieser Studie bestand der einzige Unterschied zwischen SGA (außer Clozapin) und FGA in einer Zunahme der weißen Substanz des Parietallappens bei Patienten unter SGA mit höheren Dosierungen. Die Autoren weisen darauf hin, dass dies zwar kein ideales (d.h. randomisiertes, placebokontrolliertes) Studiendesign sei, jedoch das Beste, was derzeit erreichbar und umsetzbar sei.

In der jüngsten Publikation zu dieser Studie (Andreasen et al., 2013) wurden neben der antipsychotischen Medikation auch die Dauer der Rückfälle und ihre Anzahl mit den gesamten und fokalen Hirnvolumina korreliert. Sowohl die definierte antipsychotische Gesamtdosis wie auch eine längere Rückfalldauer (jedoch nicht die Anzahl der Rückfälle) korrelierten jeweils mit der Verminderung des gesamten und fokalen Hirnvolumens auch nach Kontrolle der jeweils anderen Kovariablen. Bei dieser Auswertung wurden jedoch die Unterschiede in den Dosie-

rungen, wie sie in der vorigen Publikation (Ho et al., 2011) ermittelt wurden, nicht berücksichtigt. Für die Antipsychotika wurde vielmehr eine durchschnittliche Tagesdosis in Äquivalenz zu 4 mg Haloperidol über die Dauer von 4 Jahren zugrunde gelegt. Dies stellt jedoch eine Abweichung von den Angaben der bereits dargestellten Vorpublikation (Ho et al., 2011) dar, in der die Dosierungen im Untersuchungszeitraum kontinuierlich von 4 auf 11 mg Haloperidol-Äquivalente anstiegen und die individuellen kumulativen Werte für eine Auswertung zur Verfügung gestanden hätten. Der gewählte, methodisch nicht schlüssige und von der Vorpublikation abweichende Durchschnittswert wird in der Publikation nicht begründet.

Die Rückfalldauer betrug im Durchschnitt 1,34 Jahre. Viele Patienten hatten jedoch deutlich kürzere Rückfälle. Für den durchschnittlichen Untersuchungszeitraum von 7 Jahren wurde kein signifikanter Einfluss der Anzahl der Rückfallepisoden auf die Abnahme der Hirnvolumina festgestellt. Kürzere Rückfälle scheinen sich also nicht Hirnvolumen mindernd auszuwirken. Dieser Befund unterstützt sehr das Vorgehen einer begleiteten Reduktion mit Absetzversuchen, das in der Langzeitstudie von Wunderink et al. (2013) gewählt wurde. Sie wird auf S. 31 noch genauer dargestellt. Klienten in dem nachvollziehbaren Wunsch nach Dosisreduktion und Absetzversuch allein zu lassen und damit dem Risiko auszusetzen, im Zuge eines Rückfalls über längere Zeit aus dem Hilfesystem zu fallen, ist umso fahrlässiger.

Eine kürzlich publizierte Metaanalyse von 30 Langzeitstudien (Fusar-Poli et al., 2013) mit insgesamt 1046 Patienten und einer durchschnittlichen Beobachtungsdauer von 72 Wochen bestätigt nun ebenfalls eine unter neuroleptischer Behandlung früh eintretende Volumenminderung - auch nach Kontrolle anderer Einflussfaktoren wie der Dauer der Erkrankung und der Schwere psychotischer Symptome. Es bestand eine Korrelation der Abnahme des Volumens der grauen Substanz insgesamt mit der Einnahme höherer kumulativer Dosen von Antipsychotika. Eine weitere Metaanalyse von 43 Studien (Radua et al., 2012) mit 965 Ersterkrankten belegte auch eine Verringerungen der grauen Substanz medial frontal, des anterioren Cingulums und der Insula bei den Patienten unter antipsychotischer Medikation (Effektstärken von - 0,18 bis - 0,37), jedoch auch ohne diese, aber in deutlich geringerem Ausmaß (Effektstärken von - 0,02 bis -0,15). Das sog. vordere Cingulum des limbischen Systems bedeutsam ist für die Integration emotionaler und kognitiver Prozesse. Auch ein systematisches Review über 10 ermittelte Verlaufsstudien zum Frontalhirn (Aderhold et al., 2014) findet Evidenz für eine Volumenminderung unter Neuroleptika. Insbesondere neuere Studien legen darin nahe, dass die Veränderungen bereits in den ersten Wochen der Behandlung beginnen. Einzelne der ausgewertete Studien untersuchten und belegen eine Korrelation zwischen dem Abbau frontaler und temporaler grauer Substanz im Zeitverlauf und kognitiven Störungen (Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen, verbales Lernen, Arbeitsgedächtnis, Problemlösefähigkeit, Abstraktionsflexibilität, Raumgedächtnis, visuell-räumliche Fähigkeiten). Je mehr sich das Volumen der grauen Substanz verringerte, desto ausgeprägter waren in der Regel diese kognitiven Störungen. Bei initialer Verschlechterung und relativer Stabilität zwischen dem zweiten bis fünften Jahr nach Erkrankungsbeginn bzw. Antipsychotika-Behandlung scheint es zwischen dem fünften und neunten Jahr zu einer weiteren bedeutsamen Verschlechterung der neurokognitiven Fähigkeiten zu kommen, deren Bezug zur Medikation nicht geklärt ist (Andreasen et al., 2005).

Ob Antipsychotika der zweiten Generation eine insgesamt geringere Volumenabnahme als Antipsychotika der ersten Generation bewirken, kann derzeit nicht sicher beurteilt werden. In einer Studie, in der mit FGA oder SGA in Niedrigdosierung über ein Jahr behandelt wurde, zeigten sich keine unterschiedlichen Effekte in Bezug auf die kortikale graue Substanz und die „kortikale Dicke“ lobar sowie des gesamten Gehirns (Crespo-Facorro et al., 2008; Roiz-Santiáñez et al., 2012). Möglicherweise besteht diese Differenz aufgrund der unterschiedlichen Trajektorien des Abbauprozesses nur vorübergehend im ersten Jahr (Thompson et al., 2009). Studien an Affen belegen gleiche Effekte in noch stärkerer Ausprägung ohne Unterschied zwischen Haloperidol und Olazapin (Dorph-Petersen et al.; 2005; Kopanokaske et al., 2008). Der Einfluss von Antipsychotika auf die Zunahme der Hirnvolumenminderung ist teilweise aus dem Wirkmechanismus der Substanzen ableitbar, da sie durch D2-Rezeptorblockade in den Basalganglien einerseits psychotische Symptome reduzieren können, jedoch andererseits auch die Informationsverarbeitung in fronto-striär-thalamischen Regelkreisen vermindern (Heinz et al., 2010). Dies könnte zu adaptiven Volumenreduktionen im frontalen Kortex und in limbischen Hirnregionen beitragen. Außerdem gibt es - oftmals dosisabhängige – mögliche neurotoxische Wirkungen einer antipsychotischen

Behandlung auf Neurone, Dendriten und Gliazellen (Dean et al., 2006; Nasrallah, 2013). Für Haloperidol wurden die folgende neurotoxischen Wirkungen experimentell ermittelt: Apoptose, Nekrose, herabgesetzte Funktionsfähigkeit der Zellen, Hemmung des Zellwachstums, erhöhte Caspase-3-Aktivität, gestörter Glutamat Transport, Schädigung von Mitochondrien (Nasrallah, 2013). 9 von 28 Studien sind älter als 12 Jahre. Die ersten Studien stammen aus dem Jahr 1996, kurz nach der Einführung der ersten SGA. Tierexperimentell scheinen die SGA Vorteile zu besitzen. In den meisten Bildgebungsstudien an Menschen zum Abbau von grauer und weißer Substanz sind die Unterschiede zu den Antipsychotika der ersten Generation jedoch kaum bedeutsam.

Zusammenfassend ist die Evidenz, dass Neuroleptika zu den insgesamt mittelgradigen („moderate“) strukturellen Hirnveränderungen im Krankheitsverlauf, insbesondere im Frontalhirn mit kleinen bis mittelgradigen Effektstärken beitragen können, durch neuere Studien kontinuierlich gewachsen. Die Reduktion scheint vor allem bei der weißen Substanz unter mittleren und höheren Dosierungen langsam fortzuschreiten (Ho et al., 2011).

5.2 Neurokognition und Neuroleptika

Neurokognition umfasst z.B. das Arbeitsgedächtnis, verbales Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit, Exekutivfunktionen, Problemlösen, logisches Denken und ist eine Funktion des präfrontalen Kortex. Studien, die komplexe neuropsychologische Testuntersuchungen verwenden, ermitteln bei ca. 75% der Menschen mit „Schizophrenie“-Diagnose leichte bis mittelgradige kognitive Defizite (Palmer et al., 1997; Kremen et al., 2000). Ein Kapazitätsvergleich zeigt innerhalb der leistungsstarken Subgruppe für „Schizophrene“ einen Kapazitätsunterschied zu Gesunden leistungsstarken Gesunden von weniger als 10% und in der jeweils leistungsschwachen Gruppe einen Unterschied von 16%. Die Patienten nahmen eine stabile Erhaltungsdosis von Neuroleptika der ersten und zweiten Generation ein (Callicott et al., 2003). Man führt diese Einschränkungen im Wesentlichen auf dauerhafte Defizite der dopaminergen Übertragung des D1 Rezeptors und auf Veränderungen des Glutamatsystems im präfrontalen Kortex zurück. Die Dauer der unbehandelten Psychose hat *keinen* Einfluss auf die Ausprägung der neurokognitiven Einschränkungen, so dass die unterstellten neurotoxischen Effekte akuter Psychosen sich hier nicht bestätigen (Perkins et al., 2005; Rund et al., 2007; Goldberg et al., 2009).

Bis heute ist es umstritten, ob Neuroleptika eigenständige „pro-kognitive“ Effekte besitzen oder ob beobachtet Verbesserungen durch die Akutbehandlung nicht lediglich Remissionseffekte der psychotischen Symptomatik und Übungseffekte durch die Mehrfachtestung sind. Carpenter & Gold (2002) erörtern den Mythos, Neuroleptika würden die Neurokognition grundsätzlich verbessern. Ihre Kernaussage besteht darin, dass Neuroleptika die bereits eingeschränkte Neurokognition zusätzlich beeinträchtigen, dass diese Effekte vermutlich dosisabhängig sind und durch anticholinerge Zusatzmedikation v.a. bei FGA verstärkt werden. Dieser Negativ-Effekt ließe sich recht gut verbergen, weil neurokognitive Tests vor und nach akuten Psychosen allein durch den besseren Realitätsbezug, die geringere Desorganisation und infolge des Übungseffektes besser ausfielen. In dieser Besserung maskierten sich die Beeinträchtigungen durch Neuroleptika. Neuroleptika verschlechterten die Neurokognition durch die Beeinträchtigung von Motivation, Affekten, Aufmerksamkeit, Energieniveau und motorische Verlangsamung. Hinzu kämen die Einschränkungen des Arbeitsgedächtnisses und anticholinerge Effekte. Sind Atypika bezüglich dieser Faktoren weniger beeinträchtigend, erscheine dies als Verbesserung der Neurokognition oder würde als solche interpretiert. Einen die Neurokognition tatsächlich verbessernden Effekt der Atypika sehen die Autoren nicht. Sie halten weitere Versuche, die Chemie von Neuroleptika zu verändern für einen fruchtlosen Versuch und erwarten Fortschritte nur von neuen Denkansätzen und Vorgehensweisen. Am Ende fragen die Autoren, ob es irgendeinen Zweifel daran gäbe, welchen Effekt Haloperidol auf die eigene Leistungsfähigkeit bei einem Test hätte.

Es gibt nur wenige randomisierte, gut kontrollierte Studien von ausreichender Größe, die den Einfluss der Akutsymptomatik, der Medikation und des Übungseffektes ausreichend kontrollieren. Dennoch belegen in dieser insgesamt mangelhaften Studienlage diverse Studien eine Abhängigkeit der kognitiven Leistungsfähigkeit von der Ausprägung der akut psychotischen Symptomatik (Strauss, 1993 *Review*; Pigache, 1993; Servan-Schreiber et al., 1996; Censits et al., 1997). Auch neuere Bildgebungsstudien zei-

gen eine signifikante Korrelation zwischen der Ausprägung von Akutsymptomatik und einer präfrontalen Dysfunktion: bei Desorganisation (Perlstein et al., 2001), bei formalen Denkstörungen (Assaf et al., 2006), bei Wahn (Menon et al., 2001) und bei Halluzinationen (Fu et al., 2005). Es ist also durchaus von einer Verbesserung der Neurokognition mit dem Abklingen der Akutsymptomatik auszugehen. Wie erwähnt, weisen die meisten Tests zudem Übungseffekte auf, d.h. bei Mehrfachtestung verbessert sich das Ergebnis, was häufig als verbesserte Neurokognition unter der Behandlung fehlinterpretiert wird. Solche Übungseffekte müssen bei Verbesserungen der Testergebnisse abgezogen werden bzw. muss eine faktische Verschlechterung in den übungssensiblen Neurokognitionstests als neuroleptische Nebenwirkung unterstellt werden, wenn sich trotz Übungseffekten keine Verbesserungen einstellen. Auch aus den unmittelbaren Wirkungen auf unterschiedliche Rezeptor-Systeme lassen sich ihre weitere mögliche negative Effekte auf die Neurokognition ableiten.

Neuroleptika bewirken:

- i. eine direkte Blockade der frontalen D1-Rezeptoren. Amisulprid als selektiver D2- Antagonist und Clozapin als partieller D1-Agonist bilden hier eine Ausnahme. Letzteres könnte die besonderen Effekte von Clozapin (z.T.) erklären (Abi-Dargham et al., 2003)
- ii. eine dosisabhängige Downregulation von D1-Rezeptoren, v.a. im frontalen und temporalen Kortex (Lidow et al., 1994; Hirvonen et al., 2006), vermutlich infolge D2- Blockade (Lidow et al., 1997) und damit alle Neuroleptika betreffend
- iii. anticholinerge Effekte bei vielen Neuroleptika (z.B. Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, niederpotente Typika) und von Anticholinergika gegen Parkinsonoid und Früh dyskinesie (Biperiden, Akineton®) wie auch diverser Antidepressiva (bei TZA= trizyklische Antidepressiva wie Amitriptylin, Imipramin, Doxepin, Nortriptylin mehr als bei SSRI= Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer wie Fluoxetin, Citalopram, Fluvoxamin, Paroxetin);
- iv. eine mittel- und langfristige neuroleptikabedingte kumulativ dosisabhängige Reduktion von frontaler und weiterer grauer und weißer Substanz des Gehirns
- v. die Abnahme des frontalen Metabolismus unter Neuroleptika (Holocomb et al., 1996; Kee- dy et al., 2009).

Die Auswertung der Daten von 440 Teilnehmern der CATIE-Studie unter Risperidon, Olanzapin, oder Ziprasidon ergab eine dosisabhängige Verschlechterung von Wachsamkeit, Arbeitsgedächtnis, Verarbeitungsgeschwindigkeit, verbalem Gedächtnis, und abstrakt-logischem Denken insbesondere oberhalb einer D2-Rezeptorblockade von 77% (Sakurai et al., 2012). Eine Zunahme der kognitiven Beeinträchtigungen mit ansteigenden Dosierungen wird ebenfalls durch mindestens 10 weitere Studien belegt (Cassens et al., 1990; Sweeny et al., 1991a, 1991b; Bilder et al., 2000; Harvey et al., 2001; Albus et al., 2002; Moritz et al., 2002 *nur FGA*; Green et al., 2002; Forbes et al., 2009; Sponheim et al., 2010). Die Zunahme der kognitiven Einschränkungen durch SGA infolge ihrer zusätzlichen unerwünschten Blockade des Acetylcholinrezeptors wurde ebenfalls untersucht (Vinogradov et al., 2009). Diese Studie mit 49 Teilnehmern zeigt die bedeutsamen negativen Folgen der anticholinergen Wirkung einiger SGA (Clozapin, Olanzapin, Quetiapin). Allein diese anticholinergen Effekte unterschiedlicher Psychopharmaka minderten das Gesamtergebnis eines computergestützten kognitiven Trainingsprogramms um 20%. Sie verschlechterten das verbale Arbeitsgedächtnis, verbales Lernen und weitere Gedächtnisaspekte der gemessenen Domänen (MATRICS). Umgekehrt zeigten Patienten unter typischen Neuroleptika, die mehr Positiv-Symptome aufwiesen, eine um 20% bessere Reaktion auf das kognitive Trainingsprogramm (50 Stunden) als diejenigen unter den Medikamenten mit ausgeprägten anticholinergen Nebenwirkungen. Dosierungen und Substanzen in der Patientengruppe mit der höchsten anticholinergen Aktivität im Serum waren: Clozapin 800 mg, Olanzapin 20 mg, Quetiapin 800 mg, Haloperidol 20 mg, Valproinsäure 1000 mg, Lithium 450 mg, Gabapentin 600 mg, Lamotrigin 100 mg, Olanzapin 20 mg, Mirtazapin 30 mg, Trazodon 150 mg. Die Autoren betonen, dass Patienten mit den geringsten anticholinergen Nebenwirkungen aufgrund einer „mehr konservativen“ Medikation (d.h. Behandlung mit Typika) zwar mehr Positiv-Symptome zeigten, jedoch im kognitiven Training bessere Ergebnisse erzielten als Patienten mit den größten anticholinergen Nebenwirkungen. Die Autoren heben hervor, dass die Teilnehmer aufgrund der Studienanforderungen sicher eine Selektion von Patienten mit besseren kognitiven Funktionen darstellen. Bei Patienten, die aufgrund von Therapieresistenz noch höhere Dosierungen erhalten, sind die Einschränkungen vermutlich noch ausgeprägter. Darüber hinaus betonen sie, dass für die Integration in den Arbeitspro-

zess das kognitive Funktionsniveau von erheblicher Bedeutung ist, und auch die Wirksamkeit rehabilitativer Angebote entscheidend davon abhängt. Zur Bedeutung der Neurokognition für die Wirksamkeit psychotherapeutischer Verfahren gibt es keine Studien (Vinogradov et al., 2009).

In einer Studie an 42 Ersterkrankten mit „Schizophrenie“ (Faber et al., 2012) zeigte sich unter Reduktion (bei 10 Pat) und noch deutlich ausgeprägter nach begleitetem Absetzen der Neuroleptika (bei 12 Pat) eine Verbesserung in den Tests zu Aufmerksamkeit, kognitiver Geschwindigkeit und Flexibilität, Arbeitsgedächtnis, Sprachflüssigkeit, verbalem Lernen und Abstraktionsfähigkeit. Dies bestätigt auch eine Studie mit 61 stabilen Patienten mit „Schizophrenie“ zur Dosisreduktion um 50% auf 5 mg Olanzapin oder 2 mg Risperidon (Takeuchi et al., 2013). Bei unveränderter Symptomatik zeigen sich Verbesserungen in der sprachabhängigen Neurokognition und in den extrapyramidal-motorischen Störungen. Eine kürzlich veröffentlichte naturalistische Verlaufsstudie eines Geburtsjahrgangs über 9 Jahre bei 40 Menschen mit „Schizophrenie“-Diagnose oder „Schizophrenie“-Spektrum-Störung im Alter zwischen 35-43 Jahren und einer gesunden Kontrollgruppe ermittelte bereits zu Beginn der Studie in der Gruppe unter höheren Jahresdosierungen schlechtere Ergebnisse in einem Test zum verbalen Lernen und Gedächtnis mittels California Verbal Learning Test (CVLT) (Husa et al., 2014). Weil die Möglichkeit besteht, dass dies lediglich zum Ausdruck bringt, dass bei Klienten mit schwereren Störungen höhere Dosierung angewendet wurden, wurden die wichtigsten diesbezüglichen Einflussfaktoren wie Dauer und Schwere der Erkrankung sowie das Ausmass der Hospitalisierung kontrolliert. Der Effekt blieb jedoch signifikant und war mittelgradig bis stark. Auch zeigte sich im weiteren Verlauf eine fortgesetzte, jedoch nicht mehr so ausgeprägte Abnahme der Fähigkeit zur unmittelbaren freien Erinnerung in der Untersuchungsgruppe unter hohen Jahresdosierungen, nachdem es zu Beginn der Studie für diesen Test keinen Unterschied zwischen den Gruppen mit niedriger und hoher Medikation gegeben hatte. Zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe unter niedriger neuroleptischer Dosis gab es keine Verlaufsunterschiede. Unterschiede zwischen den verschiedenen Neuroleptika gab es für diese Testergebnisse nicht. Ein Einfluss anderer unbekannter konfundierender Faktoren auf diese Kognitionsverschlechterung kann jedoch im Rahmen einer solchen Studie nicht ausgeschlossen werden.

Nachdem SGA über viele Jahre für die Neurokognition günstiger eingeschätzt und vermarktet wurden, trat nach Studien mit äquivalenten Dosierungen von FGA und SGA Ernüchterung ein (Green et al., 2002). Im Rahmen der CATIE-Studie (Keefe et al., 2007) waren die Effekte der Neuroleptika nicht signifikant unterschiedlich. Nach 18 Monaten jedoch war die Neurokognition unter dem FGA Perphenazin signifikant besser als unter Olanzapin und Risperidon. Möglicherweise bestehen geringfügige Vorteile für einige SGA über einige Monate, jedoch nicht mehr ab einem Jahr (Keefe et al., 2006). In einer Metaanalyse werden SGA im Vergleich mit FGA als geringfügig besser eingeschätzt, wobei in neueren Studien die Unterschiede noch geringer sind. Für klinische Entscheidungen seien diese Unterschiede unbedeutend (Faber et al., 2011). Entscheidend ist bei beiden Substanzgruppen eine niedrigst mögliche Dosierung. In einer Erhebung ermitteln Moritz et al. (2013) erhebliche Einschränkungen des subjektiven Erlebens unter Neuroleptika. Faktorenanalytisch ermitteln sie drei Cluster:

- (a) Selbstzweifel, Empfindung eine andere Person zu sein, Entscheidungsschwierigkeiten, Depressivität
- (b) kognitive und emotionale Abstumpfung, verarmte Phantasie, schlechte Verarbeitung externaler Stimuli, Schwierigkeiten, Probleme zu visualisieren
- (c) sozialer Rückzug

Diese subjektiven Reaktionen wurden auch von untersuchten Personen unter Neuroleptika, jedoch ohne psychotische Störungen, berichtet, so dass es sich nicht um rein krankheitsspezifische Effekte handelt.

5.3 Übergewicht, Metabolisches Syndrom und Diabetes, kardiovaskuläre Erkrankungen, plötzlicher Herztod

Grundsätzlich erhöht sich das Risiko für das Auftreten oder die Verschlechterung dieser somatischen Erkrankungen unter der Anwendung von Neuroleptika (de Hert et al., 2011a). So findet sich je nach Studie Übergewicht als Nebenwirkung bei 15% bis 72% der Patienten (de Hert et al., 2011a). 40% bis 50% der Menschen unter einer langfristigen neuroleptischen Medikation leiden unter einem metabolischen Syndrom (Correll et al., 2006). Dieses Risiko betrifft vor allem Clozapin, Olanzapin, Quetiapin und Risperidon in absteigender Bedeutung, sowie unter Polypharmazie. Weitere Entstehungsfaktoren sind Rauchen, Inaktivität, Ernährung.

Eine Studie an 394 Ersterkrankten Menschen mit Psychosen (Correll et al 2014) ermittelte schon nach durchschnittlich 47 Tagen Behandlung mit überwiegend SGA (93,5%) in Korrelation mit der Behandlungsdauer eine:

- Erhöhung der Non-HDL-C Triglyceride
- Erhöhung des Triglyceride/HDL Quotienten (früher Indikator von Insulin-Resistenz)
- Erniedrigung des protektiven HDL-C
- 15,4% der Betroffenen hatte zu diesem Zeitpunkt bereits einen durch HbA1c definierten Prädiabetes.

Clozapin und Olanzapin waren mit den höchsten metabolischen Risikofaktoren assoziiert.

Die Werte unter Quetiapin waren nur etwas geringer, sodass die Autorengruppe in der Publikation fragt, ob Quetiapin als Mittel der ersten Wahl nicht neu bewertet werden müsste.

Ein Review zu Studien an Ersterkrankten mit Psychosen mit durchschnittlich 6-monatiger Dauer (Foley et al., 2011) ermittelte in diesem ebenfalls kurzen Zeitraum unter der Behandlung mit SGA bereits eine annähernde Verdopplung von Übergewicht, Adipositas und Body-Mass-Index (BMI). Wesentliche Unterschiede zwischen den Substanzen waren dabei nicht festzustellen. Die Wahrscheinlichkeit durch einen Wechsel zwischen unterschiedlichen Neuroleptika langfristig das Gewicht wieder zu reduzieren, ist gering (Bak et al., 2014). Bei Vorliegen eines metabolischen Syndroms (Übergewicht, Hypertonus, Fettstoffwechselstörung, Glucoseintoleranz, Insulinresistenz - mindestens 3 von 5 Merkmalen) verdoppelt sich das kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko nach 10 Jahren (Correll et al., 2006). Die Sterblichkeitsrate für kardiovaskuläre Erkrankungen steigt insgesamt um das 3.6 fache an (de Hert et al., 2011a) und zwar dosisabhängig (Osborn et al., 2007).

Neuroleptika - insbesondere Olanzapin, Clozapin, geringer Quetiapin und Risperdal, jedoch auch niedrig- bis mittelpotente FGA - verursachen eine Zunahme von Prädiabetes (37%) und Typ-2-Diabetes (10%) in Abhängigkeit von der Zunahme des Hüftumfangs, metabolischer Syndrome und von Lipidveränderungen (Sernyak et al., 2002; Manu et al., 2012; Stahl et al., 2009; Mitchell et al., 2013). In einer über 10 Jahre retrospektiven Kohortenstudie zu Clozapin manifestierte sich neu aufgetretener Diabetes bei 34% der Patienten (Henderson et al., 2005). Auch das Diabetesrisiko steigt z.T. dosisabhängig und bei Polypharmazie (Citrome et al., 2004; Correll et al., 2007). In ca. ¼ der Fälle entsteht der Diabetes ohne Übergewicht durch direkte Wirkung der Neuroleptika auf den Insulinstoffwechsel (Jin et al., 2004). Ein Diabetes entwickelt sich in 60% der Fälle bereits in den ersten 6 Monaten der Medikation (Koller et al., 2001, 2002, 2003). Eine regelmäßige und initial engmaschige Laborkontrolle des Nüchternblutzuckers bei allen Patienten vor allem unter bekannter Risikomedikation ist daher erforderlich, insbesondere weil ein beginnender Diabetes durch Umstellung der Medikation reversibel sein kann. Die Bestimmung des Hämoglobin A1c gemeinsam mit dem Nüchternblutzucker ist die am besten geeignete Screening-Untersuchung (Manu et al., 2012). Bei 30% der Patienten unter Atypika, bei denen kein Diabetes bekannt ist, findet sich ein erhöhter Nüchternblutzucker (Sernyak et al., 2005), der bereits mit einem erhöhten kardiovaskulären Erkrankungsrisiko einhergeht (Gerstein et al., 1999; Coutinho et al., 1999). Bei einem metabolischen Syndrom mit Diabetes entsteht ein 7,7-fach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (Correll et al., 2006).

