

# DIE PSYCHOPHARMAKOTHERAPIE DER SCHIZOPHRENIE

***M. RIEDEL, N. MÜLLER, H.-J. MÖLLER***

## Zusammenfassung

Die Neuroleptikatherapie stellt seit über 30 Jahren den wichtigsten Therapiepfeiler in der Behandlung der Schizophrenie dar. Dies gilt sowohl für die Behandlung der akuten Krankheitsphase als auch für die Rezidivprophylaxe. Um Nebenwirkungen durch Antipsychotika so gering wie möglich zu halten und damit die Compliance der Patienten zu erhöhen, wird in der Akut- und in der Langzeitbehandlung ein möglichst niedriges Dosisregime gewählt. Unter Aspekten wie günstiges Nebenwirkungsprofil, erhöhte Compliance und bessere Lebensqualität sollte besonders dem Einsatz von atypischen Neuroleptika noch größere Bedeutung zukommen. Als bisher nur unzureichend gelöstes Problem erweist sich die Negativsymptomatik, vor allem im Rahmen chronischer Residualsyndrome. Neben dem Einsatz von atypischen Neuroleptika sind auch Behandlungsversuche mit Antidepressiva angezeigt. In der rezidivprophylaktischen Langzeitbehandlung muß die optimale Neuroleptikadosis individuell für den einzelnen Patienten unter Risiko-Nutzen-Aspekten herausgefunden werden.

**Schlüsselwörter** Neuroleptika - Schizophrenie - Negativsymptomatik - Positivsymptomatik

## Summary

For more than 30 years antipsychotic medication has been the most important component of the treatment of schizophrenia, for both, symptom reduction and well as relapse prevention. In order to keep side effects as low as possible and thereby increase the compliance of the patients a neuroleptic low-dose treatment regime is most favourable to choose. With regard to fewer side-effects, an increased compliance and higher quality of life, atypical neuroleptics should be more widely recognized. The treatment of negative symptoms, especially persistent residual symptoms, is not very satisfactory yet. Atypical neuroleptics as well as antidepressants should be considered. For the longterm relapse prevention it is most important to find the optimal individual risk-benefit ratio for each patient.

**Key words** Neuroleptics - treatment of schizophrenia - negative symptoms - positive symptoms

## Einleitung

Zur Pharmakotherapie der Schizophrenie werden vor allem Neuroleptika eingesetzt. Die Entwicklung der Neuroleptika, auch zunehmend als Antipsychotika bezeichnet, war nicht das Produkt einer zielgerichteten Forschung, sondern beruhte eher auf einer Zufallsentdeckung. So wurde 1950 Chlorpromazin als Antihistaminikum synthetisiert, ehe 1952 seine antipsychotische Wirksamkeit durch Delay und Deniker beschrieben wurde (1). Die trizyklischen Neuroleptika leiten sich von den primär als Antihistaminika entwickelten Phenothiazinen ab. Auf der Suche nach narkotischen Analgetika, die schmerzstillende Wirkung von Dextromoramid sollte verbessert werden, entwickelte Paul Janssen 1958 den ersten Vertreter aus der Reihe der Butyrophenone, das Haloperidol (2,3). Die im Zuge dieser Untersuchungen verfügbar gewordenen tierexperimentellen Modelle ermöglichten die Entwicklung weiterer antipsychotisch wirksamer Substanzen.

## Einteilung der Neuroleptika

Die Einteilung der Neuroleptika bzw. Antipsychotika kann unter verschiedenen Gesichtspunkten erfolgen. Nach der che-

mischen Struktur kann grob zwischen trizyklischen (Phenothiazine, Thioxanthene, Dibenzodiazepine, u.a.) und den nicht-trizyklischen Neuroleptika (Butyrophenone, Benzamide, Diphenylbutylpiperidine u.a.) unterschieden werden. Die Einteilung der Neuroleptika hinsichtlich ihrer "neuroleptischen Potenz" mit dem Chlorpromazin als Bezugspunkt in hoch-, mittel- und niedrigpotent gilt als zu vereinfachend und unzureichend. Dies zeigt sich u.a. darin, daß die Aussage, hochpotente Neuroleptika seien gut antipsychotisch wirksam und nur gering sedierend, niedrigpotente Neuroleptika hätten geringe antipsychotische Wirkung bei ausgeprägter Sedierung, in höheren Dosisbereichen nicht mehr zutrifft. Außerdem hat sich eine neuere Einteilungsmöglichkeit in die sogenannten "atypischen" - und die bisherigen "klassischen" Neuroleptika durchgesetzt. Als "atypische Neuroleptika" werden vor allem Antipsychotika bezeichnet, die gegenüber den "klassischen Neuroleptika" eine günstigere Relation von antipsychotischer Wirksamkeit und extrapyramidalen Verträglichkeit besitzen. Als ein weiteres Definitionskriterium für die "Atypie" gilt eine im Vergleich zu den traditionellen Neuroleptika ausgeprägtere Wirksamkeit auf die schizophrene Negativsymptomatik (4).

