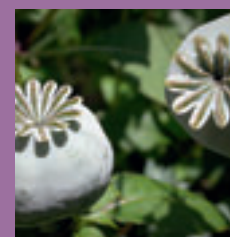
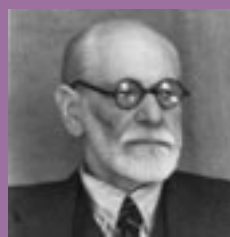
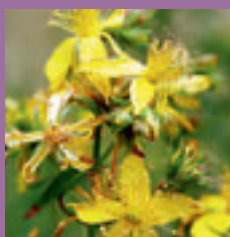


SONDERREPORT



Psychiatrie

DGPPN-Kongress 2008

*Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie,
Psychotherapie und Nervenheilkunde*

*Kooperierend: Schweizerische Gesellschaft
für Psychiatrie und Psychotherapie*

Berlin, 26. bis 29. November 2008

Februar 2009

Impressum

Verlag

Rosenfluh Publikationen AG
 Schaffhauserstrasse 13
 8212 Neuhausen a/Rhf.
 Tel. 052-675 50 60
 Fax 052-675 50 61
 E-Mail: info@rosenfluh.ch
 Internet: www.rosenfluh.ch

Redaktion

Dr. med. Uwe Beise, Freiburg i. Br.
 Tel. 0049-761 707 19 66
 Fax 0049-761 707 38 69
 E-Mail: uwe.beise@freenet.de

Sekretariat/Administration

Anna Marino
 Schaffhauserstrasse 13
 8212 Neuhausen a/Rhf.
 Tel. 052-675 50 60
 Fax 052-675 50 61

Anzeigenverkauf

Susi Glaus, SuMed Advertising
 Eisenbahnweg 87, 4125 Riehen
 Tel. 061-641 24 32
 Fax 061-641 24 43

Anzeigenregie

Rosenfluh Media AG
 Manuela Bleiker
 Schaffhauserstrasse 13
 8212 Neuhausen a/Rhf.
 Tel. 052-675 50 50
 Fax 052-675 50 51

Satz und Gestaltung

Rosenfluh Publikationen AG
 Manuela Bühler

Druck, Ausrüstung, Versand

AVD Goldach, 9403 Goldach

Copyright

Rosenfluh Publikationen AG
 Neuhausen a/Rhf.
 Alle Rechte beim Verlag. Nachdruck und
 Kopien von Beiträgen und Abbildungen in
 jeglicher Form, wie auch Wiedergaben auf
 elektronischem Weg und übers Internet,
 auch auszugsweise, sind verboten bzw.
 bedürfen der schriftlichen Genehmigung
 des Verlags.

Hinweise

Der Verlag übernimmt keine Garantie oder
 Haftung für Preisangaben oder Angaben
 zu Diagnose und Therapie, im Speziellen
 für Dosierungsanweisungen.

SONDERREPORT
 ist eine Beilage zu ARS MEDICI

99. Jahrgang; ISSN 0004-2897

Inhalt

Kongressnotizen 4

«Der Gegensatz zwischen biologischer und
 Sozialpsychiatrie hat sich aufgelöst». 6
 Interview mit Prof. Dr. med. Peter Falkai, Direktor der Klinik für Psychiatrie und
 Psychotherapie des Universitätsklinikums Göttingen

Alzheimer: Diagnose früh stellen und handeln 8
 «Mild cognitive impairment» (MCI) kann und muss hingegen nicht therapiert werden

Antipsychotika: Die Weichen werden früh gestellt 10
 Schon nach zwei Wochen zeigt sich, ob eine Therapie anschlägt

Die Mortalität bei Schizophrenie nimmt weiter zu 12
 Viele Patienten leiden auch unter somatischen Krankheiten

«Wir sollten immer eine Vollremission anstreben!» 14
 Grundsätzlich sind bei depressiven Patienten die neueren Antidepressiva zu
 bevorzugen