Der plötzliche Herztod tritt bei Patienten mit „Schizophrenie“ im Durchschnitt ca. 2-fach häufiger als in der Normalbevölkerung auf. Das Risiko für das Auftreten eines plötzlichen Herztodes erhöht sich unter Neuroleptika dosisabhängig vom 1.5 auf das 2.8 fache (Ray et al., 2009). FGA und SGA haben als Substanzklassen diesbezüglich ungefähr das gleiche Risiko (Ray et al., 2009). Einzelsubstanzen haben jedoch unterschiedliche Risiken vom 1.7 bis 5.3 fachen (de Hert et al., 2011a). Bei einer Einnahme über 30 Jahre kann man eine Rate von 4.5 % Neuroleptika bedingter plötzlicher Todesfälle hochrechnen, obwohl die jährliche Inzidenz klein ist. Schwere kardiovaskuläre Erkrankungen steigern das Risiko in einer Studie um das 95-fache (Ray et al., 2001). Polypharmazie mit Neuroleptika oder anderen Substanzen wie Antidepressiva (trizyklische, tetrazyklische, SSRI, Venlafaxin), Lithium sowie Antibiotika, Antiarrhythmika, Antihistaminika erhöhen das Risiko und erfordern zusätzliche EKG-Kontrollen bei Risikopatienten. EKG-Kontrollen sind grundsätzlich zu den in Leitlinien empfohlenen Abständen erforderlich, bei erhöhtem Risiko auch öfter. Als Schwellenwert, der eine Veränderung der Medikation erfordert, gilt eine QTc-Zeit > 500 msec.

5.4 Verkürzte Lebenserwartung auch durch Neuroleptika

Dass die dramatisch um 13 bis 30 Jahre verkürzte Lebenserwartung von Menschen mit Psychosen (de Hert et al., 2011), neben bedeutsamen anderen Faktoren wie Rauchen, Bewegungsmangel, schlechter Ernährung und unzureichender medizinischer Behandlung auch mitbedingt ist durch die neuroleptische Behandlung, zeigt ein systematisches Review über Verlaufsstudien, die jedoch weitgehend noch vor der Einführung der SGA durchgeführt wurden (Weinmann et al., 2009). Die Publikation einer großen finnischen Registerstudie über 11 Jahre mit angeblichen Belegen für eine höhere Mortalität in der Gruppe unbehandelter als in der neuroleptisch behandelten Patienten, hat die Diskussion nachhaltig irritiert (Tiihonen et al., 2009). Leider wurde eine mit Verzögerung publizierte umfassende Methodenkritik dieser Studie über 7 Seiten nicht in der gleichen Weise bekannt und bekannt gemacht. Neben vielfältigen Methodenmängeln waren die vielleicht wichtigsten Kritikpunkte an dieser Studie, dass 64% der Todesfälle bei den vergleichenden Mortalitätsraten einzelner Neuroleptika gar nicht berücksichtigt wurden und dass die Gruppe der Patienten ohne Neuroleptika im Untersuchungszeitraum, die in der Studie eine höhere Frühsterblichkeit hatte, im Durchschnitt deutlich älter waren als die Patienten der Gesamtstudie mit einem Durchschnittsalter von 51 Jahren zu Beginn der Studie. Aber gerade die Tabelle mit der Altersangabe zu dieser Gruppe fehlt in der Publikation und der Effekt der Erkrankungsdauer und der langfristigen Vorbehandlung wurde nur in 11 von 34 ausgewerteten Vorbehandlungsjahren kontrolliert (de Hert et al., 2010). M.E. ist es heute unredlich, diese Studie ohne Erwähnung dieser Methodenkritik zu zitieren, was jedoch fast immer geschieht (z.B. Deutschenbaur et al., 2014).

Wie eine Korrektur liest sich ein späteres Editorial in Lancet (2011), der Zeitschrift, in der diese Studie erschienen war: „Die Kombination antipsychotischer Nebenwirkungen mit schlechter Ernährung, Bewegungsmangel, einem hohen Prozentsatz an Rauchern und anderen Faktoren in Verbindung mit einer psychotischen Erkrankung in Verbindung mit sozioökonomischer Benachteiligung hat einen verheerenden Effekt auf die kardio-metabolische Gesundheit. Deshalb verwundert es nicht, dass Menschen mit schweren psychischen Störungen um 16 – 25 Jahre kürzer als die Allgemeinbevölkerung leben, und dass koronare Herzerkrankungen und nicht Suizid die Haupttodesursache ist.“ „In einem anderen Szenario würde der verantwortliche Arzt nach einer Alternative suchen. Für Professionelle im psychiatrischen Versorgungssystem jedoch ist antipsychotische Medikation – wie bereits seit einem halben Jahrhundert – die Hauptsäule der Behandlung psychotischer Störungen.“ (The Lancet 2011 (377) S. 611) Ca. 33 % der Todesfälle in der Allgemeinbevölkerung sind auf KHK zurückzuführen, im Vergleich zu 50–75 % bei Patienten mit Schizophrenie-Diagnose (Hennekens et al., 2005). Die meisten SGA, jedoch auch FGA erhöhen das Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (De Hert et al., 2009; Cohen & Correll, 2009; Correll et al., 2009; Meyer 2001). Peter Göttsche, Mitbegründer der renommierten Cochrane Collaboration, die u.a. die Erstellung von methodenkritischen Metaanalysen betreibt, kommt zu dem Schluss, dass die Firma Lilly mit dem Wirkstoff Olanzapin mehr als 200.000 Menschen umgebracht hat („Lilly has killed“) und leitet das aus der vorhandenen Studienlage ab, wenn man nur davon ausgeht, dass jeder 100. Patient an Ursachen, die in der Wirkung dieser Substanz begründet sind, verstorben ist. Mit Olanzapin wurden weltweit ca. 20 Millionen Menschen, oftmals „off label“, d.h. ohne Zulassung für diese Störung, behandelt. Angesichts des hohen metabolischen, kardiovaskulären und diabetischen Risikos dieser Substanz eine durchaus konservative Schätzung (Göttsche, 2014, S. 269).

Darüber hinaus gibt es noch erhebliche weitere Nebenwirkungen wie sexuelle Funktionsstörungen, Menstruationsstörungen, Osteoporose und das Maligne Neuroleptische Syndrom. Aber auch stigmaverstärkende Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit und Mundgeruch, Hirsutismus und Bartwuchs, Akne, Tics und Inkontinenz werden oft unzureichend ernst genommen (Seeman, 2011).

6. Neuroleptika in verschiedenen Lebensaltern

6.1 Neuroleptika bei Menschen über 40

Bei Menschen über 40 Jahren sind Nebenwirkungen besonders ausgeprägt. Die mittelfristigen Folgen einer Behandlung mit Aripiprazol, Olanzapin, Risperidon und Quetiapin bei Patienten über dem 40. Lebensjahr zeigte eine Studie über 2 Jahre an 332 Patienten mit psychotischen Symptomen bei „Schizo-

phrenie“, Bipolarer Störung, Posttraumatischer Belastungsstörung (PTSD) und Demenz (Jin et al., 2012). Ein bis zwei dieser Medikamente konnten durch den Patienten ausgeschlossen werden, danach wurden die Patienten per Zufall den anderen Substanzen zugeordnet. So konnten 83% der Studienpatienten aufgenommen werden, die sonst aus anderen Studien ausgeschlossen bleiben. Die Dosierungen waren relativ niedrig. Die Ergebnisse waren weitgehend störungsunabhängig. Die Symptomatik der vorbehandelten Patienten wurde durch die Einnahme dieser Medikamente nicht signifikant besser. Der Studienarm mit Quetiapin wurde wegen der hohen Rate schwerer Nebenwirkungen bei 38,5% der Patienten im Vergleich zu 19% unter den anderen „Atypika“ vorzeitig beendet. Die durchschnittliche Dauer bis zur ungewollten Beendigung der Behandlung mit der jeweiligen Substanz betrug 26 Wochen. Sie lag unter Quetiapin mit 78,6% und unter Aripiprazol mit 81,5 % der Patienten am höchsten, war jedoch für alle Substanzen insgesamt nicht signifikant unterschiedlich. Diese Behandlungsabbrüche waren unabhängig von der Diagnose und erfolgten in 51,6% aufgrund von Nebenwirkungen. Bei 24% der Patienten traten schwere, bei 51% andere Nebenwirkungen auf. Zwischen den Neuroleptika bestanden keine signifikanten Unterschiede im Auftreten von metabolischen Nebenwirkungen. In 36,5 % der Fälle, die zu Beginn kein metabolisches Syndrom aufwiesen (= 50% der Gesamtgruppe), entwickelte sich ein solches. Fazit der Autoren: „Vorsicht ist geboten bei einer längerfristigen Behandlung mit diesen Substanzen ab dem 40. Lebensjahr. Diese Substanzen sollten in niedrigen Dosierungen und nur für kurze Zeit unter enger Kontrolle der Nebenwirkungen gegeben werden. Eine gemeinsame Entscheidungsfindung mit dem Patienten und seinen Angehörigen wird empfohlen, die eine Diskussion der Vor- und Nachteile atypischer Antipsychotika und die der verfügbaren Alternativen einschließt.“ (Jin et al., 2011 (74) S.11)

6.2 Neuroleptika bei Kindern und Jugendlichen

Die Verordnung von Neuroleptika bei Kindern und Jugendlichen steigt in Deutschland und in anderen westlichen Ländern kontinuierlich an. Laut AOK stieg vor allem die Verordnung von Risperidon von 2001 bis 2006 für 10- bis 15-Jährige um das 36-fache und für 15- bis 20-Jährige um das 2,7-fache an. Der Verbrauch von Typika blieb in dem Zeitraum unverändert. Der Anteil der Kinder und Jugendlichen, denen Antipsychotika verschrieben wurden, ist zwischen 2005 und 2012 um weitere 41,2 Prozent gestiegen. Bei den sogenannten atypischen Antipsychotika beträgt der Anstieg sogar 129%.

Der Zuwachs an Antipsychotika-Verschreibungen war in der Altersgruppe der 10- bis 14-Jährigen mit 80% (von 0,24% auf 0,43 %) und der 15- bis 19-Jährigen mit 59% (von 0,34 % auf 0,54 %) besonders ausgeprägt. Jede zweite Verordnung entfällt inzwischen auf das atypische Antipsychotikum Risperidon. Die meisten Verordnungen erfolgten durch Kinder- und Jugendpsychiater oder Kinderärzte. Die häufigsten mit der Verordnung von Risperidon verbundenen Diagnosen sind Hyperaktivität (61,5 %) und Störungen des Sozialverhaltens (36,5 %). Für Hyperaktivität ist Risperidon gar nicht, für Störungen des Sozialverhaltens nur dann zugelassen, wenn diese Kinder sehr aggressiv und darüber hinaus unterdurchschnittlich intelligent sind. Der größte Teil der Verordnungen erfolgt daher vermutlich „off-label“, also ohne dass diese Medikamente für diese Erkrankung zugelassen wären. Eine Metaanalyse von 33 deutschen Studien aus den Jahren 1953 bis 2007 findet keine Zunahme kinder- und jugendpsychiatrischer Auffälligkeiten in diesen Jahrzehnten (Barkmann et al., 2012). Lediglich vermehrtes Auftreten somatischer Symptome belegt eine Vergleichsstudie für die Jahre 1987 und 2008 (Elmecke et al., 2011).

In einigen westlichen Industrieländern erhalten inzwischen bis zu zehn Prozent der Kinder und Jugendlichen Neuroleptika. Im internationalen Vergleich belegt Deutschland hier mit 0,3 Prozent nur einen mittleren Rangplatz. Doch der Anstieg ist rasant. Ursachen vermuten die Autoren der Studie unter anderem im intensiven Marketing der pharmazeutischen Unternehmen und einer im Vergleich zur Psychotherapie schnelleren und einfacheren medikamentösen Behandlung (Bachmann et al., 2014). Grundsätzlich ist es sehr wahrscheinlich, dass das Nebenwirkungsrisiko unter Neuroleptika bei Kindern und Jugendlichen höher ist als bei Erwachsenen (Kumra et al., 2008; Vitiello et al., 2009).

In der größten öffentlich geförderten randomisierten Studie (TEOSS) (Findling et al., 2010) an 116 Jugendlichen (75% unter 16 Jahre alt) mit sog. jugendlicher „Schizophrenie“ (‘early onset schizophrenia’) lag die Abbruchquote in den ersten 8 Wochen der Akutbehandlung bei 39% und innerhalb eines Jahres bei 88%. Nur 26% der Teilnehmer haben die Studie überhaupt abgeschlossen. Es gab dabei keine Überlegenheit einzelner Substanzen.

Jedoch wurde der Studienarm mit der Olanzapin-Behandlung durch das Gremium zur Überwachung der Sicherheit der Studie aufgrund der Gewichtszunahme von durchschnittlich 6.1 kg vorzeitig beendet.

Eine weitere randomisierte Studie zu Atypika bei 505 Kindern und Jugendlichen (Correll et al., 2009) belegt eine Zunahme des Körpergewichtes um 8 bis 15% bereits innerhalb von nur 11 Wochen durch Olanzapin, Risperidon und Quetiapin. Unter Aripiprazol erfolgte in diesem Zeitraum ebenfalls ein Anstieg des Körpergewichtes, jedoch (noch?) nicht signifikant. Hinzu kommen pathologisch veränderte Insulinparameter. Insgesamt entwickelten 10% bis 36% der Patienten Übergewicht und Adipositas innerhalb von 11 Wochen. Aufgrund der Kontrollgruppe ist nicht wahrscheinlich, dass die beobachteten Veränderungen Folge der neu entwickelten psychiatrischen Störung oder der Hospitalisierungen waren. In der Studie wird hervorgehoben: „Abnormales Gewicht und Stoffwechsel während der Kindheit verändern den kardiovaskulären Status als Erwachsener durch Fortbestehen dieses Risikofaktors oder davon unabhängige oder verstärkte Mechanismen.“ D.h. auch nach der Normalisierung des Gewichtes kann dieser entstandene Risikofaktor für spätere kardiovaskuläre Erkrankungen weiter fortbestehen. Correll selbst kommentiert in einem Interview: „Jeder sollte zweimal nachdenken, bevor er tatsächlich diese Medikamente verordnet.“ Das JAMA Editorial (Journal of the American Medical Association) formuliert: „Diese Ergebnisse stellen den weit verbreiteten Gebrauch atypischer antipsychotischer Medikation in der Jugend in Frage.“ (Varley & McCellan 2009 (302) S. 1811)

Die Entwicklung der metabolischen Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen über ein Jahr untersuchte eine retrospektive Kohortenstudie von 28.868 Patienten des Tennessee Medicaid Programms unter oder nach neuroleptischer Behandlung (Bobo et al., 2013). Im Vergleich mit einer Kontrollgruppe kam es zu einem 3.3-fachen Anstieg von Neuerkrankungen vom Typ-2- Diabetes, und zwar abhängig von der kumulativen neuroleptischen Gesamtdosis mit einem 5.43-fach erhöhten Risiko nach Einnahme von mehr als 100 Gramm Chlorpromazin-Äquivalenten (entspricht 5 mg Haloperidol/Tag über 1 Jahr). Das Diabetesrisiko war auch noch im ersten Jahr nach dem Ansetzen der Neuroleptika um das 2,57-fache erhöht. Das Diabetesrisiko betraf alle Antipsychotika der 2. Generation (bei 87% der Untersuchten) einschließlich Risperidon und Aripiprazol. Hier können jedoch Selektionseffekte bei der Verordnung eine Rolle spielen. Dieser Anstieg wurde ebenfalls bei anderen nicht-psychotischen Störungen unter neuroleptischer Behandlung beobachtet und kann daher nicht als störungsimmanent interpretiert werden.

Eine weitere Publikation zur TEOSS-Studie findet bei den untersuchten Neuroleptika Olanzapin, Risperidon und Molindon (in Deutschland nicht auf dem Markt) nur mittelgradige („modest“) Wirkeffekte auf die Positiv-Symptomatik, lediglich eine Abnahme in der PANSS um 20% bis 34%. Weniger als die Hälfte der Studienteilnehmer konnten überhaupt über 8 Wochen behandelt werden. Aus dem Kommentar: „Nebenwirkungen waren häufig, jedoch zwischen den Medikamenten unterschiedlich. Die Ergebnisse stellen die fast ausschließliche Anwendung von Antipsychotika der 2. Generation in Frage, um Früherkrankungen mit schizophrenen und schizoaffektiven Störungen zu behandeln. Durch die Befunde zu Gewichtszunahme und metabolischen Problemen ergeben sich wichtige Bedenken für die öffentliche Gesundheit aufgrund des weit verbreiteten Gebrauchs von Antipsychotika der 2. Generation für nicht psychotische Störungen bei Jugendlichen.“ (Sickich et al., 2008 (11), S. 1420)

Aber was sagen gut kontrollierte wissenschaftliche Studien über den Umgang mit diesen Substanzen im klinischen Alltag aus? Sind dort die Abbruchquoten ähnlich hoch oder unvermeidbar bzw. fahrlässig niedriger? Stellen dort Eltern aus Unwissenheit die Einnahme trotz unvermeidbarer schädigender Nebenwirkungen sicher und führen bereits eingetretene irreversible Schädigungen und absetzbedingt erhöhte Rückfallraten oftmals zu einem schlechteren Verlauf als unter einer Behandlung der Störung ohne Neuroleptika?

Tatsächlich werden jedoch in den USA Neuroleptika in 70% der Fälle bei nicht-psychotischen Störungen verordnet: ADHD, PTSD, aggressives Verhalten und sog. Bipolare Störungen, oft schon im Kindesalter. Mädchen haben unter Neuroleptika ausgeprägtere Nebenwirkungen (Gewichtszunahme, Typ II Diabetes, Dyslipidämien, urogenitale und gastrointestinale Störungen, neurologische Symptome) als Jungen (Jerrell et al., 2008).

Noch ist die Diagnose der „Bipolaren Störung im Kindes und Jugendalter“ in Deutschland nicht angekommen. Der Weg wird jedoch bereits u.a. durch die Deutsche Gesellschaft für Bipolare Störungen geebnet. Wenn dies erfolgreich ist, ist mit weiteren kräftigen Zuwachsraten zu rechnen. Der lukrative Markt der Neuroleptika (z.B. 20,7 Mrd \$ weltweit in 2007) ist weiterhin auf Expansion hin orientiert.

Kinder und Jugendliche zählen dabei zu dem Marktsegment mit dem höchsten Wachstumspotential. Bisher setzt sich dieser Trend offensichtlich ungehindert fort und bezieht dabei vergleichsweise harmlose Störungen durch Off-label-Marketing skrupellos mit ein. Die Verordnungen jedoch schreiben Fachärzte. Kontrollmechanismen gibt es nicht. Klageverfahren nach Schädigungen werden nicht angestrengt und sind wenig aussichtsreich. Die Gutachterszene schützt meist den Berufsstand und die Kollegen. Opfer sind Kinder und Jugendliche.

7. Was tun?

7.1 Allgemeines Vorgehen

Grundsätzlich ist anzuerkennen, dass Neuroleptika nur ein Hilfsmittel in einem möglichst flexiblen und komplexen, subjektorientierten und beziehungskontinuierlichen Behandlungssetting sein sollten. Dabei ist bei der Anwendung von Neuroleptika grundsätzlich zu berücksichtigen:

- Die Heterogenität der Menschen unter die Diagnose „Schizophrenie“ ist groß und noch weit größer innerhalb des gesamten Spektrums der psychotischen Störungen.
- Neuroleptika zeigen bei einzelnen Individuen heterogene Wirkeffekte, die bis heute nicht vorausgesagt werden können. Nur bei einem geringen Teil der Betroffenen wirken sie auf Dauer in klinisch bedeutsamer Weise „antipsychotisch“ (NNT=6) (Leucht et al., 2009).
- Studien machen meist Aussagen über die gesamte Gruppe der oft hoch selektierten Untersuchten. Daher sind die Ergebnisse für die Mehrheit der Betroffenen nicht gültig (geringe externe Validität und ‚effectiveness‘). Hier fehlt meist „wissenschaftliche Evidenz“ zur Entscheidungshilfe. (Leucht et al., 2006b)
- Neuroleptika wirken nicht kurativ. Neben den somatischen und hormonalen Nebenwirkungen werden die neurotoxischen Effekte immer offensichtlicher. Daher gilt für sie nicht die oft suggerierte Alltagslogik des „mehr hilft mehr“, sondern ein „weniger ist mehr“ (Samaha et al., 2008).
- Da diese Schädlichkeit der Neuroleptika in den meisten Fällen dosisabhängig ist, wird von vielen Wissenschaftlern zunehmend empfohlen, nur noch die niedrigst mögliche Dosis einzusetzen, um die Symptome zu kontrollieren. Eine vollständige Rückbildung der Symptomatik ist in vielen Fällen und im Behandlungsverlauf nicht zu erreichen. (Ho et al., 2012; Kapur et al., 2006)
- Je länger Neuroleptika angewendet werden, umso schwerer werden meist die neurotoxischen Nebenwirkungen, so dass eine Symptomremission durch sie erschwert wird (Remington et al., 2010).
- Eine D2-Blockade kann die vor der psychotischen Krise erlittenen überfordernden bis traumatisierenden Erfahrungen und Emotionen nicht auflösen.
- Die Biologisierung der Behandlung von Psychosen hat die Selbstentfremdung und gesellschaftliche Ausgrenzung der Betroffenen verstärkt (Angermeyer et al., 2013).
- Erst die Integration der emotionalen, familien- und beziehungs-dynamischen, biographischen, spirituell-religiösen, sozialen und beruflichen Aspekte und Problemlagen in die Behandlung und Begleitung sowie die Erschließung und Förderung möglichst vielfältiger Ressourcen und Fähigkeiten eröffnet deutlich größere Chancen zu einem gelungenen Leben.

Was sind die Konsequenzen aus dem bisher Gesagten?

Akutbehandlung unter Neuroleptika

Die niedrigste erforderliche Dosis an Neuroleptika lässt sich nur über eine Einstiegsdosis an der untersten Grenze des Dosisbereichs und bei nur langsamer Steigerung der Dosis im mehrwöchigen Abstand und nur bei unzureichenden klinischen Effekten ermitteln. Dies wurde bereits ab S. 8 eingehend dargestellt.

7.2 Kontrolluntersuchung

Wer potentiell schädigende Medikamente verordnet, muss auch den Ausschluss oder die die Kontrolle dieser Schädigungen sicherstellen und den Patienten darüber informieren. Die wichtigsten Kontrolluntersuchungen sind in Tabelle 8 zusammengefasst:

KONTROLLPARAMETER	BEGINN	6 WOCHEN	3 MONATE	1 JAHR
Rauchen	+	+	+	+
Körperliche Aktivität	+	+	+	+
Ernährung	+	+	+	+
Gewicht BMI	+	+	+	+
Gewicht Hüftumfang	+	+	+	+
Blutdruck	+	+	+	+
Nüchternblutzucker	+	+	+	+
Nüchternblutfette	+		+	+
EKG	+	+ oder gemäß Kardiologe		+
Prolaktin	+		+ bei sexueller Dysfunktion	+
Zahnstatus	+			+

Tab. 8: Erforderliche Kontrolluntersuchungen bei der Neuroleptikaanwendung
(aus: de Hert et al., 2011b, S. 142)

7.3 Begleitete Reduktion und Absetzversuche

Wie dies erreicht werden kann, zeigt eine kürzlich publizierte und viel beachtete Studie von Wunderink et al. (2013). In dieser *randomisierten* Verlaufsstudie über 7 Jahre mit 103 Patienten mit einer ersten funktional weitgehend remittierten psychotischen Episode (88% der teilnahmebereiten Patienten) konnte gezeigt werden, dass frühe und fortgesetzte begleitete Dosisreduzierung und - wenn möglich - begleitetes Absetzen zu einer mehr als doppelt so hohen Recoveryrate (alltagsrelevante Funktionsfähigkeit) von 40,4% führte, bei gleicher Rückbildung der Symptomatik bei 68% in Experimental- und Kontrollgruppe. Die Kontrollgruppe wurde ebenfalls mit einer vergleichsweise niedrigen Erhaltungsdosis behandelt. 69,2% der Patienten in der Experimentalgruppe hatten die Diagnose einer „Schizophrenie“, schizophreniformen oder schizoaffektive Störung, 2,9% eine kurze vorübergehende psychotische Störung. Die Dosisreduktion wurde bereits 6 Monate nach der Remission begonnen, die als PANSS = 3 (leicht) oder weniger auf einer Skala von 1-7 definiert wurde. Die nach 7 Jahren erzielte Dosis lag bei 2,8 mg anstatt bei 4,1 mg Haloperidol-Äquivalenten in der Kontrollgruppe, in beiden Gruppen also erstaunlich gering. Bei 21,1% der Patienten konnten die Neuroleptika in den beiden letzten der insgesamt sieben Jahre vollständig abgesetzt werden, evtl. auch schon früher, denn der Neuroleptikastatus im 3. bis 5. Jahr wurde nicht untersucht. Weitere 21,1 % erhielten Dosierungen unter 1 mg Haloperidol-Äquivalenten. Nach anfänglich *erhöhter* Rate kürzerer Rückfälle in den ersten 3 Jahren lag die durchschnittliche Anzahl der Rückfälle über 7 Jahre in der Experimentalgruppe mit 0,71 um die Hälfte und signifikant niedriger als in der Vergleichsgruppe. Der im Vergleich deutlich bessere Verlauf setzte nach 3 Jahren ein.