Tab. 1: Klinische Charakterisierung wichtiger Neuroleptika (modifiziert nach Möller et al. 1989)

- |    |   |
|----|---|
| a) | Phenothiazinderivate mit aliphatischer Seitenkette: Niedrigpotent, ausgeprägte sedierende Wirkung, vergleichsweise stark ausgeprägte vegetative Begleitwirkungen, geringe extrapyramidale Begleitwirkungen                                |
| b) | Phenothiazinderivate mit Piperidylseitenkette: Ähnlich wie a  |
| c) | Phenothiazinderivate mit Piperazinyseitenkette: Je nach Präparat mittel- bis hochpotent, geringere Sedierung und vegetative Begleitwirkungen, stärkere extrapyramidale Begleitwirkungen als die anderen Substanzen der Phenothiazingruppe |
| d) | Thioxanthenderivate: Ähnlich wie c  |
| e) | Butyrophenonderivate: Hochpotent, geringe Sedierung, geringe vegetative Begleitwirkungen, ausgeprägte extrapyramidale Begleitwirkungen  |
| f) | Benzamide: Niedrig- bis mittelpotent, antriebssteigernd, kaum sedierend, wenig extrapyramidalmotorische Begleitwirkungen  |
| g) | Clozapin: Niedrig- bis mittelpotent, starke sedierende und vegetative Begleitwirkungen, keine extrapyramidalen Begleitwirkungen   |
| h) | Risperidon: Hochpotent, geringe vegetative Begleiterscheinungen, geringe extrapyramidale Begleitwirkungen (dosisabhängig)   |
| i) | Olanzapin: Mittelpotent, mäßig ausgeprägte Sedierung, geringe vegetative Begleiterscheinungen, geringe extrapyramidale Begleitwirkungen.  |
| k) | Quetiapin: Niedrig- bis mittelpotent, mäßig ausgeprägte Sedierung und vegetative Begleiterscheinungen, geringe extrapyramidale Begleitwirkungen   |
| l) | Zotepin: Mittelpotent, ausgeprägte sedierende Wirkung, vergleichsweise stark ausgeprägte vegetative Begleiterscheinungen, geringe extrapyramidale Begleitwirkungen  |
| m) | Sertindol: Mittel- bis hochpotent, kaum sedierend, mäßig ausgeprägte vegetative Begleiterscheinungen, wenig extrapyramidalmotorische Begleitwirkungen   |

## Therapie der schizophrenen Positivsymptomatik

Unter der Behandlung von schizophrenen Patienten mit einer Positivsymptomatik versteht man in der Regel die Therapie der Produktivsymptomatik, wie z.B. der Halluzinationen, des Wahns und der charakteristischen Denkstörungen. Während der Akutphase bildet der Einsatz der Neuroleptika das eigentliche Fundament der Behandlung, ergänzend spielen der gezielte Einsatz psychoedukativer Maßnahmen bei Patienten und Angehörigen eine wesentliche Rolle (5, 6).

Die Psychopharmakotherapie kann im Prinzip mit jedem Neuroleptikum durchgeführt werden (7), jedoch wird man die Wahl des Neuroleptikums abhängig von der klinischen Symptomatik treffen. Weiterhin ist aus klinischer Erfahrung bekannt, daß das Ansprechen auf das eine oder andere Psychopharmakon interindividuell verschieden ist (8). Bis zum Eintritt der antipsychotischen Wirkung ist laut traditioneller Lehrmeinung von einem Zeitraum zwischen mehreren Tagen und ein / zwei Wochen nach Beginn der Therapie auszugehen. Von einigen Autoren wird hingegen die Ansicht vertreten, daß die antipsychotische Wirkung bereits in den ersten Tagen eintritt (9, 10). Es ist einschränkend anzumerken, daß

eine zeitlich exakte Voraussage des Ansprechens schizophrener Patienten auf neuroleptische Medikation nicht möglich ist (11, 12). Im Regelfall sollte eine Monotherapie mit Neuroleptika durchgeführt werden, um die mit einer Kombinationstherapie verbundenen Interaktionen hinsichtlich Pharmakodynamik und -kinetik zu umgehen (13). In gewissen Situationen kann aber eine Kombination verschiedener Neuroleptika durchaus angebracht sein, wenn zum Beispiel die starke antipsychotische Wirksamkeit einiger Butyrophenone mit der sedativen Wirkung niedrigpotenter Neuroleptika aus der Gruppe der Phenothiazine verbunden werden soll. Dies ist vor allem der Fall bei akutem Querschnittsbildverlauf der Schizophrenie, ausgeprägter psychomotorischer Erregung, inhaltlichen Denkstörungen, die betont angstbesetzt sind oder ausgeprägten Schlafstörungen, bei denen durch die alleinige Gabe von hochpotenten Neuroleptika nur eine unzureichende Besserung erzielt wird (14).

## Neuroleptikadosis bei der Akutbehandlung

In der Behandlung von hochakuten schizophrenen Patienten sollte darauf geachtet werden, daß das gewählte Neuroleptikum in einer ausreichend hohen Dosierung verabreicht wird. Bevorzugt kommen hier stark antipsychotisch wirksame Neuroleptika aus der Butyrophenongruppe zum Einsatz. Liegen zudem noch Erregungszustände mit hochgradiger Selbst- oder Fremdgefährdung vor, so ist an eine parenterale Gabe eines hochpotenten Neuroleptikums (z. B. Haloperidol 5-10 mg) in Kombination mit einem sedierenden niederpotenten Neuroleptikum (z.B. Levomepromazin 25-50 mg) zu denken. Diese Behandlungsstrategie bietet die Vorteile einer gesicherten Compliance, Vermeidung des First-pass-Effektes, der bei oraler Gabe bei 50-60% liegt, und einer relativ raschen Anflutung bei geringerem Drug-loading. Von Nachteil ist, daß auch bei lege artis durchgeführten Injektionen lokale Irritationen bis zu schmerzhaften Infiltraten verursacht werden können. Ferner besteht bei diesem nicht-einschleichenden Verfahren besonders die Gefahr unerwünschter Arzneimittelwirkungen wie Kollapszustände, Sedierung und bei Gabe von Levomepromazin, wegen seiner starken anticholinergen Wirkung, Beeinflussung des Reizleitungssystems am Herzen. Wenn aufgrund der Akuität möglich, sollte die Neuroleptikatherapie einschleichend begonnen werden, d.h., es wird eine niedrige Einstiegsdosis gewählt, z.B. 100 mg Perazin oral/Tag, 1-3 mg Fluphenazin oder Haloperidol oral/Tag. Im weiteren Verlauf kann die adäquate Dosishöhe durch eine schrittweise Erhöhung erreicht werden. In der Regel wird spätestens eine Woche nach Beginn der medikamentösen Therapie die Dosis verdoppelt. Falls nach weiteren ein bis zwei Wochen noch keine befriedigende antipsychotische Wirkung eingetreten ist, kann um die initiale Dosis erhöht werden. Zeigt sich nach weiteren ein bis zwei Wochen keine Besserung der Symptomatik, sollte eine nochmalige Dosiserhöhung vorgenommen werden, soweit es aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen möglich ist (15, 16). Ein ausreichender antipsychotischer Effekt ist beim größten Teil der Patienten bei einer Neuroleptikadosis von 500 bis 1000 mg Chlorpromazinäquivalenten pro Tag zu verzeichnen (17,