Neue Psychotherapien für chronisch Depressive 18
 Psychotherapien wirken nachhaltiger als Medikamente – und werden immer
 weiterentwickelt



Wie Suchtverhalten gelernt wird

Bildgebende Verfahren tragen auch zur Entwicklung der Suchtforschung bei. Das erklärte Professor Dr. Andreas Heinz, Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie an der Berliner Charité Campus Mitte (CCM). Am Beispiel der Alkoholabhängigkeit zeigte Heinz, dass Suchtverhalten gelernt wird. Mit dem Alkoholkonsum in Verbindung stehende Reize, wie etwa der Geruch des Weines, das Klingen der Gläser oder die Erinnerung an seine angstlösende Wirkung, können demnach als konditionierte Reize das Verlangen nach der Droge auslösen. Dabei spielt Dopamin eine entscheidende Rolle. «Dopamin ist nicht ein Botenstoff des Glücks, sondern der Motivation», sagte Heinz. Normalerweise gewöhnt sich das Gehirn schnell an das Auftreten neuer mit angenehmen Gefühlen verbundener Reize, die Dopaminausschüttung nimmt beim wiederholten Erlebnis ab. Drogen wie Alkohol haben jedoch eine eigene pharmakologische Wirkung, sie setzen jedes Mal Dopamin frei, was zu einer unna-

türlich starken Lernleistung beiträgt. Will der Abhängige seine Sucht überwinden, muss er neue Verhaltensweisen lernen – ein schwieriges Unterfangen, da Alkoholranke, wie sich zeigt, wesentlich schwerer Neues lernen und Altes vergessen. «Menschen sind aber nicht ihrer Sucht ausgeliefert, ähnlich wie bei automatisch ablaufenden Handlungsketten beim Sport können solche Abläufe unterbrochen werden.» Allerdings erfordere dies viel Ausdauer. «Wer einmal eine falsche Bewegung beim Sport wieder zu verlernen versucht hat, weiss, wie schwierig dieser Prozess sein kann», meinte Heinz.

Bis jetzt scheint eine spezifische Verhaltenstherapie allenfalls bei schwer Alkoholkranken zu nutzen, insgesamt sind die Erfolge jedoch nicht viel besser als mit allgemein unterstützender Psychotherapie. Neue Erkenntnisse sprechen laut Heinz dafür, dass all jene Alkoholkranken



Andreas Heinz

ein niedriges Rückfallrisiko haben, die in der Lage sind, auf nicht suchtbetonte Verhaltensweisen mit positiven Gefühlen zu reagieren. Dafür sprechen zumindest neurobiologische Untersuchungen. Ob diese Erkenntnis in einer aktiven Verhaltenstherapie genutzt werden kann, ist derzeit

unklar. «Soziale Unterstützung und Sinnfindung sind aber weiterhin zentrale Elemente der Psychotherapie», sagte Heinz. Kurzentzüge, bei denen eine Entgiftung in zwei Tagen erfolgt, sind laut Heinz wahrscheinlich nicht sinnvoll. Als eher enttäuschend hat sich nach Meinung des Suchtexperten bisher die begleitende Pharmakotherapie erwiesen. Von Medikamenten wie Acamprosat (Campral®) profitiert nach einer neueren Studie nur 1 von 10 Alkoholkranken.

Suchtkranke Schizophrene sind öfter straffällig

Schizophrene Patienten mit einer komorbiden Suchtproblematik weisen ein deutlich höheres Risiko auf, Straftaten zu begehen, als Schizophrene ohne Suchtkomorbidität. Das hat eine Basler 12-Jahre-Kohorte bestätigt. Dr. Matthias Köster von der Abteilung Forensische Psychiatrie am Universitätsspital Basel stellte die Ergebnisse in Berlin vor.

Die Wissenschaftler hatten insgesamt 403 Gutachten ausgewertet, die zwischen Anfang 1989 und Ende 2000 erstellt wurden. Verglichen wurden 56 Straftäter mit einer Diagnose aus dem schizophrenen Formenkreis gegenüber Straftätern mit Persönlichkeitsstörungen mit und ohne Paraphilien (n = 174), mit substanzbezogenen Störungen (n = 80) sowie mit anderen respektive keinen Störungen (n = 93).