Table 2. Recovery, Symptomatic Remission, and Functional Remission After 7 Years of Follow-up

Characteristic	No. (%)		
	DR (n = 52)	MT (n = 51)	Total Sample (n = 103)
Recovery	21 (40.4)	9 (17.6)	30 (29.1)
Remission			
Symptomatic	36 (69.2)	34 (66.7)	70 (68.0)
Functional	24 (46.2)	10 (19.6)	34 (33.0)

Abb 8. Recovery-Raten unter begleiteter Dosisreduktion (DR) und kontinuierlicher Erhaltungsdosis (MT)
(aus: Wunderink et al., 2007, S. 916)

Das erneute Höherdosieren erfolgte sehr bald nach dem Auftreten von „prodromalen Symptomen“, so dass diese frühe Reaktion auf eventuelle Entzugsphänomene das weitere Reduzieren erschwert hat

(Wunderink et al., 2007). Die weitere psychosoziale Begleitung der Patienten entsprach dem auch sonst Üblichen. Eine psychotherapeutische Behandlung erfolgte nicht. Es handelt sich demnach bei dem Verlaufunterschied mit hoher Wahrscheinlichkeit um einen Dosiseffekt. Somit zeigte sich, dass Absetzversuche und Dosiserniedrigungen von scheinbar nur geringem Ausmaß sehr bedeutsam sein können, wobei sich dieses jedoch nicht in einer Veränderung der Symptomatik zeigt. Die oft großen Vorteile, die niedrige Dosierungen für die Betroffenen besitzen, werden erst dann deutlich, wenn man Fähigkeiten wie Selbstfürsorge, Haushaltsführung, familiäre, partnerschaftliche und freundschaftliche Beziehungen, Integration in die Gemeinde und Berufstätigkeit erfasst. Die Autoren betonen zusätzlich, dass in ihrem Verständnis einer Arzt-Patient-Beziehung der Patient zur Schlüsselperson seiner eigenen Behandlung werden muss, und der Arzt ihn dabei unterstützt, zu einer wohlfundierten Entscheidung über die anti-psychotische Behandlung zu kommen.

7.4 Prädiktoren des Recovery

Die Frage, welche behandlungsbezogenen Prädiktoren für das langfristige psychosoziale Recovery bedeutsam sind, untersuchten Álvarez-Jiménez et al. (2012) durch eine Analyse ausgewählter Daten einer epidemiologisch repräsentativen Langzeitstudie über 7,5 Jahre des Früherkennungsprojektes EPPIC in Melbourne. 209 initial erkrankte Menschen mit einer psychotischen Störung („Schizophrenie“, schizophreniforme Störung, schizoaffektive Störung, wahnhaftige Störung, akute vorübergehende psychotische Störungen, sonstige psychotische Störungen) wurden behandelt und zu Beginn, nach 8 sowie 14 Monaten und erneut nach 7,5 Jahren untersucht. Das EPPIC Projekt dauerte nur 18 Monate, dann wurde die Behandlung von der Regelversorgung übernommen. 26% der Patienten (N=54) hatten nach 7,5 Jahren ein vollständiges soziales und berufliches Recovery (FFR = full functional recovery) erreicht. Die untersuchten Prädiktoren waren die Dauer der unbehandelten Psychose (DUP), die Zeit bis zur Behandlungsresponse der Positiven Symptome, die Dauer der Hospitalisierung, geringes Niveau der sozialen und beruflichen Funktionsfähigkeit, soziale Isolation vor dem Beginn der Erkrankung, sozialer Rückzug vor Erstkontakt mit dem Projekt, geringe Krankheitseinsicht. Nur die im Folgenden dargestellten Prädiktoren waren entscheidend für das vollständige berufliche und soziale funktionelle Recovery („full functional recovery“ = FFR).

Nur eine kurze Dauer der unbehandelten Psychose von weniger als 4 Wochen war ein Prädiktor (OR= 3,25) für eine symptomatische Remission nach 8 Monaten (leichte Symptomatik in BPRS und SANS), jedoch weder für Symptomatik oder funktionelles Recovery (FFR) zu einem der späteren Messzeitpunkte, d.h. bereits nach 14 Monaten nicht mehr. Eine DUP, die länger war als 4 Wochen, war jedoch *kein* Prädiktor für weniger Symptome oder mehr FFM. OR ist das Kürzel für den statistischen Begriff Odds Ratio. OR stellt die Verhältniszahl über die Stärke eines Zusammenhangs dar. Eine Odds Ratio von 1 bedeutet, dass es keinen Unterschied gibt. OR = 3,25 bezeichnet eine 3,25-mal so hohe Chance/Risiko für das Ereignis im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Die Remission positiver Symptome war in den beiden Untersuchungsgruppen – der Gruppe mit und der Gruppe ohne FFR nach 7,5 Jahren – zu Beginn, nach 8 Wochen mit 82,9% und 8 Monaten mit 80,0% nicht signifikant unterschiedlich. Die Remission positiver Symptome war auch zu *keinem* Messzeitpunkt (nach 8 Wochen, 8 Monaten, 14 Monaten) ein signifikanter Prädiktor für das FFM nach 7,5 Jahren. Eine Remission der negativen Symptome nach 8 Monaten allein (OR=3,2) und in Verbindung mit der Remission von positiven Symptomen (OR=4,45) war ein Prädiktor für ein vollständiges funktionelles Recovery (FFR) nach 14 Monaten. Negative Symptome werden bekanntermaßen kaum durch Neuroleptika beeinflusst, hingegen können diese dosisabhängig pharmakogene Negativ-Symptome verursachen. Ein FFR nach 14 Monaten war der stärkste (OR = 6,7; 20% der Varianz erklärend) und letztlich der einzige Prädiktor für ein FFR nach 7,5 Jahren. Die symptomatische Remission in Kombination mit der FFM nach 14 Monaten war hingegen kein besserer Prädiktor als die FFR allein. Diverse andere potentielle Prädiktoren zeigten keine Signifikanz.

Die Remission negativer Symptome nach 14 Monaten war *kein* Prädiktor für die Remission negativer Symptome und für ein FFR nach 7,5 Jahren. Jedoch war das FFM nach 14 Monaten ein signifikanter Prädiktor für die Remission negativer Symptome nach 7,5 Jahren (OR=2,6). Hinzu kommt, dass 66,7% der Patienten mit FFR bereits nach 14 Monaten ohne Neuroleptika waren und 61% in den letzten 2 Jahren der Studie. Nur diese Zeiträume wurden ausgewertet. Mit einer OR von 7,68 nach 14 Monaten und 7,79 in den letzten 2 Jahren (Álvarez-Jiménez et al., 2012, Tab 2, S. 602) war der Anteil von Betroffenen ohne

Neuroleptika der beste Prädiktor für ein FFR nach 7,5 Jahren. Trotzdem wird dies in der Publikation als Prädiktorvariable nicht ausgewertet, sondern nur kurz und unvollständig im Kommentar auf der letzten Seite erwähnt. Bemerkenswert ist auch, dass nur 40,7% der Menschen mit FFR so eingeschätzt wurden, eine gute Krankheitseinsicht zu haben.

Dass die Remission der Positiv-Symptome keinen oder kaum einen Einfluss auf das FFR nach 7,5 Jahren hatte, ist ein sehr bedeutsamer Befund, weil doch dies die zentrale Hypothese bzw. das Ziel der Neuroleptikabehandlung ist. Die Ergebnisse bestätigen laut Autoren die Hypothese, dass ein frühes funktionelles und berufliches Recovery, also frühe schulische oder berufliche Wiedereingliederung und nicht die symptomatische Remission der zentrale Faktor bei der Prävention der Entwicklung chronischer negativer Symptome und von Arbeitsunfähigkeit sei. Die Autoren diskutieren mögliche, auch neurobiologische Effekte von intimen Beziehungen, Lebenszweck, positiver Zukunftserwartung, positiven Gefühlen, die die Stressanfälligkeit verringern und die Resilienz fördern, sowie soziale Unterstützung, sodass eine ‚positive Spirale‘ zum Wohlergehen und als Puffer für potentielle negative verletzende emotionale Reaktionen auf stressreiche Lebenserfahrungen entsteht. Das Ergebnis dieser Studie ist ernüchternd für die Effekte von Pharmakotherapie und Früherkennung. Weit stärkere Wirkfaktoren sind Neuroleptikafreiheit, niedrige Neuroleptikadosierungen (bezieht man die Ergebnisse der Wunderink-Studie mit ein) und sehr frühzeitige berufliche (bezahlte Arbeit) und schulische Integration.

7.5 Früherkennung von Psychosen

Früherkennungsprojekte sind bisher nicht entschieden genug auf eine berufliche Integration sowie die Reduktion und das Absetzen von Neuroleptika fokussiert. Das Studienergebnis stellt ebenso ein biologisch reduktionistisches Konstrukt der Negativ-Symptomatik in Frage. Im Lichte dieser Studie scheint der emotionale, motivationale und beziehungs-dynamische Aspekt weit bedeutsamer zu sein und sie damit dem Einfluss von Lebensbedingungen weit zugänglicher zu machen, als dies üblicherweise angenommen wird. Auch künstlerische Therapien zeigten in randomisierten Studien 6 Monate nach der Behandlung einen starken Reduktionseffekt der Negativ-Symptome um -0.77 SMD (NICE 2009). Pharmakologisch zeigen geringst mögliche Dosierungen die besten Effekte. Neuroleptische Frühintervention im Ultra-High-Risk-Syndrom ist aufgrund der Studienlage gar nicht indiziert, sondern pharmakologisch Omega 3 Fettsäuren (Fusar-Poli et al., 2013a).

Wenn Früherkennungsprojekte die Dauer der unbehandelten Psychose (DUP) unter 28 Tage verkürzen, haben sie vermutlich nur mehr Patienten mit kurzen Psychosen behandelt und erzielen dadurch einen besseren Outcome (Warner, 2005). Diese wären bei einer Studie zu „Schizophrenie“-Spektrum-Störungen ausgeschlossen worden. Sie werden durch Frühintervention frühzeitig neuroleptisch behandelt, obwohl sie an einer kurzen vorübergehenden psychotischen Störung leiden, die auch ohne Neuroleptika remittieren würde.

Zugleich wird zunehmend deutlich, dass maximal erreichbare Neuroleptika-Freiheit der beste Prädiktor für einen Verlauf mit dem größtmöglichen Recovery ist. In den üblichen Früherkennungsprojekten gibt es keinen Algorithmus für frühest mögliche Dosisreduzierung und Absetzversuche, worauf es offensichtlich ankäme. Weiterhin herrscht die Idee vor, dass die kontinuierliche neuroleptische Behandlung die Langzeitprognose grundsätzlich bessern würde. Nicht Symptomremission sondern maximal unterstützende und ermutigende Begleitung in ein Leben frühestmöglicher sozialer und beruflicher Inklusion mit maximaler Neuroleptikafreiheit ist entscheidend.

7.6 Langzeitverlauf über 20 Jahre mit und ohne Neuroleptika

Bedeutsam für die Beurteilung des Langzeitverlaufs mit und ohne Neuroleptika und des Potentials für erfolgreiche Absetzversuch unter naturalistischen Bedingungen ist die Chicago-Langzeitstudie über 20 Jahre (Harrow et al., 2014). Da es keine placebo-kontrollierten Studien zu Anwendung von Neuroleptika von mehr als 3-jähriger Dauer existieren (Leucht et al 2012) ist sie darüber hinaus von außerordentlicher Bedeutung. In dieser naturalistischen Verlaufsstudie wurden 70 zumeist ersterkrankte Patienten mit Störungen des Schizophrenie-Spektrums (DSM III) (61 mit Schizophrenie-Diagnose und 9 mit der Diagnose einer schizoaffektiven Störung) über 15 Jahre und 59 von diesen über 20 Jahre zu 5 oder 6 Messzeitpunkten nachuntersucht. Zu Beginn bestand die Symptomatik bei allen bereits länger als 6 Monate, die Patienten wurden zu Beginn konsekutiv stationär aufgenommen (1. Aufnahme bei 46%; 2. Aufnahme

bei 21%) und gemäß informierter Zustimmung in die Studie eingeschlossen. Alle wurden initial neuroleptisch behandelt. 70% setzten dann innerhalb der ersten zwei Jahre oft gegen ärztlichen Rat die Neuroleptika ab. Nach 2 Jahren waren 33% ohne Neuroleptika und nach 20 Jahren 38 %, dabei zu fast jedem nachfolgenden Messzeitpunkt geringfügig ansteigend. Die Gesamtgruppe bestand dabei aus einer Teilgruppe 1 mit 34%, die zu jedem späteren Messzeitpunkt unter Neuroleptika war, einer Gruppe 2 mit 45%, mit oder ohne Neuroleptikum zu einem der Messzeitpunkte und einer Gruppe 3 mit 21% und kontinuierlich ohne Neuroleptika im weiteren Verlauf. In Gruppe 1 unter dauerhafter neuroleptischer Medikation zeigten 44% eine kontinuierliche psychotische Symptomatik, 72 % psychotische Aktivität an 4 von 5 bzw. 6 Nachuntersuchungen, 28% diese nur zu zwei Messzeitpunkten und mindestens eine Periode ohne psychotisches Erleben.

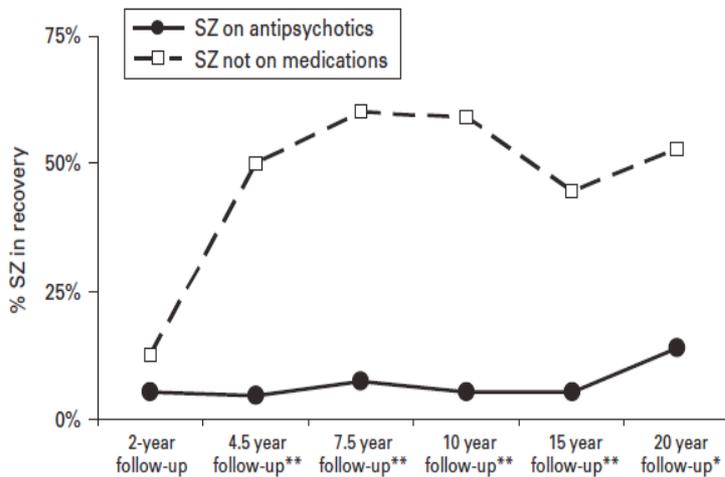


Fig. 1. Relationship between recovery and use of antipsychotics in schizophrenia (SZ). * $p < 0.01$, ** $p < 0.001$.

Abb. 9: Recovery und Neuroleptika über 20 Jahre (aus: Harrow et al., 2014, S. 4)

Diese Abb zeigt einen Vergleich der psychotischen Symptomatik von Gruppe 1 und Gruppe 3. Nach 2 Jahren zeigte sich zunächst kein signifikanter Unterschied in der Symptomatik. Im weiteren Verlauf jedoch vergrößert sich dieser signifikant und zunehmend zugunsten der Gruppe 3 bis zum 15. Jahr ($p < 0.001$), um sich dann im 20. Jahr wieder geringfügig zu verringern.

80% der Gruppe waren in mindestens zwei der 5 bzw. 6 Jahre einer Nachuntersuchung in stationärer Behandlung. Die 12 Patienten, die noch vor dem 2. Jahr dauerhaft Neuroleptika absetzen, hatten nach 2 Jahren zunächst noch psychotische Symptome, 57% dieser waren jedoch nach 4.5 Jahren nicht mehr psychotisch und demnach ohne Neuroleptika remittiert.

In Gruppe 1 hatten mehr als die Hälfte eine oder auch mehrere Perioden ohne psychotische Symptomatik. Unter Dauermedikation traten jedoch erneut psychotische Phänomene auf.

20% der Gesamtgruppe waren zu jedem Messzeitpunkt ohne psychotische Phänomene, davon jedoch niemand aus der Gruppe 1.

40% der Gesamtgruppe waren zumindest zu einem Messzeitpunkt in einem Zustand des vollständigen Recovery, gemäß den Autoren ein Hinweis auf das grundsätzliche Potential unter günstigen Bedingungen.

Nach ca. 2 bis 3 Jahren verringerte sich die Wirksamkeit antipsychotischer Medikation oder wirkte sogar gegenläufig. So traten im Langzeitverlauf phasenweise Zeiten einer deutlichen symptomatischen und funktionellen Besserung auf, die ohne Neuroleptika deutlich ausgeprägter waren als unter diesen.

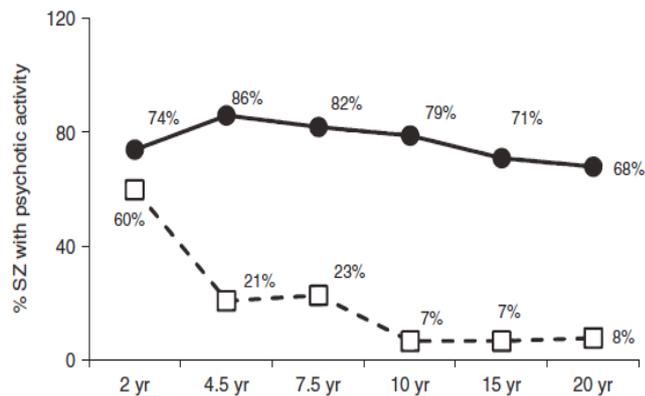


Fig. 2. Twenty-year longitudinal assessment of psychosis in schizophrenia patients (SZ): ●, always prescribed antipsychotic medications; □, not prescribed psychiatric medications at any assessment.

Abb. 10: Psychotische Symptomatik über 20 Jahre mit und ohne Neuroleptika
(aus: Harrow et al. 2014, S. 4)

Es ist eher unwahrscheinlich, dass es sich bei der Gruppe ohne dauerhafte neuroleptische Medikation nur um einen Selektionseffekt von Patienten mit besserer Prognose handelt, denn auch Patienten mit schlechter Prognose waren ohne Neuroleptika langfristig symptomärmer als unter diesen, und das Ausmaß der psychotischen Symptomatik unter Neuroleptika im Langzeitverlauf macht dies zusätzlich unwahrscheinlich. Ihr Verlauf war sogar besser als der von Patienten mit einer bipolaren Störung unter Neuroleptika, was ebenfalls gegen einen bloßen Selektionseffekt von Patienten mit guter Prognose spricht.

Schlussfolgerung der Autoren: Die hohe Rate psychotischer Symptome und stationärer Rehospitalisierung unter dauerhafter Neuroleptikaeinnahme zeigt, dass Nicht-Adhärenz mit der Medikation nicht den Hauptfaktor eines schlechten Langzeitverlaufs darstellt. Neben der hohen Vulnerabilität für Psychosen bei vielen Betroffenen, wird die durch Neuroleptika bedingte dosisabhängige Supersensibilisierung und Vermehrung der Dopaminrezeptoren als zweiter ursächlicher Faktor diskutiert. Die Autoren lassen dabei offen, ob dies auf alle oder nur einen Teil der Betroffenen zutrifft.

Dies ist die einzige existierende prospektive naturalistische Beobachtungsstudie zu dieser Fragestellung über 20 Jahre. Es handelt sich um eine methodisch hochwertige Kohorten-Studie ohne Randomisierung. Die Unterschiede in den verglichenen Gruppen sind von ausreichender Signifikanz und Effektstärke und klinisch bedeutsam.

In dieser naturalistischen Studie setzte die Teilgruppe Neuroleptika zumeist gegen den Rat der Professionellen ab. Eine begleitete Reduktion fand dann nicht statt. Einerseits konnten so mehr Patienten die Neuroleptika vollständig absetzen als in den existierenden Absetzstudien nach der ersten Episode mit meist 21% (Emsley et al., 2013). Andererseits kann nicht davon ausgegangen werden, dass alle Patienten, die dauerhaft Neuroleptika einnahmen, diese auch tatsächlich benötigten, da ein systematischer Absetzversuch nicht erfolgte.

Ob die langfristig ohne Neuroleptika stabilisierten oder remittierten Patienten auch initial Neuroleptika benötigt hätten bzw. welcher Anteil von ihnen diese gar nicht benötigt hätte, lässt sich aus der Studie nicht ableiten. Dass dies bei ca. 40% der Ersterkrankten des Schizophrenie-Spektrums durch milieutherapeutische und/oder systemische Frühintervention im Lebensfeld erreicht werden kann, wurde wiederholt in 5 randomisierten oder quasi-experimentellen Studien gezeigt (Bola et al., 2009) und auf S. 41 ausführlicher dargestellt.

Die Studie macht deutlich, dass sowohl ein Forschungs- sowie Behandlungsbedarf besteht, um die langfristige Neuroleptikaeinnahme so weit wie möglich zu reduzieren.

Für Menschen mit schizoaffektiven Psychose oder vorübergehenden psychotischen Störungen ist die Studienlage unzureichend (Jäger et al., 2007).

7.7 Studien zum Absetzen von Neuroleptika nach der 1. psychotischen Episode

Gegenwärtig existieren 8 Studien, in denen nach der ersten psychotischen Episode die Medikation *innerhalb von 4 bis 6 Wochen* vollständig abgesetzt wurde. Nur in einer Studie erfolgte dies nach „6 -12 Wochen“ (Boonstra et al., 2011). Eine Übersicht dieser Studien (Emsley et al., 2013a) ermittelte, dass dann ca. 80% der Betroffenen innerhalb eines Jahres einen Rückfall erlitten. Viele dieser Patienten entwickelten erste psychotische Symptome bereits innerhalb von Tagen oder Wochen nach dem Absetzen (Emsley et al., 2013a).

Table 1 Studies reporting symptom recurrence rates after treatment reduction/discontinuation after a single episode of psychosis

Authors	Sample size	Treatment duration	Symptom recurrence rates					Comparator recurrence rate
			9 months	12 months	18 months	24 months	36 months	
Kane J et al. [24].	28	Not specified		41%				0%
Crow T et al. [26].	120	Not specified				62%		46%
Gitlin M et al. [21].	53	3 months in remission		78%		96%		-
Wunderink L et al. [25].	161	6 months in remission			43%			21%
Chen E. et al. [22].	178	12 months +		79%				41%
Gäebel W. et al. [27].	44	12 months		57%				4%
Boonstra G. et al. [23].	20	12 months min remission	82%					12%
Emsley R et al. [10].	33	24 months		79%		94%	97%	-

Tab. 9: Studienübersicht zu Rückfallraten nach Absetzversuchen (aus: Emsley et al., 2013a)

Auch intensiverte sich diese Symptomatik meist deutlich schneller als in der ersten psychotischen Episode (Emsley et al., 2012a).

In den Studien wurden die Positiv-Symptome, die als Rückfall definiert wurden, oft nicht standardisiert mit validierten Instrumenten erfasst, sondern in der Mehrheit der Studien bewusst niedrigschwelliger definiert, um pharmakologische Frühintervention zu ermöglichen, was jedoch die Unterscheidung zwischen Entzugssyndrom und erneuter Psychose zusätzlich erschwerte. Eine unzweifelhafte Möglichkeit, zwischen einem *echten Rückfall* oder *psychotischen Entzugsphänomenen* bzw. einer *Supersensitivitätspsychose* zu unterscheiden, gibt es nicht. Als Orientierung kann jedoch die Regel gelten, dass sich Entzugsphänomene schnell, innerhalb von Tagen und wenigen Wochen entwickeln. Hier ist ein sehr gutes Ansprechen auf eine Rückkehr auf die letzte Dosis („Retapering“) zu beobachten. Eine spezifische Vorbereitung und Begleitung der Betroffenen für den aktiven Umgang mit Frühsymptomen erfolgte nicht. Alle Absetzstudien beschreiben, dass die unter dieser Begleitung entstandenen Rückfälle ungefährlich waren. In Wunderink et al. (2007, 2013) mit langsamen Reduktionsschritten ohne Zeitvorgaben und sehr niedrigschwelligem Retapering (Rückkehr auf die vorausgegangene Medikationsstufe) dauerten sie selten länger als vier Wochen und Hospitalisierungen waren die Ausnahme (ca. 10%). In einer der Studien (Emsley et al., 2012a) wurde der Rückfall standardisiert und höherschwelliger definiert. Die durchschnittliche Behandlungszeit bis zur definierten Response betrug hier 12 Wochen und die Hospitalisierungsrate betrug 38%. Im Vergleich mit der Erstbehandlung kam es damit zu einer um ca. 3 Wochen verlängerten Rückbildungsphase der Symptomatik unter der Medikation (Emsley et al., 2013b), wie dies auch schon in einer früheren Studie beschrieben wurde (Lieberman et al., 1996).

In allen acht vorhandenen Studien kehrten die Patienten auf das Symptomniveau nach der Behandlung der ersten Episode zurück und verschlechterten sich nicht in ihrer Funktionsfähigkeit im Alltag (Curson et al., 1986; Kane et al., 1986; Wunderink et al., 2007; Glovinsky et al., 1992; Gilbert et al., 1995; Gitlin et al., 2001; Wunderink et al., 2013) oder verbesserten ihre Symptomatik geringfügig (Emsley et al., 2012a) und ihre Funktionsfähigkeit infolge der so möglichen Dosisreduktion sogar deutlich (Wunderink et al., 2013). Und auch bei zunächst behandlungsrefraktärer „Schizophrenie“ im Rahmen einer Placebostudie über 6 Wochen kam es zu einer Symptomrückbildung auf das Niveau der ursprünglichen Remission (Wyatt et al., 1999). Davon abweichend erlangten jedoch in einer Studie an mehrfach Erkrankten 14,4 % der Betroffenen keine Remission mehr nach dem Rückfall bis zum Studienende nach einem Jahr (Emsley et al., 2012b). Jedoch auch 18 % der kontinuierlich neuroleptisch Behandelten entwickelten in dem Zeitraum einen Rückfall, der vermutlich als Supersensitivitätspsychose aufzufassen ist. Zusätzlich bedeutsam ist, dass auch durch längere Behandlungsperioden mit Neuroleptika das Rückfallrisiko bei einem anschließenden Absetzversuch nicht geringer wird, eher ist die Rückfallrate nach längerer neuroleptischer Behandlung noch erhöht (Emsley et al., 2013a).

In einer Metaanalyse ermittelten Leucht et al. (2012) einen Unterschied in den Rückfallraten über ein Jahr zwischen neuroleptisch oder mit Placebo behandelten Betroffenen von 27% zu 64%, und demnach eine „number needed to treat“ von 3. Nur in 26% der Fälle mit Rückfällen kam es zu Hospitalisierungen. Die Dauer des Neuroleptikaentzugs hatte hier keinen Einfluss auf die Rückfallrate, wurde jedoch in den Studien nur als Reduktion über maximal 4 Wochen bzw. durch das Absetzen eines Depots durchgeführt. Auch wurde in den Studien nur mit sog. inerten Placebos ohne jede eigene Wirkung gearbeitet, d.h. die Teilnehmer konnten relativ leicht den Studiengruppen zugeordnet werden. Placeboeffekte sind jedoch auch in der Schizophreniebehandlung hoch (Kinon et al., 2011).