18). Ebenso konnte in mehreren Studien - statistisch gesehen- keine Überlegenheit der Therapie mit hohen Dosen (> 2000 mg) Chlorpromazinäquivalent gegenüber der Standardtherapie nachgewiesen werden (19, 20, 21, 22). Aus diesem Grund sollte man nicht eine hohe Anfangsdosis oder schnelle Aufsättigung mit einem schnellen Ansprechen der Patienten auf die Medikation und mit raschem Therapieerfolg gleichsetzen, vielmehr hat sich gezeigt, daß mehrere Wochen vergehen können, bis sich ein ausreichender antipsychotischer Effekt der Neuroleptikatherapie einstellt (23).

### **Neuroleptikatherapie bei älteren Patienten**

Dies sollte in besonderer Weise bei der Behandlung von geriatrischen Patienten beachtet werden, da bei dieser Patienten-Gruppe die Behandlung mit Neuroleptika besondere Risiken birgt. So besteht bei geriatrischen Patienten eine wesentlich höhere Inzidenz für das Auftreten durch Neuroleptika induzierten Parkinsonoids und Spätdyskinesien (24). Neuroleptika mit einer ausgeprägten anticholinergen Komponente können u.a. zu einer orthostatischen Dysregulation, bei Prostatahypertrophie zu Harnverhalt führen und bei bestehendem Glaukom einen Anfall auslösen. Ferner kann es zu einer Beeinträchtigung kognitiver Funktionen und zudelinanten Zustandsbildern kommen (25). Deshalb gilt für die Dosisfindung bei geriatrischen Patienten die Faustformel, daß diese nur ein Drittel der üblichen Erwachsenendosis betragen sollte. Zum Einsatz sollten bevorzugt niedrig dosierte "hochpotente" Neuroleptika kommen. Ist eine Sedierung von Nöten, haben sich niederpotente Neuroleptika wie Melperon oder Prothipendyl z.B. bei Schlafstörungen bewährt.

### **Vorgehen bei Therapieresistenz**

Die Definition der Therapieresistenz variiert von Autor zu Autor; eine plausible Definition ist die von Tegeler, die besagt, daß Therapieresistenz dann vorliegt, wenn drei Neuroleptika verschiedener Klassen bei gesicherter Compliance in einer Dosierung von 1500 mg Chlorpromazineinheiten pro Tag über die Dauer von sechs Wochen ohne Erfolg verabreicht wurden. Ein nicht unwesentlicher Anteil der an einer Schizophrenie leidenden Patienten erreicht während einer vier bis sechs Wochen dauernden Neuroleptikatherapie, unabhängig von der Dosisgröße, gar keine oder nur geringgradige Besserung der Symptomatik. Die Therapie dieser Patienten stellt in den meisten Fällen ein großes Problem dar (26). In diesen Fällen von Therapieresistenz sollte die bisherige Medikation in einer deutlich höheren Dosierung, ggf. auch parenteral, gegeben werden (27). Diese Überlegung folgt der Rationale, daß z. B. aufgrund einer schnelleren Metabolisierungsrate manche Patienten eine höhere Dosierung benötigen oder durch eine Enzyminduktion der First-pass-Effekt gesteigert wird, wobei in diesem Fall nur eine parenterale Gabe einen Therapieerfolg bringen würde (28). Wenn dieses Vorgehen nicht die gewünschte Wirkung zeigt, kann als weitere Therapiemaßnahme der Einsatz eines Neuroleptikums aus einer anderen Substanzklasse in Betracht gezogen werden, denn ein Nicht-

ansprechen auf ein bestimmtes Neuroleptikum läßt nicht den Schluß zu, daß dies auch bei einem Neuroleptikum aus einer anderen Substanzklasse der Fall ist. Eine weitere Möglichkeit der Behandlung von therapierefraktären Patienten besteht darin, der medikamentösen Therapie einen längeren Zeitraum einzuräumen (29). So konnten durch die Behandlung mit Clozapin in einer Dosierung bis zu 800 mg pro Tag über die Dauer von sechs Monaten gute Erfolge bei bisher therapieresistenten Patienten dokumentiert werden. Eine adjuvante Therapie mit Lithium und Benzodiazepinen scheint ebenfalls eine Verbesserung der Symptomatik zu bewirken. Die Gabe von Propranolol erwies sich bei Patienten mit aggressiven Verhaltensweisen als hilfreich (30, 31, 32). Als Ultima ratio der Neuroleptikatherapie gilt der Versuch mit Antipsychotika in einer Dosierung, die um etwa das 10fache über der üblichen Medikation liegt (33). Da diese Therapie nicht unproblematisch ist, sollte sie nur von erfahrenen Psychiatern durchgeführt werden. Die Empfehlung einer solchen "Hochdosistherapie" wird kontrovers diskutiert, ebenso die Effizienz einer solchen Therapie (34, 35, 36).