Dabei unterschieden sich die Delinquentengruppen in einem Punkt deutlich voneinander: Während die Persönlichkeitsgestörten zu 48,3 Prozent Vorstrafen hatten, lag die Rate bei Schizophrenen mit 14,3 Prozent deutlich darunter. Die durchschnittliche Beobachtungszeit nach Haft oder anderen Massnahmen betrug 140 Monate.

Die Auswertungen ergaben nun, dass die Straftat-Rückfall-Raten zwischen den Untergruppen signifikant voneinander abwichen, mit den höchsten Raten bei Persönlichkeitsgestörten/Paraphilien mit 52,9 Prozent gegenüber 21,5 Prozent bei Schizophrenen. Innerhalb der schizophrenen Delinquenten wurde in 26,8 Prozent eine substanzbezogene Diagnose gestellt, die dabei ein signifikant erhöhtes

Risiko für einen Rückfall darstellte. Die schizophrenen Straftäter mit Suchtproblematik wiesen innerhalb der Beobachtungszeit in 43,7 Prozent Rückfälle auf, gegenüber 12,5 Prozent ohne Suchtproblematik. Drogeneinfluss und Suchtverhalten stellen somit wichtige ungünstige Faktoren für das erneute Auftreten von Straftaten dar. Die Basler Untersuchungen bestätigen im Prinzip eine vor wenigen Jahren publizierte 25-Jahre-Kohortenstudie von Wallace und Mullen (2004). Die Autoren fordern deshalb, der Suchtproblematik von schizophrenen Patienten besondere Beachtung zu schenken und ihnen eine angemessene Therapie zu gewährleisten.

Depression: vielversprechende Ergebnisse mit tiefer Hirnstimulation

In der Depressionsbehandlung erleben wir gerade einen Paradigmenwechsel – weg von der Fokussierung auf Neurotransmitter, hin zur Modifizierung von neuronalen Schaltkreisen. Nach Darstellung von Professor Thomas Schläpfer, Psychiatrische Uniklinik Bonn, korrelieren gestörte Schaltkreise in bestimmten Hirnregionen mit bestimmten Symptomen: Frontalkortex und Hippocampus spielen eine massgebliche Rolle für die kognitiven Aspekte der Depression, Nucleus accumbens und Amygdala sind verantwortlich für die dysfunktionale Reizverarbeitung von Emotionen, eine Fehlfunktion des Hypothalamus steht in Zusammenhang mit neurovegetativen Symptomen wie Appetitlosigkeit, Antriebs- oder Schlafstörungen. Je nach subjektiver Ausprägung der fehlgesteuerten Schaltkreise formt sich die Depression unterschiedlich aus. «Es gibt also nicht *die* Depression, es gibt tausende Depressionen.»

Inzwischen können neurobiologische Erkenntnisse therapeutisch genutzt werden –

indem man in diese kortikalen Netzwerke gezielt eingreift. Nachdem schon Vagusnervstimulation und transkraniale Magnetstimulation eingeführt worden sind, «ist die interessanteste Entwicklung die tiefe Hirnstimulation», meinte Schläpfer. Die Methode, die bereits seit Jahren bei schwer kranken Parkinson-Patienten erprobt ist, kann offenbar auch bei therapieresistenten Depressionen Erfolge zeitigen. Dem Patienten werden in einem vergleichsweise einfachen und kurz dauernden Eingriff zwei Elektroden eingesetzt, die extern stimuliert werden. An der Bonner Universitätsklinik zielen sie auf den N. accumbens, um das bei Depressiven gestörte Belohnungssystem zu beeinflussen. Die ersten, aktuellen Ergebnisse sind laut Schläpfer vielversprechend. Bei 5 Patienten kam es zu einer Besserung im HAM-D um mindestens 50 Prozent, 2 Patienten remittierten, bei 5 Patienten blieben Erfolge aus. «Wir müssen