Depot-Haloperidol mit einem RR von 0.14 und Depot Fluphenazin mit RR von 0.23 hatten die größten rückfallverhütenden Effekte. Die mittlere Studiendauer betrug nur 26 Monate. Es gibt nur wenige Studien die länger als 1 Jahr durchgeführt wurden.

RR steht in diesem Zusammenhang für das relative Risiko und ist ein Begriff der deskriptiven Statistik. Es drückt aus, um welchen Faktor sich ein Risiko in zwei Gruppen unterscheidet. Liegt das relative Risiko unter 1 hat die Exposition eine schützende (protektive) Wirkung. Mit der Dauer der Studie nahmen die Effekte ab. Die ermittelten Rückfall-effekte sind also gering.

In Studien an Ersterkrankten liegt der Anteil erfolgreicher Absetzversuche bei 21%, in einer weiteren Einzelstudie an voll remittierten Patienten bei 25% (Nishikawa et al., 2007), in einer Metaanalyse von 1006 Patienten bei 40% (Viguera et al., 1997). Der Anteil stieg in dieser Metaanalyse bei 211 untersuchten ambulanten Patienten sogar auf 60% über einen Zeitraum von 4 Jahren an. Diese Metaanalyse ermittelte darüber hinaus, dass die Rückfall-rate nach 6 Monaten stark zurückging, es danach also nur noch selten Rückfälle gab. Boshes et al. (2002) ermittelten nachträglich, dass die meisten der Patienten ohne Rückfall auch nach 4 Jahren noch klinisch stabil und anhaltend ohne neuroleptische Medikation waren. In ihrem Review fanden Gilbert et al. (1995) unter Neuroleptika über ein Jahr eine Rückfallrate von 16%, nach Absetzen eine Rate von 50% (Gilbert et al., 1995). Oft sind mehrfache, d.h. vier und mehr Versuche erforderlich und sinnvoll, um erfolgreich abzusetzen (Nishikawa et al., 2007).

Unter Einbeziehung von auch mehrfach Erkrankten wurde in den vorhandenen Absetzstudien ein vollständiges Absetzen in bis zu 60 % der Fälle ist möglich (Viguera et al., 1997; Baldessarini et al., 1995).

Auch unter Erhaltungsmedikation mit Neuroleptika kommt es bei Betroffenen mit bereits mehrfachen Episoden zu 3,5% Rückfällen pro Monat, v.a. aufgrund des Wirkverlustes der Neuroleptika und zu 11% Rückfällen pro Monat infolge von eigenständigem Absetzen der Medikation (sog. ‚Non-Compliance‘), so ein Review US-amerikanischer Studien (Weiden et al., 1995). Die Rate des eigenständigen Absetzens wurde für gemeindepsychiatrische Settings der USA mit 7% je Monat errechnet. Der Anteil an den stationären Kosten durch den Wirkverlust der Neuroleptika wurde mit 60%, der Anteil durch eigenständiges Absetzen mit 40% errechnet.

7.8 Umgang mit einem Absetzwunsch von Patienten

Angesichts einer üblichen mittleren spontanen Absetzrate von 50% nach einem Jahr (Cramer et al., 1998) und 75% nach zwei Jahren (Velligan et al., 2009) wird daher von Wissenschaftlern (Wunderink et al., 2013; Emsley et al., 2013a; McGorry et al., 2013) vertreten und in Leitlinien (NICE 2009, S. 21) empfohlen, den Absetzwunsch von Patienten ernst zu nehmen, über das erhöhte Rückfallrisiko zu informieren, dann jedoch in enger Kooperation mit dem Patienten einen umsichtigen und gut begleiteten Reduktions- und Absetzversuch zu machen. Aus dieser Perspektive geht es demnach nicht um die Vermeidung von Rückfällen per se, sondern um ihre möglichst gute Begleitung, um eine zu lange Dauer zu vermeiden. So können gut begleitete Rückfälle in Kauf genommen werden. Dieses Vorgehen ermöglicht es zusätzlich, die niedrigst mögliche Dosis zu finden, die nachweislich mit geringerer Schädigung und besserem funktionellen Recovery einhergeht. Dies hat sich jedoch bis heute in der *Alltagspraxis nicht durchgesetzt*.

Ein solches Vorgehen würde auch der alten S 3 Leitlinien „Schizophrenie“ der DGPPN von 2005 widersprechen, die ausführt: „Nach einem ersten Rezidiv sollte eine medikamentöse antipsychotische Behandlung kontinuierlich für 2 bis 5 Jahre (und nach multiplen Rezidiven gegebenenfalls lebenslang) erfolgen.“ Diese Leitlinien werden gegenwärtig überarbeitet und vielleicht werden sie dann auch der neueren Studienlage angepasst. Bis heute bestimmt diese veraltete und nicht mehr den wissenschaftli-

chen Erkenntnissen entsprechende Leitlinien-Vorgabe weitgehend die Alltagspraxis. Ein unbegleiteter, häufig abrupter Absetzversuch von Patienten, denen die Professionellen eine Begleitung versagt haben, ist offensichtlich oftmals die Folge und weitaus risikoreicher. Medikamente werden dabei meist abrupt abgesetzt, die dann auftretenden Psychosen sind oft sehr akut, der Zugang zu professionellen Hilfen ist meist verzögert und andere Hilfen stehen selten zur Verfügung. Dadurch verlängert sich die akut psychotische Episode, was nach mehrmonatigem Verlauf wiederum zur Verminderung von grauer Substanz des Gehirns führen kann. Dieses Versagen liegt jedoch in der Verantwortung der Professionellen und nicht der Betroffenen.

Im Alltag werden zudem häufig überhöhte Dosierungen verwendet, vor allem auch bei der Remedikation nach einem Rückfall. Sie haben ein hohes Risikopotential zu schädigen.

Patienten, die aus gutem Grund ihre Neuroleptika reduzieren wollen, werden jedoch von ihren Ärzten und auch anderen Berufsgruppen zu selten unterstützt. In einer Befragung von Betroffenen wurden insbesondere Ärzte im Vergleich zu anderen Psychotherapeuten, Therapeuten der Komplementär- und Alternativmedizin und Selbsthilfegruppen als am wenigsten hilfreich bei dem Versuch des Absetzens erlebt (Read, 2005).

7.9 Behandlung akuter psychotischer Episoden mit Benzodiazepinen

Psychotische Episoden können nach zunächst vollständiger Remission bei einer erneuten Episode bei 50% der Betroffenen auch erfolgreich allein mit Benzodiazepinen behandelt werden (Carpenter et al., 1999). In dieser randomisierten placebokontrollierten Doppelblindstudie wurde in der Experimentalgruppe bei auftretenden Frühsymptomen, definiert als Verschlechterung in der BPRS um 2 oder mehr Punkte, sofort mit Diazepam mit 10 mg pro Tag behandelt. Sollte trotzdem eine weitere Verschlechterung auftreten, wurde mit Neuroleptika behandelt. Bei erfolgreicher Stabilisierung unter Diazepam wurde die Substanz nach 4 Wochen innerhalb von weiteren 2 Wochen in 2 Reduktionsstufen wieder abgesetzt. Das Behandlungsergebnis unter Benzodiazepinen war in dieser Pilotstudie mit insgesamt 53 Teilnehmern sogar geringfügig (Effektstärke = 0,21) jedoch nicht signifikant (vermutlich aufgrund der geringen Studiengröße, so die Autoren) besser als das nach einer neuroleptischen Behandlung in der Vergleichsgruppe.

FIGURE 1. Percent of Schizophrenic Patients Treated With Diazepam (N=15), Fluphenazine (N=18), or Placebo (N=20) Whose Symptoms Did Not Progress

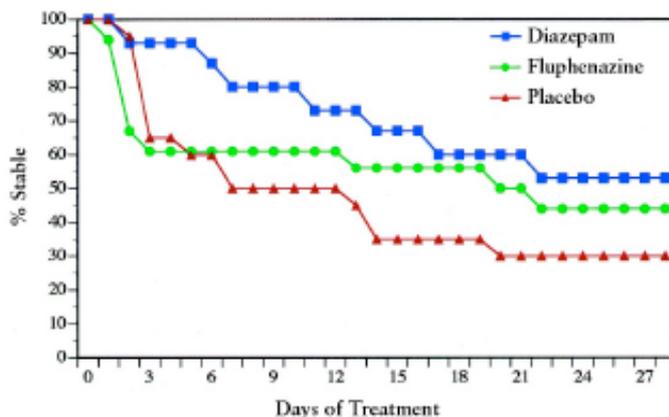


Abb. 11: Behandlung von Rückfällen allein mit Benzodiazepinen (Carpenter et al 1999, S. 302)

Auch eine Metaanalyse aller vorhandenen Vergleichsstudien zu Benzodiazepinen und Neuroleptika kommt bei begrenzter Datenlage mit 4 mehrwöchigen und 2 einjährigen Studien zu dem Schluss, dass es keine Überlegenheit der Neuroleptika bezüglich der Symptomremission und der Rückfallrate nach Auswertung der gepoolten Daten gibt (Volz et al., 2007; Dold et al., 2012). Auch Benzodiazepine sind damit – nicht anders als die Neuroleptika - nur bei einem Teil der Patienten wirksam, können damit möglicherweise eine Behandlungsalternative bei akut psychotischer Symptomatik und insbesondere bei psychotischen Krisen mit episodischem Verlauf darstellen und damit das Behandlungsspektrum insgesamt erweitern. Ob akute Psychosen selbst neurotoxisch sind und damit den Verlauf verschlechtern, wird zunehmend bezweifelt (McGlashan, 2006). So findet sich in einem Review zu Studien der Neurokogniti-

on und morphologischen Veränderungen (Rund, 2013) in der Mehrheit und in den methodisch besseren sowie größeren Studien kein Beleg für diese Hypothese. In der jüngsten Datenauswertung der bereits zitierten IOWA-Studie zum Abbau grauer und weißer Substanz des Gehirns (Andreasen et al., 2013) korreliert nur die Dauer längerer Rückfälle, jedoch nicht ihre Anzahl mit diesem Substanzabbau, der ebenfalls durch die kumulativen Neuroleptikadosen mitverursacht ist (Ho et al., 2011).

7.10 Prädiktoren für Rückfälle und erfolgreiches Absetzen

Bis heute gibt es keine sicheren Prädiktoren, die das Gelingen oder Misslingen eines Absetzversuchs voraussagen könnten. In einzelnen Studien wurden wenige Prädiktoren für Rückfälle ermittelt. Dies waren, neben dem Absetzen der Neuroleptika:

- anhaltender Substanzmissbrauch (Alvarez-Jimenez et al., 2012)
- kritische Kommentare und Feindseligkeit von betreuenden Personen (Alvarez-Jimenez et al., 2012)
- ein geringeres psychosoziales Funktionsniveau vor Beginn der Erkrankung (Alvarez-Jimenez et al., 2012)
- prämorbid schizoide oder schizotypische Persönlichkeitsmerkmale (Chen et al., 2010)
- eine schlechte Beziehung zwischen den Betroffenen, ihren Familien und den Professionellen (Csernansky et al., 2002).

Ein bedeutsamer Prädiktor für ein erfolgreiches Absetzen bzw. ein protektiver Faktor ist soziale Unterstützung (Norman et al., 2005). Die Forschungslage dazu ist allerdings mangelhaft. Psychiater sind in ihrer Fähigkeit, die Chance zu einem erfolgreichen Absetzen vorauszusagen, nicht qualifizierter als Betroffene (Read, 2005). Auch wenn es keine sicheren Prädiktoren gibt (Johnstone et al., 1999), so kann die folgende Liste aus unterschiedlichen Publikationen doch eine gewisse Orientierung geben:

- 6 Monate ohne Symptomatik (Falloon, 2006)
- 2 Jahre ohne Rezidiv (Lerner et al., 1995)
- niedrige Ausgangsdosierung (van Kammen et al., 1996; Gitlin et al., 2001)
- kurze Episoden und Hospitalisierungen (Marder et al., 1979)
- plötzlicher akuter Beginn der Psychose (Vaillant et al., 1962; Schooler et al., 1967; Schooler et al., 1967; Goldstein et al., 1970; Silverman et al., 1975/76; Carpenter et al., 1977; Rappaport et al., 1978; Marder et al., 1979; Yung et al., 1980; Buckley et al., 1982; Fenton et al., 1987)
- gutes psychosoziales Funktionsniveau vor dem Beginn der Erkrankung (Goldstein et al., 1970; Evans et al., 1972; Carpenter et al., 1977; Rappaport et al., 1978; Marder et al., 1979; Buckley, 1982; Fenton et al., 1987; Johnstone et al., 1990; Bola et al., 2002; Bola et al., 2006)
- späteres Manifestationsalter (Schooler et al., 1967; Marder et al., 1979; Gilbert et al., 1995; Bola et al., 2002)
- keine psychiatrische Behandlung der Eltern (Lehtinen et al., 2000)
- deutliche Auslöser bei Episoden zuvor (Marder et al., 1979)
- Internale Attribuierung (Harrow et al., 2007)
- Effektive Coping Techniken (Falloon, 2006)
- Fähigkeit zum Selbstmanagement in Krisen (Falloon, 2006)
- keine aktuell belastenden Lebensereignisse
- stressarmes soziales Umfeld (Hogarty et al., 1991)
- niedrige Expressed Emotions wichtiger Bezugspersonen (Hogarty et al., 1991)
- Unterstützung durch Familie und andere (Marder et al., 1979; Norman et al., 2005)
- Wirksame Einzelpsychotherapie (Gottdiener et al., 2002)
- Wirksame Familientherapie (Hogarty et al., 1991)

Als sogenannte Kontraindikationen fasse ich folgende Faktoren auf:

- unkontrollierbares gefährvolles Risikoverhalten in der akuten Psychose
- sehr plötzlich auftretende schwere akute Psychose
- zunehmendes Residuum nach einem Rückfall
- schwer behandelbare Rückfälle in der Vorgeschichte

7.11 Praktisches Vorgehen bei Reduktions- und Absetzversuchen

Reduktions- und Absetzversuche sind nur unter therapeutischer Begleitung anzuraten. Ein unterstützendes soziales Netzwerk ist sehr hilfreich. Vorher sollte sich jeder Betroffene gut informieren. Vor Beginn sollte ein (und bei Bedarf auch weitere) Netzwerkgespräch(e) mit allen wichtigen therapeutischen und persönlichen Bezugspersonen stattfinden und ein Krisenplan erstellt werden. Insbesondere die sehr frühen Frühsymptome, die häufiger leichter von anderen vertrauten Personen erkannt werden können, und der dann angemessene Umgang damit sind von großer Bedeutung. Die individuellen Ängste, Gefahren und Möglichkeiten sollten mit diesen Bezugspersonen auf ihren realistischen Gehalt hin überprüft werden. Auch alle verfügbaren Ressourcen sollten genau durchdacht und nutzbar gemacht werden.

Um Entzugssphänomene so gering wie möglich zu halten, sollte man nach der 10%- Regel vorgehen, d.h. die Dosis jeweils nur um 10% reduzieren und bei späteren Reduktions-schritten die Dosisstufen sogar noch weiter verkleinern. Die nächste Dosisreduktion sollte erst nach 4 bis 6 Wochen erfolgen. Auch sollte die Reduktion erst dann weiter fortgesetzt werden, wenn für einige Wochen eine Stabilität mit dieser Dosis erreicht wurde. Zusätzlich ist aus Berichten von Betroffenen vielfältig bekannt, dass ein erfolgreiches Absetzen oftmals mit einem mehrmonatigen, selten sogar mehrjährigen Durchleben von Restsymptomen und Medikationsfolgen verbunden ist, bis eine Stabilisierung einsetzt. Je länger die Medikation eingenommen wurde, umso langsamer muss vorgegangen werden. Bei einer Medikationsdauer über mehr als 5 Jahre sollte die Reduktion über ca. 2 Jahre erfolgen. Bei mehreren Medikamenten sollte immer nur eine Substanz reduziert werden und mit der begonnen werden, auf die vermutlich am leichtesten verzichtet werden kann. Der Beginn sollte unter Bedingungen relativer psychischer und sozialer Stabilität erfolgen, es sei denn, es werden aktuell Hochdosierungen oder Kombinationen von drei und mehr Neuroleptika eingenommen. Ein fortlaufendes kurzes Protokoll des Verlaufs sollte - evtl. mit einem Begleiter - geschrieben werden. Gesunde Ernährung, Obst, viel Wasser, körperliche Bewegung und Ruhezeiten und viel Schlaf ab 23.00 h (evtl. unterstützend Baldrian) sind wesentlich. Kein Alkohol, keine Drogen, evtl. kein Kaffee.

Stärkere emotionale Reaktionen sind zu erwarten und brauchen Unterstützung und evtl. kreativen Ausdruck oder körperliche Abreaktion durch Sport und Bewegung. Mögliche psychische oder körperliche Entzugssymptome stellen sich schnell ein und verändern sich. Sind sie zu ausgeprägt, ist die Reduktion zu groß. Dann ist Rückkehr auf die letzte Dosis zuvor - evtl. für einige Tage sogar etwas mehr - richtig. 2 bis 4 Wochen sollte dann vor einem erneuten, dann vorsichtigeren Reduktionsversuch abgewartet werden. Auf jedem neuen Dosisniveau muss vor einer weiteren Reduktion eine psychische Stabilisierung erfolgt sein. Kurzfristige psychotische Symptome müssen nicht notwendig eine Dosiserhöhung zur Folge haben. Es könnte auch auf anderem Wege eine Stabilität erreicht werden. Begleitende psychosoziale Behandlungsformen sind dabei Entspannungstechniken, körperliche Aktivitäten, die Grundsätze des Recovery, Coping-Techniken bei Stimmenhören, Einzeltherapie, Familientherapie, Traditionelle Chinesische Kräuter-Medizin. Auch eine kurzfristige Medikation mit Benzodiazepinen kann hilfreich sein, v. a. bei Schlafstörungen.

Besonders wichtig scheint es zu sein, neben dem Wunsch, die Medikamente abzusetzen noch ein anderes wichtiges Lebensziel zu verfolgen.

Bei beginnender psychischer Instabilität geben erst engmaschige Kontakte (1-2 mal wöchentlich) zu vertrauten bzw. professionell helfenden Personen die notwendige Sicherheit. Sie können eine wichtige zusätzliche Einschätzung der Situation geben.

Häufig ist zunächst nur eine Weiterbehandlung mit einer immerhin geringeren Dosis zu erreichen. Weitere längerfristige therapeutische Begleitung ermöglicht später oft eine weitere Reduktion auf eine sehr geringe Dosis. Ein gut begleiteter Absetzversuch ist ein nicht immer möglicher und sinnvoller letzter Schritt, der nicht erzwungen werden kann und auf den man sich zu Beginn des Reduktionsprozesses auch nicht festlegen sollte.

In diesem Zusammenhang ist es sehr bedeutsam, Entzugs- und Absetzphänomene möglichst gut einschätzen zu können. Mögliche Entzug- bzw. Absetzphänomene bei Neuroleptika sind (Breggin, 2013; Tranter et al., 1998; Lehmann et al., 2013)

- Psychotische Symptome, die nicht sicher von der ursprünglichen psychotischen Störung unterschieden werden können. Sie entstehen meist innerhalb von Tagen nach der Reduktion und bessern sich oftmals nach 2 bis 3 Wochen.
- Emotionale Instabilität, Angst, Unruhe, Depression, Reizbarkeit, Aggressivität und maniforme Symptome. Auch sie entstehen meist innerhalb von Tagen oder Wochen nach dem Reduzieren oder Absetzen des Medikaments.
- Abnorme unwillkürliche Bewegung des Gesichts, von Lippen, Kiefer, Zunge, Armen, Handgelenken, Händen, Fingern, Beinen, Knien, Gelenken, Zehen, Nacken, Schultern, Hüften. Sie bilden sich z.T. auch nicht zurück, wenn es sogenannte irreversible Spätdyskinesien sind. Sie können in der Person schwere Unruhe und Angst auslösen.

Diese gerade benannten Phänomene können lt. Breggin bis zu 1.5 Jahren fortbestehen. Desweiteren können auftreten;

- Kognitive Störungen von Konzentration, Aufmerksamkeit und Gedächtnis
- Vegetative Störungen: Magen-Darm-Störungen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, Schwitzen, Schwindel, Tachykardie, Hochdruck, Zittern, Kollaps, grippeähnliche Symptome, übermäßige Schmerzempfindlichkeit, Kopfschmerz

Symptome aus diesen letzten zwei Störungsbereichen können lt. Breggin über Wochen bis Monate andauern. Allen Symptomen ist gemeinsam, dass sie sich stark oder vollständig zurückbilden, einige Stunden nachdem man die vorherige Dosis des Medikaments wieder eingenommen hat. Das Ausmaß dieser Symptome wird wesentlich mitbestimmt durch die Höhe des Reduktionsschrittes. Umso wichtiger ist es, langsam und mit kleinen Reduktionsschritten vorzugehen. Ein Fachausschuss der Deutschen Gesellschaft für Soziale Psychiatrie (DGSP) hat eine Anleitung zum Reduzieren und möglichen Absetzen von Neuroleptika erarbeitet. Diese wurde im November 2014 unter www.dgsp-ev.de/neuroleptikadebatte ins Internet gestellt.

Ein Zustand ohne oder mit minimaler Neuroleptikadosis ist insbesondere für die Erlangung von Arbeitsfähigkeit und beruflicher Integration von großer Bedeutung. So zeigen diverse Studien, dass das Ausmaß der Berufstätigkeit bei Menschen mit Psychose ohne Neuroleptika am höchsten war (Carpenter et al., 1990, 1999; Herz et al., 1991; Johnstone et al., 1999; Seikkula et al., 2006; Seikkula et al., 2011; Wunderrink et al., 2007; Alvarez-Jimenez et al., 2012). Dies ist ein wesentliches Ziel sozialer Inklusion und der Recovery-Bewegung. Recovery und minimale bzw. selektive Neuroleptikaanwendung gehören m.E. notwendig zusammen.

7.12 Initiale Akutbehandlung ohne Neuroleptika

Initiale Akutbehandlung ohne Neuroleptika mit verzögerter und selektiver Behandlung mit Neuroleptika ist die Vorgehensweise, mit der die meisten Patienten durchgängig erfolgreich ohne Neuroleptika behandelt werden können. Vermutlich aufgrund der schnell einsetzenden Rezeptor- und weiteren Strukturveränderungen des Gehirns unter Neuroleptika erreicht man mit selektiver Neuroleptikaanwendung bereits bei der Erstbehandlung den größten Anteil an neuroleptikafreien Patienten.

	Studie	Diagnosesystem	% ohne Neuroleptika	initialer Zeitraum ohne NL	Methodik	Effektstärke r	Dauer Studie Jahre
1	St. Agnews Rappaport et 1978	DSM II	61%	4-6 Wo	RCT	0.18	3 J
2	Soteria Californien Bola & Mosher 2003	DSM II	43%	4-6 Wo	1. Kohorte: quasi-experimentell 2. Kohorte: RCT	0.19	2 J
3	Soteria Bern Ciompi et al 1992	DSM III R	27%	3-4 Wo	Fallkontrollstudie Matched pair	0.09	2 J
4	API-Project Lehtinen u.a.2000	DSM III-R	43%	3 Wo	quasi-experimentell all FE aus 6 Regionen	0.16	2 J
5	NIPS Project Alanen u.a. 1994 Alanen 2001, 2009	DSM III-R	56% nach 5 J	2-3 Wo	prospektive Kohortenstudie	n/a	5 J
6	Open Dialogue Seikkula u.a. 2003 Seikkula u.a. 2006	DSM III-R	60%	3 Wo	Kohortenstudie alle FE aus 1 Region	ohne NL sign. besser	5 J
7	Parachute Project Cullberg u.a. 2002 Cullberg u.a. 2006	DSM IV	42%	1-2 Wo	quasi-experimentell multizentrisch 17 Kliniken, 1 Kontrollklinik	n/a	3 J
8	Chicago 15 yrs follow up study Harrow et al 2007	DSM III	40%	initial NL, Absetzen n. Monaten	Fallkontrollstudie	ohne NL sign. besser	15 J
9	Cochrane Metaanalysis Thornley et 2000	divers	„nearly 40%“	RCT, NL vs. Placebo	Metaanalyse RCT's, unspezifische Milieus	n/a	variabel

Tab. 10: Studienübersicht zur Akutbehandlung ohne Neuroleptika bei 1. Psychotischer Episode

Zu Erläuterung der Tabelle eine Erklärung der darin aufgeführten Werte: Effektstärke r bedeutet die relative Größe eines Effektes, wobei $r = 0,1$ ein kleiner Effekt, $r = 0,3$ ein mittlerer und $r = 0,5$ ein starker Effekt beinhaltet. FE meint die „first episode“ also Patienten mit 1. psychotischer Episode.

Aus der Übersicht geht hervor, dass 4 randomisierte oder quasi-experimentelle Studien existieren, die zu vergleichbaren Ergebnissen kommen, wie die Studien mit geringerem Qualitätsstandard.

Dass ein Anteil von 40% der ersterkrankten Patienten mit „Schizophrenie“-Spektrum-Diagnose von Anfang an und auf Dauer auch ohne Neuroleptika behandelt werden kann, wurde sowohl in Projekten zur Psychosebegleitung, z.B. „Soteria“ (Bola & Mosher, 2002), als auch durch teambasierte Akutbehandlung im gewohnten Lebensfeld (Bedürfnisangepasste Behandlung) nachgewiesen (Alanen, 2001; Aderhold et al., 2003). Dabei ist es für Patienten, die ohne Neuroleptika behandelt werden können, nachweislich günstiger gar nicht erst mit einer neuroleptischen Behandlung zu beginnen (Lehtinen et al., 2000). Bola et al. (2009) werteten in einer Übersichtsarbeit die fünf existierenden randomisierten und quasi-experimentellen Studien zu dieser Fragestellung aus und ermittelten eine Effektstärke von insgesamt $r = 0.17$, mit der sich die Experimentalgruppen innerhalb der ersten zwei Jahre von den Kontrollgruppen positiv unterschieden. Zusätzlich wissen wir aus den Langzeitstudien von Harrow et al. (2014) und Wunderink et al. (2013), dass noch stärkere positive und anhaltende Effekte nach dem 2. und 3. Jahr auftreten. Wenn man zusätzlich die Ergebnisse einer Region in Westlapland berücksichtigt, in der die systemische Methode des „Offenen Dialogs“ entwickelt wurde und die aktuell die größte, über 20 Jahre entstandene Erfahrung in diesem Vorgehen besitzt, so zeigt diese bei den Patienten mit erster nicht-affektiver psychotischer Episode einen Anteil von 70%, der ohne Neuroleptika behandelt werden konnte und von 76 % die erfolgreich auf dem ersten Arbeitsmarkt oder in ein Studium integriert wurden

(Seikkula et al., 2006; Seikkula et al., 2011). Hier sind auch Patienten mit kürzeren psychotischen Episoden mit eingeschlossen worden. Ohne die hier gelungene Frühintervention (ohne Neuroleptika) hätten sich jedoch viele dieser kürzeren psychotischen Episoden mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer „Schizophrenie“ entwickelt.

