

# JATROS

## Neurologie & Psychiatrie

Stellungnahmen und fundierte Meinungen zu aktuellen medizinischen Fachthemen



STATE OF THE ART 2023

**Schizophrenie:**  
Medikamentöse  
Therapie

---

#### **Impressum**

Herausgeber: Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie (ÖGPB). Verleger: Universimed Cross Media Content GmbH, Markgraf-Rüdiger-Straße 6–8, 1150 Wien. office@universimed.com. Geschäftsführung: Dr. med. Bartosz Chłap, MBA. Tel.: +431876 79 56. Fax: DW 20. Chefredaktion: Dr. Gabriele Senti. E-Mail: gabriele.senti@universimed.com. Projektleitung: Danijel Bebin. Grafik: Werner Ressi. Lektorat: DI Gerlinde Hinterhölzl, Dr. Patrizia Maurer, Mag. Sabine Wawerda. Druck: Print Alliance HAV Produktions GmbH, 2540 Bad Vöslau. Gerichtsstand: Wien. Offenlegung: Universimed Cross Media Content GmbH (100%ige Tochter der Universimed Holding GmbH). Eigentümer und Medieninhaber: Universimed Holding GmbH. Copyright: Alle Rechte, insbesondere auch hinsichtlich sämtlicher Artikel, Grafiken und Fotos, liegen bei Universimed. Nachdruck oder Vervielfältigung, Verbreitung, Zurverfügungstellung, Vortrag, Vorführung, Aufführung, Sendung, Vermietung, Verleih oder Bearbeitung – auch auszugsweise – nur mit ausdrücklicher schriftlicher Genehmigung durch den Verleger. Für den Inhalt verantwortlich: die Herausgeber und die Mitglieder des Editorial Boards. Die unterstützenden Firmen hatten keinen Einfluss auf den Inhalt dieses Konsensus-Statements.



© feelimage / Matern

Univ.-Prof. Dr. **Dan Rujescu**  
Präsident der ÖGPB  
Universitätsklinik für  
Psychiatrie und  
Psychotherapie, MedUni Wien



© feelimage / Matern

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil.  
**Gabriele Sachs**  
Past-Präsidentin der ÖGPB  
Medizinische Universität Wien



© feelimage / Matern

Prim. Priv.-Doz. Dr. med.  
**Andreas Erfurth**  
1. Abteilung für Psychiatrie  
und Psychotherapeutische  
Medizin, Klinik Hietzing, Wien



© feelimage / Matern

em. O. Univ.-Prof. Dr. h. c. mult.  
Dr. med. **Siegfried Kasper**  
Emeritierter Vorstand der  
Universitätsklinik für  
Psychiatrie und  
Psychotherapie, MedUni Wien

## Vorwort

Diagnostik und Therapie schizophrener Erkrankungen sind nach wie vor Gegenstand intensiver wissenschaftlicher Forschung und praktischer Erfahrungen. Nachdem der überarbeitete Konsensus zur schizophrenen Erkrankung erstmals im Jahr 2003 erschienen war und zuletzt im Jahr 2016 neu aufgelegt wurde, war nun eine Überarbeitung notwendig, die die verschiedenen in der Zwischenzeit gefundenen aktuellen Aspekte herausarbeitet.

Heute steht eine Reihe von verschiedenen neuen Therapiemöglichkeiten zur Verfügung, die sowohl die medikamentöse Behandlung als auch die nicht medikamentösen Behandlungen wie z. B. spezifische psychosoziale Interventionen umfasst. Dadurch kann ein Gesamttherapieplan entwickelt werden, der auf die individuellen Bedürfnisse der Patient:innen abgestimmt ist. Durch die Einführung neuerer Antipsychotika wurden Behandlungsperspektiven ermöglicht, die es für Patient:innen einfacher machen, sich wieder in das tägliche Leben zu integrieren. Dies gilt auch für die nun verfügbaren neuen Depotmedikationen, die über den Zeitraum von 4 bzw. 12 Wochen reichen. In dem vorliegenden Konsensus-Dokument wurde mit führenden österreichischen Expert:innen die Sachlage zur Diagnostik und Therapie schizophrener Erkrankungen erarbeitet. Das hier vorgestellte Statement stellt die konsensuelle Meinung der Teilnehmer:innen dieser Arbeitsgruppe dar.

Wir danken für die finanzielle Unterstützung von Unternehmen der forschenden Arzneimittelindustrie, die auf dem Umschlag angeführt sind. Dieses Konsensus-Statement soll vor allem für die tägliche Praxis eine Unterstützung für einen effektiven und patient:innennahen Umgang mit der Erkrankung Schizophrenie darstellen. An dieser Stelle möchten wir auch dem Universimed Verlag für die ausgezeichnete Zusammenarbeit danken.

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

In diesem Sinne zeichnen die Herausgeber und die Herausgeberin

Univ.-Prof. Dr.  
**Dan Rujescu**

Ao. Univ.-Prof. DDr.  
**Gabriele Sachs**

Prim. Priv.-Doz. Dr.  
**Andreas Erfurth**

em. O. Univ.-Prof. Dr. h. c. mult.  
**Dr. med. Siegfried Kasper**

### Zitierung der Arbeit wie folgt:

Rujescu D, Sachs G, Erfurth A, Kasper S, Amering M, Anditsch M, Baldinger-Melich P, Bartova L, Buchmayer F, Fellingner M, Frey R, Glück K, Gössler R, Hofer A, Jagsch C, Klier C, Lazansky M, Lehofer M, Marksteiner J, Miller-Reiter E, Millischer V, Mossaheb N, Psota G, Radoš C, Scharinger C, Spies M, Weidenauer A, Willeit M, Wunsch C: Schizophrenie: Medikamentöse Therapie. Konsensus-Statement – State-of-the-Art 2023. Sonderheft JATROS Neurologie & Psychiatrie, November 2023

# Editorial Board:



**Michaela Amering**  
Universitätsklinik für  
Psychiatrie und Psycho-  
therapie, Medizinische  
Universität Wien



**Martina Anditsch**  
Anstaltsapotheke,  
Universitätsklinikum,  
AKH Wien



**Pia Baldinger-Melich**  
Universitätsklinik für  
Psychiatrie und Psycho-  
therapie, Medizinische  
Universität Wien



**Lucie Bartova**  
Universitätsklinik für  
Psychiatrie und Psycho-  
therapie, Medizinische  
Universität Wien



**Florian Buchmayer**  
Abteilung für Psychiatrie  
und Psychotherapie,  
Barmherzige Brüder,  
Krankenhaus Eisenstadt



**Katharina Glück**  
Abteilung für Psychiatrie  
und Psychotherapeutische  
Medizin, Klinikum Wels-  
Grieskirchen



**Ralf Gössler**  
Abteilung für Kinder-  
und Jugendpsychiatrie,  
Klinik Floridsdorf, Wiener  
Gesundheitsverbund



**Alex Hofer**  
Universitätsklinik für  
Psychiatrie I, Medizinische  
Universität Innsbruck



**Christian Jagsch**  
Abteilung für  
Alterspsychiatrie und  
Alterspsychotherapie,  
LKH Graz II



**Claudia Klier**  
Universitätsklinik für Kin-  
der- und Jugendheilkunde,  
Medizinische Universität  
Wien



**Josef Marksteiner**  
Abteilung für Psychiatrie  
und Psychotherapie A,  
Landeskrankenhaus Hall



**Eleonore Miller-Reiter**  
Sozialpsychiatrisches  
Ambulatorium Donaustadt,  
Wien



**Vincent Millischer**  
Universitätsklinik für  
Psychiatrie und Psycho-  
therapie, Medizinische  
Universität Wien



**Nilufar Mossaheb**  
Universitätsklinik für  
Psychiatrie und Psycho-  
therapie, Medizinische  
Universität Wien



**Georg Psota**  
Kuratorium für  
Psychosoziale Dienste  
Wien



**Ana Weidenauer**  
Universitätsklinik für  
Psychiatrie und Psycho-  
therapie, Medizinische  
Universität Wien



**Christian Scharinger**  
Universitätsklinik für  
Kinder- und Jugendpsy-  
chiatry, Medizinische  
Universität Wien



**Mathäus Willeit**  
Universitätsklinik für  
Psychiatrie und Psycho-  
therapie, Medizinische  
Universität Wien



**Christian Wunsch**  
Abteilung für Psychiatrie  
und Psychotherapeutische  
Medizin, Landeskrankenhaus  
Neunkirchen

## Internationaler Beirat:



**Matthäus Fellingner**  
2. Psychiatrische Abteilung,  
Klinik Hietzing, Wiener  
Gesundheitsverbund



**Richard Frey**  
Universitätsklinik für  
Psychiatrie und Psycho-  
therapie, Medizinische  
Universität Wien



**Peter Falkai**  
Klinik für Psychiatrie und  
Psychotherapie, Klinikum  
der Universität München



**Erich Seifritz**  
Klinik für Psychiatrie,  
Psychotherapie und  
Psychosomatik,  
Universitätsklinik Zürich



**Michael Lazansky**  
Psychiatrische Abteilung,  
Klinik Favoriten, Wiener  
Gesundheitsverbund



**Michael Lehofer**  
Abteilung für Psychiatrie  
und Psychotherapie,  
Landeskrankenhaus Graz



**Christa Rados**  
Psychosoziale  
Therapiezentren Kärnten



**Marie Spies**  
Universitätsklinik für  
Psychiatrie und Psycho-  
therapie, Medizinische  
Universität Wien

# Inhalt

|    |  |           |  |  |
|----|--|-----------|--|--|
| 1  | Definition der Schizophrenie   | <b>7</b>  |  |  |
| 2  | Epidemiologie und Verlauf  | <b>7</b>  |  |  |
| 3  | Biologische Grundlagen   | <b>8</b>  |  |  |
|    | 3.1 Dopaminerge Mechanismen  |           |  |  |
|    | 3.2 Serotonerge Mechanismen  |           |  |  |
|    | 3.3 Glutamaterge Mechanismen   |           |  |  |
|    | 3.4 Pathophysiologie   |           |  |  |
| 4  | Ätiopathogenetisches Grundkonzept  | <b>9</b>  |  |  |
| 5  | Diagnostik   | <b>9</b>  |  |  |
|    | 5.1 Symptome   |           |  |  |
|    | 5.2 Allgemeine diagnostische Merkmale  |           |  |  |
|    | 5.3 Diagnosegruppen der Schizophrenie  |           |  |  |
|    | 5.4 Organische Abklärung bzw. Kontrollen bei Vorliegen von psychotischen Symptomen           |           |  |  |
|    | 5.4.1 Früherkennung und Frühintervention   |           |  |  |
|    | 5.4.2 Ersterkrankung   |           |  |  |
|    | 5.4.3 Mehrfacherkrankungen   |           |  |  |
| 6  | Kognitive Störungen bei Schizophrenie  | <b>14</b> |  |  |
|    | 6.1 Ätiologische Faktoren der kognitiven Störungen   |           |  |  |
|    | 6.2 Therapie der kognitiven Störungen  |           |  |  |
| 7  | Beurteilungsinstrumente zur standardisierten Diagnostik                                      | <b>15</b> |  |  |
| 8  | Allgemeine Grundlagen der Behandlung von Patient:innen                                       | <b>15</b> |  |  |
|    | 8.1 Beziehung zwischen Ärzt:in und Patient:in  |           |  |  |
|    | 8.2 Auswahl der Pharmakotherapie   |           |  |  |
| 9  | Die Antipsychotika der zweiten Generation  | <b>16</b> |  |  |
|    | 9.1 Wirkung  |           |  |  |
|    | 9.2 Pharmakologie  |           |  |  |
| 10 | Die Antipsychotika der ersten Generation   | <b>17</b> |  |  |
|    | 10.1. Wirkung  |           |  |  |
|    | 10.2. Pharmakologie  |           |  |  |
|    | 10.2.1 Einteilung nach Substanzgruppen   |           |  |  |
| 11 | Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Antipsychotika  | <b>17</b> |  |  |
|    | 11.1 Antidopaminerge Nebenwirkungen  |           |  |  |
|    | 11.1.1 Extrapiramidalmotorische Nebenwirkungen   |           |  |  |
|    | 11.1.2 Endokrinologische Nebenwirkungen  |           |  |  |
|    | 11.2 Antiadrenerge Nebenwirkungen  |           |  |  |
|    | 11.3 Antihistaminerge Nebenwirkungen   |           |  |  |
|    | 11.4 Anticholinerge Nebenwirkungen   |           |  |  |
|    | 11.5 Metabolisches Syndrom   |           |  |  |
|    | 11.6 Weitere Nebenwirkungen  |           |  |  |
|    | 11.6.1 Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen   |           |  |  |
|    | 11.7 Interaktionen   |           |  |  |
|    | 11.7.1 Interaktionen von Antipsychotika der zweiten Generation mit SSRI                      |           |  |  |
|    | 11.8 Therapeutic Drug Monitoring   |           |  |  |
| 12 | Die zeitdimensionierte Behandlung  | <b>23</b> |  |  |
|    | 12.1 Akuttherapie psychotischer Erkrankungen   |           |  |  |
|    | 12.1.1 Kriterien der Auswahl der Medikation  |           |  |  |
|    | 12.1.2 Implementierung und Dosierung in der Akutphase  |           |  |  |
|    | 12.1.3 Notfalltherapie   |           |  |  |
|    | 13.1.3.1 Die Inhalation als innovative Darreichungsform von Loxapin                          |           |  |  |
|    | 12.1.4 Maßnahmen bei Therapieresistenz in der Akutphase                                      |           |  |  |
|    | 12.2 Therapie bei Erstmanifestation  |           |  |  |
|    | 12.2.1 Empfehlungen für die antipsychotische Behandlung bei der Ersterkrankung               |           |  |  |
|    | 12.2.2 Prädiktoren für den Therapieverlauf   |           |  |  |
|    | 12.3. Rückfallprophylaxe und Langzeitbehandlung  |           |  |  |
|    | 12.3.1 Längerfristiges Therapiemanagement  |           |  |  |
|    | 12.3.2 Auswahl der Antipsychotika  |           |  |  |
|    | 12.3.3 Dauer der Behandlung  |           |  |  |
| 13 | Adjuvante Therapie   | <b>27</b> |  |  |
|    | 13.1 Benzodiazepine  |           |  |  |
|    | 13.2 Niedrigpotente Antipsychotika der ersten Generation                                     |           |  |  |
|    | 13.3 Lithium   |           |  |  |
|    | 13.4 Antikonvulsiva  |           |  |  |
|    | 13.5 Antidepressiva  |           |  |  |
|    | 13.6 Elektrokonvulsionstherapie  |           |  |  |
| 14 | Schwangerschaft und Geburt   | <b>29</b> |  |  |
| 15 | Schizophrenie und wahnhaftige Störungen beim älteren Menschen                                | <b>30</b> |  |  |
| 16 | Psychotische Störungen im Kindes- und Jugendalter  | <b>30</b> |  |  |
|    | 16.1 Überblick   |           |  |  |
|    | 16.2 Epidemiologie   |           |  |  |
|    | 16.3 Symptomatik   |           |  |  |
|    | 16.4 Diagnostik und Differenzialdiagnostik psychotischer Symptome im Kindes- und Jugendalter |           |  |  |
|    | 16.5 Behandlung der Schizophrenie im Kindes- und Jugendalter                                 |           |  |  |
| 17 | Psychotherapie   | <b>34</b> |  |  |
| 18 | Soziotherapeutische Interventionen   | <b>34</b> |  |  |
| 19 | Rehabilitation   | <b>35</b> |  |  |
|    | 19.1 Soziale Rehabilitation  |           |  |  |
|    | 19.2 Berufliche Rehabilitation   |           |  |  |

# Schizophrenie: Medikamentöse Therapie

## 1 Definition der Schizophrenie

Die Schizophrenie ist durch ein charakteristisches Störungsmuster in verschiedenen psychischen Bereichen wie Wahrnehmung, Denken, Ich-Funktionen, Affektivität, Antrieb, Kognition und Psychomotorik gekennzeichnet. Bezeichnend sind einerseits episodisch auftretende akute psychotische Zustände und andererseits länger andauernde Beeinträchtigungen mit persistierenden positiven (z. B. Wahn, Halluzinationen) und/oder negativen Symptomen (z. B. Affektverflachung, Antriebsminderung, sozialer Rückzug). Zumeist gehen länger andauernde Krankheitsverläufe mit kognitiven und sozialen Beeinträchtigungen einher. Diese Einschränkungen können jedoch häufig auch schon zu Beginn der Erkrankung vorhanden sein oder den ersten positiven Symptomen vorausgehen.

## 2 Epidemiologie und Verlauf

Schizophrene Erkrankungen treten in verschiedenen Ländern relativ unabhängig vom soziokulturellen Hintergrund auffallend ähnlich häufig auf. Die Lebenszeitprävalenz der schizophrenen Störung beträgt weltweit bei engsten Diagnosekriterien zwischen 0,3 und 0,6 Prozent. Für Österreich bedeutet dies mehr als 1000 Neuerkrankungen pro Jahr. Weiter gefasste Diagnosekriterien, die u. a. wahnhaft kurze polymorphe und nicht näher bezeichnete psychotische Störungen mit einbeziehen, erhöhen die Prävalenz auf 2,3 Prozent. Werden auch affektive und substanzinduzierte Psychosen miteingerechnet, erhöht sich die Prävalenzrate für Psychosen auf 3,5 Prozent. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen, erkranken früher und oft schwerer. Der Verlauf einer Schizophrenie kann sehr heterogen sein.

Der Verlauf einer klassischen schizophrenen Erkrankung kann bei etwa der

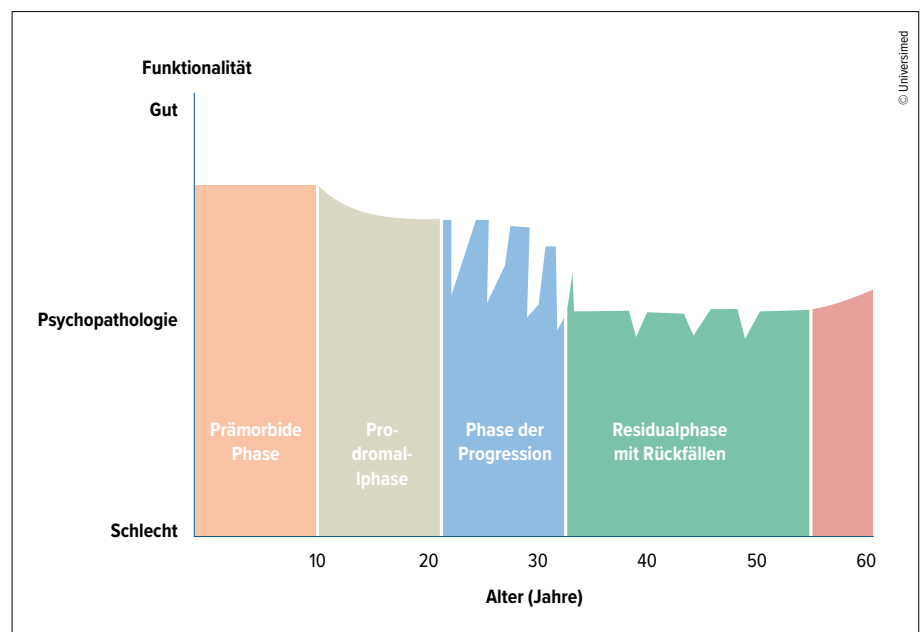


Abb. 1: Verlauf der Schizophrenie (modifiziert nach Liebermann JA 2001)

Hälfte der Betroffenen in folgende Phasen eingeteilt werden (Abb. 1):

- eine prämorbid Phase,
- eine prodromale Phase,
- eine Phase der Progression und
- eine sich anschließende Residualphase.

Die **prämorbid Phase** umfasst den Zeitraum bis zum Beginn der ersten uncharakteristischen Zeichen der psychotischen Störung.

Die **prodromale Phase** wird meist von Familienangehörigen als unspezifische und schwer deutbare Veränderung der Betroffenen wahrgenommen und charakterisiert einen Zeitraum, in dem sich die Betroffenen zu verändern beginnen. Zu beobachten sind z. B. kognitive Beeinträchtigung, ein deutliches Absinken der Leistungsfähigkeit, sozialer Rückzug, ungewöhnliches Verhalten, Vernachlässigung der Körperhygiene sowie ungewöhnliche

Wahrnehmungserlebnisse, manchmal auch erhöhter Substanzkonsum.

In der **Phase der Progression** schreitet die Krankheit deutlich voran und wird aufgrund der Symptomausprägung offensichtlich. Patient:innen erleiden typischerweise psychotische Episoden mit Verlust der Realitätskontrolle. Besonders charakteristisch sind Halluzinationen, Wahn und Symptome der kognitiven Desorganisation. Die akute Psychose ist durch die sogenannte Positivsymptomatik gekennzeichnet. Darunter versteht man Symptome, die über den „normalen“ psychischen Ausdruck hinausgehen. Persistierende Negativsymptome und kognitive Beeinträchtigung sind häufig zu beobachten.

Nach akuten Erkrankungsphasen folgt nicht selten eine **Residualphase** mit kognitiven Störungen und Negativsymptomatik, die sich unter anderem in sozialer Zurückgezogenheit und affektiver Verarmung zeigt. Sie kann die von den Betroffenen an-

gestrebten beruflichen und privaten Lebensziele unerreichbar werden lassen. Bei etwa der Hälfte der Patient:innen ist ein leichter bis mittelschwerer Verlauf der Erkrankung zu beobachten, bei jeweils weiteren 25 Prozent kommt es zu einer deutlichen Besserung bis zur Genesung oder zu chronifizierten schweren Verläufen.

### 3 Biologische Grundlagen

Aus heutiger Sicht korrelieren sowohl die „Positivsymptome“ als auch die „Negativsymptome“ der Schizophrenie mit fassbaren neurochemischen Störungen im Bereich zentraler Neuromodulatoren, wobei Veränderungen insbesondere im dopaminergen, serotonergen und glutamatergen System am besten dokumentiert sind. Zwei wichtige biologische Hypothesen zur Pathogenese von Schizophrenie, die neurale Entwicklungshypothese und die neurotoxische Hypothese, haben derzeit ausschließlich im wissenschaftlichen Bereich Relevanz und führen noch nicht zu direkten klinischen Konsequenzen.

#### Hypothesen zur Pathobiologie der Schizophrenie

##### Dopaminerge Hypothese

- Dysfunktionale dopaminerge Bahnen

##### Serotonerge Hypothese

- Dysfunktion im 5-HT-System

##### Glutamaterge Hypothese

- Dysfunktion im glutamatergen System

##### Neurale Entwicklungshypothese

- Toxisch bzw. genetisch bedingte Veränderungen der neuronalen Elemente
- Verminderte neuronale und gliale Migration während der fetalen Gehirnentwicklung
- Inadäquate Synaptogenese bzw. neuronale Vernetzung

##### Neurotoxische Hypothese

- Erhöhte glutamaterge Toxizität

#### 3.1 Dopaminerge Mechanismen

Mittels moderner In-vivo-Untersuchungen des dopaminergen Systems konnten bei Patient:innen mit Schizophrenie in bestimmten limbischen Arealen Hinweise auf eine Dysfunktion des Neurotransmitters Dopamin gefunden werden. Allerdings

liegt keine generelle Überaktivität im dopaminergen System vor, es gibt vielmehr Hinweise auf eine Dysregulation mit gleichzeitig bestehender Über- oder Unterfunktion der Transmission in unterschiedlichen Gehirnregionen. So lässt sich die Entstehung der Positivsymptomatik mit einer mesolimbischen Hyperaktivität erklären, während eine Hypoaktivität des mesokortikalen dopaminergen Systems mit der Ausbildung von kognitiven Defiziten und der Negativsymptomatik in Beziehung gebracht wird, wobei zuletzt eine Hypoaktivität des dopaminergen Systems in Subregionen der Basalganglien mit Negativsymptomen assoziiert werden konnte. Der Nachweis der Hyperaktivität des Dopaminsystems in bildgebenden Studien erfolgte anhand wiederholt festgestellter gesteigerter Dopaminsynthese sowie erhöhter Dopaminausschüttung als Antwort auf Stressoren oder Amphetamingabe. Letzteres wird als endogene Sensibilisierung des Dopaminsystems bezeichnet. Ähnliche Studien deuten darauf hin, dass eine gesteigerte dopaminerge Signaltransmission auch schon bei Menschen mit erhöhtem Psychoserisiko („at-risk mental state“ oder „clinical high-risk state“ genannt) vorliegt. Aktuelle Versionen der Dopamintheorie besagen, dass bei der Schizophrenie aufgrund einer verstärkten und spontanen Aktivierung von dopaminergen Neuronen internen und externen Reizen eine Bedeutung zugeschrieben wird, die diese bei Gesunden nicht haben. Eine gut belegte Funktion von Dopamin im Gehirn besteht darin, die unmittelbare Bedeutsamkeit von Umweltreizen zu signalisieren. Gemäß der Dopamintheorie führt die spontane und übermäßige Aktivierung der dopaminergen Neurotransmission zu einem sogenannten „abnormen Bedeutungserleben“, bei dem zuvor unwichtige Reize plötzlich als bedeutend, bedeutsam oder aussagekräftig wahrgenommen werden. Gleichzeitig fällt es möglicherweise schwer, wichtige Reize von unwichtigen Reizen zu unterscheiden. Es wird vermutet, dass durch eine nachträgliche kognitive Verarbeitung dieser Wahrnehmungen Wahnsymptome entstehen können.