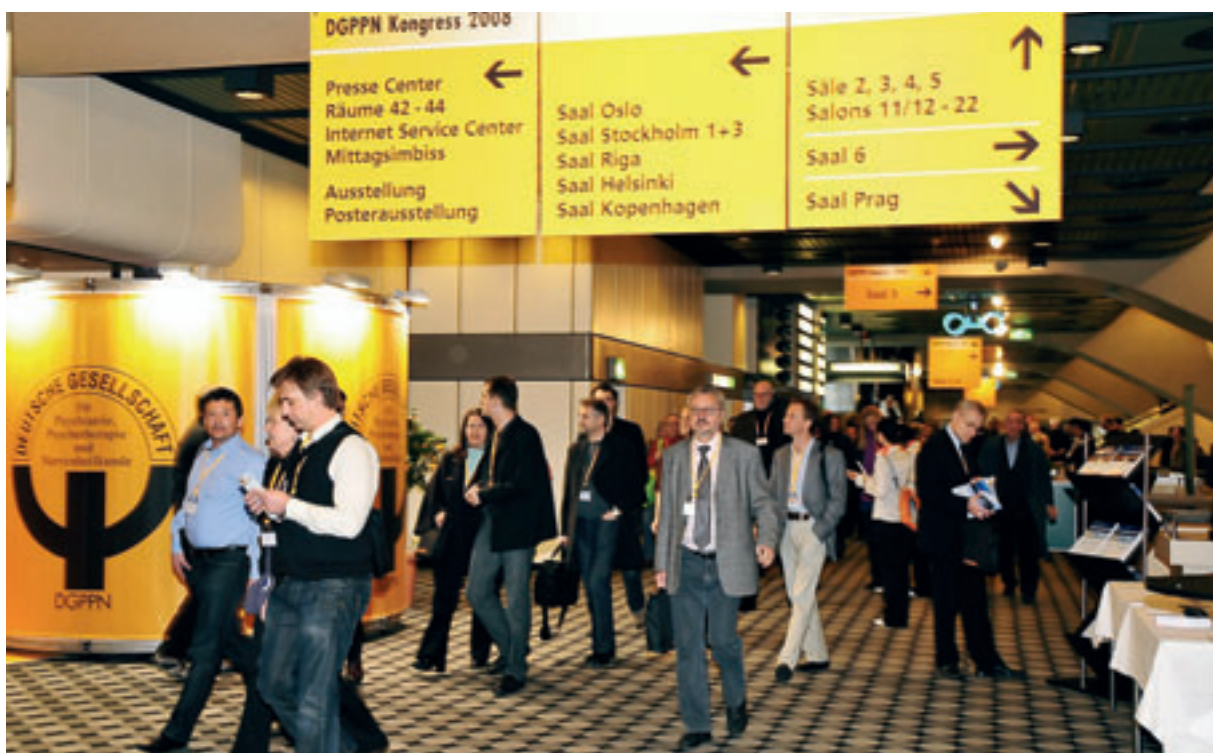


Thomas Schläpfer

diese Resultate in Beziehung setzen zur Schwere der Erkrankung. Diese Patienten haben schon alle anderen Behandlungen hinter sich, manche haben zehn Jahre im Bett verbracht.» Die Stimulation des N. accumbens steigert offenbar die hedonistischen Aktivitäten des Patienten, daneben

können Ängste gelindert werden. Fast zeitgleich haben zwei andere Arbeitsgruppen in den USA und Kanada durch tiefe Hirnstimulation in anderen Hirnregionen ebenfalls Erfolge vermeldet.

Laut Schläpfer ist man heute aber noch weit davon entfernt, solche neuromodulatorischen Verfahren breit einzusetzen. Dafür gebe es noch zu wenig Daten. Wirkungen und Nebenwirkungen müssten langfristig und sorgfältig untersucht werden. Gerade bei der tiefen Hirnstimulation seien auch ethische Grenzen zu beachten, da es sich um eine neurochirurgische Intervention am Hirn handle.