Auch wurde durch eine randomisierte Studie belegt, dass mit einer Verzögerung der Medikation um 4 Wochen kein schlechteres Behandlungsergebnis nach 2 Jahren einhergeht (Johnstone et al., 1999). Frühintervention bedeutet hier demnach nicht, so früh wie möglich mit einer neuroleptischen, sondern einer komplexen psychosozialen und psychotherapeutischen Behandlung zu beginnen. Dabei ergänzen sich die beiden Ansätze in günstiger Weise. So ist der Frühinterventionsansatz der bedürfnisangepassten Behandlung besonders gut dazu geeignet, um Menschen niedrigschwellig mit oft erst kurzer psychotischer Symptomatik zu erreichen und so in vielen Fällen den Übergang von kurzen psychotischen Episoden in eine „Schizophrenie“ zu verhindern (Seikkula et al., 2011). Jedoch auch die Betroffenen, bei denen eine „Schizophrenie“ diagnostiziert werden musste (ein Anteil von 41% und 22% in den untersuchten Kohorten von 1997 und 2005), konnten in 55% der Fälle ganz ohne Neuroleptika behandelt werden (unveröffentlichte Daten). Andererseits zeigte der Soteria-Ansatz gerade bei Menschen mit „Schizophrenie“-Diagnose und schleichendem Krankheitsbeginn die größten Effekte mit einem um 80% besseren Gesamtbehandlungsergebnis und einer um 40% höheren Wahrscheinlichkeit zu arbeiten im Vergleich mit der Kontrollgruppe in einer damals üblichen Behandlung (Bola & Mosher, 2002). Eine spezifische kontinuierliche ambulante Weiterbehandlung war nicht Teil des Soteria-Modells. Eine weitere Unterstützung innerhalb des sozialen Netzwerks aus ehemaligen Bewohnern und Mitarbeitern wurde jedoch unterstützt.

Ein weiteres Element der bedürfnisangepassten Behandlung ist hingegen die Einzeltherapie, die in Westlappland in 46 bis 67% der Fälle (je nach untersuchter Kohorte) durchgeführt wird. Die Betroffenen entscheiden darüber selbst (Seikkula, 2011). Die bedürfnisangepasste Behandlung versteht sich selbst als ein systemisch-psychodynamisches Paradigma, wenngleich aus spezifischen regionalen Gründen auch kognitive Einzelpsychotherapie praktiziert wird. Eine Besonderheit des Modells besteht in der Kooperation mit der Familie und dem Netzwerks durch die Teilnahme des Einzelpsychotherapeuten an einzelnen Netzwerkgesprächen: in den Anfängen der Psychotherapie, bei Krisen und gegen Ende der Behandlung.

Eine Kombination beider Ansätze bestehend aus diesen strukturellen Kernelementen ist demnach als besonders günstige Option in der Psychosenbehandlung anzusehen:

- Systemische, teambasierte Frühintervention im Lebensfeld der Klienten, die Familien und soziale Netzwerke von Anfang an therapeutisch mit einbezieht.
- Kontinuierliche mehrjährige Begleitung durch diese Teams, und zwar so lange wie es erforderlich erscheint (Beziehungskontinuität).
- Integration von Experten-aus-Erfahrung in diese Teams.
- Bei Bedarf ein kleines psychosebegleitendes traumasensibles Milieu. Auch hier sind Non-Professionals und Experten mit Erfahrung ein besonders wirksamer Teambestandteil.
- Einzelpsychotherapie, wenn der Betroffene sie als sinnvoll erlebt. Das methodische Vorgehen kann unterschiedlich sein. Bei Bedarf sollte die Integration von traumaspezifischen Aspekten und Methoden möglich sein. Bedeutsam ist vor allem eine gute Kooperation des Einzelpsychotherapeuten mit dem ambulanten Team.
- Non-verbale psychotherapeutische Verfahren wie Kunst-, Musik- oder Tanztherapie.
- »Supported Employment Teams« (separat oder in das Krisenteam integriert) zur frühestmöglichen Integration in Ausbildung oder eine berufliche Tätigkeit auf dem ersten Arbeitsmarkt.

Ambulante Teams, systemische Interventionen in der Familie sowie Individualpsychotherapie sind auch als Einzelinterventionen gut evaluiert und werden alle in den britischen NICE-Leitlinien (2009) als Kerninterventionen empfohlen. Dabei reduzieren Familieninterventionen die Anzahl der Rückfälle gemäß Studienlage am meisten (Pharoah et al., 2006; Garety, 2003).

7.13 Das heterogene Spektrum der Neuroleptika-Anwendung

Unter den gerade geschilderten Bedingungen können nun 4 Gruppen von Ersterkrankten als akut „schizophren“ diagnostizierten Patienten unterschieden werden:

1. die keine Neuroleptika benötigen (40% - evtl. 60%) – selbstlimitierende Episoden
2. die insgesamt von Neuroleptika profitieren (30%) - Symptomreduktion
3. die Neuroleptika nur kurzfristig benötigen (10%) - Intervallbehandlung
4. die nicht auf Neuroleptika ansprechen (15% - 20%) – Non-Responder

Bei Menschen mit sog. schizoauffektiven, wahnhaften und akuten vorübergehenden psychotischen Störungen ist die Möglichkeit zur neuroleptikafreien Behandlung in explorativen Studien weit höher: ca. 75 der Patienten. Wenn überhaupt, müssen Neuroleptika hier meist nur vorübergehend eingesetzt werden.

Daraus leitet sich eine Heterogenität in der Rückfallprophylaxe ab. Zu jeder Form gibt es eine Gruppe von Patienten, für die diese Form geeignet ist. Kaum Studien gibt es dazu, welche Form der psychotherapeutischen und psychosozialen Behandlung und Begleitung jeweils am besten geeignet ist. Diese Aspekte wurden auch nur sehr selten in den pharmakologischen Studien untersucht. Insgesamt ist von einem Kontinuum der Medikationsstrategien auszugehen. Ob ein vollständiges Absetzen möglich ist, lässt sich individuell nicht voraussagen. Man kann es nicht erzwingen. Aus den vorhandenen Studien ergeben sich folgende Medikationsstrategien. Welche Strategie für einzelne Personen die geeignete ist, muss durch langsame Dosisreduktion ermittelt werden. Grundsätzlich gibt es diese Möglichkeiten:

1. ohne Medikation
2. Frühmedikation mit Benzodiazepinen nur in Krisen
3. Frühmedikation mit Neuroleptika nur in Krisen
4. sehr niedrig dosierte Neuroleptika + Benzodiazepine in Krisen
5. sehr niedrig dosierte Neuroleptika + höhere Dosis Neuroleptika bei Krisen
6. reduzierte Erhaltungsdosis von Neuroleptika
7. höhere Erhaltungsdosis von Neuroleptika

7.14 Hauptfehler üblicher psychiatrischer Behandlungssysteme

Mit den folgenden Ausführungen gehe ich in der Form einer Auflistung auf die Hauptfehler üblicher psychiatrischer Behandlungssysteme zusammenfassend ein.

- Ersterkrankte: keine Akutbehandlung zunächst ohne Neuroleptika für 2 bis 4 Wochen
- überhöhte Akutbehandlungsdosierungen
- zu schnelle Dosissteigerungen
- weitere Dosiserhöhung bei nur partieller Response
- Überbehandlung von Non-Respondern
- Kombinationsbehandlungen
- kein rückgängig Machen von Kombinationsbehandlungen
- keine Kontrolle metabolischer Parameter mit entsprechenden Konsequenzen
- zu geringe milieutherapeutische und psychotherapeutische Kompetenz, zu selten Psychotherapie

8. Psychotherapie

Eine wichtige Frage besteht darin, was die Rolle der Einzelpsychotherapie bei Menschen mit „Schizophrenie“-Diagnose sein kann? Die meines Wissens besten Behandlungsergebnisse wurden bisher in Kohortenstudien durch eine Kombination von Netzwerk-/Familientherapie und Einzeltherapie erzielt. Der Sinn einer solchen Kombination ist unmittelbar einsichtig. In der Regel geht die ressourcenorientierte Arbeit mit den Familien und dem weiteren sozialen Netzwerk der Einzeltherapie voraus. Letztere ist dann für die Verarbeitung der Psychose und möglicher emotional zunächst überfordernder bis traumatisierender vorausgegangener Lebenserfahrungen und insgesamt für die Autonomieentwicklung spezifisch förderlich. Faktisch nehmen im Rahmen des Offenen Dialogs 50 bis 65 % der Patienten mit Psychosen Einzelpsychotherapie in Anspruch (Seikkula et al., 2011). In der Regel nimmt der Psychotherapeut zu

Beginn und am Ende, und wenn es sinnvoll erscheint auch bei Krisen und weiteren Problemlagen an einzelnen Sitzungen der fortlaufenden niedrigfrequenten Netzwerkgespräche teil.

8.1 Kognitive Therapie bei Menschen mit „Schizophrenie“-Diagnose und anhalten den psychotischen Symptomen unter neuroleptischer Behandlung.

Bei schizophren diagnostizierten Patienten zeigt kognitiv-(behaviorale)-Therapie mittlere Effektstärken zwischen $ES = 0.35 - 0,44$ (95% CI 0.252 - 0.548) bei der Reduktion psychotischer und weiterer affektiver Symptome (Wykes et al., 2008), in methodisch strengeren Studien war die Effektstärke jedoch geringer: 0.223 (95% CI 0.017 - 0.428).

Auch eine kürzlich publizierte Metaanalyse zu 12 randomisierten Studien konnte für diese Klientengruppe zeigen, dass kognitiv-behaviorale Therapie zu recht guten Behandlungsergebnissen führt (Burns et al., 2014). Für Positiv Symptome wurde eine Effektstärke von Hedges' $g = 0.47$ und für die allgemeine Symptomatik von Hedges' $g = 0.52$ errechnet. Hedges' g berechnet die Effektstärke bei unterschiedlicher Gruppengröße. $G = 0,2$ kennzeichnet einen kleinen, $g = 0,5$ einen mittleren und $g = 0,8$ einen großen Effekt. Diese Effekte waren auch bis zum Zeitpunkt der jeweiligen Nachuntersuchung stabil. Die Drop-out-Rate betrug durchschnittlich 14%. Diese Effekte sind größer, als sie durch weitere pharmakologische Strategie zu erzielen wären. Die NICE Leitlinien für „Schizophrenie“ (NICE 2009, S. 219) empfehlen daher die Abwendung von CBT bei anhaltender Positiv-Symptomatik unter neuroleptischer Behandlung mit mindestens 16 Sitzungen.

Einen signifikanten Einfluss auf die Hospitalisierungsrate hat Einzeltherapie gemäß der Studienlage jedoch nicht. Dies ist jedoch für Familientherapie durch mehrfach replizierte Studien gut belegt (Pilling et al., 2002). Auch dies zeigt den Sinn einer Kombination beider Ansätze auf. Ausgeprägte methodenspezifische Effekte der CBT werden zunehmend in Frage gestellt.

Auch andere angemessene Formen der Psychotherapie zeigen vergleichbare Effekte, wie z.B. supportive Psychotherapie. Eine störungsadaptierte psychodynamische Einzeltherapie, zu der kaum randomisierte Studien vorliegen, zeigte in einer Metaanalyse nur geringfügig geringere Effekte als die CBT: $r = 0.39$ vs. $r = 0.41$ (Gottdiener & Haslam, 2002). Die hier verwendete Bravais-Pearson-Korrelation r ist eine Maßzahl für Effektstärken bei Regressionsmodellen. Wie grundsätzlich bei Effektstärken gilt auch hier das $r = 0,1$ einen kleinen Effekt, $r = 0.3$ einen mittleren und $r = 0,5$ einen starken Effekt kennzeichnet. Vermutlich ist der wesentlichste Wirkfaktor das Gelingen der therapeutischen Beziehung u.a. durch eine Passung zwischen Therapeut und Patient und weniger durch eine spezifische psychotherapeutische Methodik, wie dies z.B. durch die Studien von Wampold (2001) recht gut belegt ist. Auch ein kritisches Review bestätigte dies für die CBT (Lynch et al., 2010).

Eine wichtige Frage besteht auch darin, ob und wie Kognitive Therapie bei Menschen mit psychotischen Symptomen wirkt, die Neuroleptika ablehnen. Morrison et al. (2012) führten eine Pilotstudie mit 22 Menschen durch, die eine Diagnose aus dem „Schizophrenie“-Spektrum und positive psychotische Symptome hatten, eine neuroleptische Behandlung ablehnten und seit mindestens 6 Monaten keine Neuroleptika eingenommen hatten oder bisher gar nicht neuroleptisch behandelt worden waren. Nach 9 Monaten Behandlung mit Kognitiver Therapie (Normalisierung, Selbstbewertung, Überprüfung im Alltag durch Verhaltensexperimente, Veränderung von nicht hilfreichen Kognitionen und Verhaltensweisen) erreichten sie im Durchschnitt eine Reduktion der Symptomatik um 35% in der PANSS am Ende der Therapie und um 50% weitere 6 Monate später. Kein Patient verschlechterte sich signifikant unter dieser Behandlung. Diese Intervention wurde in einer weiteren randomisierten Studie mit einer Patientengruppe mit noch ausgeprägter Symptomatik ($N=74$) erneut untersucht und erzielte auch in dieser Studie ähnliche Resultate. Durchschnittlich wurden 13 ca. einstündige Sitzungen in Anspruch genommen (Morrison et al., 2014). Die Effektstärke war mit 0,4 mittelgradig. 41% der Klienten in der Gruppe mit Kognitiver Therapie erreichten ein gutes klinisches Behandlungsergebnis, nur 18% in der Vergleichsgruppe mit Medikation. Begleitend stand beiden Gruppen zusätzlich ein beziehungsorientiert arbeitendes ambulantes Frühinterventionsteam zur Verfügung. Die Abbruchrate in der Experimentalgruppe war gering. 20% der Betroffenen entschlossen sich im Verlauf zusätzlich Neuroleptika einzunehmen.

8.2 Integration von geeigneten traumatherapeutischen Ansätzen

50% der als schizophren diagnostizierten Patientinnen und Patienten wurden in Kindheit und/oder Jugend sexuell und/oder physisch missbraucht, so das Ergebnis eines methodenkritischen Reviews (Mor-

gan et al., 2007). Emotionale Misshandlung sowie physische und emotionale Vernachlässigung sind dabei noch nicht berücksichtigt. Vor allem zwischen Stimmenhören und Traumatisierung besteht ein korrelativer Zusammenhang, der in ca. 20 Studien wiederholt belegt wurde. Daher ist auch die angemessene Integration traumatherapeutischer Konzepte und Methoden in die Psychosenbehandlung erforderlich, die auch den therapeutisch begleiteten aktiven Umgang mit Stimmenphänomenen einschließt. Hierfür sind unterschiedliche therapeutische Verfahren entwickelt worden, bei der mehr die Bewältigung des Phänomens (Vauth & Stieglitz, 2007), das Einbetten des Erlebens in den biographischen und subjektiven Sinn-Kontext (Romme & Escher, 2008) oder der therapeutische Dialog mit den Stimmen selbst (Stone & Stone, 1993; Corstens & Romme, 2005) im Vordergrund stehen. Berücksichtigt man diesen biographischen Erfahrungs-hintergrund, so sind spätere Zwangsbehandlung oft Retraumatisierungen und kommen in dieser Patientengruppe zudem besonders häufig vor.

8.3 Non-verbale Therapien wie Kunst- und Musiktherapie

Die Effekte von weitgehend non-verbale künstlerischen Therapien und von Musiktherapie auf die Symptomatik von Psychosen sind gut belegt. Kunsttherapie vermindert Negativ-Symptome um $-0,59$ SMD gemessen mit PANSS und SANS bei Behandlungsende und sogar um $-0,77$ SMD sechs Monate später, sowie die globale Psychopathologie in PANSS und BPRS um $-0,49$ SMD am Ende der Behandlung (NICE 2009).

Tab. 3 NICE-Metaanalyse zur Evidenz künstlerischer Therapien [16]: signifikante Effekte					
	k	N	SMD	95%-KI	p
Allgemeine Psychopathologie (PANSS, BPRS)					
Am Ende der Behandlung	4 [22, 23, 26, 36]	267	$-0,49$	$-0,98, 0,01$	0,06
Negativsymptomatik (PANSS, SANS)					
Am Ende der Behandlung	5 [22, 23, 26, 29, 36]	294	$-0,59$	$-0,83, -0,36$	$<0,00001$
Nach bis zu 6 Monaten	2 [22, 23]	67	$-0,77$	$-1,27, -0,26$	0,003

k Anzahl integrierter Studien, KI Konfidenzintervall zu SMD, N Stichprobengröße gesamt, p Signifikanzniveau zu SMD, SMD standardisierte Mittelwertdifferenz.

BPRS Brief Psychiatric Rating Scale, PANSS Positive and Negative Symptoms Scale, SANS Scale for the Assessment of Negative Symptoms

Tab. 11: Künstlerische Therapien – Metaanalyse NICE 2009 (aus: Gühne et al. 2012, S. 8)

SMD steht für Standardisierte Mittelwertdifferenz, dabei sagt $SMD = 0,3$ aus, dass der Wert der Durchschnittsperson in der Experimentalgruppe größer ist als der Wert von 62% der Personen der Kontrollgruppe; $SMD = 0,5$ besagt, dass bei 69% der Wert größer ist als in Kontrollgruppe; $0,6$ dass er bei 73% größer und $0,75$ das er bei 77% größer ist.

Auch Musiktherapie ist in der Lage insbesondere die Negativ-Symptome (Scale for the Assessment of Negative Symptoms SANS: $-0,74$ SMD), aber auch die weitere Symptomatik zu vermindern (PANSS: $-0,36$ SMD und BPRS: $-0,73$ SMD). Sie besitzt zusätzlich auch starke positive Effekte auf die sozialen und kognitiven Funktionen (Social Disability Schedule for Inpatients - SDSI: $-0,78$ SMD) (Mössler et al. 2011). Die Effekte folgen einer Dosis-Wirkungs-Beziehung (Gold et al., 2009; Gühne et al., 2012), was den kausalen Mechanismus unterstreicht und die ausgeprägte „Unterdosierung“ in den üblichen deutschen Behandlungssettings zum Ausdruck bringt.

Tab. 2 Metaanalyse Musiktherapie [6]: signifikante Effekte					
	k	N	SMD	95%-KI	p
Negativsymptomatik (SANS)					
Kurzzeitintervention (<20 Sitzungen)	2 [27, 28]	110	$-0,79$	$-1,19, -0,40$	0,000087
Intensivintervention (>20 Sitzungen)	1 [36]	70	$-0,97$	$-1,47, -0,47$	0,00014
Kurzzeit- und Intensivintervention	3	180	$-0,86$	$-1,17, -0,55$	$<0,0001$

k Anzahl integrierter Studien, KI Konfidenzintervall zu SMD, N Stichprobengröße gesamt, p Signifikanzniveau zu SMD, SANS Scale for the Assessment of Negative Symptoms, SMD standardisierter Mittelwert.

Tab. 12: Musiktherapie – Metaanalyse Cochrane (Gold et al. 2005 aus: Gühne et al., 2012, S. 858)

Bei der weitgehenden Unwirksamkeit neuroleptischer Therapien auf Negativ-Symptome und dem zusätzlichen Risiko, dosisabhängig weitere pharmakogene Negativ-Symptome hinzuzufügen, ist dies umso weniger verständlich.

Bei der Darstellung der Studie von Alvarez-Jiminez et al. (2012) wurde diesbezüglich bereits ausgeführt, dass die heute noch üblichen biologischen Konzepte der Negativ-Symptome nicht mehr aufrecht zu erhalten sind. Die Effekte dieser psychotherapeutischen Interventionen unterstreichen dies eindrucksvoll.

8.4 Metakognitives Training

„Im Rahmen von acht Trainingseinheiten (Modulen) werden den teilnehmenden Patienten kognitive Fehler und einseitige Problemlösestile spielerisch vor Augen geführt, die einzeln oder in der Gesamtheit die Entwicklung von falschen Überzeugungen bis hin zum Wahn begünstigen können (Freeman, 2007; Moritz & Woodward, 2007). Die Patienten werden angeleitet, ihr bisheriges Problemlöseverhalten kritisch zu reflektieren, zu verändern und die Inhalte des Trainings im Alltag umzusetzen. Da eine Psychose selten plötzlich erfolgt, sondern meist eine schleichende Veränderung in der Bewertung eigener Empfindungen sowie der sozialen Umwelt vorausgeht, knüpfen wir die Hoffnung, dass eine Stärkung der metakognitiven Kompetenz prophylaktisch wirkt. Merkblätter mit Hausaufgaben, die am Ende der Sitzungen ausgegeben werden, unterstützen diesen Prozess.“ (Moritz et al., 2008, S. 3) Am Anfang jeder Einheit stehen psychoedukative Elemente und „Normalisierung“: Mit Hilfe vieler Beispiele und Übungen wird in das jeweilige Themengebiet (z.B. voreiliges Schlussfolgern) eingeführt und die allgemeine Fehlbarkeit menschlicher Kognition thematisiert und illustriert. Im zweiten Schritt werden pathologische Ausformungen der jeweiligen Denkverzerrung besprochen: Den Patienten wird behutsam vermittelt, wie es durch Zuspitzungen (normaler) Denkfallen zu Problemen in der Alltagsbewältigung bis hin zum Wahn kommen kann. Dies wird mit Fallbeispielen zum Thema Psychose veranschaulicht, die den Teilnehmern Gelegenheit für den Austausch von Erfahrungen bieten. Der Patient wird angeleitet, eigene Denkfallen zu erkennen und zu entschärfen. Auch dysfunktionale Copingstrategien (Vermeidung, Gedankenunterdrückung) kommen in diesem Kontext zur Sprache, die sukzessive durch hilfreichere Bewältigungsstrategien ersetzt werden sollen.

Zu den problematischen Denkstilen, welche als mögliche Entstehungsmechanismen für Wahn diskutiert werden, zählen Verzerrungen des Zuschreibungsstils (z.B. ein selbst-dienlicher Zuschreibungsstil, voreiliges Schlussfolgern, mangelnde Korrigierbarkeit, Defizite der sozialen Einfühlung, übermäßige Urteilsicherheit für Gedächtnisfehler und depressive Denkschemata. Einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass manche der den acht Modulen zugrunde liegenden theoretischen Annahmen empirisch zwar gut belegt, jedoch weiterhin Gegenstand aktueller Forschungsdebatten sind (Freeman, 2007).

„Die Behandlungsmodule werden im Rahmen einer Gruppenintervention durchgeführt. Das Metakognitive Training verfolgt das übergeordnete Ziel, die „kognitive Infrastruktur“ des Wahns zu verändern. ... Eine tiefere Auseinandersetzung mit individuellen Wahnthemen soll dennoch therapeutischen Einzelgesprächen vorbehalten sein.“ (Moritz et al., 2008, S. 3)

Seit 2010 liegt zudem eine „Individualisierte Metakognitive Therapie für schizophrene Patienten“ (MKT+) vor, die aufbauend auf dem Gruppenansatz vielfältige Materialien für eine Einzeltherapie enthält (Moritz et al., 2010).“ Es wird empfohlen, insbesondere die Gruppenmethode erst nach einer klinischen Stabilisierung anzuwenden.

In den durchgeführten 11 Evaluationsstudien bewirkte die Gruppenintervention eine Abnahme der Positiv-Symptomatik mit kleinen bis mittleren Effektstärken kurz nach dem Ende der Intervention sowie 6 Monate (2 Studien) und 3 Jahre (1 Studie) danach. Verbesserungen des Selbstvertrauens und der Lebensqualität scheinen erst mit einer Verzögerung einzutreten (Moritz et al., 2014b). In 2 von 5 Evaluationsstudien zum individualisierten metakognitiven Training zeigen sich sogar hohe Effektstärken (Moritz et al., 2014a). Es kam auch zu einer Verbesserung des voreiligen Schlussfolgerns und der übermäßigen Urteilsicherheit bei Gedächtnisfehlern. Das individualisierte Training scheint für eine Verbesserung tiefer verwurzelter problematischer Denkstile besser geeignet zu sein (Vitzthum et al., 2014). Effekte auf die Medikation wurden in den vorhandenen Studien nicht untersucht. Eine Studie zur Anwendbarkeit bei Menschen, die eine neuroleptische Medikation ablehnen, ist noch nicht abgeschlossen.

9.1 Neuroaktive Musik

Menschen mit „Schizophrenie“-Diagnose zeigen im EEG eine von der Norm abweichende Synchronisierung der Aktivität des Beta- und Gamma-Bandes. Man vermutet, dass diese dysfunktionalen Oszillationen bei der Entstehung von kognitiven Defiziten aber auch akustischen Halluzinationen eine entscheidende Rolle spielen. Sie können mittels EEG (Elektroenzephalographie) und MEG (Magnetenzephalographie) als verminderte, durch spezifische Aufgaben evozierte oszillatorische Aktivität dargestellt werden. Anomalien der GABA-Interneurone der cortico-thalamischen Netzwerkschleife könnten dem zugrunde liegen (Uhlhaas et al., 2009 u. 2010)

Im Rahmen einer randomisierten Pilotstudie (N insgesamt = 50), mit 6 Teilnehmer (= 24%) mit der Diagnose einer „Schizophrenie“ in der Experimentalgruppe, wurde Musik als eigenständige physiologische Behandlung eingesetzt. Erfolgreiche Studien zu Depressionen, Lernstörungen und Aufmerksamkeits-Defizit-Störungen existieren bereits.