Bei der katatonen Schizophrenie empfiehlt sich bei mangelndem Ansprechen auf eine neuroleptische Medikation die Durchführung einer Elektrokrampftherapie. Dies gilt besonders im Falle eines katatonen Stupors, um eine vitale Gefährdung des Patienten durch die Entwicklung einer febrilen Katatonie zu vermeiden (37). Alternativ kann Lorazepam in einer initialen Dosierung von 2 mg verabreicht werden. Bei einem Ansprechen ist eine frühzeitige Kombination von Lorazepam mit einem Neuroleptikum sinnvoll (38).

### **Pharmakologische Therapie der schizophrenen Negativsymptomatik**

Defizitäre Syndrome wie kognitive Einbußen, Affektverarmung, Verminderung des Antriebs und soziale Rückzugstendenzen entsprechen dem typischen Bild schizophrener Residualzustände, die neuroleptisch modifiziert werden können (39). Diese defizitären schizophrenen Residualzustände sind differentialdiagnostisch u.a. von neuroleptikabedingten dosisabhängigen posturalen Hypotonien abzugrenzen, ebenso wie von psychopharmakobedingten Antriebs- und Leistungsmininderungen (40). Nach dem heutigen Stand der Wissenschaft eignen sich zur Behandlung defizitärer Residualzustände bzw. der Negativsymptomatik in besonderer Weise die sogenannten atypischen Neuroleptika (41, 42, 43). Neben den schon seit längerem verfügbaren atypischen Neuroleptika Clozapin und Zotepin wurden mehrere neue Atypika wie Risperidon, Olanzapin, Quetiapin, Ziprasidon, Sertindol und Amisulprid entwickelt, von denen die meisten inzwischen auf dem deutschen Markt erhältlich sind. Diese Medikamente scheinen eine günstigere Wirkung als die klassischen Neuroleptika auf die Negativsymptomatik zu haben, die nicht nur durch die indirekten Wirkungen mittels besserer extrapyramidalmotorischer Verträglichkeit und stärkere Effekte auf produktive psychotische Symptome, sondern auch durch eine direkte Wirkung auf die Negativsymptomatik zu begründen sind (44).

Liegt der Negativsymptomatik u.a. eine Neuroleptikaüberdosierung oder soziale Unterstimulierung zugrunde, muß diese zunächst behoben werden (45). Eine Reduktion der Dosis ist, soweit es die Psychopathologie zuläßt, bei einem post-psychotischen Erschöpfungssyndrom vorzunehmen. Die im Rahmen der Neuroleptikabehandlung möglicherweise auftretenden extrapyramidalen Nebenwirkungen im Sinne einer Akinese können das Bild einer "akinetischen Depression" hervorrufen. In diesem Falle ist an die Gabe eines Anticholinergikums (Biperiden) zu denken, auch wenn kein Parkinsonoid besteht (46).

Bei mangelnder Effizienz kann auch an den Einsatz von aktivierenden Antidepressiva gedacht werden (47). Es ist jedoch sinnvoll, diese mit einem Neuroleptikum zu kombinieren, da insbesondere den trizyklischen Antidepressiva die Möglichkeit einer Symptomprovokation zugeschrieben wird (48). Angesichts des Nebenwirkungsspektrums wie Sedierung, Aufmerksamkeitsstörungen und der kognitiven Funktionen erscheint es angezeigt, die Gabe von trizyklischen Antidepressiva über sechs Wochen, wie von manchen Autoren beschrieben, zu überdenken und die Anwendung von Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern oder reversiblen Monoaminoxidase-Hemmern in Betracht zu ziehen. Jedoch muß man einschränkend bemerken, daß für diese Indikation ausreichende Untersuchungen noch fehlen (49).

**Langzeittherapie der Schizophrenie**

Ein weiterer wichtiger Punkt in der Behandlung schizophrener Patienten stellt die neuroleptische Langzeittherapie dar. Üblicherweise wird zwischen symptom-suppressiver Langzeitmedikation zur Kupierung einer chronisch psychotischen

Symptomatik und einer prophylaktischen Langzeitmediation zur Verhinderung von psychotischen Rezidiven unterschieden (50). Die symptom-suppressive Therapie orientiert sich am Vorhandensein der entsprechenden Zielsymptome und liegt damit meist in einem höheren Dosisbereich als die rezidivprophylaktische Therapie, die per definitionem eine völlige Remission der Symptomatik voraussetzt. Die Dosis der neuroleptischen Medikation soll einerseits die psychotischen Symptome reduzieren und andererseits die Compliance des Patienten durch auftretende Nebenwirkungen nicht zu sehr beeinträchtigen. Der rezidivprophylaktische Effekt einer niedrigdosierten Neuroleptika-Medikation ist durch mehrere Studien dokumentiert (51, 52, 53). Bei genauer Betrachtung weisen diese Studien auf ein Grundproblem der Indikation für die neuroleptische Langzeitmedikation hin: Bei einem Beobachtungszeitraum von zwei Jahren erlitten unter Placebo-Bedingungen etwa 70% einen Rückfall. Etwa 20% der Verumgruppe hatten ein Rezidiv, während 50% der Patienten rezidivfrei blieben. Ein wesentlicher Grund für die hohe Rezidivrate unter Neuroleptika wird darin gesehen, daß ca. 50% der Patienten die Medikamente vorzeitig abgesetzt hatten (54).