#### 3.2 Serotonerge Mechanismen

Eine Reihe von Befunden spricht für eine Beteiligung des Neurotransmitters Serotonin (5-Hydroxytryptamin; 5-HT) an der Pathophysiologie der Schizophrenie. Die Störung des Serotoninsystems steht

dabei im Verdacht, die häufig auftretenden affektiven Symptome mitzuverursachen, sie könnten jedoch auch im Zusammenhang mit der psychotischen Symptomatik per se stehen. Rezeptorbindungsstudien zeigen eine Erhöhung der 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren im präfrontalen und temporalen Kortex sowie eine Erniedrigung der 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren im präfrontalen Kortex. Die Minderung der serotonergen Hemmung des präfrontalen Kortex auf subkortikale Strukturen könnte zu einer Dysregulation der glutamatergen Transmission führen, die in weiterer Folge eine Steigerung oder Dysregulation der dopaminergen Signaltransmission verursachen kann. Darüber hinaus sind akute psychotomimetische Wirkungen von 5-HT-Agonisten wie etwa Lysergsäure-Diäthylamid (LSD) und Meskalin gut dokumentiert. Die Tatsache, dass die Veränderungen im Erleben und in der Wahrnehmung nach Einnahme „halluzinogener“ Substanzen phänomenologisch wenig Ähnlichkeiten zu Symptomen einer Schizophrenie aufweisen und dass Substanzen, die isoliert im Serotoninsystem wirken, keine antipsychotische Wirkung zeigen, spricht jedoch gegen eine zentrale Rolle des Serotoninsystems in der Entstehung der Schizophrenie. In den letzten Jahren fand das Serotoninsystem vor allem im Rahmen der Pharmakodynamik von Antipsychotika der zweiten Generation zunehmend Beachtung. Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Sertindol und Ziprasidon sind potente 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptorantagonisten und relativ schwache Dopamin-D2-Antagonisten. 5-HT<sub>1A</sub>- und 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptoren scheinen weiterhin wesentlich zu den klinischen Effekten mancher Antipsychotika der zweiten Generation beizutragen. Allerdings sind auch hochaffine D2/3-Rezeptorantagonisten wie Risperidon oder Haloperidol potente 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptorantagonisten.

#### 3.3 Glutamaterge Mechanismen

Seit den 1990er-Jahren wird auch intensiv die Rolle von Glutamat bei der Entstehung und Aufrechterhaltung sowohl von Positiv- als auch Negativsymptomatik diskutiert. Ausgangspunkt der Überlegungen waren die Beobachtungen, dass während der Gabe von Antagonisten am sogenannten N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor schizophreiforme Symptome auftreten können. Ähnliche Symptome können auch im Rahmen einer NMDA-Enzephalitis, bei der Antikörper gegen die NMDA-Rezepto-



ren gebildet werden, beobachtet werden. Auch große genetische Studien deuten auf eine Rolle von Glutamat hin, wobei unterschiedliche Analyseniveaus (häufige Varianten, seltene Varianten, „copy number variation“) eine Rolle von Genen, welche für unterschiedliche Glutamatrezeptoren codieren (z. B. GRIN2A – NDMA-Rezeptor; GRM1 – metabotroper Glutamatrezeptor; GRIA3/4 – AMPA-Rezeptor) zeigen (s. u.).

### 3.4 Pathophysiologie

Strukturelle und funktionelle bildgebende Untersuchungsmethoden haben viel zum Verständnis der Pathophysiologie beigetragen: Neben diffusem Verlust an grauer Substanz und erweiterten Ventrikeln zeigen sich fokale Störungen in den Bahnen der weißen Substanz als Hinweise auf veränderte anatomische und gestörte funktionelle Konnektivität. Neben einer neuronalen Entwicklungsstörung sind möglicherweise degenerative (auto-)immunologische Prozesse an diesen strukturellen Veränderungen beteiligt. Elektrophysiologische Befunde weisen dabei auf Störungen der Informationsverarbeitung hin, einerseits aufgrund abgeschwächter neuronaler Aktivierung durch neue Stimuli, andererseits durch verminderte Fähigkeit, die Aktivierung durch repetitive Stimuli zu begrenzen. Diese Befunde weisen auf die Bedeutung von Wahrnehmungsstörungen für die Entwicklung der psychotischen Symptomatik hin und stützen sowohl die Hypothese einer „Filterstörung“ mit nachfolgender Überlastung der kognitiven Funktionen als auch die Hypothese einer „Attributionsstörung“, bei der nicht relevanten Wahrnehmungen Bedeutung zugeordnet wird, wodurch sich beim Versuch, diese Wahrnehmungen in ein Erklärungsmodell einzuordnen, Wahnsymptome und Verfolgungsängste entwickeln.

## 4 Ätiopathogenetisches Grundkonzept

Bei der Entstehung einer Schizophrenie wird von einem Zusammenwirken unterschiedlicher Faktoren ausgegangen. Das „Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Modell“ gehört zu den am besten akzeptierten ätiopathogenetischen Modellen und berücksichtigt neurobiologische, psychologische und soziale Faktoren. Hypothetische endogene und exogene Stressoren biologischer und psychosozialer Natur, die mit einem in sei-

ner Verarbeitungskapazität reduzierten System interagieren, führen bei nicht ausreichenden Bewältigungsmöglichkeiten („coping“) zu dessen passagerem Funktionsversagen mit der klinischen Konsequenz akuter psychotischer Symptomatik.

Wie bei den meisten anderen (psychiatrischen) Erkrankungen spielen genetische und Umweltrisikofaktoren bei der Entstehung der Schizophrenie eine wichtige Rolle, wobei die genetische Veranlagung eine größere Rolle spielt. Um abzuschätzen, wie stark eine Krankheit durch das Erbgut beeinflusst wird, wird in epidemiologischen Studien die sogenannte Heritabilität errechnet, die einen Hinweis darauf liefert, welche Anteile eines Merkmals durch genetische Faktoren bestimmt werden. Bei der Schizophrenie wird von einer Heritabilität von 70–90 Prozent ausgegangen. Diese ist ähnlich hoch wie die Heritabilität der Körpergröße und damit höher als bei den meisten anderen psychiatrischen (und auch somatischen) Erkrankungen. Von klinischem Interesse ist das erhöhte Erkrankungsrisiko innerhalb einer Familie; die Wahrscheinlichkeit, ebenfalls an Schizophrenie zu erkranken, nimmt zu, je enger die Verwandtschaft mit einer erkrankten Person ist. Sind beide Elternteile erkrankt, liegt das Risiko, ebenfalls an Schizophrenie zu erkranken, bei 30–40 Prozent. Bei zweieiigen Zwillingen liegt die Wahrscheinlichkeit, dass der Zwilling eines Schizophrenen ebenfalls erkrankt ist, bei ca. 15–30 Prozent, bei eineiigen Zwillingen bei 50–75 Prozent (Konkordanzrate).

Die ersten genetischen Studien zur Schizophrenie waren Kopplungsanalysen und Kandidatengenuntersuchungen, ihre Ergebnisse haben heutzutage jedoch hauptsächlich einen historischen Wert.

Replizierbare Ergebnisse konnten mittels genomweiter Assoziationsstudien (GWAS) gefunden werden. In großen Kohorten wurden Assoziationen zwischen genetischen Varianten („Loci“) über das gesamte humane Genom und psychiatrischen Erkrankungen erforscht, dies führte in den letzten 15 Jahren zu einem besseren Verständnis der genetischen Ursachen und biologischen Mechanismen psychiatrischer Erkrankungen. Das genetische Risiko wird von sogenannten häufigen genetischen Varianten („common variants“), seltenen Varianten („rare variants“) und strukturellen genetischen Veränderungen wie „copy-

number variants“ beeinflusst. Die häufigen Varianten kommen bei mindestens 1 Prozent der Allgemeinbevölkerung vor, erhöhen oder erniedrigen das Risiko jedoch nur geringfügig. Seltene Varianten und CNV können das Schizophrenierisiko jedoch um ein Vielfaches erhöhen. Mutationen, die mit Schizophrenie in Verbindung gebracht wurden, treten besonders oft in Genen auf, die im Zentralnervensystem und insbesondere in exzitatorischen und inhibitorischen Neuronen exprimiert sind. Funktionsmäßig deuten sie auf Veränderungen in der neuronalen Entwicklung, auf synaptische Prozesse und glutamaterge (s. o.) und dopaminerge Neurotransmission hin. Weiters konnte mittels dieser Studien auch gezeigt werden, dass das genetische Risiko für Schizophrenie mit dem Risiko für andere psychiatrische Erkrankungen, insbesondere die bipolare affektive Störung, überlappt.

Neben Risikogenen wurden auch Umweltrisikofaktoren, die die Entstehung einer Schizophrenie begünstigen könnten, beschrieben. Zu ihnen gehören Kindheits-traumata, exzessiver Cannabisgebrauch, Migration, Geburtskomplikationen, Geburt in Wintermonaten, Urbanität, hohes Alter des Vaters und Schädel-Hirn-Traumata. Es ist davon auszugehen, dass die einzelnen Risikofaktoren nicht bloß additiv wirken, sondern auch interagieren und bei gemeinsamem Vorliegen das Risiko übermäßig erhöhen. Wie genau dies passiert, wird in sogenannten Gen-Umwelt-Interaktionsstudien untersucht. Diese erbrachten Hinweise auf Interaktionen zwischen polygenem Risiko für Schizophrenie und Cannabisgebrauch sowie genetischem Risiko und Kindheitstraumata. Die meisten dieser Studien basieren derzeit jedoch noch auf kleinen Stichproben, die Ergebnisse müssen deshalb mit Vorsicht betrachtet werden. Auch hier gilt, dass auf Kandidatengenen basierende Studien nicht als Evidenz gesehen werden können.

## 5 Diagnostik

### 5.1 Symptome

Das diagnostische Konzept der Schizophrenie geht im Wesentlichen auf Emil Kraepelin (1856–1926) zurück. Ausgehend von den Überlegungen zur Einheitspsychose von Zeller (1804–1877) und Griesinger (1817–1868) und unter Integration spezifischer Verlaufstypen (etwa der Katatonie von Kahlbaum (1828–1899) und der Hebe-

phrenie von Hecker (1843-1909)) gelang es Kraepelin 1899, eine Dichotomisierung der endogenen Psychosen vorzunehmen, die bis heute (ICD-10 bzw. -11, DSM-5) Bestand hat.

Kraepelin unterschied die Psychosen weniger durch die Akuität oder Psychopathologie ihrer Episoden als durch den Verlauf. Angesichts des Nichtvorhandenseins wirkungsvoller therapeutischer Optionen war die Frage nach der Prognose (eventuelle Reintegration in die Gesellschaft) von größter Bedeutung. Für Kraepelin gewann so die Frage nach der Progression kognitiver Dysfunktionalität (Dementia praecox) eine zentrale Bedeutung für die Abgrenzung dieser Krankheitsgruppe von dem potenziell benigne verlaufenden manisch-depressiven Irresein (heute: bipolare affektive Störung).

1911 beschrieb Eugen Bleuler (1857-1939) ein neues Konzept für die Dementia praecox, das er basierend auf Grundsymptomen (formalen Denkstörungen, Störung der Affektivität, Antriebsstörungen, Autismus) und akzessorischen Symptomen (Wahnideen, Sinnestäuschungen, katatonen Symptomen und Sprachauffälligkeiten) die „Gruppe der Schizophrenien“ nannte. Die Tatsache, dass schon er von der „Gruppe der Schizophrenien“ spricht, zeigt, dass er sich der unterschiedlichen Phänomenologie jener Krankheitsbilder bewusst war, die wir heute allesamt mit Schizophrenie bezeichnen.

Im Gegensatz zu Kraepelin war Kurt Schneider (1887-1967) davon überzeugt, Akutsymptome der Schizophrenie (ohne Kenntnis des späteren Verlaufes) als pathognomonisch herausarbeiten zu können, und charakterisierte Symptome ersten und zweiten Ranges. Crow führte die Begriffe Typ-I- und Typ-II-Schizophrenie für die Formen mit positiver (Typ I) bzw. negativer Symptomatik (Typ II) ein.

**Positivsymptomatik**

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

**Inhaltliche Denkstörungen:** Ein Wahn entspricht einer verzerrten Beurteilung der Realität. Der Wahn ist eine persönlich gültige Überzeugung betreffend die eigene un-zweifelhaft evidente Lebenswirklichkeit.

Nach Jaspers ist der Wahn durch folgende 3 Charakteristika, die sich jedoch in den derzeitigen diagnostischen Leitlinien nicht finden, gekennzeichnet: Unmöglichkeit des Inhalts, keine Korrigierbarkeit durch logisch zwingende Argumente und subjektive Gewissheit. Häufig sind: Verfolgung, Angst vor Vergiftung, Hypochondrie, Eifersucht, megalomane Selbsterhöhung. Wahninhalte, die stimmungskongruent bzw. synthym sind, lassen an eine affektive Störung denken.

**Formale Denkstörungen:** Begriffsverwendung und logische Argumentation werden unpräziser. Dazu gehören die desorganisierte Sprache bzw. ein inkohärenter Denkprozess (u. a. mit gelockerten Assoziationen, Vorbeireden, Neologismen, Sperungen, Gedankenabreißen).

**Ich-Erlebnis-Störungen:** Die Ichhaftigkeit (Meinhaftigkeit) des Erlebens ist verändert und die Grenze zwischen dem Ich und der Umwelt ist durchlässig (Gedankeneingebung, Gedankenentzug, Gedankenausbreitung, Depersonalisation, Derealisation).

**Motorische Symptome:** Dazu gehören mimische und gestische Besonderheiten, Auffälligkeiten im Gang und in der Motorik sowie spezifische psychomotorische (katatone) Symptome.

**Negativsymptomatik**

Gemäß Andreasen (1987) gelten folgende Symptome als Negativsymptome:

**Alogie:** Denkstörung mit verminderter Sprachproduktion oder Verarmung des Sprachinhalts

**Affektstarre:** Verminderung der affektiven Modulationsfähigkeit, die Schwingungsfähigkeit (Amplitude) ist verringert.

**Apathie:** Mangel an Energie und Interesse. Antriebslosigkeit und Willensschwäche (Abulie)

**Anhedonie:** Unfähigkeit, Freude und Lust zu empfinden

**Aufmerksamkeitsstörungen:** Störungen der Zuweisung von Bewusstsein auf Inhalte: Es fällt den Betroffenen schwer, sich zu konzentrieren, einen Text zu lesen usw.

**Asozialität:** Störung der Kontaktfähigkeit

In der EPA Guidance on Treatment of Negative Symptoms in Schizophrenia (2021) und im National Institute of Mental Health Consensus Statement of Negative Symptoms werden die Negativsymptome unterteilt in reduzierten Ausdruck (Affektstarre und Alogie) sowie Apathie (Avolition, Asozialität und Anhedonie).

Kognitive Störungen (siehe Kapitel 6)

Es finden sich Defizite in verschiedenen neurokognitiven Domänen, und zwar in erster Linie in den folgenden Bereichen: Aufmerksamkeit (Vigilanz, selektive Aufmerksamkeit), Exekutivfunktionen (Planung und Ausführung von Handlungen), Gedächtnis (Arbeitsgedächtnis, Langzeitgedächtnis) und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit. Daneben bestehen Defizite im Bereich der sozialen Kognition („theory of mind“, Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken/affektiver Proso-die und von sozialen Signalen).

**5.2 Allgemeine diagnostische Merkmale**

**Symptomgruppen der Schizophrenie nach ICD-10: F20**

1. **Gedanken**  
Lautwerden, Eingebung, Entzug, Ausbreitung
2. **Wahninhalt**  
Kontrollwahn, Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten, Wahnwahrnehmungen
3. **Wahncharakteristik**  
Unangemessen, unrealistisch, bizarr
4. **Stimmen**  
Kommentierende und dialogisierende Stimmen, aus bestimmten Körper-teilen kommende Stimmen
5. **Halluzinationen** (anhaltend, jeder Sinnesmodalität)
6. **Formales Denken**  
Gedankenabreißen, Zerfahrenheit, Vorbeireden, Neologismen
7. **Katatone Symptome**  
Mutismus, Stupor, Haltungstereotypien, Erregung/Raptus, Negativismus
8. **Negative Symptome**  
Apathie, Sprachverarmung, sozialer Rückzug, verflachter/inadäquater Affekt

Diagnose einer Schizophrenie nach ICD-10, wenn ...

- ... zumindest ein Symptom der Gruppen 1-4 oder
- ... mindestens zwei Symptome der Gruppen 5-8 vorliegen,
- ... die mindestens einen Monat lang andauern und nicht auf eine andere Erkrankung (z. B. substanzbedingte, organische oder affektive Erkrankungen) zurückzuführen sind.

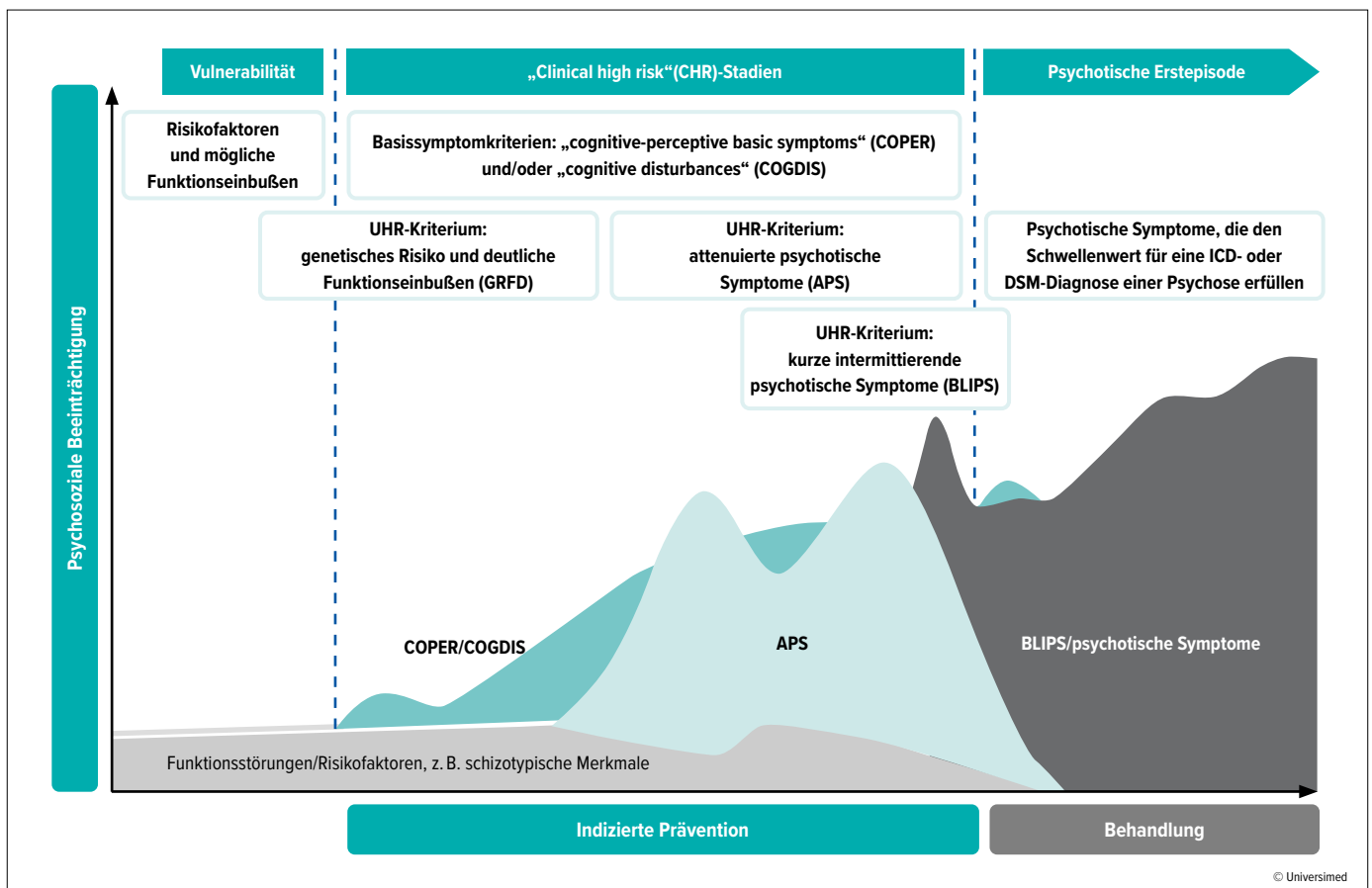


Abb. 2: Modell des frühen Verlaufs von Psychosen (mod. nach Schultze-Lutter F 2015); UHR = „ultra-high risk“

### 5.3 Diagnosegruppen der Schizophrenie nach ICD-10

Früher standen vorwiegend psychopathologische Beschreibungen der schizophrenen Erkrankungen im Vordergrund. Heute liegt mit dem ICD-10 ein phänomenologisch orientiertes Klassifikationssystem vor, in dem je nach dem Vorherrschen von psychopathologischen Prägnanztypen verschiedene Diagnosegruppen der Schizophrenie unterschieden werden.

#### Charakteristika der diagnostischen Subtypen nach ICD-10

- **Paranoide Schizophrenie, F20.0**  
Vorherrschen von Halluzinationen und Wahnphänomenen
- **F20.1: Hebephrene Schizophrenie**  
Deutliche und anhaltende Verflachung oder Inadäquatheit des Affekts, zielloses und unzusammenhängendes Verhalten oder deutliche formale Denkstörungen (Zerfahrenheit der Sprache)
- **F20.2: Katatoner Typus**  
Für zumindest zwei Wochen besteht

mindestens ein katatones Symptom (siehe Kapitel 5).

- **F20.3: Undifferenzierte Schizophrenie**  
Die Patient:innen erfüllen die Kriterien für einen anderen Typ nicht oder die Symptome sind so zahlreich, dass die Kriterien für mehrere Typen erfüllt sind.
- **F20.4: Postschizophrene Depression**  
Kriterien der Schizophrenie wurden in den letzten zwölf Monaten erfüllt, die nun vorherrschenden depressiven Symptome müssen die Kriterien einer zumindest leichten depressiven Episode erfüllen.
- **F20.5: Schizophrenes Residuum**  
Ein chronisches Stadium im Verlauf einer schizophrenen Erkrankung mit einer eindeutigen Verschlechterung von einem früheren zu einem späteren Stadium. Während der letzten zwölf Monate mussten mindestens vier Beschwerden der negativen Symptomatik vorliegen.
- **F20.6: Schizophrenia simplex**

Schleichende Progredienz aller drei folgenden Merkmale über mindestens ein Jahr:

- deutliche und anhaltende Veränderung in einigen Persönlichkeitsmerkmalen
- allmähliches Auftreten und Verstärkung von negativen Symptomen
- deutliche Abnahme des Leistungsni-veaus

Demgegenüber beschränkt sich das in der Forschung vorwiegend eingesetzte DSM-5 mit Ausnahme einer zusätzlichen Unterscheidung – mit oder ohne katatone Symptome – ausschließlich auf die Beschreibung des Verlaufes und führt keine weiteren Subtypen mehr an.

#### Diagnostische Merkmale der Schizophrenie nach DSM-5

Vorliegen von zumindest zwei der folgenden Symptome, die für einen erheblichen Teil einer einmonatigen Zeitspanne (oder kürzer, wenn erfolgreich behandelt) bestehen, wobei mindestens eines der Sym-

ptome den Symptomgruppen (1), (2) oder (3) entspricht.

1. Wahn
2. Halluzinationen
3. Desorganisierte Sprechweise (z. B. häufiges Entgleisen oder Zerfahrenheit)
4. Grob desorganisiertes oder katatonisches Verhalten
5. Negativsymptome wie z. B. verminderter emotionaler Ausdruck oder reduzierte Willenskraft (Avolition)

Die Symptome müssen über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten kontinuierlich oder intermittierend auftreten und signifikante Beeinträchtigungen in beruflichen, sozialen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen verursachen. Die Symptome dürfen nicht durch Substanzmissbrauch oder eine andere medizinische Erkrankung erklärbar sein.

Generell ist es wichtig, zu betonen, dass die Diagnose der Schizophrenie von einem erfahrenen Facharzt bzw. einer erfahrenen Fachärztin für Psychiatrie und psychotherapeutische Medizin gestellt werden soll, da die Symptome vielfältig sein können und eine sorgfältige Diagnostik erforderlich ist, um eine korrekte Diagnose stellen zu können und anschließend eine individuell optimale Behandlung zu initiieren.

**Diagnostische Merkmale der Schizophrenie nach ICD-11**

Analog zu DSM-5 werden in der ICD-11 keine weiteren Subtypen der Schizophrenie unterschieden, die Diagnose erfolgt anhand von folgenden Kriterien:

Die Patient:innen müssen mindestens ein Symptom aus der Gruppe der Positivsymptome (z. B. Halluzinationen, Wahnvorstellungen) und/oder der Negativsymptome (z. B. Apathie, sozialer Rückzug) zeigen.