Individuell an die Rhythmusstörung des Gehirns adaptierte Musik wurde dabei von den Betroffenen über Kopfhörer regelmäßig über 18 Monate gehört und dabei mit anderer frei gewählter körperlicher Aktivität verbunden. Zur Aufbereitung wird ein Musikstück (z.B. Mozart) mit bestimmten für die Therapie geeigneten Frequenzen (z.B. Theta-Wellen) moduliert und auf CD gebrannt. Dabei ist Mozart zur Verbesserung mentaler Leistungen besonders geeignet und dies lässt sich durch verlangsamte Spielweise und spezielles Stimmen der Instrumente verstärken. So entsteht eine Korrespondenz mit den elektrischen Aktivitäten des Gehirns. Eine pathologische Lateralisierung kann kompensiert werden, um eine Synchronisierung der Hemisphären zu unterstützen. Fehlende und schwache Frequenzen können reaktiviert oder verstärkt werden. Insgesamt wird die Induktion neuroplastischer Reorganisationsprozesse vermutet. Die Kontrollpatienten erhielten unveränderte klassische Musik (Mozart, Bach, Schubert).

Die Intervention wurde zweimal im Verlauf der Studie und nach ihrem Abschluss mit Hilfe des BSI (Brief Symptom Inventory) ausgewertet (Müller et al., 2014). Alle Teilnehmer empfanden die Musik angenehm. Ein messbarer Effekt trat erst später als nach 8 Monaten auf. Nach 18 Monaten hatte sich bei 45% der Teilnehmer (10 von 22) Psychotizismus, paranoides Denken und Ängstlichkeit, phobische Angst und Somatisierung signifikant verbessert (Signifikanzniveau 0.05) und der BSI-Wert insgesamt war bei ihnen unter den Schwellenwert eines Normalbefundes abgesunken. Sie erlebten auch subjektiv eine bedeutungsvolle Abnahme der Krankheitssymptomatik und die zuständigen (nicht verblindeten) Therapeuten ebenso. Bei 7 weiteren Teilnehmern (32%) zeigte sich eine deutliche subjektive Verbesserung, eine Einschätzung, die auch die Therapeuten teilten, die sich jedoch in den Werten des BSI nicht zeigte. Kein Teilnehmer der Kontrollgruppe erlangte eine signifikante Verbesserung in allen 3 Erfolgskriterien (BSI, subjektiv, Therapeuten), 35% jedoch teilweise Verbesserungen.

Der gegenwärtige Nachteil dieser Methode liegt in den Kosten von 400-500 € für das Anfertigen einer persönlichen CD (<http://www.haffelder.de/cd.html>).

9.2 Weitere alternative Ansätze

Eine gute Darstellung des breiten Spektrums alternativer Ansätze findet sich in Lehmann & Stastny (2007). Die bedeutendsten sind im folgenden Kasten aufgelistet.

Regina Bellion	Wie wir das Soteria-Prinzip zur Selbsthilfe entdeckten
Ulrich Bartmann	Laufen aus der Krise
Wilma Boevink	Überleben, Lebenskunst und Wissen zum Weitergeben. Recovery, Empowerment und Erfahrungswissen
Rufus May	Zur Wiederaneignung verrückter Erfahrungen. Gruppen für Menschen mit außergewöhnlichen Überzeugungen
Hannelore Klafki	Die Stimmen begleiten mein Leben
Marius Romme Sandra Escher	INTERVOICE. Stimmenhören akzeptieren und verstehen
Maryse Mitchell-Brody	Das Ikarus-Projekt. Gefährliche Begabungen, schillernde Visionen und eine Gemeinschaft von Verrückten
Michael Herrick Anne Marie DiGiaco-	Windhorse

mo Scott Welsch	
Petra Hartmann Stefan Bräunling	Gemeinsam(e) Stärke finden – Das Berliner Weglaufhaus
Gisela Sartori	Second Opinion Society – Verein für alternative Sichtweisen. Ohne Psychiatrie im Yukon
Shery Mead	Von Trauma-Erfahrenen geleitete Krisenzentren
Giuseppe Bucalo	La Cura – Der sizilianische Weg zur Antipsychiatrie
Theodor Itten	Psychotherapie statt Psychiatrie? Keine Qual der Wahl
Karyn Baker	Psychiatriebetroffene Familien – Hilfen oder Hindernisse beim Recovery-Prozess?

10.1 Rahmenbedingungen

Um Neuroleptika so gering wie möglich dosieren zu können und damit medikamentöse Schädigungen so weit wie möglich zu vermeiden – wozu wir Ärzte berufsethisch verpflichtet sind - müssen die Behandlungskontexte angemessen und kompetent ausgestattet sein. Wegen der Schwere der Schädigungen ist dies m.E. unverzichtbar. Dieses Wissen scheint aber in der psychiatrischen Versorgung und bei den Krankenkassen bisher keinesfalls angekommen zu sein. Renommiertere internationale Wissenschaftler mahnen einen Paradigmenwechsel an (Morrison, 2012; Tyrer, 2012). Nicht jeder Patient des „Schizophrenie“-Spektrums benötigt ein Antipsychotikum und der Patient selbst sollte eine informierte Wahl treffen können. Auch die UN-Behindertenkonvention könnte unterstützend genutzt werden.

Fast jedes große Pharmaunternehmen hat entweder die Erforschung neuer Substanzen zur Behandlung von Psychosen und anderen psychischen Störungen sehr reduziert oder ganz aufgegeben (Fibiger, 2012). Verbesserte psychosoziale und psychotherapeutische Behandlungsbedingungen und -formen und Professionelle mit möglichst viel entsprechender Kompetenz darin scheinen daher die wesentlichen Mittel zu sein, um die aktuelle Situation zu verbessern. Hierbei sind eigentlich alle im Feld Arbeitenden angefragt, was auch einem Umbruch entspräche, der den Alltag durchaus interessanter werden lassen könnte.

Aktuell werden die S3-Leitlinien der DGPPN zur „Schizophrenie“ überarbeitet. Ob sie diesem geforderten bzw. fälligen Paradigmenwechsel gerecht werden, bleibt abzuwarten. Es wird interessant sein, ob – wie in den britischen NICE-Leitlinien – sowohl Einzeltherapie wie Familieninterventionen als obligates Behandlungsangebot aufgenommen werden, welche Empfehlungen zu Dosierungen und Medikationsdauer gegeben werden, ob begleitete Absetzversuche und Akutbehandlung ohne Neuroleptika unter geeigneten Bedingungen aufgenommen werden, wann und wie informierte Zustimmung des Patienten erforderlich ist, ob Traumatisierung in der Biographie auch in der Behandlung Berücksichtigung findet, welche präventiven psycho-sozialen Interventionen zur Vermeidung von Zwang für erforderlich gehalten werden. Die Überarbeitung der S3 Leitlinien ist jedenfalls seit 2009 überfällig und scheint nicht einfach zu sein.

10.2 Ein Rechtsanspruch auf eine nicht schädigende medizinische Behandlung?

Patienten haben einen Anspruch auf zeitgemäße Leistungen (§ 17(1) SGB I) und auf Leistungen, die dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen (§ 2(1) SGB V). Die Kernaussagen sind in die Aufklärung durch den Arzt einzubeziehen (Patientenrechtegesetz, § 630c BGB Informationspflicht und § 630e Aufklärungspflicht). Der Grundsatz „Verhandeln statt Behandeln“ oder die partizipative Entscheidungsfindung muss für die Arzt-Patient-Kommunikation bestimmend werden. (S3-Leitlinie Psychosoziale Therapien bei schweren psychischen Erkrankungen, 2012, S.27f). Nur so kann Autonomie, Selbstbestimmung und die Freiheit, eigene Entscheidungen zu treffen, im Bereich der Gesundheit umgesetzt werden (UN-Konvention zu den Rechten behinderter Menschen, Artikel 3). Patienten müssen bei der Umsetzung ihrer Rechte gestärkt werden. Patienten- und Verbraucherberatung (§ 65b SGB V) sind weiterzuentwickeln.

11. Fazit

Weil viele Nebenwirkungen dosisabhängig sind und seit vielen Jahren erwiesen ist, dass die erforderliche Blockade des D2-Rezeptors bereits mit erstaunlich niedrigen Dosierungen möglich ist und dies eine Schwelle markiert, jenseits der viele Nebenwirkungen überhaupt erst auftreten, erstaunt es, wie wenig im klinischen Alltag das Einhalten dieser je individuellen Schwellendosis praktiziert wird. Meist wird „Overshooting“ betrieben. Die Akutbehandlung mit hohen Dosierungen zu beginnen, ist aus neurobiologischer Sicht falsch. Um die individuell minimale Dosis zu finden, ist eine Einstiegsdosis in Höhe der geringst möglichen Wirkdosis erforderlich und eine behutsame Steigerung im mehrwöchigen Abstand und nur bei unzureichenden klinischen Effekten indiziert. Weil es bis heute keine randomisierten Dosisfindungsstudien zu Dosierungen unter 3 mg Haloperidol-Äquivalenten gibt, jedoch nur randomisierte Studien in Leitlinien aufgenommen werden, sind die darin angegebenen unteren Dosisgrenzen meist zu hoch. Da bei Therapieresistenz keine Unterschiede in der therapeutischen Blockade der D-2 Rezeptoren gefunden wurden, spricht dies dagegen, in solchen Fällen die Dosis zu erhöhen oder Polypharmazie zu betreiben. Dopaminrezeptoren verändern sich unter der Einwirkung von Neuroleptika kontraproduktiv durch dosisabhängige Vermehrung und Sensibilisierung (Samaha et al., 2008). Daher steigt die erforderliche Dosis im Behandlungsverlauf oft kontinuierlich an (Ho et al., 2011) und der Anteil der Patienten mit Restsymptomen trotz neuroleptischer Behandlung („partielle Responder“) nimmt zu. Auch dies kann durch Niedrigdosierungen und vermutlich auch durch verzögerte Einnahme nur an jedem 2. oder 3. Tag ohne Wirkverlust vermieden werden. Darüber hinaus sind frühzeitige begleitete Reduktions- und Absetzversuche sinnvoll, um die niedrigst mögliche Dosierung im Alltag zu ermitteln und wiederholt anzupassen. Dies kann am besten durch ambulante beziehungskontinuierliche Teams geleistet werden. Das Fundament einer guten Psychosenbehandlung ist ein komplexes und fokussiertes psychosoziales Behandlungsmodell. Neuroleptika müssen in einem solchen Behandlungssystem nur noch selektiv und üblicherweise in niedrigen Dosierungen gegeben werden. Sie ergänzen die psychosoziale Behandlung nur dann, wenn diese allein nicht hinreicht. Für eine erfolgreiche Implementierung ist es erforderlich, vorhandene Behandlungssysteme auf diese zentralen Interventionen zu fokussieren.

Folgende Kerninterventionen sollten Priorität haben:

- Systemische, teambasierte Frühintervention im Lebensfeld der Klienten, die Familien und soziale Netzwerke von Anfang an therapeutisch mit einbezieht.
- Beziehungskontinuität durch kontinuierliche mehrjährige Begleitung durch diese Teams, und zwar so lange wie diese erforderlich erscheint.
- Integration von Experten- aus-Erfahrung in diese Teams
- Bei Bedarf ein kleines psychosebegleitendes traumasensibles Milieu. Auch hier sind Non-Professionals und Experten mit Erfahrung ein besonders wirksamer Teambestandteil.
- Einzelpsychotherapie, wenn der Betroffene sie als sinnvoll erlebt. Zentral ist die Passung zwischen TherapeutIn und KlientIn. Das methodische Vorgehen kann unterschiedlich sein. Bei Bedarf sollte die Integration von traumaspezifischen Aspekten und Methoden möglich sein. Bedeutsam ist auch eine gute Kooperation des Einzelpsychotherapeuten mit dem ambulanten Team.
- Non-verbale psychotherapeutische Verfahren wie Kunst-, Musik- oder Tanztherapie.
- »Supported Employment Teams« (separat oder in das ambulante Team integriert) zur frühestmöglichen Integration in Ausbildung oder eine berufliche Tätigkeit auf dem ersten Arbeitsmarkt.

Alle weiteren Interventionen sind m. E. nachrangig. Die Rate des Nicht-Einsatzes von Neuroleptika und ihre Dosierungshöhe sind dabei ein Kriterium für die Behandlungsqualität.

Ich habe in diesem Text auf eine Kommentierung der Problematik der Pharmaindustriellen Komplexes in der Psychiatrie verzichtet. Wer sich über die eindrucksvolle und entschiedene Position von Peter Gøtzsche, dem Mitbegründer der Cochrane Collaboration, zu dieser Problematik informieren möchte, kann dies leicht über den folgenden Link tun:

<http://www.madinamerica.com/2013/11/peter-gotzsche-2/>

Anhang

Neuroleptika der zweiten Generation

WIRKSTOFF	PRÄPARAT
Amisulprid	Solian
Aripiprazol	Abilify
Clozapin	Leponex
Olanzapin	Zyprexa
Paliperidon	Invega
Quetiapin	Seroquel
Risperidon	Risperdal
Sertindol	Serdolect
Ziprasidon	Zeldox

Neuroleptika der ersten Generation

BENPERIDOL	GLIANIMON
Flupentixol	Fluanxol
Fluphenazin	Decentan, Lyogen
Haloperidol	Haldol
Perazin	Taxilan
Perphenazin	Decentan
Pimozid	Orap

Depot-Neuroleptika

FLUPENTIXOL	FLUANXOL-DEPOT
Fluphenazin	Dapotum-Depot
Fluspirilen	Imap
Haloperidol-Decanoat	Haldol-Depot
Paliperidon	Xeplion
Risperidon	Risperdal consta
Olanzapin	Zypadhaera

Literatur

- Abi-Dargham, A., Rodenhiser J, Printz D, Zea-Ponce Y, Gil R, Kegeles LS, Weiss R, Cooper TB, Mann JJ, Van Heertum RL, Gorman JM, Laruelle M (2000) Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 97(14): 8104-9
- Abi-Dargham A, Moore H (2003) Prefrontal DA transmission at D1 receptors and the pathology of schizophrenia. *Neuroscientist*. 9(5): 404-16
- Abi-Dargham A, Laruelle M (2005) Mechanisms of action of second generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Insights from brain imaging studies. *Eur. Psychiatry* 20, 15–27.
- Aderhold, V., Alanen Y, Hess, G., Hohn, P (Hrsg) (2003) *Psychotherapie der Psychosen – Skandinavische Ansätze* Gießen (Psychosozial Verlag)
- Aderhold V & Borst U (2009) Viele Wege in die Psychose. *Familiendynamik* 34(4): 370 – 385
- Aderhold V, Weinmann S, Hägele C, Heinz A (2014) Frontale Hirnvolumenminderung durch Antipsychotika? *Nervenarzt Online* DOI 10.1007/s00115-014-4027-5 *VOLLTEXT*: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00115-014-4027-5>
- Alanen Y.O. (2001) *Schizophrenie. Entstehung, Erscheinungsformen and die bedürfnisangepasste Behandlung*. Stuttgart (Klett-Cotta)
- Albus M, Hubmann W, Scherer J, Dreikorn B, Hecht S, Sobzack N, Mohr F (2002) A prospective 2-year follow-up study of neurocognitive functioning in patients with first-episode schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 252(6):262-7
- Alvarez-Jimenez M, Priede A, Hetrick SE, Bendall S, Killackey E, Parker AG, McGorry PD, Gleeson JF (2012) Risk factors for relapse following treatment for first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Schizophr Res*. 139(1-3):116-28
- Álvarez-Jiménez M, Gleeson JF, Henry LP, Harrigan SM, Harris MG, Killackey E, Bendall S, Amminger GP, Yung AR, Herrman H, Jackson HJ, McGorry PD (2012) Road to full recovery: longitudinal relationship between symptomatic remission and psychosocial recovery in first-episode psychosis over 7,5 years. *Psychol Med* 42(3):595-606
- American Psychiatric Association:
http://www.choosingwisely.org/wp-content/uploads/2013/09/APA-5things-List_092013.pdf
- Amering M & Schmolke M (2012) *Recovery – Das Ende der Unheilbarkeit*. Bonn 5. überarbeitete Aufl. (Psychiatrieverlag)
- Andreasen NC, Moser DJ, O’Leary DS, Ho BC (2005) Longitudinal changes in neurocognition during the first decade of schizophrenia illness. *International congress of schizophrenia research*, S. 348
- Andreasen NC, Pressler M, Nopoulos P, Miller D, Ho BC (2010) Antipsychotic dose equivalents and dose-years: a standardized method for comparing exposure to different drugs. *Biol Psychiatry* 67(3): 255-62
- Andreasen, N.C., Nopoulos, P., Magnotta, V., Pierson, R., Ziebell, S., Ho, B.C (2011) Progressive brain change in schizophrenia: a prospective longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 70: 672–679
- Andreasen NC, Liu D, Ziebell S, Vora A, Ho, BC (2013) Relapse duration, treatment intensity, and brain tissue loss in schizophrenia: a prospective longitudinal MRI study. *Am. J. Psychiatry* 170: 609–615
- Angermeyer MC, Matschinger H, Schomerus G (2013) Attitudes towards psychiatric treatment and people with mental illness: changes over two decades. *Br J Psychiatry* 203(2):146-51
- Assion HJ, Reinbold H, Lemanski S, Basilowski M, Juckel G (2008) Amisulpride augmentation in patients with schizophrenia partially responsive or unresponsive to clozapine. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pharmacopsychiatry* 41:24–28
- Bachmann CJ, Lempp, T, Glaeske G, Hoffmann F (2014) Antipsychotika-Verordnungen bei Kindern und Jugendlichen. *Deutsches Ärzteblatt* 111:25–34
- Bak M, Fransen A, Janssen J, van Os J, Drukker M (2014) Almost All Antipsychotics Result in Weight Gain: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 9(4): e94112. doi:10.1371/journal.pone.0094112
- Baldessarini R.J., Viguera A.C (1995) Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 52(3): 189-92

- Barkmann C, Schulte-Markwort M. (2012) Prevalence of emotional and behavioural disorders in German children and adolescents: a meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*. 66(3):194-203
- Bertelsen M, Jeppesen P, Petersen L, Thorup A, Øhlenschlaeger J, le Quach P, Christensen TØ, Krarup G, Jørgensen P, Nordentoft M (2008) Five-year follow-up of a randomized multicenter trial of intensive early intervention vs standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness: the OPUS trial. *Arch Gen Psychiatry* 65(7): 762-71
- Besnard I, Auclair V, Callery G, Gabriel-Bordenave C, Roberge C.(2014)[Antipsychotic-drug-induced hyperprolactinemia: pathophysiology, clinical features and guidance]. *Encephale*.40(1):86-94.
- Bilder RM, Goldman RS, Robinson D, Reiter G, Bell L, Bates JA, Pappadopulos E, Willson DF, Alvir JM, Woerner MG, Geisler S, Kane JM, Lieberman JA (2000) Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am J Psychiatry* 157(4): 549-59
- Bobo WV, Cooper WO, Stein CM, Olfson M, Graham D, Daugherty J, Fuchs DC, Ray WA (2013) Antipsychotics and the risk of type 2 diabetes mellitus in children and youth. *JAMA Psychiatry*. 70(10):1067-75
- Bola, JR, Mosher LR: (2002) At Issue: Predicting Drug-Free Treatment Response in Acute Psychosis from the Soteria Project. *Schizophrenia Bulletin* 28: 559-575
- Bola, JR, Mosher LR (2003) Treatment of acute psychosis without neuroleptics: Two-year outcomes from Soteria Project, in: *J Nervous Mental Disease* 191(4): 219-229
- Bola JR, Lehtinen K, Aaltonen J, Rääköläinen V, Syvälahti E., Lehtinen,V. (2006) Predicting medication-free treatment response in acute psychosis: Cross-validation from the Finnish Need-Adapted project. *J Nerv Ment Dis*.194(10):732-9
- Bola, JR, Lehtinen K, Cullberg, J, Ciompi, L (2009) Psychosocial treatment, antipsychotic postponement, and low-dose medication strategies in first-episode psychosis: A review of the literature. *Psychosis* 1(1): 4 -18
- Bola JR, Kao DT, Soydan H (2011) Antipsychotic medication for early episode schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* CD006374
- Boonstra G, Burger H, Grobbee DE, Kahn RS (2011) Antipsychotic prophylaxis is needed after remission from a first psychotic episode in schizophrenia patients: results from an aborted randomised trial. *Int J Psychiatry Clin Pract* 15:128–134
- Boshes R A, Manschrek T C (2002) Review of antipsychotic medication administration: a proposal of intermittent dosing. *Schizophr Bull* 2002; 28: 203–22
- Breggin PR (2012) *Psychiatric Drug Withdrawal - A Guide for Prescribers, Therapists, Patients and their Families*, New York: Springer Publishing Company. ISBN 978-0826108432
- Buckley P (1982) Identifying Schizophrenic Patients who Should not Receive Medication. *Schizophr. Bull.* 8: 429-432
- Burns AM, Erickson DH, Brenner CA (2014) Cognitive-Behavioral Therapy for Medication-Resistant Psychosis: A Meta-Analytic Review. *Psychiatr Serv*. 2014 Apr 1. doi: 10.1176/appi.ps.201300213. [Epub ahead of print]
- Callicott JH, Mattay VS, Verchinski BA, Marenco S, Egan MF, Weinberger DR. (2003) Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: more than up or down. *Am J Psychiatry* 160(12):2209-15
- Carpenter, W.T. , McGlashan, T.H.,Strauss, J.S. (1977) The Treatment of Acute Schizophrenia without Drugs: An Investigation of some Current Assumptions. *Am. J. Psychiatry* 134:14-20
- Carpenter WT Jr, Hanlon TE, Heinrichs DW, Summerfelt AT, Kirkpatrick B, Levine J, Buchanan RW (1990) Continuous versus targeted medication in schizophrenic outpatients: outcome results. *Am J Psychiatry*.147(9):1138-48
- Carpenter, W.T. Jr, Buchanan, R.W., Kirkpatrick, B. & Breier, A.F (1999) Diazepam treatment of early signs of exacerbation in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 156: 299-303
- Carpenter WT, Gold JM (2002) Another view of therapy for cognition in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 51(12):969-71
- Cassens, G.; Inglis, A. K.; Appelbaum, P. S.; Gotheil, T. G. (1990) Neuroleptics: Effects on neuropsychological function in chronic schizophrenic patients. *Schizophr. Bull.* 16:477–499; 1990
- Censits, D.M., Ragland, J.D., Gur, R.C., Gur, R.E., (1997) Neuropsychological evidence supporting a neurodevelopmental model of schizophrenia: a longitudinal study. *Schizophr. Res.* 24, 289 – 298
- Chakos MH, Glick ID, Miller AL, Hamner MB, Miller DD, Patel JK, Tapp A, Keefe RS, Rosenheck RA.(2006) Baseline use of concomitant psychotropic medications to treat schizophrenia in the CATIE trial. *Psychiatr Serv*. 57(8):1094-101

- Chen EY, Hui CL, Lam MM, et al. (2010) Maintenance treatment with quetiapine versus discontinuation after one year of treatment in patients with remitted first episode psychosis: randomised controlled trial. *BMJ*. 341:c4024
- Chouinard G, Jones BD, Annable L. (1978) Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. *Am J Psychiatry* 135 (11):1409-1410
- Chouinard G, Jones BD. (1980) Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis: clinical and pharmacologic characteristics. *Am J Psychiatry*. 137(1):16-21
- Chouinard G, Annable L, Ross-Chouinard A (1986) Supersensitivity psychosis and tardive dyskinesia: a survey in schizophrenic outpatients. *Psychopharmacol Bull* 22: 891– 896
- Chouinard G, Annable L, Ross-Chouinard A, Mercier P (1988) A 5-year prospective longitudinal study of tardive dyskinesia: factors predicting appearance of new cases. *J Clin Psychopharmacol* 8 (suppl): S21–S26
- Chouinard G, Annable L, Ross-Chouinard A, Holobow N (1990) A ten year follow-up of supersensitivity psychosis. *Biol Psychiatry* 27: 110 A
- Chouinard G, Chouinard VA. (2008) Atypical antipsychotics: CATIE study, drug-induced movement disorder and resulting iatrogenic psychiatric-like symptoms, supersensitivity rebound psychosis and withdrawal discontinuation syndromes. *Psychother Psychosom*. 77(2):69-77
- Ciampi, L., Kupper, Z., Aebi, E. et al.. (1993) Das Pilot-Projekt „Soteria Bern“ zur Behandlung akut Schizophrener. II. Ergebnisse einer vergleichenden prospektiven Verlaufsstudie über 2 Jahre. *Nervenarzt* 64: 440-450
- Citrome L, Jaffe A, Levine J, Allingham B, Robinson J (2004) Relationship between antipsychotic medication treatment and new cases of diabetes among psychiatric inpatients. *Psychiatr Serv*. 55(9):1006-13
- Cohen D, Correll CU (2009) Second-generation antipsychotic-associated diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis: mechanisms, predictors and screening need. *J. Clin. Psychiatry* 70, 765–766
- Correll, CU, Frederickson, AM, Kane, J, & Manu, P (2006) Metabolic syndrome and the risk of coronary heart disease in 367 patients treated with second-generation antipsychotic drugs. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67, 575-583
- Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P (2007) Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome? *Schizophr Res*. 89(1–3):91–100
- Correll CU, Schenk EM (2008) Tardive dyskinesia and new antipsychotics. *Current Opinion in Psychiatry*, 21, 151-156
- Correll CU, Manu P, Olshanskiy V, Napolitano B, Kane JM, Malhotra AK (2009) Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA* 302 (16): 1765–1773
- Correll CU, Robinson DG, Schooler NR, Brunette MF, Mueser KT, Rosenheck RA, Marcy P, Addington J, Estroff SE, Robinson J, Penn DL, Azrin S, Goldstein A, Severe J, Heinssen R, Kane JM (2014) Cardiometabolic Risk in Patients With First-Episode Schizophrenia Spectrum Disorders: Baseline Results From the RAISE-ETP Study. *JAMA Psychiatry* 71(12):1350-63
- Corstens, D. & Romme, M. (2005) Mit den Stimmen reden. *Brückenschlag - Zeitschrift für Sozialpsychiatrie, Literatur, Kunst* 21, 65-76
- Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S (1999) The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care*. 22(2):233-40
- Cramer JA, Rosenheck R (1998) Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. *Psychiatr Serv* 49:196–201
- Crespo-Facorro B, Pérez-Iglesias R, Mata I, Caseiro O, Martínez-García O, Pardo G, Ramirez-Bonilla M, Pelayo-Terán JM, Vázquez Barquero JL (2006) Relapse prevention and remission attainment in first-episode non-affective psychosis. A randomized, controlled 1-year follow-up comparison of haloperidol, risperidone and olanzapine. *J Psychiatr Res*.45(6):763-9
- Crespo-Facorro B, Roiz-Santiañez R, Pérez-Iglesias R et al (2008) Effect of antipsychotic drugs on brain morphometry. A randomized controlled one-year follow-up study of haloperidol, risperidone and olanzapine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 32(8):1936-43
- Csernansky J G, Schuchart E K. (2002) Relapse and rehospitalisation rates in patients with schizophrenia: effects of second generation antipsychotics. *CNS Drugs* 16: 473–84
- Curson, D.A., Hirsch, S.R., Platt, S.D., Bamber, R.W., Barnes, T.R., (1986) Does short term placebo treatment of chronic schizo-

phrenia produce long term harm? *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 293, 726–728

Davis JM, Chen N (2004) Dose response and dose equivalence of antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol.* 24(2): 192-208

de Haan L, Lavalaye J, Linszen D, Dingemans PM, Booij J (2000) Subjective experience and striatal dopamine D(2) receptor occupancy in patients with schizophrenia stabilized by olanzapine or risperidone. *Am J Psychiatry* 157:1019–1020

de Haan L, van Bruggen M, Lavalaye J, Booij J, Dingemans PM, Linszen D (2003) Subjective experience and D2 receptor occupancy in patients with recent-onset schizophrenia treated with low-dose olanzapine or haloperidol: a randomized, double-blind study. *Am J Psychiatry* 160:303–309

De Hert, M., Dekker, J.M., Wood, D., Kahl, K.G., Holt, R.I., Möller, HJ (2009) Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Psychiatry* 24 (6): 412–424

De Hert M, Correll CU, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Cohen D, Asai I, Detraux J, Gautam S, Möller HJ, Ndeti DM, Newcomer JW, Uwakwe R, Leucht S. (2011a) Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry.*10(1):52-77

De Hert M, Cohen D, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Leucht S, Ndeti DM, Newcomer JW, Uwakwe R, Asai I, Möller HJ, Gautam S, Detraux J, Correll CU.(2011b) Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, plus recommendations at the system and individual level. *World Psychiatry.*10(2):138-51

de Leon (2006) The effect of atypical versus typical antipsychotics on tardive dyskinesia A naturalistic study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 257(3): 169-72

Dean CE (2006) Antipsychotic-associated neuronal changes in the brain: Toxic, therapeutic, or irrelevant to the long-term outcome of schizophrenia? *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry* 30(2): 174-189

Deutschenbaur L, Lambert M, Walter M, Naber D, Huber CG (2014) Pharmakologische Langzeitbehandlung schizophrener Erkrankungen *Nervenarzt* 3: 363-375

Dold M, Li C, Tardy M, Khorsand V, Gillies D, Leucht S.(2012) Benzodiazepines for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Nov 14;11:CD006391. doi: 10.1002/14651858.CD006391.pub2.