Im Hinblick auf die Dosierung ist für die Langzeitbehandlung mit Neuroleptika kein allgemein verbindliches Dosierungsschema vorzugeben.

Generell werden die Neuroleptika zur Rezidivprophylaxe in einer niedrigeren Dosis als in der Akutbehandlung verabreicht. Die optimale Dosis muß individuell für den einzelnen Patienten herausgefunden werden. Als Anhaltspunkte können folgende Hinweise genannt werden: Die kleinste wirksame Dosis liegt für Fluphenazindecanoat bei 6,5 bis 12,5 mg alle zwei Wochen, für Flupentixoldecanoat bei 20 mg alle zwei Wo-

Tab. 2: Wirkungen und Nebenwirkungen von atypischen Neuroleptika (modifiziert nach Casey 1997)

Wirkungen / Nebenwirkungen von Neuroleptika	Amisulprid	Clozapin	Risperidon	Olanzapin	Quetiapin	Zotepin
<b>ZNS</b>						
Krampfanfälle	0	+ bis +++	0	+	0	0 bis +
Sedierung	0	+++	0	+	+ bis ++	+++
<b>Andere</b>						
Kardiovaskuläre Einflüsse (a)	0	+++	+	0 bis +	+	+++
Erhöhung von Leberwerten	0 bis +	+	+	0 bis +	0 bis +	++
Anticholinerge Eigenschaften	0	+++	0	+++	0 bis ++	+
Antihistaminerge Eigenschaften	0	+	0	0	++	0 bis +
Agranulocytose	0	+++	0	0	0	0
Prolactinerhöhung	+ bis +++	0	+ bis +++	0 (b)	0	+ bis ++
Gewichtszunahme	+	+++	+	++	+	+ bis +++
Symbole: 0 nicht zutreffend oder nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich zu Placebo; + = leicht; ++ = mäßig; +++ = ausgeprägt. (a) Orthostatische Hypotonie und Verlängerung des QTc-Intervals. (b) Dosisabhängige Erhöhungen, aber innerhalb normaler Bereiche.						

chen. Bei Haloperidoldecanoat muß von einer Dosis von 50 - 60 mg alle vier Wochen ausgegangen werden. Bei der oralen Gabe von Haloperidol oder Fluphenazinhydrochlorid dürfte die Dosis von 2,5 mg pro Tag die Wirksamkeitsgrenze darstellen. In der Langzeitbehandlung ist besonders darauf zu achten, daß das Auftreten von Nebenwirkungen durch ein sorgsam gewähltes Therapieschema so gering wie möglich gehalten wird, denn diese können die Lebensqualität des Patienten erheblich beeinträchtigen. Im Vordergrund der Nebenwirkungsproblematik stehen die extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen. Sie stellen für den Patienten häufig einen Grund dar, die Therapie abzubrechen. Insbesondere bei den Spätdyskinesien hat man festgestellt, daß die Häufigkeit ihres Auftretens größer als ursprünglich vermutet ist (55). In einer prospektiven Studie wurde u.a. eine Jahresinzidenz von 4% ermittelt. Durchschnittlich geht man von einer Quote klinisch relevanter Spätdyskinesien von 20% der langjährig mit Neuroleptika behandelten Patienten aus. Bei etwa 20 - 50% der Patienten sind diese irreversibel, wobei derzeit keine zufriedenstellende Behandlungsmöglichkeit besteht (56). Deshalb sollte bei guter Krankheitseinsicht und Compliance des Patienten der Einsatz von atypischen Neuroleptika in Erwägung gezogen werden, da diese - soweit zum gegenwärtigen Zeitpunkt beurteilbar - eine geringere Inzidenz an extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen aufweisen.

Abzuraten ist von den sogenannten Drug holidays in der Langzeittherapie, also dem vorübergehendem Aussetzen der Medikation, zur Prophylaxe der tardiven Dyskinesie. Ein Effekt konnte nie wirklich nachgewiesen werden, vielmehr hat sich herausgestellt, daß dieses Vorgehen die Inzidenz irreversibler Dyskinesien möglicherweise erhöht (57).

Aufgrund der bekannten Complianceprobleme haben sich Depotneuroleptika für die rezidivprophylaktische Langzeittherapie bewährt (58). Auch Depotneuroleptika können nicht prinzipiell verhindern, daß ein Patient die ärztliche Betreuung und damit die neuroleptische Therapie abbricht. Zumindest ist aber bei solchen Patienten, die weiter in ärztlicher Behandlung bleiben, eine bessere Compliance durch die

Depotneuroleptika und damit theoretisch ein besserer Therapieerfolg zu erwarten. In Kontrollgruppenstudien erwies sich allerdings die Wirksamkeit der Depotneuroleptika im Vergleich zu oralen Neuroleptika als nicht so überlegen wie ursprünglich angenommen. Der Vorteil der Depotneuroleptika könnte allerdings durch eine erheblich intensivere Betreuung und größeren personellen Aufwand bei diesen wissenschaftlichen Studien nicht zum Tragen gekommen sein. Trotzdem sollten bei der diesbezüglichen Indikationsstellung die Vorteile der Depotneuroleptika (Dosiseinsparung durch fehlenden First-pass-Effekt, "Einnahmegarantie") im Einzelfall sorgfältig gegenüber den Nachteilen (schlechte Steuerbarkeit, Early-Peak-Phänomene) abgewogen werden (59). Eine Alternative zur kontinuierlichen neuroleptischen Langzeittherapie in der Standarddosierung bietet die Niedrigdosierungsstrategie. Diese erwies sich jedoch nur bei Patienten, die sich in der Vorgeschichte schon auf relativ niedrige Dosierungen stabilisierten, als ausreichend wirksam, und des weiteren durfte die Dosisenkung nicht mehr als ein Fünftel der Standardtherapie betragen (60). Das Absetzen der Medikamente nach Abklingen der akuten Symptomatik und eine Frühintervention in Form eines Wiederansetzens der Neuroleptika nach Auftreten von Frühwarnsymptomen hat sich im Vergleich zur kontinuierlichen Langzeitbehandlung als unzureichend erwiesen (61, 62, 63).