Die Symptome müssen mindestens einen Monat lang andauern, zu einer deutlichen Funktionseinschränkung führen und dürfen nicht auf eine andere medizinische Erkrankung zurückzuführen sein.

Zusätzlich gibt es noch weitere diagnostische Kriterien, die je nach Symptomatik wie z. B. Störungen des Denkens und der Sprache bzw. Desorganisation des Verhaltens erfüllt sein können.

Die Erkrankung muss mindestens mittelschwer sein und einen progressiven Verlauf aufweisen, wobei sich die Symptome ent-

weder verschlechtern oder stabil bleiben, sich jedoch nicht vollständig zurückbilden.

**5.4 Organische Abklärung bzw. Kontrollen bei Vorliegen von psychotischen Symptomen**

Es wird geschätzt, dass eine organische Ursache wie Entzündung, Blutung oder Tumor bei etwa 3–5 Prozent aller Erkrankungen mit Symptomen einer Schizophrenie vorliegt (S3-Leitlinien). Eine organische Abklärung ist bei jeder Ersterkrankung obligat.

**5.4.1 Früherkennung und Frühintervention**

Dem Großteil psychotischer Erkrankungen geht ein teilweise jahrelanges Prodrom voraus. Seit über 20 Jahren bestehen zudem Möglichkeiten, bei hilfesuchenden Jugendlichen und jungen Erwachsenen bereits prospektiv einen symptomatischen Zustand eines erhöhten Risikos für die Entwicklung einer psychotischen Erstmanifestation, einen „at-risk mental-state“ oder „clinical high-risk (CHR) state“, zu erfassen (Abb. 2).

Zwei komplementäre Zugänge zur Operationalisierung von Risikozuständen werden in der klinischen Praxis verwendet: die „Ultra-high risk“(UHR)-Kriterien und die Basissymptomkriterien.

Als **Basissymptome** werden bereits früh im Verlauf auftretende, subjektiv neuartige Störungen eigener Wahrnehmungs- und kognitiver Prozesse bei vollständig erhaltener Realitätsprüfung beschrieben. Operationalisiert werden diese durch zwei Kriterien (Tab. 1): COPER und COGDIS.

Bei Vorliegen des COGDIS-Kriteriums liegt das Risiko, eine manifeste Psychose zu entwickeln, nach einem Jahr bei 25,3 Prozent, nach 3 Jahren bei 50 Prozent, hingegen bei COPER bei 14,4 Prozent nach einem Jahr. Die Erhebung der COGDIS- und COPER-Kriterien erfolgt mittels des Schizophrenia-Proneness-Instruments, welches für Kinder und Jugendliche (SPI-CY) und für Erwachsene (SPI-A) verfügbar ist.

Das „**Ultra-high risk**“-Konzept umfasst drei Kategorien (Tab. 2). Die UHR-Kriterien werden mittels des CAARMS (Comprehensive Assessment of At-Risk Mental State)- oder des SIPS-Interviews (Structured Interview for Prodromal Symptoms) erfasst. Bei Vorliegen eines UHR-Kriteriums liegt die Rate des Übergangs in eine manifeste Psychose nach 3 Jahren bei 25 Prozent.

Empfehlung der EPA zur Anwendung der Risikokriterien nach entsprechendem Ausschluss somatischer Ursachen und Ausschluss früherer manifester Psychosen:

| COPER  | COGDIS   |
|--|--|
| Mindestens 1 der folgenden 10 Basissymptome UND  | Mindestens 2 der folgenden 9 Basissymptome UND   |
| wiederholtes Auftreten während mindestens einer Woche innerhalb der letzten 3 Monate UND   | wiederholtes Auftreten während mindestens einer Woche innerhalb der letzten 3 Monate   |
| erstmaliges Auftreten vor mindestens einem Jahr  |  |
| <b>Basissymptome</b><br>- Gedankeninterferenz<br>- Zwangähnliches Perseverieren bestimmter Bewusstseinsinhalte<br>- Gedankendrängen, -jagen<br>- Gedankenblockierung<br>- Störung der rezeptiven Sprache<br>- Störung der Diskriminierung von Vorstellungen und Wahrnehmungen, Fantasie- und Erinnerungsvorstellungen<br>- Eigenbeziehungstendenz<br>- Derealisation<br>- Optische Wahrnehmungsstörungen, exkl. Überempfindlichkeit und Verschwommensehen<br>- Akustische Wahrnehmungsstörungen, exkl. Überempfindlichkeit | <b>Basissymptome</b><br>- Gedankeninterferenz<br>- Gedankendrängen, -jagen<br>- Gedankenblockierung<br>- Störung der rezeptiven Sprache<br>- Störung der expressiven Sprache<br>- Störung der Symbolerfassung<br>- Eigenbeziehungstendenz<br>- Unfähigkeit, die Aufmerksamkeit zu spalten<br>- Fesselung durch Wahrnehmungsdetails |

**Tab. 1:** Kriterien der Basissymptome COPER und COGDIS (nach Schultze-Lutter F et al. 2015)

1. „Clinical high risk“-Status bei Vorliegen von mindestens einem der 3 folgenden Kriterien:
  - mind. 1 APS und/oder
  - mind. 2 kognitive Basissymptome in den letzten 3 Monaten und/oder
  - mind. 1 transientes psychotisches Symptom
2. Das GRDS-Kriterium allein gilt als allgemeiner Risikofaktor des Individuums.
3. Ein signifikanter Leistungseinbruch gilt als Indikator für ein imminenteres Psychoserisiko.
4. Die genannten Kriterien sind nur bei hilfeschuchenden Personen anzuwenden.
5. Die Anwendung der Kriterien ist nur für junge Menschen ab 15 Jahren validiert.
6. Die Evaluierung von Personen mit Verdacht auf CHR soll mittels standardisierter Instrumente und durch erfahrene Spezialisten bzw. in spezialisierten Einrichtungen erfolgen.

Frühintervention bei erhöhtem Psychoserisiko trägt im besten Fall dazu bei, eine Erstmanifestation zu verhindern oder zu verzögern. Eine rezente Metaanalyse weist auf die Möglichkeit einer Risikoreduktion um 43 Prozent mit einer NNT von 16 hin, wobei insbesondere den psychologisch-psychotherapeutischen Interventionen eine besonders wichtige Rolle zukommt. Spezifisch bringt die kognitive Verhaltenstherapie die robustesten Effekte und wird explizit für UHR-Personen empfohlen. Weitere Aspekte der Frühintervention sind neben einem regelmäßigen Monitoring der Symptomatik die Vermittlung psychoedukativer Inhalte sowie die Behandlung häufiger Komorbiditäten wie depressiver Erkrankungen und Angsterkrankungen so-

wie Substanzmissbrauch als beeinflussbarer Risikofaktor.

5.4.2 Ersterkrankung

**Obligat**

- Körperliche und neurologische Untersuchung
- Blutuntersuchung (Blutbild [inklusive Differenzialblutbild], Entzündungsparameter [CRP], Leberwerte, Nierenwerte, Elektrolyte, Schilddrüsenhormone [TSH, bei Bedarf T3, T4], Blutfette [Cholesterin inkl. LDL, HDL, Triglyzeride], HbA<sub>1c</sub> und Nüchtern-Blutzucker)
- Drogenscreening (z. B. Harnschnelltest)
- EKG (insbesondere QTc-Zeit, AV-Überleitungszeit)
- cMRT (cCT nur bei Nichtverfügbarkeit oder Kontraindikationen)
- Bauchumfang in Nabelhöhe
- Neuropsychologische Testung
- Bei Frauen im gebärfähigen Alter: Schwangerschaftstest

**Fakultativ**

- Blutuntersuchungen (Kupferstoffwechsel, Eisenstoffwechsel, Luesserologie, HIV-Serologie, Vitamin B1, B6, B12, rheumatologische Abklärung, Toxikologie, Medikamenten-Plasmaspiegel, Prolaktin, weitere Sexualhormone)
- Atemalkohol
- EEG\*
- Liquor cerebrospinalis\*\*
- Genetische Testung

\* Bei Verdacht auf Anfallsgeschehen oder zur weiteren neurologischen Abklärung

\*\* Bei klinischem Verdacht auf organische Genese. Für eine organische Genese (z. B. im

Falle einer Autoimmunenzephalitis) typische Symptome im Sinne von „red flags“ umfassen u. a. folgende Phänomene: neurologische Begleitsymptomatik, akuter Beginn, undulierender Verlauf, Therapieresistenz, optische Halluzinationen, Bewusstseinsveränderungen, kognitive Symptomatik, katatone Symptome

5.4.3 Mehrfacherkrankungen

**Obligat**

- Körperliche und neurologische Untersuchung
- Blutuntersuchung (Blutbild [inklusive Differenzialblutbild], Entzündungsparameter [CRP], Leberwerte, Nierenwerte, Elektrolyte, Blutfette [Cholesterin inkl. LDL, HDL, Triglyzeride], HbA<sub>1c</sub> und Nüchtern-Blutzucker, Prolaktin)
- EKG (insb. QTc-Zeit, AV-Überleitungszeit)
- Bauchumfang in Nabelhöhe
- Kontrolle pathologischer Vorbefunde in anderen Untersuchungen

**Fakultativ**

- Therapeutisches Drug-Monitoring
- Drogenscreening (z. B. Harnschnelltest)
- Neuropsychologische Testung

Die Liquoruntersuchung sollte im Stufenprinzip umgesetzt werden (erst Basisdiagnostik, dann befundorientiert weitere Parameter). Die Liquoruntersuchung dient u. a. der Abklärung einer Autoimmunenzephalitis, die, je nach verursachendem Antikörper, psychiatrische, vor allem psychotische Symptomatik in unterschiedlicher Ausprägung hervorrufen kann. Bei Verdacht wird eine engmaschige Zusammenarbeit mit der Neurologie empfohlen.

| Gruppe 1   | Gruppe 2  | Gruppe 3  |
|--|---|---|
| <b>Genetisches Risiko und Reduktion des psychosozialen Funktionsniveaus (GRDS)</b>   | <b>Abgeschwächte psychotische Symptome (APS)</b>  | <b>Kurze intermittierende psychotische Symptome (BLIPS)</b>   |
| Schizotype Störung bei Pat. selbst ODER psychotische Erkrankung bei biologischem Angehörigen 1. Grades<br><br>+ Absinken im allgemeinen Funktionsniveau um mind. 30% | Mindestens eines der folgenden Symptome muss bestehen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ungewöhnliche Denkinhalte</li> <li>• Halluzinationen</li> <li>• Misstrauen</li> <li>• Denkerfahrenheit</li> </ul> | Mindestens eines der folgenden Symptome muss bestehen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ungewöhnliche Denkinhalte</li> <li>• Halluzinationen</li> <li>• Misstrauen</li> <li>• Denkerfahrenheit</li> </ul> |
| Frequenz und Dauer der Symptomatik: Absinken im allgemeinen Funktionsniveau innerhalb der letzten 12 Monate während mind. 1 Monat                                    | Frequenz und Dauer der Symptomatik: während mindestens einer Woche mehrfach auftretend, jedoch unterhalb der diagnostischen Schwelle zur manifesten psychotischen Erkrankung                                      | Frequenz und Dauer der Symptomatik: kurze (unter einer Woche), transiente, überschwellige Episode psychotischer Symptome<br>Spontaner Rückgang der Symptome   |

Tab. 2: „Ultra-high risk“-Kriterien (nach Yung AR et al. 2004)

## 6 Kognitive Störungen bei Schizophrenie

Kognitive Störungen sind ein zentrales Merkmal der Schizophrenie. Die verschiedenen Bereiche kognitiver Störungen bei Schizophrenie werden im DSM-5 wie folgt beschrieben:

*„Kognitive Defizite bei Schizophrenie sind häufig und stehen in engem Zusammenhang mit beruflichen und funktionellen Beeinträchtigungen. Diese Defizite können folgende Bereiche betreffen:*

- *Deklaratives Gedächtnis<sup>1</sup>*
- *Arbeitsgedächtnis<sup>2</sup>*
- *Sprachfunktionen und exekutive Funktionen<sup>3</sup> sowie*
- *die Verarbeitungsgeschwindigkeit und Aufmerksamkeit.*

*Einige Menschen mit Schizophrenie weisen soziale kognitive Defizite auf, einschließlich Defizite bei der Fähigkeit, auf die Absichten anderer Menschen zu schließen (Theory of Mind).“*

<sup>1</sup>Teil des Langzeitgedächtnisses, speichert bewusst zugängliche Informationen, wie Fakten und Ereignisse (Wissensgedächtnis)

<sup>2</sup>Teil des Kurzzeitgedächtnisses, der zur kurzfristigen Speicherung und Verarbeitung von Informationen dient, um komplexe kognitive Aufgaben durchzuführen

<sup>3</sup>Fähigkeiten, die es ermöglichen, einen Aktionsplan zu erstellen, zu kontrollieren und auszuführen, um ein Ziel zu erreichen, Wechseln zwischen verschiedenen kognitiven Aufgaben, kognitive Flexibilität

Der Krankheitsverlauf bei Schizophrenie kann in allen Krankheitsstadien kognitive Dysfunktionen aufweisen, vom Prodromalstadium über die beginnende Psychose bis hin zur Chronifizierung und zum Residualzustand. Neben mangelnder Adhärenz, reduzierter Krankheitseinsicht und Dauer der unbehandelten Psychose stellen neurokognitive Störungen wichtige Prädiktoren für die Rückfallhäufigkeit bei Schizophrenie dar. Kognitive Defizite haben einen negativen Einfluss auf die psychosoziale Funktionsfähigkeit, vor allem auf das soziale und berufliche Funktionsniveau.

### 6.1 Ätiologische Faktoren der kognitiven Störungen bei Schizophrenie

Die Beeinträchtigung der kognitiven Funktion bei Schizophrenie hängt mit genetischer Belastung und einer erhöhten Exposition gegenüber Umweltfaktoren zusammen. Auch Verwandte von Menschen mit Schizophrenie weisen kognitive Defizite auf. Sowohl Zwillings- als auch genomweite Assoziationsstudien (GWAS) zeigen eine starke negative genetische Korrelation zwischen dem Risiko, an Schizophrenie zu erkranken, und den kognitiven Funktionen.

Es ist eine Vielzahl von Neurotransmittern und neuronalen Regelkreisen ursächlich an der Schizophrenie beteiligt. Obwohl eine Dopamindysfunktion hauptsächlich mit positiven psychotischen Symptomen in Verbindung gebracht wurde, hat die striatale Dopamintransmission weit reichende Auswirkungen auf die kortikale Funktion und ihre Dysregulation kann auch kognitive Symptome verursachen.

Auch die glutamaterge Signalübertragung im zentralen Nervensystem spielt eine wichtige Rolle für Lernen und Gedächtnis. Bei Patient:innen mit Schizophrenie kann eine anhaltende Unterfunktion der NMDA-Rezeptoren zu einer Beeinträchtigung der synaptischen Plastizität und damit zu einer Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen führen.

Störungen der Neurotransmitterfunktion werden sowohl als Ursache als auch als Folge mit strukturellen Veränderungen in Verbindung gebracht. Die Relevanz struktureller Veränderungen für die Kognition zeigt sich in jüngsten, mittels maschinellen Lernens durchgeführten Studien, die ein Muster des Verlusts der grauen Substanz in Verbindung mit Untergruppen von Patient:innen mit kognitiven Defiziten aufzeigen. Funktionell-bildgebende Untersuchungen fanden bei Patient:innen mit Schizophrenie pathophysiologische Veränderungen in spezifischen neuronalen Subsystemen, die mit kognitiven Funktionsstörungen assoziiert sind. Mit Störungen sozialer Kognitionen sind reduzierte Aktivierungen in der Amygdala und im Gyrus fusiformis sowie im medialen präfrontalen Kortex, im temporoparietalen Übergangskortex sowie im Amygdala-Hippocampus-Komplex assoziiert.

### 6.2 Therapie der kognitiven Störungen

Antipsychotika zeigen eine deutliche Wirkung bei den Positivsymptomen der

Schizophrenie. Vergleichsweise schwächer sind die günstigen Effekte auf Negativsymptome und kognitive Defizite.

Einige Studien wiesen auf einige positive kognitive Wirkungen von Antipsychotika der zweiten Generation („second-generation antipsychotics“, SGA) im Vergleich zu ersten („first-generation antipsychotics“, FGA) hin. In einer Metaanalyse wurde ein Trend zugunsten einiger SGA festgestellt.

Cariprazin hat aufgrund eines spezifischen Rezeptorprofils möglicherweise positive Wirkungen auf die Kognition bei Schizophrenie. Es konnte in einer Post-hoc-Analyse eine signifikante Verbesserung der kognitiven Funktionen und in der Skala für prosoziales Verhalten festgestellt werden. Die Wirkung von Cariprazin auf die kognitive Beeinträchtigung könnte mit seiner partiellen D2/D3-agonistischen Aktivität zusammenhängen, die möglicherweise Dopamin-induzierte kortikal-striatale Anomalien stabilisiert. Eine eingehendere Prüfung seiner kognitiven Wirkungen ist noch erforderlich.

Neuere experimentelle Therapieansätze zur Verbesserung der kognitiven Störungen haben zum Ziel, additiv zur laufenden Antipsychotikabehandlung „cognitive enhancer“ einzusetzen. Es gibt inzwischen eine Reihe von klinischen Interventionen, die das Potenzial haben, die kognitiven Funktionen von Menschen mit Schizophrenie zu verbessern, und mehrere neue Behandlungen mit neuen Wirkmechanismen befinden sich derzeit in klinischer Prüfung. Es wurden und werden Pharmaka untersucht, die z.B. an  $\alpha_7$ -nikotinischen Azetylcholinrezeptoren, an den NMDA-Glutamatrezeptoren (wie Glyzin und D-Serin), den AMPA-Glutamatrezeptoren (wie die Ampakine) oder dem Glyzintransporter GlyT-1 (Iclepertin) angreifen. Angesichts der Belege für die Rolle der NMDA-Rezeptorunterfunktion bei kognitiven Störungen könnte eine Erhöhung der synaptischen Glyzinspiegel durch GlyT1-Hemmung die NMDA-Rezeptorunterfunktion bei Patient:innen mit Schizophrenie eventuell normalisieren und somit könnten die glutamaterge Signalübertragung und die synaptische Plastizität verbessert werden. Daher könnten GlyT1-Inhibitoren, die die Wiederaufnahme von Glyzin blockieren, einen vielversprechenden Behandlungsansatz für kognitive Störungen darstellen.

## 7 Beurteilungsinstrumente zur standardisierten Diagnostik

### Psychiatrische Diagnostik von psychotischen Störungen

Strukturierte Interviews und Checklisten

- ICD-10-Checklisten (ICDL)
- Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-5®-Störungen – klinische Version (SCID-5-CV)
- Mini International Neuropsychiatric Interview
- Leitfaden zur Erfassung des psychopathologischen Befunds anhand des AMDP-Systems (Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie)

Fremdbeurteilungsfragebögen zu Phänomenen der klinischen Psychopathologie

- Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)
- Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)
- Brief Negative Symptom Scale (BNSS)
- Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)
- Personal and Social Performance Scale (PSP)

### Weitere Fragebögen und Interviews

Fragebögen zur Symptomatik schizophrener Störungen, die auf der Selbstbeurteilung der Patient:innen beruhen

- Frankfurter Beschwerde-Fragebogen (FBF)
- Self Evaluation of Negative Symptoms (SNS)
- Eppendorfer Schizophrenie-Inventar (ESI)

Patient:innen- und Angehörigeninterview

- Interview für die retrospektive Erfassung des Erkrankungsbeginns und -verlaufs bei Schizophrenie und anderen psychotischen Störungen (IRAOS)

### Kognitive Tests zur Untersuchung der kognitiven Funktionseinschränkung bei Schizophrenie

Alle Patient:innen mit einer psychotischen Erstmanifestation sollten neuropsychologisch untersucht werden, am besten nach Abklingen der akuten psychotischen Symptomatik.

- Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP- G), deutsche Version: Sachs et al. 2021
- Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS), deutsche Version: Sachs et al. 2011
- Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) Consensus Cognitive Battery (MCCB), Nüchterlein and Green 2007 (inkl. deutscher Version)

### SCIP-G-Test („Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry – German“)

Der Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP) wurde entwickelt, um kognitive Beeinträchtigungen bei Patient:innen mit psychiatrischen Störungen festzustellen.

Für die klinische Praxis steht mit dem SCIP-G ein kurzer Screeningbogen zur Erfassung kognitiver Beeinträchtigungen bei Patient:innen mit Schizophrenie zur Verfügung. Der SCIP-G ist ein kurzes, valides und zuverlässiges Beurteilungsinstrument. Er dauert knapp 15 Minuten und kann ohne zusätzliche Testmaterialien (nur mit Stift und Papier) durchgeführt werden. Zur Vermeidung von Lerneffekten gibt es drei alternative Formen der Skala für wiederholte Tests.

Der SCIP-G-Test erfasst folgende kognitive Bereiche:

- Verbales Lernen
- Verzögertes Lernen
- Arbeitsgedächtnis
- Sprachfertigkeit – verbale Wortflüssigkeit
- Visumotorik – Informationsverarbeitung

SCIP-G: Übersetzung & Validierung: Sachs et al. 2021

## 8 Allgemeine Grundlagen der Behandlung von Patient:innen

### 8.1 Beziehung zwischen Ärzt:in und Patient:in

Nur durch eine tragfähige Beziehung zwischen Ärzt:in und Patient:in ist es möglich, Therapiemotivation und Adhärenz zu erreichen und eine dem Patienten bzw. der Patientin entsprechende Therapie zu finden.

### 8.2 Auswahl der Pharmakotherapie

In der Behandlung von Patient:innen mit Schizophrenie sollte die Auswahl der Medikation unter Berücksichtigung verschiedener Wirkungs- und Nebenwirkungsfaktoren sowie unter individuellen Zielparametern für die jeweiligen Patient:innen erfolgen. Die Abwägung nach einem Nutzen- Risiko-Profil, die Bevorzugung einer Monotherapie, die regelmäßige klinische Kontrolle der Wirksamkeit und die Optimierung der antipsychotischen Therapie stehen hierbei im Vordergrund (regelmäßige Evaluation). Da erfahrungsgemäß mit einer hohen Non-Adhärenz zu rechnen ist, sollte die Verabreichung von Depotpräparaten mitbedacht werden.

Zur Unterstützung der klinischen Entscheidungsfindung stehen Leitlinien basierend auf dem aktuellen Stand des medizinischen Wissens für eine optimale Diagnostik und Versorgung der Patient:innen zur Verfügung.

Für die Entwicklung von internationalen Leitlinien für die biologische Behandlung der Schizophrenien wurde eine Task Force der World Federation of Societies of Biological Psychiatry gegründet. Nach der ersten Publikation dieser Leitlinien in den Jahren 2005/2006 wurde eine vollständige Aktualisierung der Behandlungsleitlinien für die Schizophrenie in den Jahren 2012 (Teil 1) und 2013 (Teil 2) vorgelegt. Der dritte Abschnitt dieser Leitlinien widmet sich vor allem den Themen Depression und Suizidalität, Antipsychotikatherapie im Rahmen von Schwangerschaften und komorbiden Suchterkrankungen.

Die DGPPN-S3-Leitlinie wurde 2019, die APA Guideline 2021 überarbeitet und passte u. a. die Empfehlungen für SGA gegenüber FGA, die Rückfallsprophylaxe und die intermittierende Behandlung an die aktuelle Evidenzlage an. Tabelle 3 gibt einen Überblick über nationale und internationale Leitlinien.

In der Akutphase steht die Behandlung der Positivsymptomatik im Vordergrund. Hier stehen die Therapie mit Antipsychotika der zweiten Generation (siehe Übersichtstabelle im Mittelaufschlag) bzw. entsprechende Begleit- und ergänzende medikamentöse Maßnahmen (siehe Kapitel 13) im Vordergrund. Zudem gilt es in der Akutphase, Selbst- bzw. Fremdgefährdung sowie psychiatrische und somatische Komorbiditäten abzuschätzen und zu behandeln.

In der postakuten Stabilisierungsphase ist Psychoedukation wichtig, um Patient:innen beim besseren Umgang mit ihrer Erkrankung (z. B. Therapieadhärenz) zu unterstützen. Kognitiv-psychotherapeutische Therapiemethoden sowie kognitive Remediation sollen in dieser Phase ebenso beginnen wie die Arbeit mit Angehörigen (Familienintervention). Zusätzlich existieren noch einige weitere psychotherapeutische Optionen, die den Gesamtbehandlungsplan ergänzen können (siehe Kapitel 17). Die Erstellung eines Krisen- bzw. Behandlungsplans wird ebenfalls in einigen Leitlinien empfohlen.

Für die Rezidivprophylaxe wird in der S3-Leitlinie insbesondere für die Pharmakotherapie kein Limit für die Behandlungsdauer empfohlen. Vielmehr sollte diese im Rahmen des Gesamtkonzeptes stehen und durch einen „Shared decision“-Prozess (partizipative Entscheidungsfindung) festgelegt werden. Die aktuelle Fassung der APA-Guideline enthält keine Empfehlungen für die Dauer von Behandlungen, wohl aber die allgemeine Empfehlung, die antipsychotische Therapie fortzusetzen.