Dorph-Petersen KA, Pierri JN, Perel JM, Sun Z, Sampson AR & Lewis DA (2005) The influence of chronic exposure to antipsychotic medications on brain size before and after tissue fixation: A comparison of haloperidol and olanzapine in macaque monkeys. *Neuropsychopharmacology* 30(9): 1649–166

Elie D, Poirier M, Chianetta J, Durand M, Grégoire C, Grignon S.(2010) Cognitive effects of antipsychotic dosage and polypharmacy: a study with the BACS in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Psychopharmacol.* 24(7):1037-44

Elmecke S, Pauschardt j, Renschmidt h, Walter R, Matthejat F (2011) Time trends in psychopathology. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 39:187-194

Emsley R, Rabinowitz J, Medori R (2006) Time course for antipsychotic treatment response in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 163(4):743-745

Emsley R, Rabinowitz J, Medori R; Early Psychosis Global Working Group (2007) Remission in early psychosis: Rates, predictors, and clinical and functional outcome correlates. *Schizophr Res.* 89(1-3):129-139

Emsley R, Oosthuizen PP, Koen L, Niehaus DJ, Martinez L (2012a) Symptom Recurrence Following Intermittent Treatment in First Episode Schizophrenia Successfully Treated for Two Years. *In J Clin Psychiatry* 73(4):e541–e547

Emsley R, Nuamah I, Hough D, Gopal S (2012b) Treatment response after relapse in a placebo controlled maintenance trial in schizophrenia. *Schizophr Res.* 138(1):29–34

Emsley R, Chiliza B, Asmal L, Harvey BH (2013a) The nature of relapse in schizophrenia. *BMC Psychiatry* 13:50

Emsley R, Oosthuizen P, Koen L, Niehaus D, Martinez L (2013b) Comparison of treatment response in second-episode versus first-episode schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 33(1):80-3

Essock SM, Schooler NR, Stroup TS, McEvoy JP, Rojas I, Jackson C, Covell NH, Schizophrenia Trials Network (2011) Effectiveness of switching from antipsychotic polypharmacy to monotherapy. *Am J Psychiatry.*168(7):702-8

Evans JR, Rodnick EH, Goldstein MJ, Judd LL.(1972) Premorbid adjustment, phenothiazine treatment, and remission in acute schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry.* 27(4):486-90

- Faber G, van Gool AR, Smid HG, Wiersma D, van den Bosch RJ.(2011) Typical and atypical antipsychotics: Is there a difference in their influence on neurocognition?. *Tijdschr Psychiatr.* 53(2):107-17
- Faber G, Smid HGOM, Van Gool AR, Wiersma D, van den Bosch RJ (2012) The effects of guided discontinuation of antipsychotics on neurocognition in first onset psychosis. *European Psychiatry* 27(4): 275-80
- Falloon IRH (2006) Antipsychotic Drugs: When and how to withdraw them? *Psychother Psychosom* 75:133–138
- Fallon, P. and Dursun, S. (2011) A naturalistic controlled study of relapsing schizophrenic patients with tardive dyskinesia and supersensitivity psychosis. *J Psychopharmacol* 25: 755–762.
- Fallon P, Dursun S, Deakin B (2012) Drug-induced supersensitivity psychosis revisited: characteristics of relapse in treatment-compliant patients. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology* 2:13–22
- Fenton, W.S., McGlashan T.H. (1987) Sustained Remission in Drug-Free Schizophrenic Patients. *Am. J. Psychiatry* 144: 1306-1309
- Fibiger, H. (2012) Psychiatry, the pharmaceutical industry, and the road to better therapeutics. *Schizophrenia Bulletin* 38: 649-50
- Findling RL, Johnson JL, McClellan J, Frazier JA, Vitiello B, Hamer RM, Lieberman JA, Ritz L, McNamara NK, Lingler J, Hlastala S, Pierson L, Puglia M, Maloney AE, Kaufman EM, Noyes N, Sikich L (2010) Double-blind maintenance safety and effectiveness findings from the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum (TEOSS) study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.*49(6):583-94
- Foley DL, Morley KI. (2011) Systematic review of early cardiometabolic outcomes of the first treated episode of psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 68: 609–16
- Forbes NF, Carrick LA, McIntosh AM, Lawrie SM (2009) Working memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med.* 39(6):889-905
- Freeman D (2007) Suspicious minds: the psychology of persecutory delusions. *Clin Psychol Rev.* 27(4):425-57
- Fu, C.H., Suckling J., Williams S.C., Andrew C.M., Vythelingum G.N., McGuire P.K.(2005) Effects of psychotic state and task demand on prefrontal function in schizophrenia: an fMRI study of overt verbal fluency. *Am J Psychiatry.* 162(3):485-94
- Fusar-Poli, P & Meyer-Lindenberg A. (2013a) Striatal Presynaptic Dopamine in Schizophrenia, Part II: Meta-Analysis of [18F/11C]- DOPA PET Studies. *Schizophrenia Bulletin* 39:33–42
- Fusar-poli, P. et al. (2013b) The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry* 70, 107–120
- Fusar-Poli P, Smieskova R, Kempton MJ, Ho BC, Andreasen NC, Borgwardt S. (2013c) Progressive brain changes in schizophrenia related to antipsychotic treatment? A meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Neurosci Biobehav Rev* 37(8): 1680-1691
- Gardos G., Cole J.O., Tarsy D.(1978) Withdrawal syndromes associated with antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry.* 135(11):1321-4
- Garety PA (2003) The future of psychological therapies for psychosis. *World Psychiatry* 2(3):147-52
- Gerstein HC, Pais P, Pogue J, Yusuf S (1999) Relationship of glucose and insulin levels to the risk of myocardial infarction: a case-control study. *J Am Coll Cardiol.* 33(3):612-9
- Gilbert PL, Harris MJ, McAdams LA, Jeste DV (1995) Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. A review of the literature. *Arch Gen Psychiatry.* 52(3):173-88
- Ginovart N, Wilson AA, Hussey D, Houle S, Kapur S (2009) D2-receptor upregulation is dependent upon temporal course of D2-occupancy: a longitudinal (11C)-raclopride PET study in cats. *Neuropsychopharmacology* 34(3):662-671
- Gitlin M, Nuechterlein K, Subotnik KL, et al. (2001) Clinical outcome following neuroleptic discontinuation in patients with remitted recent-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2001;158(11):1835–1842
- Glazer WM, Morgenstern H, Doucette JT. (1993) Predicting the long-term risk of tardive dyskinesia in outpatients maintained on neuroleptic medications. *J Clin Psychiatry* 54:133–139
- Glovinsky D, Kirch DG, Wyatt RJ. (1992) Early antipsychotic response to resumption of neuroleptics in drug-free chronic schizophrenic patients. *Biol Psychiatry.* 31(9): 968-70

- Götzsche P (2013) *Deadly medicines and organized crime. How big pharma has corrupted healthcare.* New York (Radcliffe)
- Gold C, Solli HP, Krüger V, Lie SA (2009) Dose–response relationship in music therapy for people with serious mental disorders: Systematic review and meta-analysis. *Clinical Psychology Review* 29:193–207
- Goldberg TE, Burdick KE, McCormack J, Napolitano B, Patel RC, Sevy SM, Goldman R, Lencz T, Malhotra AK, Kane JM, Robinson DG (2009) Lack of an inverse relationship between duration of untreated psychosis and cognitive function in first episode schizophrenia. *Schizophr Res.* 107(2-3):262-6
- Goldstein, M.J. (1970) Premorbid Adjustment, Paranoid Status and Patterns of Response to Phenothiazine in Acute Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1: 24-27
- Gottdiener W & Haslam N (2002) Efficacy of individual psychotherapy for schizophrenia: A meta-analysis. *Ethical Human Sciences and Services*, 4, 660-687; dt. in: Müller T & Matajek N (2007): *Empirische Forschung in der Psychotherapie V&R* Göttingen
- Green MF, Marder SR, Glynn SM, McGurk SR, Wirshin WC, Wirshin DA, Liberman RP, Mintz J (2002) The neurocognitive effects of low-dose haloperidol: a two-year comparison with risperidone. *Biol Psychiatry* 15:969–971
- Gühne U, Weinmann S, Arnold K, Ay ES, Becker T, Riedel-Heller S (2012) Künstlerische Therapien bei schweren psychischen Störungen. *Nervenarzt* 8: 855-860
- Guillin O, Abi-Dargham A, Laruelle, M (2007) Neurobiology of dopamine in schizophrenia. *Int Rev Neurobiol.*78:1-39
- Gur RE, Cowell P, Turetsky BI, Gallacher F, Cannon T, Bilker W, Gur RC (1998a) A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia. Relationship of neuroanatomical changes to clinical and neurobehavioral measures. *Arch. Gen. Psychiatry.* 55(2):145-52
- Harrow M & Jobe TH (2007) Factors involved in outcome and recovery in schizophrenia patients not on antipsychotic medications: a 15-year multifollow-up study. *J Nerv Ment Dis.* 195(5):406-14
- Harrow M, Jobe TH, Faull RN. (2012) Do all schizophrenia patients need antipsychotic treatment continuously throughout their lifetime? A 20-year longitudinal study. *Psychol Med* 42(10):2145-55
- M. Harrow, T. H. Jobe and R. N. Faull. Does treatment of schizophrenia with antipsychotic medications eliminate or reduce psychosis? A 20-year multi-follow-up study. *Psychological Medicine* 2014; 44:3007–3016
- Harvey PD, Keefe RSE (2001) Studies of cognitive change with treatment in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158:176–184
- Heinz A, Schlagenhauf F (2010) Dopaminergic dysfunction in schizophrenia: salience attribution revisited. *Schizophr Bull* 36(3):472-485
- Henderson DC, Kunkel L, Nguyen DD, et al (2006) An exploratory open-label trial of aripiprazole as an adjuvant to clozapine therapy in chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 113(2):142–147
- Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE (2005) Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J.* 150:1115-1121
- Herz MI, Glazer WM, Mostert MA, et al. (1991) Intermittent vs maintenance medication in schizophrenia: two-year results. *Arch Gen Psychiatry* 48:333–339
- Hirvonen J, van Erp TG, Huttunen J, Aalto S, Någren K, Huttunen M, Lönqvist J, Kaprio J, Cannon TD, Hietala J.(2006) Brain dopamine d1 receptors in twins discordant for schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 163(10):1747-53
- Ho B-C, Andreasen NC, Ziebell S, Pierson R, Magnotta V (2011) Long-term antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 68(2):128-137
- Hogan TP, Awad AG, Eastwood R (1983) A self-report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: reliability and discriminative validity. *Psychol Med* 1983; 13:177–183
- Hogarty, G.E., Anderson, C.M., Reiss, D.J., Kornblith, S.J., Greenwald, D.P., Ulrich, R.F., Carter, M. (1991) Family Psychoeducation, Social Skills Training, and Maintenance Chemotherapy in the Aftercare Treatment of Schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 48: 340-347
- Holcomb HH, Cascella NG, Thaker GK, Medoff DR, Dannals RF, Tamminga CA (1996) Functional sites of neuroleptic drug action in the human brain: PET/FDG studies with and without haloperidol. *Am J Psychiatry.*153(1):41-9
- Hori H(1), Noguchi H, Hashimoto R, Nakabayashi T, Omori M, Takahashi S, Tsukue R, Anami K, Hirabayashi N, Harada S, Saitoh

- O, Iwase M, Kajimoto O, Takeda M, Okabe S, Kunugi H. (2006) Antipsychotic medication and cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Res.* 86(1-3):138-46.
- Hori H, Yoshimura R, Katsuki A, Sugita AI, Atake K, Nakamura J (2013) Switching to antipsychotic monotherapy can improve attention and processing speed, and social activity in chronic schizophrenia patients. *J Psychiatr Res.* 47(12):1843-8
- Hughenholz GW, Heerdink ER, Stolker JJ, Meijer WE, Egberts AC, Nolen WA (2006) Haloperidol dose when used as active comparator in randomized controlled trials with atypical antipsychotics in schizophrenia: comparison with officially recommended doses. *J Clin Psychiatry.* 67(6):897-903
- Howes O D & Kapur S (2009) The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: Version III--The Final Common Pathway. *Schizophrenia Bulletin* 35: 549-562
- Husa A P et al (2014) Lifetime use of antipsychotic medication and its relation to change of verbal learning and memory in midlife schizophrenia—An observational 9-year follow-up study. *Schizophrenia Research.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2014.06.035>
- Jääskeläinen E(1), Juola P, Hirvonen N, McGrath JJ, Saha S, Isohanni M, Veijola J, Miettunen J (2013) A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 39(6):1296-1306
- Jäger M et al (2007) Behandlungsleitlinien für nichtschizophrene psychotische Störungen? *Psychiatr Prax.* 34(8): 370-6
- Jin H, Shih PA, Golshan S, Mudaliar S, Henry R, Glorioso DK, Arndt S, Kraemer HC, Jeste DV (2013) Comparison of longer-term safety and effectiveness of 4 atypical antipsychotics in patients over age 40: a trial using equipoise-stratified randomization. *J Clin Psychiatry.* 74(1):10-8
- Jin H, Meyer JM, Jeste DV (2004) Atypical antipsychotics and glucose dysregulation: a systematic review. *Schizophr Res.* 71(2-3):195-212
- Jones C, Cormac I, Silveira da Mota Neto JJ, Campbell C. (2004) Cognitive behaviour therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004 Oct 18;(4):CD000524.
- Jones C, Hacker D, Cormac I, Meaden A, Irving CB. (2012) Cognitive behaviour therapy versus other psychosocial treatments for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 4.* Art. No.: CD008712. DOI: 10.1002/14651858.CD008712.pub2.
- Johnstone EC, Macmillan JF, Frith CD, et al. (1990) Further investigation of the predictors of outcome following 1st schizophrenic episodes. *Br J Psychiatry* 157:182–189
- Johnstone EC, Owens DG, Crow TJ, Davis JM. (1999) Does a four-week delay in the introduction of medication alter the course of functional psychosis? *J Psychopharmacol.* 13(3):238-44
- Jones PB, Barnes TR, Davies L, et al. (2006) Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUTLASS 1). *Arch Gen Psychiatry* 63:1079–1087
- Joober R, Schmitz N, Malla A, Sengupta S, Karma S (2006) Is Olanzapine a Brain-Sparing Medication? *Arch Gen Psychiatry* 63(11):1292
- Kane JM, Woerner M, Sarantakos S (1986) Depot neuroleptics: a comparative review of standard, intermediate, and low-dose regimens. *J Clin Psychiatry.* 47 Suppl:30-3
- Kane JM, Correll CU. (2010) Past and present progress in the pharmacologic treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 71(9):1115-24
- Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. (2000) Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 2000;4:514–20
- Kapur S, Seeman P (2001) Does fast dissociation from the dopamine D 2 receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 360– 369
- Kapur S, Agid O, Mizrahi R, Li M (2006) How antipsychotics work—from receptors to reality. *NeuroRx.* 3(1):10-21.
- Karunakaran K, Tungaraza TE, Harborne GC. (2007) Is clozapine- aripiprazole combination a useful regime in the management of treatment-resistant schizophrenia? *J Psychopharmacol.* 21(4):453–456
- Keedy SK, Rosen C, Khine T, Rajarethinam R, Janicak PG, Sweeney JA. (2009) An fMRI study of visual attention and sensorimotor function before and after antipsychotic treatment in first-episode schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 172: 16-23

- Keefe RS, Seidman LJ, Christensen BK, Hamer RM, Sharma T, Sitskoorn MM, Rock SL, Woolson S, Tohen M, Tollefson GD, Sanger TM, Lieberman JA; HGDH Research Group (2006): Long-term neurocognitive effects of olanzapine or low-dose haloperidol in first-episode psychosis. *Biol Psychiatry*. 59(2):97-105
- Keefe RS, Bilder RM, Davis SM, Harvey PD and Neurocognitive Working Group (2007) Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch. Gen. Psychiatry*. 64(6):633-47
- Kegeles LS, Abi-Dargham A, Frankle WG, Gil R, Cooper TB, Slifstein M, Hwang DR, Huang Y, Haber SN, Laruelle M (2010) Increased synaptic dopamine function in associative regions of the striatum in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 67(3):231-9.
- Kendall, T. (2011) The rise and fall of the atypical antipsychotics. *British Journal of Psychiatry* 199: 266-68
- Khin NA(1), Chen YF, Yang Y, Yang P, Laughren TP (2012) Exploratory analyses of efficacy data from schizophrenia trials in support of new drug applications submitted to the US Food and Drug Administration. *J Clin Psychiatry*. 73(6):856-64
- Kimura H, Kanahara H, Watanabe H (2013) Potential treatment strategy of risperidone in long-acting injectable form for schizophrenia with dopamine supersensitivity psychosis. *Schizophrenia Research* 145: 130–131
- Kinon B.J., Potts A.J., S.B. Watson (2011) Placebo response in clinical trials with schizophrenia patients. *Curr Opin Psychiatry* 24:107–113
- Koller EA, Doraiswamy PM (2002) Olanzapine-associated diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 22: 841–852
- Koller E, Schneider B, Bennett K, Dubitsky G (2001) Clozapine-associated diabetes. *Am. J. Med.* 111: 716–723
- Koller E, Cross JT, Doraiswamy PM, Schneider BS (2003) Risperidone-associated diabetes mellitus: a pharmacovigilance study. *Pharmacotherapy* 23: 735–744
- Konopaske, G.T., Dorph-Petersen, K.-A., Sweet, R.A., Pierri, J.N., Zhang, W., Sampson, A.R., et al. (2008) Effect of chronic antipsychotic exposure on astrocyte and oligodendrocyte numbers in macaque monkeys. *Biological Psychiatry* 63(8): 759–765
- Kremen WS, Seidman LJ, Faraone SV, et al: (2000) The paradox of normal neuropsychological function in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 109:743–752
- Kumra S, Oberstar JV, Sikich L, Findling RL, McClellan JM, Vinogradov S, Charles Schulz S. (2008) Efficacy and tolerability of second-generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia. *Schizophr Bull.* 34(1):60-71
- Lancet Editorial (2011) No mental health without physical health, 377:611
- Laruelle M., Abi-Dargham A., vanDyck C.H., et al (1996) Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 93:9235-9240
- Laruelle M, Abi-Dargham A. (1999) Dopamine as the wind of the psychotic fire: new evidence from brain imaging studies. *J Psychopharmacol.* 13(4):358- 371
- Laruelle M.(2000) The role of endogenous sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: implications from recent brain imaging studies. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 31(2-3):371-84
- Laruelle M.(2014) Schizophrenia: from dopaminergic to glutamatergic interventions. *Curr Opin Pharmacol.* 14: 97-102
- Lehmann, P. (2013) Hrsg Psychopharmaka absetzen – Erfolgreiches Absetzen von Neuroleptika, Antidepressiva, Phasenprophylaktika, Ritalin und Tranquilizern 4, überarbeitete und aktualisierte Auflage. Berlin Antipsychiatrieverlag
- Lehmann P & Stastny P (Hg.) (2007) *Statt Psychiatrie* 2. Aufl Berlin/Eugene/Shrewsbury (Antipsychiatrieverlag) (E-Book 2014)
- Lehtinen V, Aaltonen J, Koffert T, Rökköläinen V, Syvälahti, E (2000) Two- year outcome in first-episode psychosis treated according to an integrated model. Is immediate neuroleptisation always needed? *European Psychiatry* 15:312-320
- Lepping, P. Sambhi RS, Whittington R, Lane S, Poole R (2011) Clinical relevance of findings in trials of antipsychotics: systematic review. *British Journal of Psychiatry* 198: 341-5
- Lerner V, Fotyanov M, Liberman M, Shlafman M, Bar-El Y. (1995) Maintenance medication for schizophrenia and schizoaffective patients. *Schizophr Bull.*21(4):693-701
- Leucht S, Pitschel-Walz G, Engel RR, Kissling W (2002) Amisulpride, an unusual "atypical" antipsychotic: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry*. 159(2):180-90

- Leucht S, Kane JM, Etschel E, Kissling W, Hamann J, Engel RR (2006a) Linking the PANSS, BPRS, and CGI: clinical implications. *Neuropsychopharmacology* 31(10): 2318–2325
- Leucht S, Komossa K (2006b) Methodik und kritische Interpretation psychopharmakologischer Schizophreniestudien. *Psychopharmakotherapie* 13: 231-40
- Leucht S, Kissling W, McGrath J.(2007a) Lithium for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul 18;(3):CD003834.
- Leucht S, Heres S, Hamann J, Kane JM. (2008) Methodological issues in current antipsychotic drug trials. *Schizophr Bull.* 34(2):275-85
- Leucht, S. Arbter D, Engel RR, Kissling W, Davis JM (2009) How effective are second-generation antipsychotic drugs? *Molecular Psychiatry* 14: 429-47
- Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Salanti G, Davis JM (2012) Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 379(9831): 2063-71
- Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, Samara M, Barbui C, Engel RR, Geddes JR, Kissling W, Stapf MP, Lässig B, Salanti G, Davis JM. (2013) Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 382(9896):951-62
- Levine SZ, Rabinowitz J (2010) Trajectories and antecedents of treatment response over time in early-episode psychosis. *Schizophrenia Bulletin* 36(3):624–632
- Levine SZ, Rabinowitz J, Faries D, Lawson AH, Ascher-Svanum H. (2012) Treatment response trajectories and antipsychotic medications: examination of up to 18 months of treatment in the CATIE chronic schizophrenia trial. *Schizophr Res.*137(1-3):141-6
- Lieberman RP, Van Putten T, Marshall BD Jr, Mintz J, Bowen L, Kuehnel TG, Aravagiri M, Marder SR (1994) Optimal drug and behavior therapy for treatment-refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry.* 151(5):756-9
- Lidow MS, Goldman-Rakic PS (1994) A common action of clozapine, haloperidol, and remoxipride on D1- and D2-dopaminergic receptors in the primate cerebral cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 91(10):4353-6
- Lidow MS, Elsworth JD, Goldman-Rakic PS.(1997) Down-regulation of the D1 and D5 dopamine receptors in the primate prefrontal cortex by chronic treatment with antipsychotic drugs. *J Pharmacol Exp Ther.* 281(1):597-603
- Lieberman, J.A., Alvir, J.M., Koreen, A., Geisler, S., Chakos, M., Sheitman, B., Woerner, M. (1996) Psychobiologic correlates of treatment response in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 14, 13S–21S
- Lin ST, Chen CC, Tsang HY, Lee CS, Yang P, Cheng KD, Li DJ, Wang CJ, Hsieh YC, Yang WC.(2014) Association between antipsychotic use and risk of acute myocardial infarction: a nationwide case-crossover study. *Circulation.* 130(3):235-43.
- Llorca PM, Chereau I, Bayle FJ, Lancon C (2002) Tardive dyskinesias and antipsychotics: a review. *Eur Psychiatry.*17(3):129-38
- Lynch D, Laws K. R, McKenna P. J. (2010) Cognitive behavioural therapy for major psychiatric disorder: does it really work? A meta-analytical review of well-controlled trials. *Psychological Medicine* (40): 9-24
- Madsen AL, Keidling N, Karle A, Esbjerg S, Hemmingsen R (1998) Neuroleptics in progressive structural brain abnormalities in psychiatric illness. *Lancet* 352(9130):784-785
- Manu P, Correll CU, van Winkel R, Wampers M, De Hert M.(2012) Prediabetes in patients treated with antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry.* 73(4):460-6
- Marder, S., van Kammen, D.P., Docherty, J.P., Rayner, J., Bunney, W.E. (1979) Predicting Drug-Free Improvement in Schizophrenic Psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry* 36:1080-1085
- Margolese HC, Chouinard G, Beauclair L, Bélanger MC.(2002): Therapeutic tolerance and rebound psychosis during quetiapine maintenance monotherapy in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 22(4):347-52
- Marques TR, Arenovich T, Agid O, Sajeew G, Muthen B, Chen L, et al. (2011) The different trajectories of antipsychotic response: antipsychotics versus placebo. *Psychol Med.* 41: 1481–8
- McClure RK, Phillips I, Jazayerli R, Barnett A, Coppola R, Weinberger DR (2006) Regional change in brain morphometry in schizophrenia associated with antipsychotic treatment. *Psychiatry Research* 148(2-3):121-132
- McEvoy, J.P., Hogarty, G.E., Steingard, S. (1991). Optimal Dose of Neuroleptic in Acute Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 48: 739-745