Die Behandlung soll nach dem ersten schizophrenen Schub ein bis zwei Jahre über die Remission hinaus fortgesetzt werden. Nach dem zweiten Schub wird eine zwei bis fünfjährige Behandlung und nach weiteren Schüben eine zeitlich unbegrenzte Dauermedikation empfohlen (64).

## Ausblick

In den letzten Jahren gab es durch die Einführung einer Reihe von atypischen Neuroleptika einen wesentlichen Wandel in den Therapiemöglichkeiten schizophrener Erkrankungen, der sich bisher noch relativ wenig in der praktischen Therapie niederschlägt.

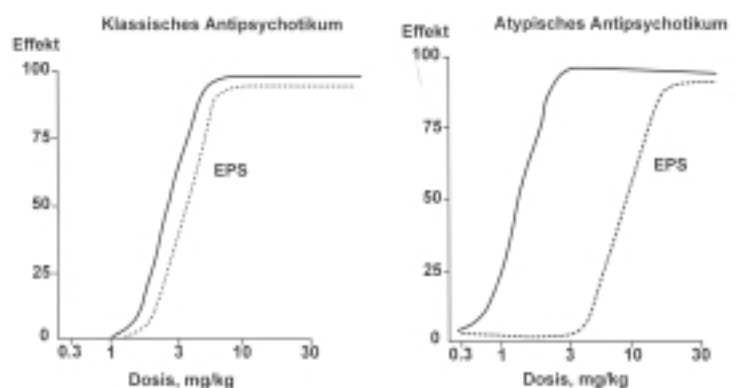


Abb. 2: Beispiel für die Beziehung von Dosis und antipsychotischen Effekt sowie den Auftreten von EPS bei klassischen (links) und atypischen (rechts) Antipsychotika. EPS tritt bei atypischen Antipsychotika erst bei höheren Dosisbereichen auf.

Obwohl aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils dieser Substanzen eine erhöhte Compliance, bessere Lebensqualität und - vor allem wegen der Vorteile bezüglich der schizophrenen Negativsymptomatik - ein besseres Therapie-Outcome zu erwarten sind, ist der Einsatz der atypischen Neuroleptika noch verhältnismäßig gering.

Die Ursache dafür ist einerseits darin zu suchen, daß erst Erfahrungen mit diesen Pharmaka gewonnen werden müssen und bei erfolgreichen therapeutischen oder prophylaktischen Regimes auf der Basis von klassischen Neuroleptika kein Grund für eine Umstellung besteht. Ein wesentlicher Gesichtspunkt ist - besonders im ambulanten Bereich - der höhere Preis der atypischen Neuroleptika, der in Zeiten enger Arzneimitteldbudgets die Etablierung der atypischen Neuroleptika als Standardtherapeutika behindert.

Auch die bisher fehlende Darreichungsform als Depotneuroleptikum erschwert den systematischen Einsatz in der Rezidivprophylaxe.

Dennoch besteht kein Zweifel, daß die atypischen Neuroleptika einen wesentlichen Fortschritt in der Psychopharmakotherapie der Schizophrenie darstellen und sich auf Dauer als Mittel der ersten Wahl durchsetzen werden.