In der Remissionsphase stehen soziotherapeutische Maßnahmen inklusive der

Thematik Arbeitsplatz/Arbeitsfähigkeit im Mittelpunkt eines multidisziplinären therapeutischen Bemühens.

In diesem Konsensus Statement werden im Gegensatz zur ersten Auflage die aktuelleren Begriffe „Antipsychotika der zweiten“ (für die neuere Medikamentengeneration) und „Antipsychotika der ersten Generation“ (für die ältere Medikamentengeneration) gewählt (Tab. 4). International zeichnet sich ebenfalls der Trend ab, diese als „first und second generation antipsychotics“ (FGA und SGA) zu bezeichnen.

### 9 Die Antipsychotika der zweiten Generation

Die Antipsychotika der zweiten Generation sind strukturell und pharmakodynamisch eine heterogene Gruppe und unterscheiden sich dadurch auch hinsichtlich ihrer erwünschten und unerwünschten Wirkungen. Wegen ihres bezüglich extrapyramidalmotorischer Symptome im Vergleich zu Antipsychotika der ersten Generation günstigen klinischen Nebenwirkungsprofils stellen sie die Medikation der ersten Wahl bei der Behandlung der Schizophrenie dar.

### 9.1 Wirkung

Ausgehend vom Clozapin ist in den letzten Jahrzehnten eine Reihe weiterer Antipsychotika zur Behandlung zugelassen worden. Bei diesen Substanzen zeigen sich neben der gewünschten antipsychotischen Wirkung geringere extrapyramidale Nebenwirkungen (EPS) im Vergleich zu Antipsychotika der ersten Generation.

### 9.2 Pharmakologie

Für die antipsychotische Wirkung ist eine Blockade von Dopamin-D2-Rezeptoren im zentralen Nervensystem für alle Antipsychotika von wesentlicher Bedeutung. Dieses wird durch PET-Untersuchungen an schizophrenen Patient:innen bestätigt. Die besondere Wirkung von kombinierten D2-5-HT<sub>2A</sub>-Blockern wird als Folge einer Blockade sowohl limbischer D2-Rezeptoren als auch kortikaler 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren angesehen. Es wird vermutet, dass die kortikale 5-HT<sub>2</sub>-Blockade im präfrontalen Kortex zu einer höheren D1-Aktivierung führt. Eine solche Aktivierung wird mit einer – im Vergleich zu typischen Antipsychotika – geringeren Negativsymptomatik und einer besseren kognitiven Funktion in Verbindung gebracht. Für die Therapie sowohl von Positiv- wie auch Negativsymptomen hat das

|  | WFSBP (2012/13)                            | DGPPN S3 (2019) | NICE (2014 + Updates) | PORT (2010) | RANZCP (2016)  | APA (2021) |
|--|--|-----------------|-----------------------|-------------|----------------|------------|
| Priorisierung von Antipsychotika der zweiten Generation    | Nein                                       | Nein            | Nein                  | Nein        | Ja             | Nein       |
| Phasenspezifische Behandlung                               | Ja   | Ja              | Ja                    | (Ja)        | Ja             | Ja         |
| Betrachtung von primären und sekundären Negativsymptomen   | Ja   | Ja              | k.A.                  | Nein        | Ja             | Ja         |
| Rezidivprophylaxe  | Ja (12 Monate (EM); 2–5 Jahre oder länger) | Ja              | Ja (1–2 Jahre)        | Ja          | Ja (2–5 Jahre) | Ja         |
| Intermittierende Behandlung mit Antipsychotika             | Nein                                       | Nein            | Nein                  | Nein        | k. A.          | k. A.      |
| Clozapin bei Behandlungsresistenz                          | Ja   | Ja              | Ja                    | Ja          | Ja             | Ja         |
| Clozapinspiegel >350 ng/ml                                 | Ja   | Ja              | Ja                    | Ja          | Nein           | Ja         |
| Psychosoziale Interventionen                               | Nein                                       | Ja              | Ja                    | Ja          | Ja             | Ja         |
| Evidenzbasierte Strategien zur Therapie von Nebenwirkungen | Ja   | Ja              | Ja                    | Ja          | Ja             | Ja         |
| Betrachtung verschiedener Sektoren der Versorgung          | Nein                                       | Ja              | Ja                    | Nein        | Ja             | Ja         |
| Krisen- und/oder Behandlungsplan                           | Ja   | Ja              | Ja                    | Ja          | Ja             | Ja         |

APA = American Psychiatric Association; DGPPN = Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde; NICE = National Institute for Health and Care Excellence; PORT = The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team; RANZCP = Royal Australian & New Zealand College of Psychiatrist; WFSBP = World Federation of Societies of Biological Psychiatry; EM ... Erstmanifestation; k.A. ... keine Angabe

Tab. 3: Leitlinien für die Behandlung der Schizophrenie im Vergleich (mod. nach Gaebel W 2011; Hasan A et al. 2013)



| Antipsychotika                                    | Neuroleptika                         |
|---|--------------------------------------|
| Atypische Antipsychotika                          | Typische Neuroleptika                |
| Neuere Antipsychotika                             | Klassische Neuroleptika              |
| Antipsychotika der zweiten und dritten Generation | Antipsychotika der ersten Generation |

Tab. 4: Gängige Begriffe (Synonyma) für ältere und neuere Antipsychotika (Auszug)

Zusammenspiel der dopaminergen sowie serotonergen Neurotransmission mit dem Gleichgewicht zwischen Glutamat und  $\gamma$ -Aminobuttersäure (englisch „gamma-aminobutyric acid“, abgekürzt GABA) eine große Bedeutung.

Die postsynaptische 5-HT<sub>2A</sub>-Blockade bewirkt, dass auch antidepressive Effekte vermittelt werden (ausgenommen Amisulprid, bei dem dieser antidepressive Effekt über einen Dopamin-Autorezeptoragonismus bei niedriger Dosierung vermittelt wird), was insbesondere bei gemischten psychotischen und depressiven Symptomen von Vorteil sein kann. Zusätzlich weist Quetiapin eine Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung und Ziprasidon eine Wiederaufnahmehemmung von Serotonin und Noradrenalin auf.

Aripiprazol ist am Dopamin-D2-Rezeptor ein funktionell selektiver Ligand. Es wirkt über das G-Protein  $G\alpha_i/o$  als Partialagonist, während es über die  $G\beta\gamma$ -Signalübertragung antagonistisch wirkt. Am 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor ist Aripiprazol ein reiner Antagonist, am 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor ein Partialagonist. Cariprazin ist ein D3- und D2-Partialagonist mit bevorzugter Bindung zum D3-Rezeptor. Zudem ist Cariprazin ein 5-HT<sub>1A</sub>-Partialagonist sowie ein 5-HT<sub>2A</sub>- und 5-HT<sub>2B</sub>-Antagonist.

Cariprazin ist das einzige Antipsychotikum, das eine höhere Bindungsaffinität an den D3-Rezeptor als an den D2-Rezeptor hat. Die Affinität des Antagonisten/partiellen Agonisten Cariprazin für den D3-Rezeptor ist so hoch, dass sie funktionell höher ist als die Affinität körpereigenen Dopamins. Das bedeutet, dass Cariprazin das einzige Antipsychotikum ist, welches im lebenden menschlichen Gehirn in der Anwesenheit endogenen Dopamins D3-Rezeptoren zu blockieren vermag.

## 10 Die Antipsychotika der ersten Generation

### 10.1 Wirkung

Antipsychotika der ersten Generation vermitteln ebenso wie solche der zweiten

Generation ihre antipsychotische Wirkung über die Stärke ihrer Dopamin-D2-Blockade. Hieraus ergibt sich die klinische Einteilung in hoch-, mittel- und niedrigpotente Antipsychotika. Die auffälligsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen von typischen Antipsychotika sind extrapyramidalmotorische Symptome. Darüber hinaus haben niedrig- und mittelpotente Antipsychotika eine sedierende Wirkung.

### 10.2 Pharmakologie

Derzeit sind sechs verschiedene Subtypen des Dopaminrezeptors bekannt, die in zwei „Familien“ eingeteilt werden: die D1-ähnlichen, zu denen neben dem D1- auch der D5-Rezeptor zählt, und die D2-ähnlichen Rezeptoren (D2, D3, D4 und D6). Antipsychotika unterscheiden sich sowohl hinsichtlich ihrer Affinität für D2-Rezeptoren als auch in ihrer Wirkung an anderen Rezeptoren. Haloperidol weist z.B. eine vergleichsweise hohe Potenz an D2-Rezeptoren auf, während die Affinität zu D1-Rezeptoren gering ist. Die meisten typischen Antipsychotika werden nach oraler Gabe unvollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Zusätzlich besteht bei vielen dieser Substanzen ein ausgeprägter „First pass“-Effekt: Ein großer Anteil wird in der Leber metabolisiert, bevor er im Gehirn seine Wirkung entfalten kann. Darüber hinaus weisen sie eine starke Proteinbindung auf, die zusammen mit der für die Überwindung der Blut-Hirn-Schranke notwendigen guten Lipidlöslichkeit für das hohe Verteilungsvolumen vieler Substanzen verantwortlich ist. So können Metaboliten von Chlorpromazin noch Wochen nach der letzten Dosis im Harn der Patient:innen nachgewiesen werden. Diese Eigenschaft führt gemeinsam mit der bei den meisten Substanzen gegebenen geringen Dissoziation vom D2-Rezeptor auch dazu, dass die klinische Wirkungs-dauer der großen Mehrzahl der typischen Antipsychotika die Halbwertszeit im Plasma bei Weitem überdauert. Dadurch kann es zu einer Kumulation im Gehirn kommen, mit dem daraus folgenden gesteigerten Risiko für dosisabhängige Nebenwirkungen.

### 10.2.1 Einteilung nach chemischen Substanzgruppen

Diese Einteilung hat in der klinischen Praxis so gut wie keine Bedeutung. Antipsychotika der ersten Generation werden im Wesentlichen in folgende chemische Stoffgruppen unterteilt: Phenothiazine (z. B. Chlorpromazin, Fluphenazin, Prothipendyl, Levomepromazin), Thioxanthene (z. B. Flupentixol, Zuclopenthixol, Chlorprothixen), Butyrophenone (z. B. Haloperidol, Melperon) und in die von den Butyrophenonen abgeleiteten Diphenylbutylpiperidine (z. B. Penfluridol).

## 11 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

### 11.1 Antidopaminerge Nebenwirkungen

Dazu zählen extrapyramidalmotorische Symptome (EPS) durch Hemmung der nigrostriatalen Bahnen und endokrinologische Symptome durch Hemmung tuberoinfundibulärer Bahnen, was eine vermehrte Sezernierung von Prolaktin bewirkt.

#### 11.1.1 Extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen (EPS)

**Frühdyskinesien:** Diese äußern sich meist zu Beginn der Behandlung. Typische Merkmale sind Blickkrämpfe (sogenannte okulogyre Krisen), Zungen-Schlund-Krämpfe, Trismus (Hypertonus der Kiefermuskulatur), spastisch dystone Bewegungen (z. B. Opisthotonus, Retrocollis, Torticollis) sowie Hyperkinesien der mimischen Muskulatur. Frühdyskinesien sind im Allgemeinen durch parenterale Gabe von Biperiden gut und schnell behandelbar.

**Parkinsonoid:** Das medikamentöse Parkinsonoid tritt etwas später als die Frühdyskinesien in Erscheinung, ist jedoch von diesen völlig unabhängig. Es stellt das häufigste der von typischen Antipsychotika induzierten extrapyramidalmotorischen Symptome dar. Auch das Parkinsonoid ist mit Biperiden zwar meist gut beherrschbar, allerdings sollte diese Komedikation nicht als Dauerlösung (kognitive Dysfunktionen, delirogene Potenz und gastrointestinale Nebenwirkungen!) angesehen werden. Es sollte daher eine Dosisanpassung oder ein Medikamentenwechsel auf ein Antipsychotikum der zweiten Generation erwogen werden.

**Akathisie, Tasikinesie:** Damit werden Unruhe beim Sitzen (Akathisie) und unablässiger Bewegungsdrang (Tasikinesie) be-

## Die wichtigsten Antipsychotika im Überblick

| Substanzgruppen                  | Antipsychotika der                          |                                    |             |            |                                 |           |
|----------------------------------|---|------------------------------------|-------------|------------|---------------------------------|-----------|
|                                  | Wirkstoffe                                  | Amisulprid                         | Aripiprazol | Cariprazin | Clozapin                        | Olanzapin |
| Rezeptorprofile                  |   |                                    |             |            |                                 |           |
| D <sub>1</sub>                   | 0   | 0                                  | 0           | ++         | ++                              | 0         |
| D <sub>2</sub>                   | +++   | +++                                | +++         | +          | +++                             | +++       |
| D <sub>3</sub>                   | +++   | +++                                | ++++        | ++         | ++                              | +         |
| 5-HT <sub>1A</sub>               | 0   | ++                                 | ++          | ++         | +                               | 0         |
| 5-HT <sub>2A</sub>               | 0   | ++                                 | ++          | +++        | +++                             | +++       |
| α <sub>1</sub>                   | 0   | +                                  | 0           | +          | ++                              | +         |
| α <sub>2</sub>                   | 0   | 0                                  | 0           | ++         | 0                               | +         |
| M <sub>1</sub>                   | 0   | 0                                  | 0           | +++        | ++                              | +         |
| H <sub>1</sub>                   | 0   | +                                  | +           | +++        | +++                             | +         |
| Pharmakokinetik                  |   |                                    |             |            |                                 |           |
| Plasmaeiweißbindung (%)          | 16  | 99                                 | 92–97       | 95         | 93                              | 74        |
| Bioverfügbarkeit (%)             | 48  | 87                                 | –           | 50–60      | 80–100                          | 28        |
| Dosierung (mg/Tag)               |   |                                    |             |            |                                 |           |
| Start (oral)                     | 100 <sup>1,2</sup>                          | 5–30 <sup>3</sup> /15 <sup>4</sup> | 1,5         | 12,5       | 5 <sup>3</sup> /15 <sup>4</sup> | 3         |
| Darreichungsform                 | 0   | 0, P, D                            | 0           | 0          | 0, P, D                         | 0, D      |
| Empfohlene Tagesdosis oral       | 50–300 <sup>1</sup> / 400–1200 <sup>2</sup> | 15–30                              | 1,5–6       | 200–450    | 5–20                            | 6         |
| Empfohlene Tagesdosis parenteral | –   | 9,75–30                            | –           | –          | 10–20                           | –         |
| Nebenwirkungen                   |   |                                    |             |            |                                 |           |
| Frühdyskinesie                   | +   | 0/+                                | 0/+         | 0          | 0/+                             | 0/+       |
| Akathisie                        | +   | ++                                 | ++          | +          | +                               | +         |
| Parkinsonismus                   | +   | +                                  | ++          | 0          | 0/+                             | ++        |
| Tardive Dyskinesien              | +   | +                                  | +           | 0          | 0/+                             | +         |
| Dosisabhängige EPS               | +   | +                                  | +           | 0          | 0                               | +         |
| Sedierung                        | 0/+   | 0/+                                | 0           | +++        | +                               | 0/+       |
| Unruhe/Agitation                 | +   | +                                  | +           | 0          | 0                               | 0         |
| Pharmakogenes Delir              | 0   | 0                                  | 0           | +          | 0/+                             | 0         |
| Malignes neuroleptisches Syndrom | ?   | 0/+                                | 0/+         | 0/+        | 0/+                             | 0/+       |
| EEG-Veränderungen                | 0/+   | 0                                  | 0           | ++         | 0/+                             | –         |
| Kopfschmerz                      | 0   | +                                  | 0           | ++         | 0                               | ++        |
| Anticholinerge Nebenwirkungen    | 0   | 0                                  | 0           | ++         | 0/+                             | 0         |
| QTc-Verlängerung/Arrhythmie      | ++  | 0/+                                | 0/+         | +          | 0/+                             | +         |
| Orthostatische Hypotension       | 0/+   | 0/+                                | 0/+         | +++        | ++                              | +         |
| Agranulozytose/BB-Veränderung    | 0/+   | 0/+                                | 0/+         | ++         | 0/+                             | 0/+       |
| Transaminasen erhöht             | +   | 0                                  | 0           | +          | +                               | 0         |
| Gastrointestinale Beschwerden    | 0/+   | 0                                  | 0           | ++         | 0                               | +         |
| Prolaktin erhöht                 | +++   | 0/+                                | 0           | 0/+        | +                               | +++       |
| Gewichtszunahme                  | 0/+   | 0/+                                | 0/+         | +++        | +++                             | ++        |
| Hyperglykämie                    | 0   | 0                                  | 0           | +          | +                               | 0         |
| Allergische Reaktionen           | +   | 0                                  | 0           | 0/+        | 0                               | 0         |
| Störung bei der Nasenatmung      | 0   | 0                                  | 0           | 0          | 0                               | 0         |

**Fußnoten:** <sup>1</sup> Negativsymptomatik  
<sup>2</sup> Positivsymptomatik  
<sup>3</sup> Bei Schizophrenie

<sup>4</sup> Bei akuter Manie, Monotherapie  
<sup>5</sup> Bei akuter Manie; bei Verhaltensstörungen  
in Zusammenhang mit Demenz

<sup>6</sup> In Studien wird als optimale Tagesdosis  
120–160mg genannt.

<sup>7</sup> Zu den notwendigen EKG-Kontrollen bei  
Sertindol-Gabe siehe 11.6.1.

| 2. Generation |              |                  |                  |                     | Antipsychotika der 1. Generation |             |                |
|---------------|--------------|------------------|------------------|---------------------|----------------------------------|-------------|----------------|
| Quetiapin     | Quetiapin XR | Risperidon       | Sertindol        | Ziprasidon          | Flupentixol                      | Haloperidol | Zuclopenthixol |
|               |              |                  |                  |                     |                                  |             |                |
| +             | +            | ++               | ++               | +                   | ++                               | ++          | ++             |
| +             | +            | +++              | +++              | ++                  | +++                              | +++         | +++            |
| +             | +            | ++               | +                | ++                  | +++                              | ++          | ++             |
| ++            | ++           | 0                | 0                | ++                  | 0                                | 0           | 0              |
| +             | +            | +++              | +++              | +++                 | ++                               | +           | 0              |
| +             | +            | +++              | ++               | 0/+                 | +                                | ++          | +++            |
| ++            | ++           | +                | 0                | 0                   | 0                                | 0           | 0              |
| 0/+           | 0/+          | 0                | 0                | 0                   | 0/+                              | 0           | +++            |
| ++            | ++           | +                | 0                | ++                  | +                                | 0/+         | +++            |
|               |              |                  |                  |                     |                                  |             |                |
|               |              |                  |                  |                     |                                  |             |                |
| 83            | 83           | 90               | 90               | >99                 | 99                               | 92          | 98-99          |
| -             | -            | 60               | 74               | ca. 60              | 40                               | 60-70       | -              |
|               |              |                  |                  |                     |                                  |             |                |
|               |              |                  |                  |                     |                                  |             |                |
| 100           | 300          | 2/2 <sup>5</sup> | 4                | 40-80               | 3-15                             | 3-9         | 20-30          |
| 0             | 0            | 0, D             | 0                | 0, P                | 0, P, D                          | 0, P, D     | 0, P, D        |
| 150-750       | 400-800      | 2-6              | 12-20            | 40-160 <sup>6</sup> | 15-30                            | 5-20        | 10-40          |
| -             | -            | -                | -                | 10-40               | -                                | 5-20        | -              |
|               |              |                  |                  |                     |                                  |             |                |
|               |              |                  |                  |                     |                                  |             |                |
| 0             | 0            | 0/+              | +                | +                   | +++                              | +++         | +++            |
| +             | +            | +                | +                | + / ++              | +++                              | +++         | +++            |
| 0/+           | 0/+          | ++               | 0/+              | +                   | +++                              | +++         | +++            |
| 0/+           | 0/+          | +                | +                | +                   | ++                               | +++         | ++             |
| 0             | 0            | +                | 0                | 0                   | +++                              | +++         | +++            |
| ++            | ++           | +                | 0/+              | +                   | ++                               | +           | +++            |
| 0             | 0            | 0                | 0                | 0/+                 | ++                               | ++          | +              |
| 0             | 0            | 0                | 0                | 0                   | +                                | 0           | +              |
| 0/+           | 0/+          | 0/+              | 0/+              | ?                   | 0/+                              | +           | 0/+            |
| 0             | 0            | +                | 0                | 0                   | +                                | +           | +              |
| 0/+           | 0/+          | +                | 0                | +                   | +                                | +           | +              |
| 0             | 0            | 0                | 0                | 0                   | ++                               | 0/+         | +++            |
| +             | +            | +                | +++ <sup>7</sup> | ++                  | 0/+                              | 0/+         | 0/+            |
| ++            | ++           | +                | +                | 0/+                 | ++                               | 0           | ++             |
| 0/+           | 0/+          | 0/+              | 0/+              | 0/+                 | 0/+                              | 0/+         | 0/+            |
| +             | +            | 0/+              | 0                | 0                   | 0                                | +           | 0              |
| 0             | 0            | 0                | 0                | +                   | ++                               | 0/+         | +              |
| 0/+           | 0/+          | +++              | +                | +                   | 0/+                              | +++         | ++             |
| ++            | ++           | ++               | ++               | 0/+                 | ++                               | +           | ++             |
| 0/+           | 0/+          | 0/+              | 0/+              | 0                   | 0                                | 0/+         | 0              |
| 0             | 0            | 0                | 0                | 0                   | 0                                | 0/+         | 0              |
| 0             | 0            | 0                | 0/+              | 0                   | 0/+                              | 0           | +              |

**Abkürzungen:** O= Oral  
BB= Blutbild  
P= Parenteral: i.m. Injektion  
D= Depot  
Wo = Woche

**Legende:** 0 nicht vorhanden oder kein signifikanter Unterschied zu Placebo  
+ selten  
++ gelegentlich

+++ häufig  
++++ sehr häufig  
? keine ausreichende Datenlage

zeichnet, die entweder sichtbar und objektivierbar oder aber auch subjektiv in Qualitäten der Intensität wahrgenommen werden können. Diese Nebenwirkung kann als Agitiertheit verkannt und somit der Primärpathologie der Schizophrenie zugerechnet werden. Die Verabreichung von Biperiden gegen eine akathische Symptomatik ist wirkungslos, eine Besserung der Symptomatik kann häufig durch niedrig dosierte Verabreichung eines zentral wirksamen Beta-Adrenozep-tor-Antagonisten (z. B. Propranolol) erzielt werden. Bleibt auch das ohne Wirkung, sind Dosisreduktion bzw. Medikamentenumstellung zielführende Optionen.

**Spät- oder tardive Dyskinesie (TD):** Unter Therapie mit hochpotenten typischen Antipsychotika besteht ein erhöhtes Risiko, eine TD zu entwickeln, insbesondere auch durch wiederholtes Absetzen und Neuansetzen von Antipsychotika. Die pathophysiologische Grundlage ist nicht endgültig geklärt, jedoch wird eine relative cholinerge Unterfunktion im Striatum nach einer durch dauerhafte Blockade hervorgerufenen sekundären „Up-Regulierung“ und/oder Hypersensibilisierung dopaminerger D2-Rezeptoren angenommen. Dementsprechend führt eine Behandlung mit anticholinergen Medikamenten hierbei zu keiner Verbesserung der Symptomatik. Absetzversuche können zu einer Verbesserung oder auch zu einer Verschlechterung der Symptomatik führen. Dies ist auch bei einer etwaigen Umstellung der Therapie zu bedenken. In manchen Fällen hat sich eine Therapie mit Clozapin bzw. Quetiapin als zielführend erwiesen, ebenso die Komedikation mit Tiaprid über einen begrenzten Zeitraum. Es können Substanzen eingesetzt werden, die zu einer verminderten Verfügbarkeit von Dopamin, Serotonin und Noradrenalin in dem präsynaptischen Spalt führen. Zu diesen gehören die sogenannten VMAT2(vesikulärer Monoamin-Transporter Typ 2)-Blocker Tetrabenazin und Valbenazin. An dieser Stelle sei noch einmal erwähnt, dass unter Antipsychotika der zweiten Generation die Rate der EPS deutlich geringer ist, auch – soweit beurteilbar – hinsichtlich der Spätdyskinesien.

#### 11.1.2 Endokrinologische Nebenwirkungen

Nebenwirkungen wie Galaktorrhö, Gynäkomastie, Oligo- oder Amenorrhö, Störungen der Libido und der Potenz sowie Hirsutismus und Seborrhö sind meist eine Folge der Antipsychotika-induzierten Hy-

perprolaktinämie. Appetitsteigerung mit Gewichtszunahme wird nicht nur durch antihistaminerge Effekte, sondern wahrscheinlich auch durch eine Antipsychotika-induzierte Insulinresistenz ausgelöst. Zu beachten ist, dass verschiedene Antipsychotika sich erheblich in ihrem diesbezüglichen Risiko unterscheiden.