- McGlashan, T.H. (2006) Is active psychosis neurotoxic? *Schizophr. Bull.* 32, 609–613
- McGorry P, Alvarez-Jimenez M, Killackey E.(2013) Antipsychotic medication during the critical period following remission from first-episode psychosis: less is more. *JAMA Psychiatry.* 70(9):898-900
- Meltzer HY.(2013): Update on typical and atypical antipsychotic drugs. *Annu Rev Med.* 64:393-406
- Menon V, Anagnoson RT, Mathalon DH, Glover GH, Pfefferbaum A. (2001) Functional neuroanatomy of auditory working memory in schizophrenia: relation to positive and negative symptoms. *Neuroimage.*13(3):433-46
- Messer T, Tiltscher C,Schmauss M (2006): Polypharmazie in der Behandlung der Schizophrenie. *Fortschr Neurol Psychiat* 74:377-391
- Meyer JM (2001) Novel antipsychotics and severe hyperlipidemia. *J Clin Psychopharmacol* 21:369 - 74
- Meyer-Lindenberg, A., Tost, H. (2012) Neural mechanisms of social risk for psychiatric disorders. *Nature Neuroscience* 15(5): 1-6
- Miller DD, Caroff SN, Davis SM, et al. (2008) Extrapyramidal side-effects of antipsychotics in a randomised trial. *Br J Psychiatry* 193:279–288
- Mizrahi R, Rusjan P, Agid O, Graff A, Mamo DC, Zipursky RB, Kapur S. (2007) Adverse subjective experience with antipsychotics and its relationship to striatal and extrastriatal D2 receptors: a PET study in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 164(4):630-7
- Mössler K, Chen X, Heldal TO, Gold C (2011) Music therapy for people with schizophrenia and schizophrenia-like disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 12. Art. No.: CD004025. DOI:10.1002/14651858.CD004025.pub3.
- Molina V, Reig S, Sanz J, Palomo T, Benito C, Sanchez J, et al. (2005) Increase in gray matter and decrease in white matter volumes in the cortex during treatment with atypical neuroleptics in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 80(1):61–71
- Moncrieff J. (2006a): Does antipsychotic withdrawal provoke psychosis? Review of the literature on rapid onset psychosis (supersensitivity psychosis) and withdrawal-related relapse. *Acta Psychiatr Scand.* 114(1): 3-13
- Moncrieff J. (2006b) Why is it so difficult to stop psychiatric drug treatment? It may be nothing to do with the original problem. *Med Hypotheses.* 67(3):517-23. <http://lib.bioinfo.pl/pmid:16632226>
- Morgan C, Fisher H. (2007) Environment and schizophrenia: environmental factors in schizophrenia: childhood trauma--a critical review. *Schizophr Bull.* 33(1):3-10
- Moritz S, Woodward TS, Krausz M, Naber D; PERSIST Study Group (2002) Relationship between neuroleptic dosage and subjective cognitive dysfunction in schizophrenic patients treated with either conventional or atypical neuroleptic medication. *Int Clin Psychopharmacol.* 17(1): 41-4
- Moritz S & Woodward T S (2007) Metacognitive training in schizophrenia: from basic research to knowledge translation and intervention. *Current Opinion in Psychiatry* 20:619-625
- Moritz S, Woodward T S, Metacognition Study Group (2008) Metakognitives Training für schizophrene Patienten (MKT) revidierte Fassung 3.1 VanHam Campus Verlag 2007, Letzte Korrektur: 13. November 2008
- Moritz S, Veckenstedt R, Randjbar S, Vitzthum F (2010) MKT+: Individualisiertes metakognitives Therapieprogramm für Menschen mit Psychose. Heidelberg (Springer)
- Moritz S, Andreou C, Klingberg S, Thoering T, Peters MJ (2013) Assessment of subjective cognitive and emotional effects of antipsychotic drugs. Effect by defect? *Neuropharmacology.* 72:179-86
- Moritz S, Andreou C, Schneider BC, Wittekind, CE, Menon M, Balzan R P, Woodward TS (2014) Sowing the seeds of doubt: a narrative review on metacognitive training in schizophrenia. *Clinical Psychology Review* 34: 358-366
- Moritz S, Veckenstedt R, Andreou C, Bohn F, Hottenrott B, Leighton L, Köther U, Woodward TS, Treszl A, Menon M, Schneider BC, Pfueller U, Roesch-Ely D (2014) Sustained and "Sleeper" Effects of Group Metacognitive Training for Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* 2014 Aug 6. [Epub ahead of print]
- Moritz S (2014) http://www.uke.de/kliniken/psychiatrie/index_17380.php
Letzte Änderung: 23.06.2014

- Morrison AP, Hutton P, Wardle M, Spencer H, Barratt S, Brabban A, Callcott P, Christodoulides T, Dudley TR, French P, Lumley V, Tai J, Turkington D (2012) Cognitive therapy for people with a schizophrenia spectrum diagnosis not taking antipsychotic medication: an exploratory trial. *Psychological Med* 42:1049-1056
- Morrison, AP. , Hutton P, Shiers D Turkington D (2012) Antipsychotics: Is it time to introduce patient choice? *British Journal of Psychiatry* 201: 83-4
- Morrison AP, Turkington D, Pyle M, Spencer H, Brabban A, Dunn G, Christodoulides T, Dudley R, Chapman N, Callcott P, Grace T, Lumley V, Drage L, Tully S, Irving K, Cummings A, Byrne R, Davies LM, Hutton P. (2014) Cognitive therapy for people with schizophrenia spectrum disorders not taking antipsychotic drugs: a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 383(9926):1395-403
- Müller W, Haffelder G, Schlotmann, Schaefer, Teuchert-Noodt G (2014) Amelioration of psychiatric symptoms through exposure to music individually adapted to brain rhythm disorders - a randomised clinical trial on the basis of fundamental research. *Cogn Neuropsychiatry* 19(5):399-413
- Nasrallah HE (2013) Haloperidol clearly is neurotoxic. Should it be banned? *Current Psychiatry* 12(7):7-8
- NICE clinical guideline 82 (2009) Schizophrenia – Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care. Developed by the National Collaborating Centre for Mental Health
- Nishikawa T, Hayashi T, Koga I, Uchida Y.(2007) Neuroleptic withdrawal with remitted schizophrenics: a naturalistic follow-up study. *Psychiatry*. 70(1): 68-79
- Norman, R.M., Malla, A.K., Manchanda, R., Harricharan, R., Takhar, J., Northcott, S., (2005) Social support and three-year symptom and admission outcomes for first episode psychosis. *Schizophr. Res.* 80 (2–3) 227–234
- Oosthuizen P, Emsley RA, Turner J, Keyter N (2001) Determining the optimal dose of haloperidol in first-episode psychosis. *J Psychopharmacol.* 15(4):251-5
- Osborn D P, Levy G, Nazareth I, Petersen I, Islam A, & King M B (2007) Relative risk of cardiovascular and cancer mortality in people with severe mental illness from the United Kingdom's General Practice Research Database. *Archives of General Psychiatry*, 64, 242-249
- Palmer BW, Heaton RK, Paulsen JS, et al: (1997) Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology* 11:437–446
- Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA.(2005) Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis.*Am J Psychiatry*. 162(10):1785-804
- Perlstein WM, Carter CS, Noll DC, Cohen JD.(2001) Relation of prefrontal cortex dysfunction to working memory and symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry*.158(7):1105-13
- Pharoah F, Mari J, Rathbone J, Wong W (2006) Family intervention for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD000088. DOI: 10.1002/14651858.CD000088.pub2
- Pigache RM.(1993) The clinical relevance of an auditory attention task (PAT) in a longitudinal study of chronic schizophrenia, with placebo substitution for chlorpromazine. *Schizophr Res.* 10(1): 39-50
- Pilling S, Bebbington P, Kuipers E, Garety P, Geddes J, Orbach G, Morgan C (2002) Psychological treatments in schizophrenia: I. Meta-analysis of family intervention and cognitive behaviour therapy. *Psychol Med.* 32(5):763-82
- Premkumar TS, Pick J. (2006) Lamotrigine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct 18;(4):CD005962.
- Radua J, Borgwardt S, Crescini A, Mataix-Cols D, Meyer-Lindenberg A, McGuire PK, Fusar-Poli P (2012) Multimodal meta-analysis of structural and functional brain changes in first episode psychosis and the effects of antipsychotic medication. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* *Neurosci Biobehav* 36(10): 2325-33
- Rappaport M., Hopkins, H.K., Hall, K., Bellaza T., Silverman J. (1978) Are There Schizophrenics for Whom Drugs May be Unnecessary or Contraindicated? *Int. Pharmacopsychiatry* 13: 100-111
- Ravyn D, Ravyn V, Lowney R, Nasrallah HA.(2013) CYP450 pharmacogenetic treatment strategies for antipsychotics: a review of the evidence. *Schizophr Res.* 149(1-3):1-14
- Ray WA(1), Meredith S, Thapa PB, Meador KG, Hall K, Murray KT.(2001) Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Gen Psychiatry.* 58(12):1161-7
- Ray W.A. (2005) Observational studies of drugs and mortality. *New England Journal of Medicine* 353: 2319–2321

- Ray, W.A., Chung, C.P., Murray, K. T., Hall, K., & Stein, C. M. (2009) Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *New England Journal of Medicine*, 360, 225-235
- Read, J. (2005) *Coping with coming off: MIND's Research into the experience of people trying to come off psychiatric drugs*. London: MIND Publications
- Remington G, Seeman P, Shammi C, Mann S, Kapur S (2005) "Extended" antipsychotic dosing: rationale and pilot data. *J Clin Psychopharmacol*. 25:611-613
- Remington G, Kapur S (2010) Antipsychotic dosing: how much but also how often? *Schizophr Bull* 36:900-903
- Remington G, Seeman P, Feingold A, Mann S, Shammi C, Kapur S (2011) "Extended"antipsychotic dosing in the maintenance treatment of schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 72:1042-1048
- Robinson DG, Woerner MG, McMeniman M, Mendelowitz A, Bilder RM (2004): Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*. 161(3):473-479
- Robinson DG, Woerner MG, Delman HM, Kane JM (2005) Pharmacological treatments for first-episode schizophrenia. *Schizophr Bull*. 31(3): 705-722.
- Roiz-Santiañez R, Tordesillas-Gutiérrez D, Ortíz-García de la Foz V et al (2012) Effect of antipsychotic drugs on cortical thickness. A randomized controlled one-year follow-up study of haloperidol, risperidone and olanzapine. *Schizophr Res*. 141(1): 22-28
- Rund BR, Melle I, Friis S, Johannessen JO, Larsen TK, Midtbøe LJ, Opjordsmoen S, Simonsen E, Vaglum P, McGlashan T (2007) The course of neurocognitive functioning in first-episode psychosis and its relation to premorbid adjustment, duration of untreated psychosis, and relapse. *Schizophr Res*. 91(1-3):132-40
- Rund BR (2014) Does active psychosis cause neurobiological pathology? A critical review of the neurotoxicity hypothesis *Psychological Medicine* 44(8):1577-90
- Sakurai H, Bies RR, Stroup ST, Keefe RS, Rajji TK, Suzuki T, Mamo DC, Pollock BG, Watanabe K, Mimura M, Uchida H.(2013) Dopamine D2 Receptor Occupancy and Cognition in Schizophrenia: Analysis of the CATIE Data. *Schizophr Bull*. 39(3): 564-74
- Samaha AN(2014) Can antipsychotic treatment contribute to drug addiction in schizophrenia? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 52:9-16.
- Samaha AN, Seeman P, Stewart J, Rajabi H, Kapur S. (2007) "Breakthrough" dopamine supersensitivity during ongoing antipsychotic treatment leads to treatment failure over time. *J Neurosci*. 27(11): 2979-86
- Samaha AN, Reckless GE, Seeman P, Diwan M, Nobrega JN, Kapur S (2008) Less is more: antipsychotic drug effects are greater with transient rather than continuous delivery. *Biol Psychiatry* 64(2):145-52
- Schmidt-Kraepelin, Puschner B, Loos S, Janssen B (2013) Antipsychotische Polypharmazie bei Patienten mit Schizophrenie und hoher Versorgungsanspruchnahme. *Psychiat Prax* 2013; 40: 380–384
- Schooler NR, Goldberg SC, Boothe H, Cole JO.(1967) One year after discharge: community adjustment of schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*. 123(8):986-95
- Schwab, Matthias; Marx, Claudia; Zanger, Ulrich M.; Eichelbaum, Michel; Fischer-Bosch, Margarete (2002) Pharmakogenetik der Zytochrom-P-450-Enzyme: Bedeutung für Wirkungen und Nebenwirkungen von Medikamenten. *Dtsch Arztebl* 99(8): A-497 / B-400 / C-377
- Seeman M (2011) Antipsychotics and physical attractiveness. *Clinical Schizophrenia and Related Psychoses* 5:142-146C
- Seeman P, Bzowej NH, Guan HC (1987) Human brain D1 and D2 dopamine receptors in schizophrenia, Alzheimer's, Parkinson's, and Huntington's diseases. *Neuropsychopharmacology*. 1(1):5-15
- Seeman P, Tallerico T(1999) Rapid release of antipsychotic drugs from dopamine D2 receptors: an explanation for low receptor occupancy and early clinical relapse upon withdrawal of clozapine or quetiapine. *Am J Psychiatry* 156(6): 876-84
- Seeman P, Weinschenker D, Quirion R, Srivastava LK u.a. (2005) Dopamine supersensitivity correlates with D2^{High} states, implying many paths to psychosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102(9):3513-8
- Seeman P, Schwarz J, Chen JF, Szechtman H u.a. (2006) Psychosis pathways converge via D2^{High} dopamine receptors. *Synapse* 60(4):319-46

- Seeman P (2011) All roads to schizophrenia lead to dopamine supersensitivity and elevated Dopamine D₂^{High} receptors. *CNS Neuroscience and Therapeutics* 17, 118-132
- Seeman MV, Seeman P (2014) Is schizophrenia a dopamine supersensitivity psychotic reaction? *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 48, 155–160
- Seikkula, J., Aaltonen, J., Alakare, B., Haarakangas, K. (2006). Five-years experiences of first-episode nonaffective psychosis in open-dialogue approach: treatment principles, follow up outcomes, and two case studies. *Psychotherapy Research*, 16, 214–228
- Seikkula, J., Alakare, B., & Aaltonen, J. (2011). The comprehensive open-dialogue approach (II). Long-term stability of acute psychosis outcomes in advanced community care: The Western Lapland Project. *Psychosis*, 3:1–13
- Sernyak MJ, Gulanski B, Rosenheck R (2005): Undiagnosed hyperglycemia in patients treated with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 2005 Nov;66(11):1463-7
- Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, Losonczy MF, Rosenheck R (2002): Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 159:561-6
- Servan-Schreiber D, Cohen JD, Steingard S. (1996) Schizophrenic deficits in the processing of context. A test of a theoretical model. *Arch Gen Psychiatry*. 53(12): 1105-12
- Sikich L, Frazier JA, McClellan J, Findling RL, Vitiello B, et al (2008) Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizo-affective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. *Am J Psychiatry*. 165(11):1420-31
- Silverman, J. (1975/76) Altered States of Consciousness: Positive and Negative Outcomes. *J. Altered States of consciousness* 2: 295-317
- Silvestri S, Seeman MV, Negrete JC, Houle S, Shammi CM, Remington GJ, Kapur S, Zipursky RB, Wilson AA, Christensen BK, Seeman P (2000): Increased dopamine D₂ receptor binding after long-term treatment with antipsychotics in humans: a clinical PET study. *Psychopharmacology (Berl.)*. 152(2):174-80
- Spielmans G, Parry P (2010) From evidence-based medicine to marketing-based medicine. *Journal of Bioethical Inquiry* 7: 13-29
- Sponheim SR, Jung RE, Seidman LJ, Mesholam-Gately RI, Manoach DS, O'Leary DS, Ho BC, Andreasen NC, Lauriello J, Schulz SC (2010): Cognitive deficits in recent-onset and chronic schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 44(7): 421-8
- Stahl SM, Mignon L, Meyer JM (2009): Which comes first: atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk? *Acta Psychiatr Scand*. 119(3):171-9
- Stone, H & Stone, S (1993) *Embracing Our Selves: The Voice Dialogue Training Manual*. California: Nataraj Publishing
- Strauss ME (1993): Relations of symptoms to cognitive deficits in Schizophrenia. *Schizophr. Bull*. 19: 215-231
- Suzuki T, Uchida H, Tanaka KF, Tomita M, Tsunoda K, Nomura K, Takano H, Tanabe A, Watanabe K, Yagi G, Kashima H (2003): Reducing the dose of antipsychotic medications for those who had been treated with high-dose antipsychotic polypharmacy: an open study of dose reduction for chronic schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 18:323–329
- Suzuki T, Uchida H, Tanaka KF, Nomura K, Takano H, Tanabe A, Watanabe K, Yagi G, Kashima H (2004): Revising polypharmacy to a single antipsychotic regimen for patients with chronic schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 7(2): 133-42
- Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, Grandia L, Maitland-van der Zee AH, Mulder H et al (2011): Pharmacogenetics: from bench to byte. An update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther*. 89(5):662-73
- Tadokoro S (2012): Chronic treatment with aripiprazol prevents Development of Dopamine Supersensitivity and Potentially Supersensitivity Psychosis. *Schizo Bull* 38:1012-1020
- Takeuchi H, Suzuki T, Remington G, Bies RR, Abe T, Graff-Guerrero A, Watanabe K, Mimura M, Uchida H (2013): Effects of risperidone and olanzapine dose reduction on cognitive function in stable patients with schizophrenia: an open-label, randomized, controlled, pilot study. *Schizophr Bull*. 39(5):993-8
- Tarazi FI, Zhang K, Baldessarini RJ (2001): Long-term effects of olanzapine, risperidone, and quetiapine on dopamine receptor types in regions of rat brain: implications for antipsychotic drug treatment. *J Pharmacol Exp Ther* 297(2):711-7
- Taylor DM, Smith L (2009): Augmentation of clozapine with a second antipsychotic--a meta-analysis of randomized, placebo-controlled studies. *Acta Psychiatr Scand*. 119(6): 419-25

- Tenback DE, van Harten PN, Slooff CJ, van Os J (2006): Evidence that early extrapyramidal symptoms predict later tardive dyskinesia: a prospective analysis of 10,000 patients in the European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study. *Am J Psychiatry* 163: 1438–1440
- Tiihonen J, Wahlbeck K, Kiviniemi V (2009): The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.* 109 (1-3):10-4
- Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka, T, Niskanen, L et al (2009) 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet*, 374 (9690): 620-7
- Thompson PM, Bartzokis G, Hayashi KM, Klunder AD, Lu PH, Edwards N, et al. (2009) Time-Lapse Mapping of Cortical Changes in Schizophrenia with Different Treatments. *Cerebral Cortex* 19(5): 1107-1023
- Tranter R, Healy D. (1998): Neuroleptic discontinuation syndromes. *J Psychopharmacol.* 12(4): 401-6
- Uhlhaas PJ, Pipa G, Lima B, Melloni L, Neuenschwander S, Nikolić D, Singer W (2009) Neural synchrony in cortical networks: history, concept and current status. *Front Integr Neurosci.* 30(3):1-19
- Uhlhaas PJ, Singer W (2010) Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci.* 11(2):100-13
- Vaillant GE (1962) The Prediction of Recovery in Schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease* 135: 534-543
- van Kammen DP et al (1996) Predicting duration of clinical stability following haloperidol withdrawal in schizophrenic patients *Neuropsychopharmacology* 14: 275-283
- van Os J, Rutten BP, Poulton R (2008): Gene-environment interactions in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions. *Schizophr Bull.* 34(6):1066-82.
- van Putten T. (1974) Why do schizophrenic patients refuse to take their drugs? *Arch Gen Psychiatry* 31:67–72
- van Putten T, Marshall BD, Liberman R, Mintz J, Kuehnel TG, Bowen L, Aravagiri M, Marder SR (1993): Systemic dosage reduction in treatment resistant schizophrenic patients. *Psychopharmacology Bulletin* 29: 315-320
- van Putten T, May PRA, Marder SR. (1981) Subjective response to antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 38:187–90
- Varley CK, McClellan J. (2009) Implications of marked weight gain associated with atypical antipsychotic medications in children and adolescents. *JAMA* 302(16):1811-2
- Vauth R, Stieglitz RD. (2007) Chronisches Stimmenhören und persistierender Wahn. *Fortschritte der Psychotherapie.* Göttingen: Hogrefe
- Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M et al (2009) The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. *J Clin Psychiatry* 70(Suppl 4):1–46, quiz 47–48
- Viguera AC, Baldessarini RJ, Hegarty JD, van Kammen DP, Tohen M (1997): Clinical risk following abrupt and gradual withdrawal of maintenance neuroleptic treatment. *Arch. Gen. Psychiatry.* 54(1): 49-55
- Vinogradov S, Fisher M, Warm H, Holland C, Kirshner MA, Pollo (2009) The cognitive cost of anticholinergic burden: decreased response to cognitive training in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 166(9):1055-62
- Vitiello B, Correll C, van Zwieten-Boot B, Zuddas A, Parellada M, Arango C.(2009) Antipsychotics in children and adolescents: increasing use, evidence for efficacy and safety concerns. *Eur Neuropsychopharmacol.* 19(9):629-35
- Vitzthum FB, Veckenstedt R, Moritz S (2014) Individualized metacognitive therapy program for patients with psychosis (MCT+): introduction of a novel approach for psychotic symptoms. *Behav Cogn Psychother.* 42(1):105-110
- Volz A, Khorsand V, Gillies D, Leucht S. (2007) Benzodiazepines for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24;(1):CD006391.
- von Haebeler, D., Gallinat, J. (2008): Ein Ausschnitt aus der Neurobiologie der Schizophrenie – Die Glutamat hypothesis der Schizophrenie, in: Matajsek, N., Müller, T. *Neurobiologie der Psychosen, Forum der Psychoanalytischen Psychotherapie Bd 19, Göttingen (Vandenhoeck & Ruprecht)*
- Voruganti L, Slomka P, Zabel P, Costa G, So A, (2001) Mattar A, Awad AG: Subjective effects of AMPT-induced dopamine depletion in schizophrenia: correlation between dysphoric responses and striatal D(2) binding ratios on SPECT imaging. *Neuropsychopharmacology* 25:642–650
- Waddington JL, Youssef HA, Kinsella A (1998): Mortality in schizophrenia. Antipsychotic polypharmacy and absence of adjunct-

tive anticholinergics over the course of a 10-year prospective study. *Br J Psychiatry*.173:325–329

Wampold B E (2001): *The Great Psychotherapy Debate. Models, Methods, and Findings*. Lawrence

Waraich PS, Adams CE, Hamill KM, Marti J, Roqué i Figuls M. (2002) Haloperidol dose for the acute phase of schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 2*. Art. No.: CD001951. DOI: 10.1002/ 14651858.CD001951.

Warner R (2005) Problems with early and very early intervention in psychosis, *Br J Psychiatry* 18(7) (suppl. 48): s104-s107

Weiden PJ, Olfson M (1995) Cost of relapse in schizophrenia. *Schizophr Bull* 21(3) 419–429

Weinmann S, Read J, Aderhold V.(2009): Influence of antipsychotics on mortality in schizophrenia: Systematic review. *Schizophrenia Research* 113: 1-11

Weinmann S, Aderhold V (2010) Antipsychotic medication, mortality and neurodegeneration: The need for more selective use and lower doses. *Psychosis: Psychological, Social and Integrative Approaches*, 2, 50-69

Winton-Brown TT (2014) Dopaminergic basis of salience dysregulation in psychosis. *Trends in Neurosciences*, 37(2):85-94

Woods SW, Morgenstern H, Saks JR, et al. (2010) Incidence of tardive dyskinesia with atypical vs. conventional antipsychotic medications: prospective cohort study. *J Clin Psychiatry* 71:463– 474

Wunderink L, Nienhuis FJ, Sytema S, Slooff CJ, Knegtering R, Wiersma D. (2007) Guided discontinuation versus maintenance treatment in remitted first-episode psychosis: relapse rates and functional outcome. *J Clin Psychiatry* 68(5):654-61

Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D, Sytema S, Nienhuis FJ (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

Wyatt, R.J., Henter, I.D., Bartko, J.J., (1999) The long-term effects of placebo in patients with chronic schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 46, 1092–1105

Wykes T, Steel C, Everitt B, Tarrier N (2008) Cognitive Behavior Therapy for Schizophrenia: Effect Sizes, Clinical Models, and Methodological Rigor. *Schizophr Bull*.34(3):523-37

Yagi G, Takamiya M, Kanba S, et al. (1989) Mortality rate of schizophrenic patients with tardive dyskinesia during 10 years: a controlled study. *Keio J Med*. 38:70-72

Yoshida K, Bies RR, Suzuki T, Remington G, Pollock BG, Mizuno Y, Mimura M, Uchida H (2014): Tardive dyskinesia in relation to estimated dopamine D2 receptor occupancy in patients with schizophrenia: Analysis of the CATIE data. *Schizophr Res*. 153(1-3):184-8

Young M.A., Meltzer H.Y. (1980) The Relationship of Demographic, Clinical, and Outcome Variables to Neuroleptic Treatment Requirements. *Schizophr. Bull*. 6: 88-101

Youssef HA, Waddington JL. (1987) Morbidity and mortality in tardive dyskinesia: associations in chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 75:74-77

Volltexte der zitierten Studien unter:

<https://www.dropbox.com/sh/1qzg5zf9gvufjav/AACGJOpVUAdIKuKo8kESsPyLa?dl=0>