## Literatur

1. Delay J, Deniker P: 38 cas de psychoses traités par la cure prolongée et continué de 4568 R.P. *Ann Med Psychol* 1952; 110:364.
2. Janssen PAJ: Metabolismus, Verteilung und Ausscheidung von Butyrophenonen und Diphenylbutylpiperidinen. In: Therapie, Rehabilitation und Prävention schizophrener Erkrankungen. Huber G (Hsg.). Stuttgart, New York: Schattauer 1976,19-25.
3. Niemegeer CLE: Paul Janssen und die Entdeckung von Haloperidol sowie anderer Neuroleptika. In: Pharmakopsychiatrie im Wandel der Zeit. Linde OK (Hsg.). Klingenmünster, Tilia 1988;155-169.
4. Möller HJ: Neuere Entwicklungen in der antipsychotischen Medikation. *Schweiz Arch Neurol Psychiatrie* 1995;146: 230-239.
5. Klingberg S, Buchkremer G: Therapeutische Angehörigenarbeit als zentraler Pfeiler der Schizophreniebehandlung: empirische Untersuchungen. In: Möller HJ, Müller N (Hsg) Schizophrenie - Moderne Konzepte zu Diagnostik, Pathogenese und Therapie. Springer Wien, New York;1998;307-314.
6. Schaub A: Zur Beziehung von sozialer Anpassung und Lebensqualität bei schizophren Erkrankten. In: Möller HJ, Müller N (Hsg) Schizophrenie- Moderne Konzepte zu Diagnostik, Pathogenese und Therapie. Springer Wien, New York;1998;283-298.
7. Kane JM, Marder SR: Psychopharmacologic treatment of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1993;19(2):287-302.
8. Gardos G: Are antipsychotic drugs interchangeable? *J Nerv Ment Dis* 1974;159:343-349.
9. Möller HJ, Kissling W, von Zersen D: Die prognostische Bedeutung des frühen Ansprechens schizophrener Patienten auf Neuroleptika für den weiteren stationären Behandlungsverlauf. *Pharmacopsychiatria* 1983;16,46-48.
10. Woggon B: Prognose der Psychopharmakotherapie. Klinische Untersuchungen zur Voraussagbarkeit des Kurzzeittherapieerfolges von Neuroleptika und Antidepressiva. Enke, Stuttgart 1983.
11. Möller HJ, Scharl W, von Zersen D: Can the result of neuroleptic treatment be predicted? An empirical investigation on schizophrenic inpatients. *Pharmacopsychiatria* 1985;18:52-53.
12. Schied HW: A review of different methods of treatment. In: Straube E, Hahlweg K (Hsg) Schizophrenia. Springer Wien, New York; 1990;97-102.
13. Klein HE, Rütther E: Klinisch bedeutsame Wechselwirkungen der Psychopharmaka. In: Psychopharmaka. Grundlagen und Therapie. Langer G, Heimann H (Hsg). Springer Wien, New York; 1983;617-635.
14. Möller HJ: Therapie mit Neuroleptika. In: Möller HJ, Schmauß M. Arzneimitteltherapie in der Psychiatrie. Wiss. Verl.-Ges., Stuttgart, 1996;147-224.
15. Möller HJ, Kissling W, Lang C, Doerr P, Pirke KM, Von Zerssen D: Efficacy and side effects of haloperidol in psychiatric patients: oral versus intravenous administration. *Am J Psychiatry* 1982;139:1571-1575.
16. Möller HJ, Kissling W, Stoll KD, Wendt G: Psychopharmakotherapie. Ein Leitfaden für Klinik und Praxis. Kohlhammer, Stuttgart, 1989.
17. Davis JM, Schaffer CB, Killian GA, Kinard C, Chan C: Important issues in the drug treatment of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1980;6, 70-87
18. Baldessarini RJ, Cohen BM, Teicher MH: Significance of neuroleptic dose and plasma level in the pharmacological treatment of psychoses. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45, 79-91.
19. Wijsenbeck H, Steiner M, Goldberg SC: Trifluoperazine: A comparison between regular and high doses. *Psychopharmacologia* 1974;36:147-150.
20. Quitkin F, Rifkin A, Klein DF: Very high dosage versus standard dosage fluphenazine in schizophrenia: A double-blind study of non chronic treatment refractory patients. *Arch Gen Psychiatry* 1975;32:1276-1281.
21. Donlon PT, Meadow A, Tupin JP, Wahba M: High versus standard dosage fluphenazine HCL in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry* 1978;39:800-804.
22. Rifkin A, Doddi S, Karagi B, Borenstein M, Wachpress M: Dosage of haloperidol for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:166-170.
23. Liebermann J, Jody D, Geisler S, Alvir J, Loebel A, Szymanski S, Woerner M, Borenstein M: Time course and biological correlates of treatment response in first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:369-376.
24. Kane JM: The current status of neuroleptic therapy. *J Clin Psychiatry* 1989;50:322-328.
25. McEvoy JP, McCue M, Spring B, Mohs RC, Lavori PW, Farr RM: Effects of amantadine and trihexyphenidyl on memory in elderly normal volunteers. *Am J Psychiatry* 1987;144:573-577.
26. Davis JM, Casper R: Antipsychotic drugs: Clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1977;14:260-282.
27. Tegeler J: Vorgehen bei Neuroleptika-Nonrespondern. In: Therapie psychiatrischer Erkrankungen. Möller HJ (Hsg). Enke, Stuttgart 1993;196-200.
28. Wiles DH, Kolakowska T, McNeilly AS, Mandelbrot BM, Gelder MG: Clinical significance of plasma chlorpromazine levels. I. Plasma levels of drug, some of its metabolites and prolactin during acute treatment. *Psychol. Med.* 1967;6:407-415.
29. Kane JM, Marder SR: Psychopharmacologic treatment of schizophrenia. *Schizophr Bulletin* 1993;19:287-302.
30. Kane J, Honigfeld G, Sawyer J, Meltzer HY: Clozapine for the treatment resistant schizophrenic: A double blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:789-796.
31. Christison GW, Kirch Dg, Wyatt RJ: When symptoms persist: Choosing among alternative somatic treatments for schizophrenia. *Schizophr Bulletin* 1991;17:217-245.