#### 11.2 Antiadrenerge Nebenwirkungen

Hierzu zählen zentrale Nebenwirkungen, die eine Vigilanzminderung bewirken können. Als periphere Nebenwirkung ist vor allem die hypotensive orthostatische Reaktion zu erwähnen. Vorsicht ist bei Substanzen mit einem deutlichen Antagonismus der  $\alpha$ 1-Rezeptoren geboten. Nicht zuletzt können als Folge der Weitstellung der Gefäße oder als primäre Wirkung am Herzen auch Tachykardien induziert werden. Bei manchen Substanzen kann es zu einer Verlängerung der QTc-Zeit im EKG und infolgedessen zu einem erhöhten Risiko für Tachyarrhythmien kommen.

#### 11.3 Antihistaminerge Nebenwirkungen

Der Antagonismus an zentralen H1-Rezeptoren äußert sich vornehmlich in Form einer sedierenden Wirkung bzw. einer Gewichtszunahme.

#### 11.4 Anticholinerge Nebenwirkungen

Die anticholinergen Nebenwirkungen sind insbesondere durch vegetative Symptome wie Mundtrockenheit, Obstipation bis hin zur Gefahr des paralytischen Ileus gekennzeichnet. Außerdem zeigen sich Schwierigkeiten bei der Miktion bis hin zum Harnverhalt sowie Akkommodationsstörungen, Erhöhung des Augeninnendruckes und Glaukomanfälle. Die anticholinergen Wirkungen können kognitive Einschränkungen bewirken bzw. bestehende verstärken. Es kann ein anticholinerg bedingtes pharmakogenes Delir ausgelöst werden.

#### 11.5 Metabolisches Syndrom

Sowohl Antipsychotika der ersten als auch vor allem einige der zweiten Generation können u. a. durch Induktion einer Reduktion der peripheren Insulinsensibilität zur Ausbildung eines metabolischen Syndroms beitragen, dem durch diätetische Maßnahmen, Gabe eines GLP-1-Rezeptoragonisten (Heilversuch, da noch keine ausreichende Studienlage bei dieser Indikation), medikamentöse Senkung der Blutfette

oder – am besten – frühzeitige Umstellung der Medikation begegnet werden kann.

#### 11.6 Weitere Nebenwirkungen

- Erhöhung der hepatischen Transaminasen, Cholestase und Ikterus
- Blutbildveränderungen mit Leukopenie, Granulozytopenie oder Agranulozytose (potenziell letal)
- Erhöhte Thrombosegefahr
- Generalisiertes Exanthem, Pigmenteinlagerungen an der Haut und Fotosensibilisierung
- Eintrübungen von Hornhaut und Linse (Katarakt) sowie Pigmenteinlagerungen an der Netzhaut
- Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS): seltene, potenziell letale Reaktion auf Gabe von Antipsychotika insbesondere der ersten Generation in der Symptomausprägung trotz unterschiedlicher Pathogenese ähnlich der malignen Hyperthermie („Narkosezwischenfall“) mit Muskelkrämpfen, Exsikkose, Kreatininanstieg im Plasma und lebensbedrohlicher Erhöhung der Körpertemperatur. Das MNS ist in der klinischen Symptomatik von der febrilen Katatonie kaum zu unterscheiden (Rigor, Bewusstseinsstörung, autonome Funktionsstörung, CK-Erhöhung), weshalb im Zuge der differenzialdiagnostischen Überlegungen in jedem Fall die typischen Antipsychotika pausiert werden müssen. Die Elektrokonvulsionstherapie muss bei Persistieren der Symptomatik als vitale Indikation gesehen werden.
- Kardiomyopathien unter Clozapin
- Generalisierte tonisch-klonische Krampfanfälle: Selten, insbesondere unter Clozapin und Olanzapin, wurden dosisunabhängige EEG-Auffälligkeiten (Allgemeinveränderung, Spike-Wave-Komplexe) beobachtet.
- Sturzneigung und Frakturrisiko

##### 11.6.1 Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Bei Behandlung mit Clozapin sind rechtlich bindende Therapiekontrollen vorgeschrieben: Kontrolle des Blutbilds vor Therapiebeginn, danach wöchentliche Blutbildkontrollen während der ersten 14 Behandlungswochen. Während der gesamten weiteren Therapiedauer soll das weiße Blutbild mindestens einmal im Monat und bei Auftreten erhöhter Temperatur kontrolliert werden; nach Beendigung der Behandlung noch

einmal nach weiteren vier Wochen. Neben dem Agranulozytoserisiko müssen aber auch kardiale (z.B. Myokarditis) und gastrointestinale Nebenwirkungen (z.B. Ileus) beachtet werden.

Bei Sertindol, das ähnlich wie Clozapin nur in zweiter Linie verwendet werden sollte, sind zwingende EKG-Kontrollen vor Beginn der Therapie, dann nach drei Wochen oder nach Erreichen der Dosis von 16 mg nach drei Monaten bzw. dann alle drei Monate vorgeschrieben. Bei allen anderen Antipsychotika ist es empfehlenswert, eine EKG-Kontrolle am Anfang und nach Erreichen der therapeutischen Dosis durchzuführen. Generell sollte vor der erstmaligen Gabe jedes Antipsychotikums die QTc-Zeit im EKG dokumentiert werden. Des Weiteren ist es sinnvoll, den Nüchtern- und postprandialen Blutzucker, Bauchumfang, Gewicht, HDL-Cholesterin und Triglyzeride zu kontrollieren. Auch hier ist es wichtig, den Ausgangswert zu erheben. Eine Übersicht

über die empfohlenen Kontrollen bei Antipsychotikatherapie gibt die Tabelle 5.

**11.7 Interaktionen**

Arzneimittelinteraktionen sind immer dann zu bedenken, wenn zwei Substanzen eingenommen werden, die vom gleichen Isoenzym metabolisiert werden, es also als Substrat benutzen und dadurch langsamer abgebaut werden. Höhere Blutspiegel beider Medikamente sind die Folge. Manche Medikamente wirken als Inhibitoren, z. B. Fluvoxamin für CYP1A2, Fluoxetin und Paroxetin für CYP2D6. Dies führt zum Anstieg des Plasmaspiegels von anderen Pharmaka, die durch dieses Isoenzym abgebaut werden (z.B. von Risperidon). Manche Substanzen wirken als Induktoren (Carbamazepin, Alkohol, Tabak-, Cannabisrauchen) mit einem entsprechenden konsekutiven Plasmaspiegelabfall gleichzeitig verabreichter Medikamente. Bei Kombinationsbehandlungen von Antipsychotika der

zweiten Generation muss insbesondere das Interaktionspotenzial mit diversen SSRIs beachtet werden. Weitgehend ohne relevante Interaktion sind Citalopram, Escitalopram und Sertralin. Da Antipsychotika der zweiten Generation als Medikamente erster Wahl gelten, werden hier nur diese Substanzen ausführlicher besprochen. Es sei jedoch darauf verwiesen, dass komplexe Interaktionspotenziale sehr wohl auch für spezifische Antipsychotika der ersten Generation gegeben sind.

**11.7.1 Interaktionen von Antipsychotika der zweiten Generation mit SSRI**

In der klinischen Praxis werden Antipsychotika bei bestimmten Syndromkonstellationen mit SSRI kombiniert. Der Nutzen einer solchen Kombinationstherapie ist wissenschaftlich nicht ausreichend belegt, dennoch findet sich im Folgenden eine Übersicht über mögliche Arzneimittelinteraktionen.

| Untersuchung                              | Vorher | Monate |      |      |      |    |   | Monatlich | Vierteljährlich | Halbjährlich |
|---|--------|--------|------|------|------|----|---|-----------|-----------------|--------------|
|   |        | 1      | 2    | 3    | 4    | 5  | 6 |           |                 |              |
| <b>Blutbild</b>                           |        |        |      |      |      |    |   |           |                 |              |
| Trizyklische Antipsychotika*              | X      | X      | X    | X    | X    | X  | X | -         | X               | -            |
| Clozapin, Thioridazin                     | X      | XXXX   | XXXX | XXXX | XXXX | XX | X | X         | -               | -            |
| Andere Antipsychotika                     | X      | X      | -    | X    | -    | -  | X | -         | X               | -            |
| <b>Blutzucker, Blutfette</b>              |        |        |      |      |      |    |   |           |                 |              |
| Clozapin, Olanzapin                       | X      | X      | -    | X    | -    | -  | X | -         | X               | -            |
| Quetiapin, Risperidon                     | X      | X      | -    | X    | -    | -  | X | -         | -               | X            |
| Andere Antipsychotika                     | X      | -      | -    | X    | -    | -  | X | -         | -               | X            |
| <b>Nierenparameter</b>                    |        |        |      |      |      |    |   |           |                 |              |
| Kreatinin                                 | X      | X      | -    | X    | -    | -  | X | -         | -               | X            |
| <b>Leberenzyme</b>                        |        |        |      |      |      |    |   |           |                 |              |
| Trizyklische Antipsychotika*              | X      | X      | X    | X    | -    | -  | X | -         | X               | -            |
| Andere Antipsychotika                     | X      | X      | -    | X    | -    | -  | X | -         | X               | -            |
| <b>EKG (QTc)</b>                          |        |        |      |      |      |    |   |           |                 |              |
| Clozapin                                  | X      | XX     | -    | X    | -    | -  | X | -         | X               | -            |
| Thioridazin, Pimozid                      | X      | XX     | X    | X    | X    | X  | X | -         | -               | -            |
| Sertindol                                 | X      | X      | -    | X    | -    | -  | X | -         | X               | -            |
| Andere Antipsychotika                     | X      | X      | -    | -    | -    | -  | X | -         | -               | X            |
| <b>EEG</b>                                |        |        |      |      |      |    |   |           |                 |              |
| Clozapin                                  | X      | -      | -    | X    | -    | -  | X | -         | -               | X            |
| <b>RR, Puls</b>                           |        |        |      |      |      |    |   |           |                 |              |
|   | X      | X      | -    | X    | -    | -  | X | -         | X               | -            |
| <b>Körpergewicht (BMI), Taillenumfang</b> |        |        |      |      |      |    |   |           |                 |              |
|   | X      | X      | X    | X    | -    | -  | X | -         | X               | -            |

\*u.a. Olanzapin, Quetiapin, Clozapin, Phenothiazine (z.B. Levomepromazin, Prothipendyl), Thioxanthe (z.B. Zuclopendixol); X ... Anzahl der notwendigen Routinekontrollen

Tab. 5: Empfehlungen für Routineuntersuchungen unter Antipsychotika (mod. nach Benkert O und Hippus H 2021)

**Amisulprid:** Amisulprid bildet keine pharmakologisch aktiven Metaboliten. Die Substanz wird im Wesentlichen unverändert renal eliminiert. Daher ist bei einer Kombination von Amisulprid mit einem SSRI mit keiner pharmakokinetischen Interaktion zu rechnen.

**Aripiprazol:** Da CYP2D6 und CYP3A4 beim hepatischen Abbau von Aripiprazol als Substrat verwendet werden, ist bei gleichzeitiger Gabe, v. a. von Fluoxetin und Paroxetin, ein signifikanter Anstieg des Blutspiegels der Substanz zu erwarten.

**Cariprazin:** Der Metabolismus von Cariprazin und seinen aktiven Hauptmetaboliten Desmethylcariprazin und Didesmethylcariprazin findet hauptsächlich durch CYP3A4 und in geringerem Maße durch CYP2D6 vermittelt statt.

**Clozapin:** Am häufigsten werden in der Literatur Interaktionen mit Fluvoxamin berichtet. Bei Kombination mit Fluvoxamin

kann im Serum die Konzentration von Clozapin bis zum Zehnfachen ansteigen. Der Effekt scheint in erster Linie durch Hemmung von CYP1A2 zustande zu kommen. Durch Hemmung des Abbaus von Clozapin und Anstieg der Blutspiegel nehmen Nebenwirkungen wie z. B. Sedierung zu. Es wurden Einzelfälle mit Intoxikationen berichtet. Auch eine Kombination mit Fluoxetin, Paroxetin und Sertralin bewirkt eine Steigerung des Clozapin-Blutspiegels. Lediglich Escitalopram ist ohne Wirkung auf die Blutspiegel von Clozapin.

**Olanzapin:** Olanzapin wird über CYP1A2 abgebaut. Bei Kombinationen mit CYP1A2-Inhibitoren (Fluvoxamin) ist daher eine Dosisreduktion notwendig.

**Paliperidon:** Paliperidon wird vorwiegend renal ausgeschieden, sodass es unter dem Gesichtspunkt der Cytochrom-Interaktion als unproblematisch angesehen werden kann.

**Quetiapin:** Quetiapin wird durch CYP3A4 abgebaut. Die Pharmakokinetik von Quetiapin war nach der kombinierten Gabe mit dem Antidepressivum Imipramin (einem CYP2D6-Inhibitor) bzw. Fluoxetin (einem CYP3A4- und CYP2D6-Inhibitor) nicht signifikant verändert.

**Risperidon:** Beim hepatischen Abbau durch CYP2D6 entsteht u. a. der pharmakologisch aktive Metabolit 9-Hydroxyrisperidon. Die Bildung des Hydroxymetaboliten wird durch Paroxetin oder Fluoxetin gehemmt. Die Wirkspiegel von Risperidon können gleichzeitig ansteigen, dabei wurden vermehrte EPS beobachtet.

**Sertindol:** An seinem Abbau ist CYP2D6 beteiligt. Bei Kombination mit Paroxetin und Fluoxetin ist die Clearance um 50 Prozent reduziert. Ob dies klinische Konsequenzen hat, ist bisher noch unklar.

**Ziprasidon:** Der Hauptabbau erfolgt über die Aldehydoxidase zu S-Methyldihydro-

|                | CYP-450                                   | Metaboliten   | t <sub>1/2</sub> (Std.)                 | t <sub>max</sub> (Std.) | Steady-State (Tage) | Ausscheidung |           | Plasma-proteinbindung (%) |
|----------------|---|---|---|-------------------------|---------------------|--------------|-----------|---------------------------|
|                |   |   |   |                         |                     | Niere (%)    | Fäzes (%) |                           |
| <b>AMIS</b>    | Oxidation nicht Cytochrom-vermittelt      | inaktiv   | 12                                      | 1,2–1,6                 | 2-3                 | 80           | 20        | 16                        |
| <b>ARIP</b>    | 2D6, 3A4                                  | Dehydroaripiprazol  | 75                                      | 3–5                     | 14                  | 27           | 60        | 99                        |
| <b>CARI</b>    | 3A4, 2D6                                  | Desmethylcariprazin, Didesmethylcariprazin                  | 24–48 (aktive Metaboliten bis 3 Wochen) | 3–6                     | 28 (ca. 4 Wochen)   | 21           | 79        | 96                        |
| <b>CLOZ</b>    | 1A2, 3A4, 2D6                             | Desmethylclozapin   | 12                                      | 1–4                     | 3                   | 50           | 30        | 95                        |
| <b>HALO</b>    | 2D6, 1A2, 2C19, 3A4                       | reduziertes Haloperidol                                     | 24                                      | 2–6                     | 3–4                 | 40           | 60        | 92                        |
| <b>OLAN</b>    | 1A2, 2D6                                  | N-Desmethylolanzapin  | 35 (30 i.m.)                            | 5–8 (1–3 i.m.)          | 7                   | 60           | 40        | 93                        |
| <b>PALI</b>    | Lebermetabolismus klinisch nicht relevant | inaktiv   | 23                                      | 22–24                   | 4–5                 | 80           | 11        | 74                        |
| <b>QUET</b>    | 3A4, 2D6                                  | 20 Metaboliten, ein aktiver Metabolit (N-Desalkylquetiapin) | 7                                       | 1–2                     | 1–2                 | 75           | 25        | 83                        |
| <b>QUET XR</b> | 3A4, 2D6                                  | 20 Metaboliten, ein aktiver Metabolit (N-Desalkylquetiapin) | 7                                       | 6                       | 1–2                 | 73           | 21        | 83                        |
| <b>RISP</b>    | 2D6, 3A4                                  | 9-OH-Risperidon   | 3<br>20 (9-OH)                          | 1–2                     | 1<br>4–5 (9-OH)     | 70           | 14        | 90                        |
| <b>SERT</b>    | 2D6, 3A4                                  | Dehydrosertindol  | 72                                      | 10                      | 14                  | 5            | 95        | 90                        |
| <b>ZIPR</b>    | 3A4                                       | S-Methyldihydroziprasidon                                   | 7 (8–10 i.m.)                           | 6-8 (0,5–1 i.m.)        | 1–3                 | 20           | 66        | 99                        |

AMS = Amisulprid, ARIP = Aripiprazol, CARI = Cariprazin, CLOZ = Clozapin, HALO = Haloperidol, OLAN = Olanzapin, PALI = Paliperidon, QUET = Quetiapin, RISP = Risperidon, SERT = Sertindol, ZIPR = Ziprasidon

Tab. 6: Vergleich der Pharmakokinetik verschiedener Antipsychotika

| Therapeutisches Ziel               | Maßnahme   |
|------------------------------------|--|
| Rasche diagnostische Abklärung     | Anamnese, Labor, Zusatzuntersuchungen  |
| Tragfähige Beziehung aufbauen      | Allianz mit Patient:innen und Angehörigen  |
| Persönliches Leid vermindern       | Effektive Symptomunterdrückung   |
| Soziale Beeinträchtigungen mindern | Rasche Rückkehr zum Funktionsniveau  |
| Therapieadhärenz fördern           | Psychoedukation, Angehörigeninformation  |
| Unmittelbare Gefahren begrenzen    | Kontrolle gestörten Verhaltens   |
| Koordination der weiteren Therapie | Fachärzt:innen, Psychotherapie, Allg.ärzt:innen, psychiatrische Ambulanzen, Tageskliniken etc. |

Tab. 7: Management akuter psychotischer Störungen

dro-Ziprasidon. Die Cytochrome sind in geringerem Maße (zu ca. 30 Prozent) am Abbau von Ziprasidon beteiligt; hier vor allem CYP3A4 und geringer CY1A2 (Tab. 6).

11.8 Therapeutic Drug Monitoring

Sofern für die Therapie verfügbar, ist die Bestimmung der Plasmaspiegel von Antipsychotika hilfreich. Sie gibt Aufschluss über das Verhältnis von applizierter Medikation und Aufbau von Plasmaspiegeln. Vor allem bei mangelnder Wirksamkeit bzw. unerwünschten Arzneimittelwirkungen ist die Kenntnis des Plasmaspiegels hilfreich. Relativ zum erwarteten Wert können stark erhöhte bzw. sehr niedrige Plasmaspiegel Ausdruck eines besonderen Metabolisierungsstatus („rapid metabolizer“, „slow metabolizer“), einer Interaktionsproblematik oder auch mangelnder Adhärenz sein. Auch die genetische Unter-

suchung des Cytochrom-P450-Systems gewinnt zunehmend an Bedeutung.

12 Die zeitdimensionierte Behandlung

12.1 Akuttherapie psychotischer Erkrankungen

Beim Management akuter psychotischer Störungen sollten die in Tabelle 7 angeführten Bereiche Beachtung finden.

12.1.1 Kriterien der Auswahl der Medikation

Antipsychotika der zweiten Generation gelten in der akuten Behandlung der Schizophrenie wegen ihres im Vergleich zu Substanzen der ersten Generation insgesamt günstigeren Profils unerwünschter Arzneimittelwirkungen als Medikamente der ersten Wahl. Eine Empfehlung einer bestimmten Substanz ist derzeit nicht mög-

lich. Clozapin gilt als Mittel der Wahl bei Therapieresistenz. Bei der Auswahl des Antipsychotikums gelten verschiedene Richtlinien, wie verfügbare Darreichungsformen, Profil unerwünschter Arzneimittelwirkungen (Tab. 8), frühere Therapieerfahrungen und die Wünsche der Patient:innen.

Eine besondere Rolle spielt Cariprazin. Dieses Antipsychotikum konnte in einer klinischen Studie im Vergleich mit Risperidon eine stärkere Verbesserung der primären Negativsymptomatik bewirken. Bei Patient:innen, bei denen Negativsymptome in der Vorgeschichte bekannt sind und bei denen eine differenzierte Auswahl der Medikation z. B. bei Anbehandlung einer Akutsymptomatik nach Absetzen der Vor-medikation notwendig wird, ist Cariprazin besonders zu berücksichtigen.

12.1.2 Implementierung und Dosierung in der Akutphase (Tab. 9)

Applikationsformen: Im Idealfall sollte das Medikament peroral verabreicht werden. Bei unsicherer Therapieadhärenz ist eine flüssige (Amisulprid, Aripiprazol, Risperidon, Ziprasidon) oder rasch lösliche Galenik vorzuziehen. Schmelztabletten sind für Aripiprazol, Olanzapin und Risperidon verfügbar. Die Einnahme von Ziprasidon sollte mit Nahrungsaufnahme erfolgen, wobei für eine optimale Bioverfügbarkeit die Mahlzeit zumindest 500 kcal entsprechen sollte. Zur intramuskulären Ap-

|                                  | AMIS | ARIP | CARI | CLOZ | HALO | OLAN | PALI | QUET | RISP | SERT | ZIPR |
|----------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Akathisie/Parkinsonoid           | +    | ++/+ | ++   | +/0  | +++  | +    | +/++ | +    | +/++ | +    | +    |
| Tardive Dyskinesien              | +    | +    | +    | 0    | +++  | 0/+  | +    | 0/+  | +    | +    | +    |
| Krampfanfälle                    | 0/+  | 0/+  | 0/+  | ++   | 0/+  | 0/+  | 0/+  | 0/+  | 0/+  | 0/+  | 0/+  |
| QTc-Verlängerung                 | ++   | 0/+  | 0/+  | +    | 0/+  | 0/+  | +    | +    | +    | +++  | ++   |
| Metabolische Veränderungen       | 0/+  | 0/+  | 0/+  | +++  | 0/+  | +++  | +    | ++   | +    | +    | 0/+  |
| Obstipation                      | ++   | 0/+  | 0    | +++  | +    | ++   | ++   | +    | ++   | +    | 0/+  |
| Agranulozytose/Panzytopenie      | 0/+  | 0/+  | 0/+  | +++  | 0/+  | 0/+  | 0/+  | 0/+  | 0/+  | 0/+  | 0/+  |
| Gewichtszunahme                  | 0/+  | 0/+  | 0/+  | +++  | +    | +++  | ++   | ++   | ++   | ++   | 0/+  |
| Hyperprolaktinämie               | +++  | 0/+  | 0    | 0/+  | +++  | +    | +++  | 0/+  | +++  | +    | +    |
| Dysmenorrhö/Amenorrhö            | ++   | 0/+  | 0    | 0/+  | ++   | 0    | +++  | 0/+  | ++   | +    | 0/+  |
| Sedierung                        | 0/+  | 0/+  | 0    | +++  | +    | +/++ | 0/+  | ++   | +    | 0/+  | +    |
| Malignes neuroleptisches Syndrom | ?    | 0/+  | 0/+  | 0/+  | +    | 0/+  | 0/+  | 0/+  | 0/+  | 0/+  | ?    |

0 = nicht vorhanden; + = selten; ++ = gelegentlich; +++ = häufig; ? = keine ausreichende Datenlage zur Abschätzung der Häufigkeit  
 AMS = Amisulprid, ARIP = Aripiprazol, CARI = Cariprazin, CLOZ = Clozapin, HALO = Haloperidol, OLAN = Olanzapin, PALI = Paliperidon, QUET = Quetiapin, RISP = Risperidon, SERT = Sertindol, ZIPR = Ziprasidon

Tab. 8: Ausgewählte unerwünschte Arzneimittelwirkungen von häufig verwendeten oralen Antipsychotika (mod. nach S3-Leitlinie der DGPPN 2019)

pplikation stehen von den Antipsychotika der zweiten Generation Aripiprazol, Olanzapin und Ziprasidon zur Verfügung.

Als Beispiel für ein Antipsychotikum der ersten Generation ist Haloperidol in Tabletten- bzw. Tropfenform und zur intramuskulären Applikation verfügbar. In Österreich besteht keine Zulassung für die intravenöse Applikation von Haloperidol. Cave bei der Gabe von Haloperidol: Haloperidol kann die QTc-Zeit verlängern und schwere Herzrhythmusstörungen auslösen. Dies gilt vor allem für höhere Dosierung sowie bei intravenöser Injektion.

- Bei Patient:innen mit erster Episode genügt in der Regel eine deutlich niedrigere Dosis als bei Mehrfacherkrankten.
- Bei Patient:innen mit multiplen Episoden ist die zuletzt effektive Dosis die Zieldosis.
- Eine schrittweise Dosissteigerung verringert das Nebenwirkungsrisiko bei einigen Antipsychotika.

Kombinationstherapie mit anderen Pharmaka: Bei ängstlichen, agitierten oder aggressiven Zuständen ist die Kombination von Antipsychotika der zweiten oder dritten Generation mit Benzodiazepinen (z.B. Lorazepam) effektiver und sicherer als eine höhere (über die maximale empfohlene Dosis hinausgehende) Monotherapie oder eine Kombination mit niederpotenten Substanzen der ersten Generation.

12.1.3 Notfalltherapie

Bei Patient:innen, die im Rahmen einer schizophrenen Störung agitiert sind, hat sich in der Akutbehandlung ein Basismedikament mit einem Dopamin-D2-Antagonismus als sinnvoll erwiesen. Von den antipsychotisch wirksamen Substanzen der zweiten Generation zeigt sich Aripiprazol i.m. in einer Dosis von 9,75 mg als vergleichsweise wirksam und sicher. Gegebenenfalls kann die Injektion nach zwei Stunden wiederholt werden. Maximal können innerhalb von 24 Stunden drei Gaben appliziert werden. Allerdings kann es in seltenen Fällen unter Aripiprazol zu extrapyramidalen Symptomen (EPS) wie Akathisie, Hypotonie, Tachykardie und einer erhöhten Anfallsbereitschaft kommen.

Ein Überblick über Strategien in der parenteralen psychiatrischen Akutbehandlung findet sich in der Tabelle 10. Das Antipsychotikum Olanzapin sollte parenteral nicht

mit Benzodiazepinen kombiniert werden. Nicht mehr empfohlen werden Zuclopenthixolacetat, Levomepromazin und Prothipendyl; sie sollten auf jeden Fall nicht bei kardialen Störungen angewendet werden.

Zur Therapie agitierter Patient:innen soll von den Benzodiazepinen an erster Stelle Lorazepam zur Anwendung kommen, da diese Substanz keine aktiven Metaboliten aufweist. Lorazepam wird fast vollständig glukuronidiert. Nach intravenöser Gabe kann bereits nach wenigen Minuten die Konzentration des Glukuronids, das mit einer Halbwertszeit von etwa 3,8 Stunden gebildet wird, gemessen werden. Die Anfangsdosis beträgt 2 bis 4 mg. Die Patient:innen sollen wie auch bei der Gabe von Antipsychotika mit geeigneten Mitteln (Pulsoxymeter, EKG-Monitor, RR-Messung) monitoriert werden. Bei älteren Patient:innen sollte die Dosis halbiert werden.

Laut Fachinformation sind „2 bis 4 mg Lorazepam (0,05 mg/kg) i.v. oder i.m. als Anfangsdosis, wobei der i.v. Verabreichung der Vorzug gegeben werden soll“, empfohlen. „Nach Abklingen der akuten Symptomatik soll die Behandlung mit Lorazepam-Tabletten fortgesetzt werden. Im Einzelfall, speziell im stationären Bereich, kann die Tagesdosis unter Berücksichtigung aller Vorsichtshinweise auf maximal 7,5 mg erhöht werden.“ Zusammenfassend sei dringend empfohlen, die hier angegebenen Dosierungen im klinischen Alltag zu berücksichtigen.

12.1.3.1 Die Inhalation als Darreichungsform von Loxapin

Zur raschen und wirksamen Therapie der Agitation in Zusammenhang mit Schizophrenie steht mit Loxapin eine inhalative Darreichungsform zur Verfügung. Loxapin ist bereits seit mehr als 50 Jahren in der Psychiatrie im Einsatz. Es ist ein Dibenzooxapin-Derivat und wirkt als trizyklisches Antipsychotikum. Loxapin wurde als „Staccato-System“ für leichte bis mittelschwere Agitation zugelassen, es handelt sich um ein Einmal-Inhalationsgerät. Bei der Dosis von 10 mg wird innerhalb von zwei Minuten nach Inhalation ein Peak-Level erreicht. Bei COPD oder Asthma sollte das Medikament wegen eines möglichen Bronchospasmus nicht angewendet werden.

Interessanterweise wurde die Zulassung nicht für eine spezifische Diagnose (wie etwa Schizophrenie), sondern für ein psychopathologisches Syndrom, in diesem Fall die Agitation (im Rahmen schizophrener oder bipolarer Erkrankungen), ausgesprochen.

12.1.4 Maßnahmen bei Therapieresistenz in der Akutphase

Bei inadäquatem therapeutischem Ansprechen kann das Prüfen nachstehender Faktoren eine rasche Hilfe darstellen:

- Diagnostik
- Komorbidität (speziell Substanzmissbrauch)
- Therapieadhärenz
- Metabolismus

| Substanz     | mg/d <sup>1</sup>                   | Titration <sup>2</sup> |
|--------------|-------------------------------------|------------------------|
| Amisulprid   | 200 <sup>3</sup> – 800 <sup>4</sup> | nein                   |
| Aripiprazol  | 7,5 – 30                            | ja                     |
| Cariprazin   | 1,5 – 6                             | ja                     |
| Clozapin     | 150 – 500                           | ja                     |
| Haloperidol  | 2 – 10                              | nein                   |
| Olanzapin    | 5 – 20                              | nein                   |
| Paliperidon  | 3 – 9                               | nein                   |
| Quetiapin    | 150 – 750                           | ja                     |
| Quetiapin XR | 400 – 800                           | ja                     |
| Risperidon   | 2 – 6                               | ja                     |
| Sertindol    | 12 – 20                             | ja                     |
| Ziprasidon   | 120 – 160                           | ja/nein                |

1 Minimal wirksame – maximal empfohlene Dosis/Tag  
 2 Dosis titration, die zu Behandlungsbeginn erforderlich ist  
 3 Negativsymptomatik  
 4 Positivsymptomatik

Tab. 9: Dosierung in der Akutphase (mod. nach S3-Leitlinie „Schizophrenie“ der DGPPN 2019)



**12.2 Therapie bei Erstmanifestation**

Bei der Ersterkrankung an einer Schizophrenie sollten vor Beginn der antipsychotischen Behandlung andere psychische und somatische Störungen ausgeschlossen werden. Bei erhöhtem Risiko für Aggressionsdurchbrüche, Selbstverletzungen und bei ungenügender psychosozialer Unterstützung ist eine stationäre Aufnahme indiziert. Patient:innen mit einer schizophrenen Erstmanifestation zeigen im Durchschnitt im Vergleich zu mehrfach Erkrankten:

- eine höhere Ansprechrate auf die antipsychotische Pharmakotherapie,
- niedrigere Rückfallraten während der Erhaltungstherapie,
- ein Ansprechen bereits auf eine niedrigere antipsychotische Dosierung und
- eine höhere Empfindlichkeit für unerwünschte Arzneimittelwirkungen, insbesondere für extrapyramidalmotorische Störungen.

Die meisten Richtlinien empfehlen Antipsychotika der zweiten Generation als Mittel der ersten Wahl.

**12.2.1 Empfehlungen für die antipsychotische Behandlung bei der Ersterkrankung**

Richtlinien der WFSBP bei Ersterkrankung einer Schizophrenie: Aufgrund des geringeren Risikos für motorische Nebenwirkungen sollten bei ersterkrankten Patient:innen vor allem Antipsychotika der zweiten Generation verwendet werden.

Richtlinien der DGPPN bei Ersterkrankung an einer Schizophrenie: Im Falle einer Ersterkrankung sollte eine frühestmögliche antipsychotische Behandlung bei den ersten akuten Symptomen einer Schizophrenie erfolgen, ein kurzes Zuwarten bei notwendiger diagnostischer Klärung unter einer Bedarfsmedikation mit Benzodiazepinen ist jedoch gerechtfertigt.

Bei schizophrenen Ersterkrankungen sollten Antipsychotika laut einem internationalen Konsensus etwa 30 Prozent niedriger dosiert werden als bei Mehrfacherkrankungen.

**12.2.2 Prädiktoren für den Therapieverlauf**

Eine Reihe von Studien konnte Risikofaktoren identifizieren, welche die Wahrscheinlichkeit für einen schlechten Therapieverlauf erhöhen. Negative Verlaufsprä-

diktoren können sein: lange Dauer der unbehandelten Psychose (DUP), ein geringes prämorbid Funktionsniveau, unbehandelte psychische Komorbiditäten (insbesondere ein komorbider Substanzgebrauch), mangelhafte antipsychotische Therapie, schlechender Krankheitsbeginn, neurokognitive Störungen, funktionelle Konnektivitätsstörungen und strukturelle Veränderungen im Gehirn. Metaanalysen weisen darauf hin, dass sich eine antipsychotische Wirksamkeit sehr schnell manifestiert. Studien haben gezeigt, dass eine Non-Response innerhalb von zwei bis vier Wochen nach Beginn der antipsychotischen Therapie in 90 Prozent der Fälle prädiktiv ist für ein weiteres Nichtansprechen. Es sollte in der klinischen Praxis geprüft werden, ob ein:e Patient:in, der/die innerhalb von zwei Wochen nicht oder kaum auf die antipsychotische Behandlung angesprochen hat, auf ein anderes Antipsychotikum umgestellt werden kann.

**12.3 Rückfallprophylaxe und Langzeitbehandlung**

Die Behandlung mit Antipsychotika stellt nicht nur in der akuten Phase, sondern auch bei der langfristigen Erhaltung-

| Substanzklasse | Substanz              | Dosierung                                 | Risiken und UAW   | Bewertung   |
|----------------|-----------------------|---|---|---|
| Antipsychotika | Aripiprazol           | 9,75 mg i.m. (max. 3 Injektionen in 24 h) | Akathisie, Hypertonie, erhöhte Anfallsbereitschaft                        | Kombination mit oralen Benzodiazepinen wird vertragen.  |
|                | Haloperidol           | 5 mg i.m. (max. 20 mg/Tag)                | Hohes Risiko für EPMS   | In Österreich besteht eine Zulassung für die i.m. Applikation. Eine Empfehlung des Herstellers einer i.v. Gabe besteht nicht.   |
|                | Olanzapin             | 10 mg i.m. (max. 20 mg in 24 h)           | Bradykardie, Hypotonie  | Keine Kombination von Olanzapin parenteral mit Benzodiazepinen parenteral   |
|                | Ziprasidon            | 10 mg i.m. (max. 40 mg/Tag)               | Akathisie, Schwindel  | Keine Kombination von Ziprasidon i.m. mit anderen zentral wirksamen Arzneimitteln, insbesondere mit Benzodiazepinen i.v.  |
|                | Zuclopenthixol-acetat | 50–150 mg i.m.                            | Halbwertszeit 32 Stunden, senkt Krampfschwelle, anticholinerg, EPS-Risiko | Wegen der langen Halbwertszeit schlechte Steuerung  |
| Benzodiazepine | Diazepam              | 2–10 mg i.v. oder i.m.                    | Atemdepression  | Aktive Metaboliten, deswegen im Vergleich zu Lorazepam nicht empfehlenswert   |
|                | Lorazepam             | 2–4 mg i.v. oder i.m.                     | Atemdepression  | Metabolismus: Lorazepam wird fast vollständig glucuronidiert, die Metaboliten sind pharmakologisch inaktiv. Nach i.m. Gabe kann bereits nach wenigen Minuten die Konzentration des Glukuronids, das mit einer Halbwertszeit von 3,8 Stunden gebildet wird, gemessen werden. |
|                | Midazolam             | 2–2,5 mg i.v.                             | Atemdepression  | Narkotikum: besondere Überwachung notwendig. Für die psychiatrische Routine nicht empfehlenswert  |

**Tab. 10:** Strategien in der parenteralen psychiatrischen Akutbehandlung (ÖGPB-Konsensus „Die Behandlung der Agitation beim psychiatrischen Notfall“, 2013)

therapie den Grundpfeiler der Behandlung dar. Die am häufigsten befürwortete Strategie ist dabei die fortgesetzte antipsychotische Erhaltungstherapie (d. h. die kontinuierliche Behandlung mit einer konstanten Dosis antipsychotischer Medikamente nach der Symptomremission). In der Differenzialauswahl der verschiedensten Antipsychotika konnten bislang keine eindeutigen Unterschiede in Bezug auf die Rückfallprävention festgestellt werden, jedoch empfehlen die meisten Leitlinien den Einsatz von Antipsychotika der zweiten Generation. Die Wahl des Antipsychotikums für die Erhaltungstherapie sollte daher in erster Linie von seiner Verträglichkeit abhängen. Gerade in der Langzeitbehandlung ist aber auch auf die Wichtigkeit eines integrierten biopsychosozialen Behandlungskonzepts hinzuweisen.

12.3.1 Längerfristiges Therapiemanagement

Um die Kontinuität der Therapie sicherzustellen, sind therapeutische Maßnahmen, die die Therapieadhärenz verbessern, wie z. B. die Gabe einer lang wirksamen Substanz (LAI bzw. Depotantipsychoti-

|                             |   |
|-----------------------------|---|
| <b>Patient:innenbezogen</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mangel an Information</li> <li>• Schweregrad der Symptomatik</li> <li>• Mangel an Einsicht, Verleugnung</li> <li>• Komorbidität</li> </ul> |
| <b>Behandlungsbezogen</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nebenwirkungen</li> <li>• Inadäquate therapeutische Beziehung</li> <li>• Unpassender Gesamtbehandlungsplan</li> </ul>                      |
| <b>Umweltfaktoren</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inadäquate soziale Unterstützung</li> <li>• Hohe Zugangsschwelle zur Behandlung</li> </ul>   |

Tab. 12: Ursachen für Non-Adhärenz

kum; Tab. 11), eine klinische Priorität im Behandlungsplan. Ergänzend zu einer antipsychotischen Medikation sind insbesondere mögliche Faktoren in Zusammenhang mit einer Non-Adhärenz zu beachten. Die wichtigsten sind in Tabelle 12 aufgeführt. Folgende Adhärenz-fördernde Interventionen haben sich in der täglichen klinischen Praxis bewährt:

- Adhärenz-Anamnese erheben
- „Risikofaktoren für Non-Adhärenz“ erheben (Tab. 12)
- Wertesystem und Ziele von Patient:innen und Angehörigen kennenlernen

- partnerschaftliche Beziehung zum Patienten bzw. zur Patientin aufbauen
- Eigenverantwortlichkeit der Patient:innen frühzeitig fördern und gemeinsam reflektieren
- Therapieeffekte bewusst machen
- Nebenwirkungen ernst nehmen und behandeln
- Psychoedukation und Familienunterstützung
- Technik des „motivational interviewing“ (MI)

12.3.2. Auswahl der Antipsychotika

Das Medikament, das sich in der Akut-

| Substanz                                    | Aripiprazol LAI                                      | Olanzapin-pamoat                                     | Risperidon ISM   | Risperidon LAI                                       | Paliperidon-palmitat                                 | Paliperidon-palmitat                                 |
|---|--|--|--|--|--|--|
| Trägerstoff                                 | Keiner, verzögerte Respiration                       | Pamoatsalz in wasserbasierter Suspension             | ISM („in situ microparticles“)   | Microspheres in wasserbasierter Suspension           | Wasserbasierte Suspension                            | Wasserbasierte Suspension                            |
| Injektionsstelle                            | i.m. deltoidal oder gluteal                          | i.m. gluteal   | i.m. deltoidal oder gluteal  | i.m. deltoidal oder gluteal                          | i.m. deltoidal oder gluteal                          | i.m. deltoidal oder gluteal                          |
| Observierung nach der Injektion             | nein   | ja (3 Stunden); cave: Postinjektionssyndrom          | nein   | nein   | nein   | nein   |
| Anwendungsgebiet                            | Erhaltungstherapie der Schizophrenie bei Erwachsenen | Erhaltungstherapie der Schizophrenie bei Erwachsenen | Behandlung von Schizophrenie bei Erwachsenen, bei denen die Verträglichkeit und Wirksamkeit von oralem Risperidon nachgewiesen ist | Erhaltungstherapie der Schizophrenie bei Erwachsenen | Erhaltungstherapie der Schizophrenie bei Erwachsenen | Erhaltungstherapie der Schizophrenie bei Erwachsenen |
| Empfohlenes Intervall                       | monatlich  | 2–4 Wochen   | 4 Wochen   | 2 Wochen   | monatlich  | 3 Monate   |
| t <sub>max</sub>                            | 5–7 Tage   | 4 Tage   | 2 Tage   | > 3 Wochen   | 13 Tage  | 30–33 Tage   |
| Steady-State                                | 300 mg: 3–4 Monate<br>400 mg: 4–8 Monate             | 3 Monate   | nach 1. Dosis  | 1,5–2 Monate   | 7–11 Monate  | nach Äquivalenzdosis                                 |
| In Österreich erhältliche Dosierungen in mg | 300; 400   | 210; 300; 405  | 75; 100  | 25; 37,5; 50   | 25; 50; 75; 100; 150                                 | 175; 263; 350; 525                                   |

Tab. 11: Derzeit in Österreich verfügbare Depotantipsychotika der zweiten Generation (mod. nach Kasper S et al. 2014)

therapie bewährt hat, kann auch in der Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe verwendet werden. Dieser Umstand muss bei der Auswahl des Antipsychotikums für die Akutbehandlung berücksichtigt werden, denn oftmalige Medikamentenwechsel sind selbst mit Rezidivrisiken verbunden. Für die Langzeittherapie ist zudem das Nebenwirkungsprofil von besonderer Bedeutung, weshalb Antipsychotika der zweiten Generation der Vorzug gegeben werden soll. Für die Langzeitbehandlung hat Cariprazin besondere Merkmale: Mit Cariprazin konnte erstmals in einer Head-to-Head-Studie zwischen zwei atypischen Antipsychotika eine klinisch relevante Verbesserung der primären Negativsymptome belegt werden. Angesichts der Häufigkeit persistierender negativer Symptome bei chronisch kranken Schizophrenen ist dieses Merkmal von klinischer Bedeutung. Des Weiteren zeigten die Zulassungsstudien in einer Post-hoc-Analyse eine prokognitive Wirkung: In der Meltzer-Subskala Kognition fand sich eine signifikante Verbesserung von kognitiven Symptomen. Cariprazin (gemeinsam mit seinen aktiven Metaboliten) hat eine funktionelle Halbwertszeit von einer Woche, das ist die längste Halbwertszeit aller oral verfügbaren Antipsychotika. Diese Eigenschaft ist für die differenzielle Auswahl einer Substanz für die Langzeitbehandlung bedeutsam.

Des Weiteren soll den Patient:innen auch eine Behandlung mit einer lang wirksamen Substanz (LAI) angeboten werden (Tab. 11). Dies vor allem aus der Erkenntnis der letzten Jahre heraus, dass die Ergebnisse einer Behandlung mit LAI neben einer gesicherten Information über den Adhärenzstatus ein geringeres Risiko für Rezidive und Krankenhausaufenthalte zeigen und die Mortalität gegenüber oralen Antipsychotika (OAPs) reduziert werden kann. Zusätzlich haben sie ein hohes Potenzial, den Patient:innen die Möglichkeit zu eröffnen, in einem stabileren Zustand weitere im Rahmen des Gesamtbehandlungsplans erforderliche psychosoziale Behandlungen zu nutzen. Nur im begründeten Einzelfall sollten in der Langzeittherapie Antipsychotika der ersten Generation zum Einsatz kommen.

Depotantipsychotika reduzieren die Rezidivrate signifikant gegenüber Placebo. Bereits das erste Antipsychotikum der zweiten Generation in Depotform (Risperidon) hat sich in der klinischen Praxis

bewährt. Bei diesem Präparat kommt es gemäß Fachinformation nach der intramuskulären Injektion zu einer kleinen initialen Freisetzung von Risperidon (< 1 % der Dosis), gefolgt von einer 3-wöchigen Latenzphase. Die hauptsächliche Freigabe von Risperidon beginnt mit der dritten Woche. Deshalb muss eine orale antipsychotische Zusatzmedikation nach Anbehandlung verabreicht werden.

Weitere Behandlungsoptionen liegen vor, wie Paliperidonpalmitat, Aripiprazolmonohydrat und Olanzapinpamoat, wobei der Einsatz des letztgenannten Medikaments durch die Notwendigkeit der mehrstündigen medizinischen Observanz nach der Applikation wegen eines möglichen Postinjektionssyndroms stark limitiert ist. Generell ist die Anwendung einer Depotmedikation aufgrund der besseren Bioverfügbarkeit und konstanterer Plasmaspiegel zu empfehlen. Dabei soll insbesondere auf einen frühen Beginn von LAI bei Patient:innen, die ihre aktuelle Behandlung mit oralen Antipsychotika einhalten, geachtet werden. Dies birgt den Vorteil, dass mögliche Adhärenz-gefährdende Komplikationen und wiederholte krankheitsbedingte stationäre Einweisungen oder Notfallbehandlungen reduziert werden können. Das bedeutet, dass der Start einer Depotmedikation, bevor es Anzeichen dafür gibt, dass die Behandlung mit oral verabreichten Substanzen nicht mehr eingehalten wird, und bevor es zu unerwünschten klinischen Ereignissen im Zusammenhang mit der Schizophrenie kommt, das größte Adhärenz-steigernde Potenzial birgt.

Das Antipsychotikum Aripiprazol in Depotform zur Behandlung erwachsener Schizophreniepatient:innen ist als Fertigspritze erhältlich. Mit der Zweikammer-Spritze ist das Depotpräparat verhältnismäßig einfach und schnell zur Injektion bereit. Der Fertigspritze sind drei Injektionskanülen verschiedener Größe beige packt, sodass nach Präferenz der Patient:innen und ihrem Gewicht die Injektion deltoidal oder gluteal erfolgen kann. Die empfohlene Anfangs- und Erhaltungsdosis beträgt 400 mg einmal monatlich. Der bisherige Vial-Kit mit 300 mg Aripiprazol bleibt verfügbar und gestattet somit auch weiterhin individuelle Dosisanpassungen.

Ein kürzlich zugelassenes Risperidon-Präparat mit neuer Galenik (In-situ-microimplants, ISM®) führt dazu, dass thera-

peutische Werte innerhalb des ersten Tages nach der Injektion erreicht werden und somit eine Supplementierung mit oralem Risperidon oder „loading dose“ nicht mehr erforderlich ist. Der Steady-State wird nach der ersten Dosis erreicht. Das Präparat ist zugelassen zur Behandlung von Schizophrenie bei Erwachsenen, bei denen die Verträglichkeit und Wirksamkeit von oralem Risperidon nachgewiesen ist. Bei vorbekanntem Ansprechen auf Risperidon kann nach einer Titration mit oralem Risperidon für mindestens 6 Tage umgestellt werden, bei Risperidon-naiven Patient:innen nach 14 Tagen.

Insgesamt deuten die Ergebnisse der aktuellen Literatur darauf hin, dass der Einsatz von LAI und damit die Sicherung eines konstanten Wirkspiegels bereits zu einem frühen Zeitpunkt des Krankheitsverlaufs das Potenzial haben, die Behandlungsergebnisse insgesamt zu verbessern.

### 12.3.3. Dauer der Behandlung

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

- Bei Erstmanifestation: mindestens 1 bis 3 Jahre
- Bei Anamnese von mindestens zwei akuten psychotischen Episoden oder bei Rezidiv innerhalb eines Jahres: mindestens fünf Jahre
- Bei besonders häufigen Rezidiven bei primär chronischem Verlauf oder bei zusätzlichen Risiken durch Fremd- und/oder Selbstgefährdung: länger, eventuell auch lebensbegleitend

## 13 Adjuvante Therapie

### 13.1 Benzodiazepine (BDZ)

**Mögliche Anwendung:** psychomotorische Erregung, Agitation, Anspannung und Katatonie, akute Insomnie.

**Vorteile:** dosisabhängige anxiolytische und sedierende Wirkung, antikonvulsive Wirkung, vielfältige Galenik (p.o., inkl. Schmelztabletten, Tropfen; i.m., i.v.), große Dosierungsbreite, bei Überdosierung durch Flumazenil i.v. antagonisierbar.

**Nachteile:** Toleranzentwicklung, Abhängigkeitsentwicklung (selten), atemdepressive Wirkung vor allem bei parenteraler Gabe.

**Wechselwirkungen:** BDZ mit aktiven Metaboliten und langen Halbwertszeiten bergen Risiko für Kumulation, z. B. interagieren Alprazolam, Midazolam, Triazolam und Diazepam als Substrate von CYP3A4 mit Quetiapin. Priorisiert werden sollten Lorazepam und Oxazepam mit HWZ von ca. 8–15 Stunden; beide werden nicht über das Cytochrom-P450-System metabolisiert. Keine gleichzeitige Gabe von Olanzapin i.m. und BDZ; die Warnung in der Fachinformation vor der Kombination von Olanzapin-10-mg-Injektionslösung mit parenteralen BDZ basiert auf publizierten Einzelfällen mit übermäßiger Sedierung und kardiorespiratorischer Depression. Olanzapin wird über CYP1A2 verstoffwechselt.

**Dosierung:** vorsichtige Titration bis zur wirksamen Dosis.

**Bewertung:** BDZ sind die adjuvante Therapie der ersten Wahl in der notfallmäßigen Behandlung. Durch Wirkung auf GABAerge Interneurone sind BDZ generell gegen Übererregung wirksam, bis hin zur unentbehrlichen Anwendung beim katatonen Syndrom. Die Überlappung mit dem Wirkmodus der Antikonvulsiva/Mood Stabilizer ist augenfällig, aber die längerfristige Kombination von Antipsychotika und BDZ wird nicht empfohlen. Patient:innen mit dieser kombinierten Verordnung haben eine höhere Mortalität als jene, denen nur Antipsychotika verordnet werden. Krankheitsschwere und Komorbiditäten sind als Störfaktoren zu berücksichtigen. Bei Insomnie sollten BDZ möglichst maximal drei Monate einsetzt werden.