32. Meltzer HY: Duration of clozapine trial in neuroleptic-resistant schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1992;46:672.
33. Hinterhuber H, Haring C: Unerwünschte Wirkungen, Kontraindikationen, Überdosierungen, Intoxikationen. In: *Neuro-Psychopharmaka*. Bd. 4. Riederer P, Laux G, Pödlinger W (Hsg). Wien, Springer Verlag, 1998,102-121
34. Rimón R, Averbuch I, Rozick P: Serum and CSF levels of haloperidol by radioimmunoassay and radioreceptor assay during high-dose therapy of resistant schizophrenic patients. *Psychopharmacology* 1981;73:197-199.
35. Woggon B: Dosierung von Neuroleptika. In: *Neuroleptika. Rückschau 1952-1986. Künftige Entwicklungen*. Pichot P, Möller HJ (Hsg). Springer, Berlin 1987,81-91.
36. Möller HJ: Neuroleptikatherapie akuter schizophrenen Erkrankungen. In: *Therapie psychiatrischer Erkrankungen*. Möller HJ (Hsg). Enke Verlag, Stuttgart, 1993.
37. Möller HJ: Treatment of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1996;246:229-234.
38. Benkert O, Hippus H: *Psychiatrische Pharmakotherapie*. Berlin, Springer Verlag, 1998.
39. Angst J, Strassen HH, Meyendorf R, Reimer C, Steiner C: Effects of neuroleptics on positive and negative symptoms and the deficit state. *Psychopharmacology* 1989;99:41-46.
40. König P: Neuroleptika-Klinik. In: *Neuro-Psychopharmaka*. Riederer P, Laux G, Pödlinger W (Hsg). Wien: Springer Verlag, 1998.
41. Meltzer HY, Burnett S, Bastiani B, Ramirez LF: Effects of six months of clozapine treatment on the quality of life of chronic schizophrenic patients. *Hosp Commun Psychiatry* 1990;41:892-897.
42. Patel S. The dopamine D4 receptor: A target for antipsychotic therapy. IN: *IBC Technical Services (Hsg) Schizophrenia, clinical aspects and new therapeutic targets*. London, 1996.
43. Möller HJ: Neuroleptic treatment of negative symptoms in schizophrenic patients. Efficacy problems and methodological difficulties. *Eur Neuropsychopharmacol* 1993;3:1-11.
44. Möller HJ. Atypische Neuroleptika: Ein neuer Ansatz in der Behandlung negativer Symptome? In: Möller HJ, Müller N (Hrsg.). *Der Stellenwert atypischer Neuroleptika in der Therapie der Schizophrenie*. Springer Verlag Heidelberg, 1999 (im Druck).
45. Carpenter WT, Heinrichs DW, Alphas LD: Treatment of negative symptoms. *Schizophr Bull* 1985;11:440-452.
46. Möller HJ: Aktuelle Standards der Behandlung schizophrenen Erkrankungen. *Psychopharmakotherapie* 1996;2:51-56.
47. Siris SG, Kammen vDP, Docherty JP: Use of antidepressant drugs in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1978;35:1368-1377.
48. Prusoff BA, Williams DH, Weissmann MM, Astrachan BA: Treatment of secondary depression in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1979;36:569-575.
49. Meltzer HY: Treatment of the neuroleptic, non-responsive schizophrenic patient. *Schizophr Bull* 1992;18:515-542.
50. Helmchen H: Neuroleptische Langzeitmedikation in der Praxis. *Mkurse Ärztl Fortbild* 1979;29:800-801.
51. Hogarty GE, Ulrich RF, Mussare F, Aristigueta N: Drug discontinuation among longterm, successfully maintained schizophrenic outpatients. *Dis Nerv Syst* 1976;37:494-500.
52. Davis JM, Schaffer CP, Killian GA, Kinnard C, Chan C: Important issues in the drug treatment of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1980;6:70-87.
53. Möller HJ: Indikation und Differentialindikation der neuroleptischen Langzeitmedikation In: *Neuroleptika. Rückschau 1952-1986. Künftige Entwicklungen*. Pichot P, Möller HJ (Hsg). Springer, Berlin 1987,63-79.
54. Hogarty GE, Goldberg S, Schooler N, Ulrich R: Drug and sociotherapy in the aftercare of schizophrenic patients. II. Two-years relapse rates. *Arch Gen Psychiatry* 1974;31:603-608.
55. Möller HJ: Neue Neuroleptika. *Nervenheilkunde* 1996;15:286-293.
56. Möller HJ: Neuroleptische Rezidivprophylaxe und symptom-suppressive Langzeitbehandlung schizophrenen Psychosen. In: *Neuro-Psychopharmaka*. Bd.4. Riederer P, Laux G, Pödlinger W (Hsg). Wien: Springer Verlag, 1998.
57. Gilbert PL, Harris MJ, McAdams LA, Jeste DV: Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. A review of the literature. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:173-188.
58. Barnes TR, Curson DA: Long term depot antipsychotics. A risk-benefit assessment. *Drug Saf* 1994;10:464-479.
59. Möller HJ: Neuroleptische Langzeittherapie schizophrenen Erkrankungen. In: *Leitlinien neuroleptischer Therapie*. Heinrich K (Hsg). Berlin: Springer Verlag 1990;97-115.
60. Marder SR, Van Putten T, Mintz J, Lebell M, et al: Low- and conventional-dose maintenance therapy with fluphenazine decanoate. Two year outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:518-521.
61. Carpenter WT, Stevens JH, Rey AC: Early intervention vs. continuous pharmacotherapy in schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1992;18:21-23.
62. Gaebel W, Frick U, Köpcke W, Linden M et al.: Early neuroleptic intervention in schizophrenia: are prodromal symptoms valid predictors of relapse? *Br J Psychiatry* 1993;163 (Suppl 21):8-12.
63. Herz MI, Glazer WM, Mostert M et al: Intermittent vs maintenance medication in schizophrenia: two-years results. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:333-339.
64. Kissling W: The current unsatisfactory state of relapse prevention in schizophrenic psychoses - suggestions for improvement. *Clin Neuropharmacol* 1991;14 (Suppl 2):33-44.
65. Casey DE: Motor and mental aspects of EPS. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10:105-114.
66. Davis JM, Kane JM, Marder SR, Brauser B, Gierl B, Schooler N, Casey DE, Hassan M: Dose response of prophylactic antipsychotics. *J.Clin.Psychiatry* 1993;54 Suppl:24-30.

**Dr. med. Michael Riedel**

Psychiatrische Klinik der

Ludwig-Maximilians-Universität

Nußbaumstr. 7, 80336 München

Tel.: (089) 5160 5755, Fax: (089) 5160 5188

E-Mail: Riedel@psy.med.uni-muenchen.de