### 13.2 Niederpotente Antipsychotika der ersten Generation

**Mögliche Anwendung:** Insomnie, psychomotorische Erregung, ähnliches Anwendungsgebiet wie BDZ.

**Vorteile:** adjuvante Möglichkeit zur Sedierung, bei ausgeprägter Agitation und bei Aggression etwa gleich wirksam wie BDZ, kein Abhängigkeitspotenzial, bei chronischer Insomnie einsetzbar. In höherer Dosis auch antipsychotische Potenz.

**Nachteile:** weniger vielfältige Galenik und längere Wirklatenz als Benzodiazepine. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) werden subjektiv als unangenehm empfunden und sind auch tatsächlich gefährdend, mit entsprechenden Kontraindikationen, nämlich orthostatische Hypotension, Schwindelgefühl, QTc-Verlängerun-

|             | Schizophrenie<br>Dosis (mg/Tag)   | Wahnhafte Störung<br>Dosis (mg/Tag) |
|-------------|---|-------------------------------------|
| Risperidon  | 1,25 – 3,5  | 0,75 – 2,5                          |
| Quetiapin   | 100 – 300   | 50 – 200                            |
| Aripiprazol | 15 – 30   | 5 – 15                              |
| Olanzapin   | 7,5 – 15  | 5 – 10                              |
| Amisulprid  | 50 – 100  | –                                   |
| Ziprasidon  | 20 – 80   | 10 – 60                             |
| Haloperidol | Keine generellen Dosisempfehlungen für ältere Patient:innen (bei jüngeren Patient:innen 3–15) |                                     |
| Clozapin    | 150 – 200 mg  | –                                   |

**Tab. 13:** Dosierungsempfehlungen zur medikamentösen Behandlung mit Antipsychotika bei psychotischen Störungen des schizophrenen Formenkreises im Alter (nach Alexopoulos GS et al. 2004; Essali A und Ali G 2012; Hasan A et al. 2012; Howard R et al. 2018; Kasper S et al. 2016; Mukku SSR et al. 2018)

gen, Arrhythmien, Appetitsteigerung und anticholinerge Nebenwirkungen: kognitive Beeinträchtigung bis hin zu Delirien, Sehstörungen, Harnverhalt, Mundtrockenheit.

**Wechselwirkungen:** Levomepromazin und Melperon sind CYP2D6-Inhibitoren, daher kommt es bei Kombination mit Aripiprazol, Haloperidol, Olanzapin, Risperidon und Sertindol (Substrate von 2D6) zum Anstieg der Serumspiegel der Antipsychotika. Für Chlorprotixen sind keine CYP-Interaktionen bekannt.

**Dosierung:** Wegen der UAW ist eine Titration langsam bis zur wirksamen Dosis erforderlich.

**Bewertung:** In dieser Indikation haben BDZ und auch Antipsychotika der zweiten Generation ein günstigeres Nebenwirkungsprofil.

### 13.3 Lithium

**Mögliche Anwendung:** partielles Therapieansprechen unter antipsychotischer Medikation, vor allem bei schizoaffektiven Verläufen bzw. bei schizomanischer Akzentuierung.

**Vorteile:** mögliche antiaggressive und antisuizidale Effekte.

**Nachteile:** „Off-label use“. Lange Wirklatenz (drei bis vier Wochen bei adäquatem Plasmaspiegel), bei Kombination mit Antipsychotika ist mit vermehrtem oder verstärktem Auftreten von extrapyramidal-motorischen Symptomen (EPS) und Tremor zu rechnen. Spezifische UAW sind endokrine und nephrologische Störungen, Gewichtszunahme, kognitive Störungen. Geringe Dosisbreite erfordert hohe Compliance.

**Wechselwirkungen:** keine CYP450-Isoenzym-Interaktionen, da Lithium renal ausgeschieden wird.

**Dosierung:** Titration auf eine Dosierung entsprechend einem Plasmaspiegel von 0,4–0,8 mmol/l.

**Bewertung:** Bei schizophrenen Erkrankungen ohne episodische affektive Störung nicht empfehlenswert. Bei vorrangigen Stimmungsstörungen und schizoaffektiven Psychosen soll eine Augmentation mit Lithium als Alternative zu Antikonvulsiva/Mood Stabilizern diskutiert werden. Abwägen eventuell vermehrter UAW und Compliance-Probleme. Lithium kann eventuell die durch Antipsychotika verursachten EPS verstärken, einschließlich des Risikos für die Entwicklung tardiver Dyskinesien.

### 13.4 Antikonvulsiva (Carbamazepin, Oxcarbazepin, Valproinsäure, Lamotrigin, Pregabalin, Topiramate)

**Mögliche Anwendung:** partielles Therapieansprechen unter antipsychotischer Medikation, vor allem bei impulsivem Verhalten; bei anhaltender Aggression, paroxysmalen EEG-Abnormalitäten und höheren Clozapin-Dosen (Krampfschwellenreduktion); bei schizoaffektiver Störung.

**Vorteile:** insgesamt antiaggressive (entspannende) und stimmungsstabilisierende Effekte.

Bei ausgeprägter komorbider Ängstlichkeit ist Pregabalin wirksam. Pregabalin ist zugelassen für zentrale und periphere neuropathische Schmerzen, generalisierte Angststörung (GAD) und Epilepsie (als Zusatztherapie für Erwachsene mit parti-

ellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung). Die Angstminderung und Entspannung durch Pregabalin bei schizophrenen Patient:innen und womöglich sogar eine Abschwächung der Wahnstimmung sind plausibel, aber einstweilen in der Fachliteratur nicht bewiesen.

Bei anhaltender Aggression und Impulskontrollstörung sollen „off-label“ Valproat und Topiramamat erwogen werden. Die Kombination von Clozapin und Valproat wird meist gut vertragen, sie hat sich zur Anfallsprophylaxe sowie bei affektiven Symptomen bewährt und lohnt sich als Versuch auch bei Non-Respondern auf Clozapin.

Für die Prävention und Reduktion der Antipsychotika-assoziierten Gewichtszunahme ist eine Komedikation mit Topiramamat bei Versagen anderer Strategien das Mittel der zweiten Wahl (nach Metformin). Die Kombination von Clozapin und Topiramamat kann kognitive Störungen verursachen, die Kombination gehört diesbezüglich evaluiert. Eine Add-on-Studie zu Antipsychotika plus Topiramamat zeigte eine signifikante Verbesserung von Positivsymptomen.

Bei Therapieresistenz kann eine Kombinationstherapie aus Clozapin und Lamotrigin (langsame Aufdosierung) versucht werden. Die Kombination von Clozapin und Lamotrigin erwies sich in Metaanalysen bei therapierefraktären Patient:innen als relativ effektive Strategie zur Verbesserung der Symptomatik. Bei Zugabe zu anderen Antipsychotika scheint Lamotrigin diesen Effekt nicht zu haben.

**Nachteile:** „Off-label use“. Antikonvulsiva haben als adjuvante Therapie bei Schizophrenie keinen Effekt auf die psychotische Symptomatik. In Kombination mit Antipsychotika ist mit vermehrten Nebenwirkungen (Polyurie, Tremor, kognitive Störungen, Hyponatriämie, Leberfunktionsstörungen, Gewichtszunahme) zu rechnen.

**Wechselwirkungen:** Carbamazepin induziert CYP1A2, 2C9, 2C19 und vor allem 3A4. Das führt zu einer Verringerung der Serumkonzentrationen von manchen Antipsychotika. Nicht relevant ist das für Amisulprid und Paliperidon, welche beide nur renal abgebaut werden. Valproinsäure kann die Clozapin-Serumkonzentration erhöhen. Carbamazepin darf wegen seines myelosuppressiven Potenzials nicht gleichzeitig mit Clozapin angewendet werden.

**Bewertung:** Die Evidenzlage für den zusätzlichen Einsatz der verschiedenen An-

tikonvulsiva ist uneinheitlich, hat aber Potenzial. Eine differenzierte Einsicht in die Fachliteratur und klinische Erfahrungen mit gut dokumentierten Krankengeschichten lohnen sich.

### 13.5 Antidepressiva

**Mögliche Anwendung:** schizoaffektive/schizodepressive Störung, depressive Symptomatik, persistierende Negativsymptome, pathologische Ängste und Zwänge.

**Vorteile:** Antidepressiva sind eine Option für die zusätzliche Behandlung von depressiven Symptomen, negativer Befindlichkeit, Insuffizienzgefühlen, Antriebschwäche, Schlafstörungen, Ängstlichkeit. Im Vergleich zu einer Antipsychotika-Monotherapie war die Suizidrate schizophrener Patient:innen unter Kombination mit Antidepressiva signifikant reduziert, die Mortalität insgesamt nicht unterschiedlich.

**Nachteile:** „Off-label use“. Keine Wirkung auf psychotische Symptomatik, verzögerter Wirkungseintritt, Nebenwirkungen. Unter Mirtazapin ist auf Gewichtszunahme und Blutbildveränderungen zu achten, v. a. bei Kombination mit Clozapin.

**Wechselwirkungen:** Antidepressiva-induzierte Erhöhung der Plasmaspiegel der Antipsychotika und daher erhöhte Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen der Antipsychotika durch Inhibition von CYP2D6 (trizyklische Antidepressiva, Fluoxetin, Paroxetin) oder CYP1A2 (Fluvoxamin). Cave: Einige SSRI erhöhen die Clozapin-Serumkonzentration: Fluvoxamin 10x, Fluoxetin 2x.

**Dosierung:** antidepressive Standarddosis.

**Bewertung:** Es gibt Studien, die für einen positiven Effekt von Antidepressiva auf Negativsymptomatik bei Schizophrenie sprechen, inklusive Metaanalysen, aber es gibt wegen mäßiger Effektstärken keine konsensuelle Empfehlung für Antidepressiva oder eine bestimmte Substanz(-Gruppe). Bei Suizidalität soll ein Add-on mit Antidepressiva erwogen werden. Ein günstiger Effekt einer Kombination von Antipsychotika und Antidepressiva auf die Positivsymptome und die Rezidivprophylaxe lässt sich nicht belegen. Es gibt auch keinen wissenschaftlichen Beleg für eine Psychose-fördernde Wirkung antriebssteigernder Antidepressiva (außer möglicher Switch bei schizoaffektiver Störung).

### 13.6 Elektrokonvulsionstherapie (EKT)

**Mögliche Anwendung:** Aufgrund der vielfältigen medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten ist die Bedeutung der EKT in der Behandlung therapieresistenter schizophrener Symptome heute in den Hintergrund getreten. Es besteht jedoch eine absolute Indikation bei der Behandlung schwerer katatoner Symptome sowie beim heute selten gewordenen malignen neuroleptischen Syndrom. Bei akuter lebensbedrohlicher Katatonie ist eine vitale Indikation gegeben. Patient:innen mit schweren, therapieresistenten depressiven Begleitsymptomen können ebenfalls von einer EKT profitieren. Bei Clozapin-Non-Respondern kann eine zusätzliche EKT-Serie helfen.

**Vorteile:** bei Katatonie und MNS rasche Wirkung.

**Nachteile:** deutlich weniger Evidenz als bei affektiven Störungen, mehr Fallberichte als kontrollierte Studien. Gefahr des Relapses. EKT ist bei paranoider schizophrener Störung bei chronischem Verlauf nur dann eine nachhaltige Option, wenn nach einer positiv verlaufenden akuten Serie auch eine etwa monatliche Erhaltungsekt freiwillig realisierbar ist.

**Wechselwirkungen:** keine bekannt.

**Applikation:** nur in Fachabteilungen mit entsprechender Erfahrung und nachweisbarer Qualitätssicherung möglich. Die Modalitäten der EKT-Behandlung sind bei schizophrenen Patient:innen nicht anders als bei den viel besser untersuchten Behandlungen depressiver Patient:innen. Die Adhärenz der Patient:innen muss besonders gestützt werden.

## 14 Schwangerschaft und Geburt

Als Erstmanifestation tritt die Schizophrenie während der Schwangerschaft nicht gehäuft auf, wohl aber kann es bei vorbestehender Erkrankung zu einem Rückfall kommen. Bei bestehender Erkrankung ist die psychopharmakologische Behandlung mit dem Ziel der Symptomfreiheit auch in der Schwangerschaft fortzuführen. Die Bestimmungen der Plasmakonzentration während der Schwangerschaft setzen sich zunehmend durch, da die veränderte Stoffwechselsituation die Clearance verändern und eine Dosisanpassung (meist eine Erhöhung) notwendig machen kann. Die Datenlage für Antipsychotika reicht zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht aus, um das Risiko für Entwicklungsbeeinträchtigungen

des Fötus oder für Teratogenität exakt einschätzen zu können. Aktuelle Forschungsergebnisse aus Studien mit einem innovativen Design und hohen Fallzahlen sowie nun zahlreiche nationale Register, die prospektiv Daten zur reproduktiven Sicherheit von Antipsychotika erheben, weisen jedoch in Richtung hoher Sicherheit der Antipsychotika bei der Anwendung in der Schwangerschaft. Auch das Risiko für geburtshilfliche und neonatologische Komplikationen wird zunehmend geringer eingeschätzt. Informationen zur Risikoabschätzung für die einzelnen Substanzen findet man unter: [www.embryotox.de](http://www.embryotox.de).

Bei einer geplanten Schwangerschaft wird die prophylaktische Gabe von Folsäure 5 mg bereits sechs Monate vor der Konzeption und bis drei Monate danach empfohlen, um Neuralrohrdefekten vorzubeugen. Ab dem dritten Schwangerschaftsmonat genügen die Vitaminpräparate, die in der Schwangerschaft üblicherweise empfohlen werden. Bei ungeplanten Schwangerschaften ist die Periode mit der höchsten Anfälligkeit für Teratogenität meist bereits vorüber, wenn die Schwangerschaft bemerkt wird, weshalb die abrupte Unterbrechung einer Therapie mit Antipsychotika wegen des damit verbundenen erhöhten Rückfallrisikos von über 60 Prozent vermieden werden sollte. Falls Benzodiazepine zusätzlich nötig sind, ist ein niedriges, aber doch auf 1 Prozent erhöhtes Risiko für Neuralrohrdefekte bei Gabe im ersten Trimenon zu berücksichtigen.

Da das Wochenbett eine besonders vulnerable Phase für Rezidive darstellt, sollten mit der Mutter frühzeitig rückfallprophylaktische Strategien geplant werden. Diese betreffen Reizabschirmung und die Vermeidung von Schlafmangel. Auch kann vorübergehend die Dosis des Antipsychotikums erhöht werden, um einen optimalen rückfallprophylaktischen Schutz zu gewährleisten.

### 15 Schizophrenie und wahnhaftige Störungen beim älteren Menschen

In der Literatur sind die Schizophrenie, aber auch wahnhaftige Erkrankungen bei älteren und alten Menschen unterrepräsentiert. Schizophrenieähnliche Symptome, die nach dem 60. Lebensjahr erstmalig auftreten, können auch ein Hinweis auf eine beginnende primäre neurodegenerative Erkrankung sein.

Die Entscheidung, welches Antipsychotikum verschrieben wird (Tab. 13), soll sich am Nebenwirkungsprofil des Antipsychotikums, einschließlich metabolischer, extrapyramidaler, kardiovaskulärer und hormoneller Nebenwirkungen, orientieren.

Generell ist festzuhalten, dass psychotische Störungen beim älteren Menschen ätiologisch oft schlechter zuzuordnen und deshalb differenzialdiagnostisch umfassend abzuklären sind (Tab. 14). Neben psychotischen Störungen im Rahmen von Schizophrenie und Wahnerkrankungen liegt hier das besondere Augenmerk auf schweren depressiven Störungen wie auch organisch bedingten Psychosen. Bei Letztgenannten ist wiederum zwischen chronisch progredienten demenziellen Erkrankungen mit sogenannten BPSD („behavioral and psychological symptoms of dementia“) und akuten deliranten Syndromen zu unterscheiden. Erschwerend kommt hinzu, dass Delirien oftmals im Gefolge einer bereits bestehenden demenziellen Erkrankung auftreten, was wiederum eine deutliche erhöhte Mortalität mit sich bringt.

#### Die Halbjahresprävalenz von psychotischen Störungen im Alter beträgt nach epidemiologischen Untersuchungen 16–23 %

Auflistung nach der Häufigkeit des Vorkommens

1. Demenzielle Syndrome
2. Affektive Störungen
3. Wahnhaftige Störungen, paranoide Persönlichkeitsstörung
4. Schizophrenie
5. Sekundäre psychotische Störungen

Im Alter kommt es bei Patient:innen mit vordiagnostizierter Schizophrenie oft zu einer Reduktion der Positivsymptomatik und zu einer Verstärkung der Negativsymptomatik. Außerdem treten im Alter häufiger depressive Symptome auf und es kann des Weiteren zu kognitiven Einschränkungen durch zusätzliche demenzielle Erkrankungen kommen. Alte Patient:innen mit Schizophrenie reagieren zudem mit mehr Nebenwirkungen auf die Medikation, haben mehr und zum Teil auch unbehandelte Komorbiditäten (insbesondere Diabetes mellitus und onkologische Erkrankungen) und eine erhöhte

Sterblichkeitsrate, die zum Teil auf den Lebensstil oder die medizinische Unterversorgung zurückgeführt wird. Es gibt jedoch eine Gruppe von Patient:innen des schizophrenen Formenkreises, die bis ins hohe Alter psychopathologisch sehr produktiv bleiben, somatisch erstaunlich gesund sind und häufig akut gegen ihren Willen eingewiesen werden. Studien weisen darauf hin, dass die Gedächtnisdefizite bei der „Late onset“-Schizophrenie das Resultat aus schlechter Organisation und Wahrnehmung sind und nicht des gestörten Wiederholens/Wiederabrufens von Informationen wie bei der Alzheimerdemenz. Das Auftreten eines schnellen Vergessens ist atypisch und lässt eine komorbide Demenzerkrankung wie Alzheimerdemenz vermuten.

Der Einsatz von Antipsychotika ist hilfreich in der Behandlung von Symptomen der Schizophrenie, jedoch ist im Alter auf die höheren Nebenwirkungsraten und Interaktionen mit anderen Medikamenten zu achten, und sie sollten deshalb vorsichtig eingesetzt werden.

Es gibt jedoch klare Hinweise, dass ältere Patient:innen empfindlicher auf Antipsychotika reagieren, weshalb die Dosis reduziert werden sollte, zum Beispiel für Risperidon auf 2 mg, für Olanzapin auf 10 mg. Als relevante Nebenwirkungen im Alter werden kardiovaskuläre (QTc-Verlängerung), sedative, anticholinerge und metabolische Störungen, weiters EPS, TD, Hyperprolaktinämie, Agranulozytose, MNS, orthostatische Hypotonie mit Stürzen und Hüftfrakturen angegeben.

Zwischen Patient:innen, die mit der schizophrenen Erkrankung alt geworden sind, und denen, die im Alter schizophren erkrankt sind, ist zu unterscheiden. Früherkrankte benötigen häufig deutlich höhere Antipsychotikadosen als Späterkrankte. Auch bei Patient:innen mit Schizophrenie im Alter kommen lang wirksame Antipsychotika (Depotpräparate) zur Anwendung.

### 16 Psychotische Störungen im Kindes- und Jugendalter

#### 16.1 Überblick

Psychotische Störungen bei Kindern und Jugendlichen werden nach denselben ICD-10- und DSM-5-Kriterien wie im Erwachsenenalter diagnostiziert. Entwicklungspsychologische Aspekte und das relativ häufige Auftreten von „psychoseartigen“ Erlebnis-

| ICD-10 Kapitel V |  | Erkrankung  |
|------------------|--|---|
| F00–F04          | demenzielle Syndrome   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alzheimerdemenz</li> <li>• vaskuläre Demenz</li> <li>• Parkinson-Demenz</li> <li>• Lewy-Body-Demenz</li> </ul> |
| F05–F06          | organisch-psychotische Störungen (organische Halluzinose, organisch wahnhaftige Störung) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Delir</li> <li>• andere Funktionsstörungen und</li> <li>• Schädigungen des Gehirns</li> </ul>                  |
| F10–F19          | psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intoxikationen</li> <li>• Entzugssyndrome</li> </ul>   |
| F30–F33          | affektive Störungen  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• psychotische Depression</li> <li>• bipolare Störungen</li> </ul>   |
| F60–F62          | Persönlichkeitsstörungen   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• paranoid</li> <li>• schizoid</li> <li>• emotional instabil</li> </ul>  |

**Tab. 14:** Differenzialdiagnosen zu den Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises beim älteren Menschen (Dilling H et al. 2005; Iglewicz A et al. 2011; Jagsch C et al. 2018; McKeith IG et al. 2005)

sen bei sonst gesunden Kindern und Jugendlichen sollten bei der Diagnosestellung jedoch mitberücksichtigt werden.

### 16.2 Epidemiologie

Etwa 10–15 Prozent aller psychotischen Störungen manifestieren sich erstmals vor dem 18. Lebensjahr („early-onset psychosis“), nur 1–3 Prozent vor dem 13. Lebensjahr („childhood-onset psychosis“). Schizophrenien bei Kindern vor dem 13. Lebensjahr sind mit einer Inzidenz von unter 0,04 Prozent sehr selten, ihr erstmaliges Auftreten nimmt in der Adoleszenz und im jungen Erwachsenenalter jedoch deutlich zu. Einer rezenten Metaanalyse folgend treten 8,2 Prozent aller Schizophrenien erstmals vor dem 18. Lebensjahr und 47,4 Prozent vor dem 25. Lebensjahr auf.

Insgesamt scheint ein sehr früher Krankheitsbeginn mit dem Risiko für einen ungünstigen Verlauf verbunden zu sein. Schwerwiegende Beeinträchtigungen in der sozialen und schulischen bzw. beruflichen Entwicklung sind häufig die Folge.

Dem Krankheitsbeginn von Schizophrenien entsprechend treten gerade im Jugendalter häufig Risikozustände für die Entwicklung einer psychotischen Erstmanifestation („Prodrome“) auf, die oft bereits mit erheblichen funktionellen Einbußen verbunden sind. Die klinischen Kriterien zur Definition von Risikozuständen im Jugendalter unterscheiden sich derzeit nicht von denen im Erwachsenenalter und umfassen die „Ultra-high risk“-Kriterien

und die Basissymptomkriterien (siehe Kapitel 5.4.1). Für unter 14-Jährige liegen aktuell keine ausreichend validierten klinischen Risikokriterien vor, die im Jugend- und Erwachsenenalter angewandten Kriterien sollten daher nur mit Vorsicht in dieser Altersgruppe angewandt werden. Die Raten des Übergangs von klinischen Risikozuständen zu psychotischen Erstmanifestationen im Kindes- und Jugendalter scheinen außerdem insgesamt niedriger als bei Erwachsenen zu sein. Trotzdem werden aufgrund des insgesamt erhöhten Risikos für die Entwicklung einer ersten psychotischen Episode bei Vorliegen eines klinischen Risikozustands die Erhebung klinischer Risikokriterien und ihre Verlaufskontrolle in spezialisierten Zentren auch für das Kinder- und Jugendalter empfohlen.

Subklinische, „psychoseartige“ Erlebnisse („psychotic-like experiences“, PLE) treten im Kindes- und Jugendalter häufiger als im Erwachsenenalter auf. Bei Kindern (9–12 Jahre) und Jugendlichen (13–18 Jahre) wurden Prävalenzen von 17 Prozent bzw. 7,5 Prozent gefunden. Am häufigsten handelt es sich dabei um auditive und visuelle Halluzinationen, die jedoch transient und klinisch wenig bedeutsam sind, da sie nicht mit funktionellen Einbußen vergesellschaftet sind. Die klinische Relevanz von PLE scheint mit dem frühen Erwachsenenalter zuzunehmen, ihr Auftreten ist dann zunehmend mit dem Auftreten weiterer psychopathologischer Symptome verbunden.

### 16.3 Symptomatik

Relevante Symptombereiche einer Schizophrenie sind wie im Erwachsenenalter:

- Positivsymptome,
- Negativsymptome und
- desorganisierte Symptome.

Entwicklungsspezifische Charakteristika der Symptomatik psychotischer Störungen aus dem Schizophreniespektrum vor dem 18. Lebensjahr werden im Folgenden für diese Bereiche angegeben.

#### Positivsymptome

Halluzinationen und Wahn finden sich bei über 70 Prozent. Halluzinationen können in allen Sinnesmodalitäten auftreten, am häufigsten sind auditive Halluzinationen (Stimmenhören). Halluzinationen in gleichzeitig mehreren Sinnesmodalitäten scheinen häufiger als bei Erwachsenen zu sein. Kommentierende und imperative Stimmen treten im Kindesalter häufiger auf, während dialogisierende Stimmen bei Erwachsenen vermehrt auftreten. Das häufigste Wahnthema ist ein Verfolgungswahn. Wahnüberzeugungen tendieren zu weniger Komplexität und sind oft inhaltlich vager.

#### Negativsymptome

Negativsymptome wie Apathie, Anhedonie, soziale Isolation, Affektverflachung und Alogie treten bei etwa 60 Prozent auf, sind relativ zum Erwachsenenalter häufiger und oft persistierend.

#### Desorganisierte Symptome

Formale Denkstörungen treten bei über 60 Prozent und bizarre Verhaltensweisen bei über 50 Prozent auf. Formale Denkstörungen und desorganisiertes Sprechen sind besonders bei Kindern von Entwicklungsstörungen der Sprache und des Sprechens abzugrenzen.

Bei psychotischen Störungen mit einem Erkrankungsbeginn vor dem 13. Lebensjahr finden sich häufig prämorbid auffälligkeiten der sozialen, motorischen und sprachlichen Entwicklung. Außerdem bestehen in dieser jungen Altersgruppe vermehrt komorbide kinderpsychiatrische Diagnosen wie hyperkinetische Störungen, Störungen des Sozialverhaltens und emotionale Störungen des Kindesalters. Weiters finden sich vielfach klinische Merkmale wie ein niedrigeres prämorbid funktionionsniveau, häufigere intellektuelle und

neuropsychologische Defizite, höhere familiäre Belastungen und ein tendenziell eher schleichender Krankheitsbeginn.

Neurokognitive Defizite und Einschränkungen in der sozialen Kognition treten auch bei psychotischen Störungen im Kindes- und Jugendalter auf und führen zu Funktionseinschränkungen in der Alltagsbewältigung. Außerdem ist das Risiko für suizidales Verhalten bei psychotischen Störungen relativ zum Erwachsenenalter in der Adoleszenz und insbesondere in der frühen Krankheitsphase erhöht und nimmt bei zusätzlichen affektiven Symptomen weiter zu. Auch nichtsuizidale Selbstverlet-

zungen und der Missbrauch psychoaktiver Substanzen treten gehäuft in der Altersgruppe Jugendlicher mit psychotischen Störungen auf.

**16.4 Diagnostik und Differenzialdiagnostik psychotischer Symptome im Kindes- und Jugendalter**

Auch wenn die ICD-10- und DSM-5-Kriterien für die Diagnose psychotischer Störungen für alle Altersbereiche gelten, bestehen bei Kindern und Jugendlichen besondere entwicklungspezifische diagnostische Herausforderungen. Die Abgrenzung psychotischer Erstmanifestationen

von Risikozuständen hinsichtlich psychotischer Erstmanifestationen („Prodrome“) und klinisch weniger bedeutsamen, isoliert auftretenden „psychoseartigen“ Erlebnissen erfordert häufig eine umfassende kinder- und jugendpsychiatrische Diagnostik. Differenzialdiagnostisch sind Schizophrenien des Kindes- und Jugendalters insbesondere von affektiven psychotischen Störungen (bipolare und depressive Störungen mit psychotischen Symptomen), Autismus-Spektrum-Störungen, Zwangsstörungen, posttraumatischen Belastungs- und dissoziativen Störungen, Persönlichkeitsstörungen sowie substanzinduzierten psy-

| Wirkstoff          | Alter        | Indikation   | Einschränkung  | Sonstiges  |
|--------------------|--------------|--|--|--|
| <b>Aripiprazol</b> | Ab 13 Jahren | Mäßige bis schwere manische Episoden bei Bipolar-I-Störung   | Über max. 12 Wochen  | -  |
|                    | Ab 15 Jahren | Schizophrenie  | -  | -  |
| <b>Clozapin</b>    | Ab 16 Jahren | Therapieresistente Schizophrenie   | Therapieresistenz = klinisch unzureichendes Ergebnis nach Behandlung mit 2 Antipsychotika (zumindest eines davon atypisch) in angemessener Dosis für ausreichende Zeit | Es sind besondere Vorsichtsmaßnahmen bzgl. Agranulozytose und Myokarditis vorgeschrieben   |
| <b>Haloperidol</b> | Ab 6 Jahren  | Anhaltende Aggression bei Autismus-Spektrum-Störung und anderen tiefgreifenden Entwicklungsstörungen   | Aggression muss schwerwiegend sein   | Für alle Indikationen gilt: Haloperidol darf nur angewandt werden, wenn alle anderen medikamentösen und weiteren Therapien versagt haben oder unverträglich sind!  |
|                    | Ab 10 Jahren | Tics inkl. Tourette  | Patient:in muss stark beeinträchtigt sein  |  |
|                    | Ab 13 Jahren | Schizophrenie  | -  |  |
| <b>Paliperidon</b> | Ab 15 Jahren | Schizophrenie  | -  | -  |
| <b>Risperidon</b>  | Ab 5 Jahren  | Anhaltende Aggression bei unterdurchschnittlicher intellektueller Funktion oder mentaler Retardierung  | Über max. 6 Wochen   | Überprüfung der intellektuellen Funktion nach DSM-IV<br>Schweregrad der Aggression muss medikamentöse Behandlung erfordern<br>Medikation nur als Teil eines umfassenden Behandlungsprogramms<br>Sollte von einem Spezialisten verordnet werden |
| <b>Sulpirid</b>    | Ab 6 Jahren  | Akute und chronische Schizophrenien  | -  | -  |
| <b>Tiaprid</b>     | Ab 12 Jahren | Früh-/Spätdyskinesien und Bewegungsanomalien (psychomotorische Störungen bei chronischem Alkoholismus) | -  | -  |
| <b>Ziprasidon</b>  | Ab 10 Jahren | Manische und gemischte Episoden mittleren Schweregrads im Rahmen bipolarer Störungen                   | -  | -  |

<sup>a</sup>Bei mehreren der gelisteten Substanzen stehen neben der oralen Darreichungsform auch Injektionslösungen (Depot- bzw. Akutmedikation) zur Verfügung. Diese sind allesamt für Kinder und Jugendliche nicht zugelassen!

**Tab. 15:** Antipsychotika mit Zulassung für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen in Österreich (mod. nach einer Creative-Commons-Lizenz [CC BY 4.0] nach Huscsava M et al. 2020)



chotischen Störungsbildern abzugrenzen. Auch zahlreiche (neuro-)pädiatrische Erkrankungen wie (Autoimmun-)Enzephalitiden, Stoffwechselerkrankungen, demyelinisierende Erkrankungen oder Epilepsien müssen in der somatischen Differenzialdiagnostik mitberücksichtigt werden, insbesondere bei zusätzlichen neurologischen Symptomen und rasch einsetzender psychotischer Symptomatik.

Aufgrund der komplexen Differenzialdiagnostik und des häufigen Auftretens von Komorbiditäten sollten daher standardisierte diagnostische Interviews Anwendung finden und auch Erziehungspersonen in die Diagnostik miteinbezogen werden. Außerdem sollten eine neuropsychologische Diagnostik und eine umfassende pädiatrische Ausschlussdiagnostik durchgeführt werden (siehe Kapitel 5.4).

Eine klinische Früherkennungsdiagnostik sollte aufgrund der niedrigen Prätestwahrscheinlichkeit für Schizophrenien nicht in gesunden Populationen durchgeführt werden, sondern auf junge Patient:innen beschränkt bleiben, die unter unspezifischen psychischen Beschwerden und Risikosymptomen leiden und hierfür Hilfe suchen. Ein genetisch erhöhtes Psychoserisiko durch eine positive Familienanamnese für Psychosen bei Verwandten ersten Grades gilt für sich allein gegenwärtig nicht als klinischer Risikozustand, sollte jedoch bei Auftreten psychischer Beschwerden zur Durchführung einer klinischen Früherkennungsdiagnostik führen (siehe Kapitel 5.4.1).

### 16.5 Behandlung der Schizophrenie im Kindes- und Jugendalter

Bemühungen zur Früherkennung psychotischer Erstmanifestationen haben zum Ziel, die Zeit der unbehandelten Psychose („duration of untreated psychosis“, DUP) möglichst kurz zu halten. Eine längere DUP ist mit einem ungünstigeren Verlauf assoziiert und scheint generell bei Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen öfter aufzutreten. Spezialisierte Angebote zur Früherkennung und -intervention bei psychotischen Störungen haben sich international etabliert und als wirksam erwiesen. Als Behandlungsziel steht gerade bei Kindern und Jugendlichen neben der Verbesserung der psychotischen und komorbiden Symptomatik v. a. die Behandlung von Funktionseinschränkungen im sozialen und schulischen/beruflichen Bereich im Vordergrund.

Als wesentliche Bausteine der Behandlung schizophrener Psychosen im Kindes- und Jugendalter stehen neben der pharmakologischen Therapie auch psychotherapeutische und psychosoziale Interventionen zur Verfügung.

#### 16.5.1 Pharmakologische Therapie der Schizophrenie

Antipsychotika der zweiten Generation („second-generation antipsychotics“, SGA) sind als medikamentöse Therapie der ersten Wahl indiziert und sollten in Monotherapie bei Auftreten des Vollbilds einer Schizophrenie angeboten werden. Zwischen verschiedenen SGA wurden wie im Erwachsenenalter auch in dieser Altersgruppe, Clozapin ausgenommen, keine Wirksamkeitsunterschiede gefunden. Clozapin ist auch bei Jugendlichen zur Therapie therapieresistenter Verläufe indiziert. Bei der Wahl des Antipsychotikums sollten Aspekte der Zulassung und des Nebenwirkungsprofils berücksichtigt werden. Tabelle 15 stellt die aktuell in Österreich für das Kindes- und Jugendalter zugelassenen Antipsychotika dar.

Die Behandlung mit Antipsychotika im „off-label use“ (außerhalb der Zulassung) ist im Kindes- und Jugendalter gängige Praxis, da gegenwärtig neben Clozapin nur zwei weitere SGA, Aripiprazol und Paliperidon, über eine Zulassung in der Indikation Schizophrenie vor dem 18. Lebensjahr verfügen. Es müssen dabei jedoch spezielle Richtlinien eingehalten werden:

1. Steht unter mehreren Therapiealternativen ein zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung, ist dieses – wenn keine medizinischen Gründe wie z. B. vorhersehbare Unverträglichkeiten, bekannte unzumutbare Nebenwirkungen oder Spätfolgen bzw. sonstige Risiken dagegensprechen – das Mittel der Wahl. Erst wenn unter ausreichend langer Behandlung mit allen zugelassenen Arzneimitteln einer Indikation kein Behandlungserfolg eintritt, sollte ein nicht zugelassenes Medikament angewendet werden.
2. Bei „off-label use“ muss die Rechtfertigung der Anwendung durch Quellen legitimiert werden: Leitlinien, Empfehlungen von Fachgesellschaften, wissenschaftliche Studien oder klinische Erfahrungen. Das heißt, es muss in Fachkreisen über die Indikation der zulassungsüberschreitenden Anwendung

Konsens bestehen, Risiken und Nebenwirkungen müssen hinreichend bekannt und abschätzbar sein.

3. Im Falle des „off-label use“ von Medikamenten besteht eine erhöhte Aufklärungspflicht:
  - Information über den Einsatz außerhalb der Zulassung
  - Information über zugelassene Alternativen und deren Vor- und Nachteile
  - Information über Wirksamkeit, Nebenwirkungen und Risiken des Medikamentes im „off-label use“
  - Information über eingeschränkte Haftung des Herstellers
  - Die Zustimmung der Betroffenen und/oder deren Erziehungsberechtigten sollte unbedingt schriftlich erfolgen, empfehlenswert ist daher ein Aufklärungsförmular.

Neben den für die Indikation Schizophrenie zugelassenen SGA kommen häufig SGA mit abweichender Zulassungsindektion und SGA mit auf das Erwachsenenalter beschränkter Zulassung in der Behandlung zur Anwendung. Bei einer insgesamt sehr schmalen Datenbasis im Kindes- und Jugendalter liegen positive Wirksamkeitsnachweise bei unter 18-Jährigen in der Indikation Schizophrenie derzeit für die folgenden SGA vor: Aripiprazol, Olanzapin, Quetiapin, Paliperidon und Risperidon (entsprechend S3-Leitlinie Schizophrenie). Antipsychotika in Form einer Injektionslösung als Akut- oder als Depotmedikation sind in Österreich in der Altersgruppe der unter 18-Jährigen nicht zugelassen.

Nebenwirkungen der Behandlung mit Antipsychotika treten in der Altersgruppe der unter 18-Jährigen häufiger als bei Erwachsenen bei Therapiebeginn und bei Dosiserhöhungen auf. Hervorzuheben ist dabei eine erhöhte Sensibilität in Bezug auf motorische Nebenwirkungen, Gewichtszunahme und metabolische Nebenwirkungen, Prolaktinerhöhung und Sedierung. Die Startdosis sollte daher niedriger, die Dosiserhöhungen sollten in kleineren Schritten durchgeführt werden und Umstellungen sollten langsamer erfolgen. Kontrolluntersuchungen in engmaschiger Frequenz sind empfohlen. Die maximalen Dosierungen sind auch im Kinder- und Jugendbereich abhängig vom therapeutischen Ansprechen und nicht prinzipiell niedriger als im Erwachsenenalter.

### 16.5.2 Psychotherapeutische und psychosoziale Interventionen

Eine medikamentöse Therapie bei psychotischen Störungen sollte mit Psychoedukation und einer Psychotherapie kombiniert werden, die auch Familieninterventionen zur Entlastung des Familiensystems miteinschließt. Spezielle psychologische Therapieansätze wie metakognitives Training zur Behandlung von Positivsymptomen oder kognitive Remediation bei neurokognitiven Einschränkungen stehen mittlerweile zur Verfügung und eignen sich auch für die Anwendung bei unter 18-Jährigen.

Psychotherapeutische Interventionen, insbesondere die kognitive Verhaltenstherapie, sind außerdem als Behandlungsansatz der ersten Wahl zur Behandlung von Risikozuständen für eine schizophrene Erstmanifestation anzusehen. Entsprechende psychotherapeutische Therapiemanuale sind für die Altersgruppe der unter 18-Jährigen zunehmend verfügbar. Antipsychotika sollten hingegen nicht primär zur Prävention des Vollbildes einer psychotischen Störung bei Vorliegen eines Risikozustandes eingesetzt werden. Die Verschreibung niedrig dosierter SGA sollte nur bei ausgeprägter und progredienter Risikosymptomatik erfolgen, wenn psychologische Interventionen nicht ausreichend wirksam sind.

Zusätzlich zu psychotherapeutischen Interventionen sollten weitere Maßnahmen zur Aufrechterhaltung oder zur Wiedereingliederung in eine Ausbildung oder Berufstätigkeit als wesentlicher Teil des Gesamtbehandlungsplans angeboten werden.

## 17 Psychotherapie

Gemäß den Behandlungsleitlinien der American Psychiatric Association 2021 (APA), des National Institute for Clinical Excellence 2014 (NICE) und den S3-Behandlungsleitlinien der DGPPN 2019 kann zusammenfassend festgestellt werden: Psychotherapeutische Verfahren bei schizophrenen Erkrankungen sollten zuallererst auf die Erfassung und Behandlung krankheitsspezifischer Störungen ausgerichtet sein. Diese Verfahren zielen auf das Erlernen bzw. Wiedererlernen von psychosozialen Fähigkeiten ab und sind als „Bewältigungsstrategien“ im Rahmen des Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Modells zu sehen. Ziele der Psychotherapie bei Schizophrenie sind daher die Verminderung

der individuellen Vulnerabilität, die Verringerung von ungünstigen Einflüssen – wie äußeren Stressoren –, die Behandlung krankheitsspezifischer Störungen im kognitiven affektiven und psychosozialen Lebensbereich, die Verbesserung der Lebensqualität und die Förderung und Verbesserung von Fähigkeiten zur Kommunikation und Krankheitsbewältigung.

Im Bereich der unterschiedlichen Psychotherapieverfahren und -methoden spielt die therapeutische Haltung, die sich auf die Erkrankung der Patient:innen in ihren psychologischen Dimension fokussiert, eine wesentliche Rolle. Empathische Akzeptanz der Person und individuelle Anpassung der psychotherapeutischen Interventionen an die aktuelle Befindlichkeit, Aufmerksamkeitsspanne etc. der Patient:innen sind ein zentraler Bestandteil der Behandlung. Die Patient:innen werden professionell unterstützt und angeleitet, ihre Kompetenzen zu schärfen und einzusetzen und damit den Verlauf der Erkrankung positiv zu beeinflussen.

**Psychoedukation** beinhaltet Vermittlung von Wissen über die Erkrankung, ihre Behandlungsmöglichkeiten und vor allem auch über den Umgang mit Frühsymptomen. Information und Aufklärung der Patient:innen sollten früh im Verlauf der Therapie erfolgen und kontinuierlich fortgeführt werden. Wichtige Inhalte der Psychoedukation sind Diagnose, biologische und psychosoziale Ursachenfaktoren, Krankheitsverlauf sowie Behandlungsmöglichkeiten. Zur Optimierung der Rückfallprävention können psychoedukative Interventionen mit Methoden der kognitiven Verhaltenstherapie kombiniert werden.

Die Ziele der **kognitiven Verhaltenstherapie** bestehen in der Reduktion vor allem der Positivsymptome wie Wahnideen und Halluzinationen sowie in der Verbesserung des psychosozialen Funktionsniveaus und der Rückfallprophylaxe. Eine weitere wichtige Strategie sind das Erkennen und Bewältigen von Frühwarnsymptomen.

Die **kognitive Remediation** ist darauf ausgerichtet, neurokognitive Fähigkeiten wie Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, kognitive Flexibilität und Planung sowie die exekutive Funktion zu verbessern, was zu verbesserten psychosozialen Funktionen führen soll. Die neurokognitiven Fähigkeiten werden in den Therapien durch unterschiedlichste Übungen und Wiederholen zu verbessern versucht. Dabei haben

Patient:innen die Möglichkeit, Aufgaben am Computer oder auf Papier („Paper and pencil“-Aufgaben) zu lösen.

Es konnte gezeigt werden, dass neuropsychologisches Training und Training der Affektverarbeitung spezifische kognitive Funktionsstörungen (z.B. die der Aufmerksamkeits- und Gedächtnisleistungen) und soziale Kognitionen (wie Emotionserkennung) verbessern und zur Verbesserung der Lebensqualität beitragen können.

Ein **Training sozialer Fertigkeiten** kann als psychotherapeutische Hilfe bei sozialen Beeinträchtigungen zur Verbesserung bzw. zur Wiederherstellung psychosozialer Kompetenzen durchgeführt werden. Ebenso bedarf die (Wieder-)Erlangung von Alltagsfertigkeiten gezielter Hilfe. Die Fertigkeiten haben die jeweils praktische Lebensgestaltung des einzelnen Erkrankten zum zentralen Thema.

**Familieninterventionen:** Wenn die Angehörigen in die Behandlung miteinbezogen werden, kann die Rückfallfrequenz um 20 Prozent gesenkt werden. Familieninterventionen sind auf dem Gebiet der psychotherapeutischen Interventionen bei schizophrenen Störungen bereits sehr gut untersucht und zeigen klare Hinweise auf Wirksamkeit.

## 18 Soziotherapeutische Interventionen

Psychosoziale Interventionen stellen neben der Pharmako- und Psychotherapie einen wesentlichen Bestandteil einer multidimensionalen und multiprofessionellen Behandlung von Menschen mit Schizophrenie dar (Abb. 3). Im Folgenden werden entsprechende evidenzbasierte psychosoziale Interventionen kurz dargestellt.

Psychosoziale Interventionen haben vor allem zum Ziel, die individuellen Möglichkeiten der Betroffenen, in ihrer sozialen Umgebung zu leben und am gesellschaftlichen Leben teilzuhaben, zu verbessern. Dies wird entweder durch eine günstige Gestaltung der Umgebungsbedingungen oder durch die Vermittlung sozialer und kommunikativer Kompetenzen zur Reintegration in die verschiedenen Lebensbereiche erreicht. Neben der Stärkung der Selbsthilfe zum Beispiel durch Selbsthilfegruppen, mediengestützte Edukation und Peer-Arbeit bestehen sie vor allem aus System- und Einzelinterventionen. Während Systeminterventionen wie z. B. das Ange-

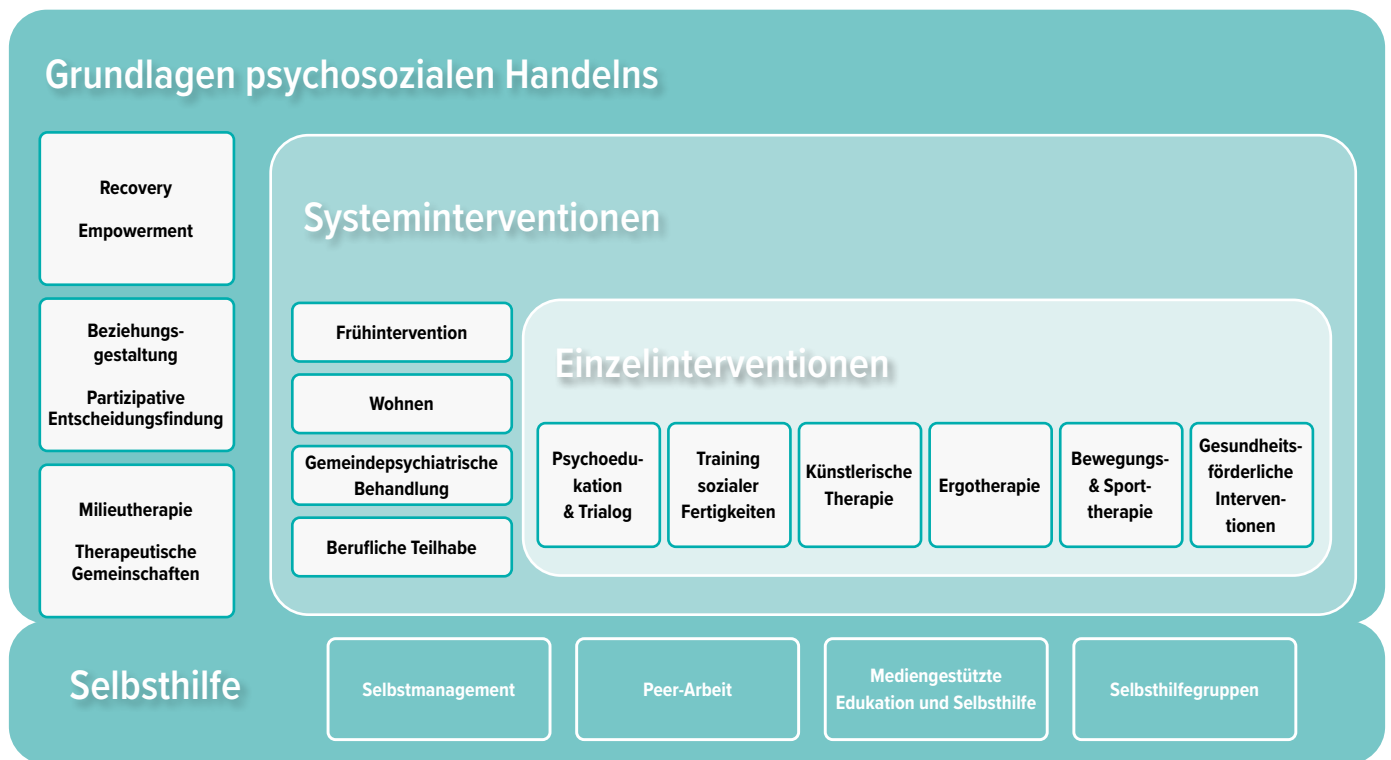


Abb. 3: Systematik psychosozialer Interventionen (mod. nach der S3-Leitlinie „Psychosoziale Therapien“ der DGPPN 2019)

bot einer multiprofessionellen gemeindepsychiatrischen Versorgung mit der Möglichkeit des bedarfsorientierten Case-Managements und der aufsuchenden Behandlung, Angebote der Frühintervention bzw. des Betreuten Wohnens und der beruflichen Rehabilitation zielführend sind, kommen als Individualinterventionen z. B. Psychoedukation, Training von Alltags- und sozialen Kompetenzen, Musik-, Ergo-, Bewegungs- und Sporttherapie sowie gesundheitsfördernde Interventionen in Betracht.

## 19 Rehabilitation

### 19.1. Soziale Rehabilitation

Internationale (z.B. WHO 2021) und nationale Leitlinien (z.B. DGPPN 2019) empfehlen übereinstimmend einen multiprofessionellen, Recovery-orientierten, personenzentrierten und menschenrechtsbasierten Ansatz zur kontinuierlichen Un-

terstützung. Von Beginn der Behandlung an ist die Einbeziehung von Familie, Freund:innen und ggf. Mitbewohner:innen, Kolleg:innen, Arbeitgeber:innen etc. wesentlich. Neben der Gestaltung der sozialen Kontakte und Aktivitäten geht es um Unterstützung bei Wohnen und Tagesstruktur sowie um Interventionen zur Vermeidung von (Selbst-)Stigmatisierung und Beachtung des Verbots der Diskriminierung von Personen mit psychosozialen Behinderungen.

### 19.2. Berufliche Rehabilitation

Evidenz für „supported employment“ im Sinne von „erst platzieren, dann trainieren“ führt zu einer hohen Empfehlungsstärke. Auch trainierende arbeitsrehabilitative Ansätze haben ihren wichtigen Platz zur Schaffung von gleichberechtigten Möglichkeiten nach individuellen Bedarfen. Wesentlich sind weiters Unterstützungsangebote im Hinblick auf Ausbildung. ■

#### Weiterführende Literatur:

Kann bei den Autoren angefordert werden.

Mit freundlicher Unterstützung durch