«Der Gegensatz zwischen biologischer und Sozialpsychiatrie hat sich aufgelöst»

Die biologische Forschung bekommt in der Psychiatrie einen immer grösseren Stellenwert. Davon zeugt eine Vielzahl von Veranstaltungen auf dem Kongress. Die alten Rivalitäten gegenüber sozialpsychiatrischen Ansätzen scheinen allerdings überholt, beide ehemaligen Lager haben gelernt, voneinander zu profitieren. Das bestätigt der Göttinger Psychiater Peter Falkai in einem Gespräch mit ARS MEDICI.

ARS MEDICI: *Kann man mit den modernen Methoden der biologischen Psychiatrie das Wesen psychischer Krankheiten erfassen?*

Prof. Dr. Falkai: Ich bin überzeugt, dass wir zurzeit schon über ein Instrumentarium verfügen, mit dem wir die Grundlagen psychischer Störungen besser verstehen lernen. Das Problem ist, dass wir manchmal ein wenig unbescheiden sind. Eine psychische Erkrankung oder ihre molekulare Grundlage genau zu beschreiben, das haben die letzten Jahre gezeigt, wird uns nicht gelingen. Es ist unrealistisch zu verlangen: Ich will die Depression, die Schizophrenie oder die Sucht verstehen. Erfolg versprechend ist es dagegen, bestimmte



Professor Dr. med. Peter Falkai ist Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Göttingen. Seine Forschungsschwerpunkte sind die Psychosen, insbesondere die neurobiologischen Grundlagen schizophrener Krankheitsbilder.

Aspekte einer Erkrankung aufzuklären, Teilnetzwerke zu untersuchen, etwa die Halluzination oder die kognitiven Störungen bei schizophrenen Störungen. Das episodische Gedächtnis ist beispielsweise ein recht gut umschriebenes Hippocampus-basiertes System, über das wir aus Tierexperimenten, aber auch durch die funktionelle Bildgebung schon einiges wissen.

Gibt es die alten Rivalitäten zwischen biologisch orientierten Psychiatern und Sozialpsychiatern heute noch?

Falkai: Das mag in einzelnen Köpfen noch so sein. Die alte Dichotomie Sozialpsychiatrie und biologische Psychiatrie ist aber

im Grunde überholt. Die biologische Psychiatrie ist Ende der Siebzigerjahre gegründet worden, als die Sozialpsychiatrie sehr stark war. Jetzt sind wir 30 Jahre weiter,

dieser fragliche Gegensatz von damals hat sich aufgelöst. Einerseits weil die biologisch orientierte Psychiatrie heute die gesamten Umweltparameter mit einbezieht. Andererseits haben die sogenannten «social sciences» anerkannt, dass es einen biologischen Unterbau braucht, um die zugrunde liegenden Mechanismen seelischer Krankheiten zu begreifen. In Göttingen wird übrigens demnächst eine Professur für psychosomatische Genetik eingerichtet. Dort sollen die Grundlagen psychosomatischer Interventionen im Tiermodell untersucht werden.

Indem man die Möglichkeiten der «biologischen» Forschung sieht, aber deren Grenzen akzeptiert, wird die Kluft zwischen biologischer und Sozialpsychiatrie verringert?

Falkai: Das sehe ich so. Wir können davon ausgehen, dass psychische Erkrankungen aufgrund einer genetischen Disposition und einwirkender Umweltstressoren entstehen. Nehmen wir das Beispiel von Migranten, von denen wir wissen, dass sie ein erhöhtes Schizophrenierisiko haben. Sie erleben die Umwelt oft ablehnend, empfinden, dass man ihnen etwas verwehrt und so weiter. Hier können wir zeigen, was im Gehirn passiert, indem wir bestimmte Situationen, wie sie diese Menschen erleben, anhand experimenteller psychologischer Designs simulieren und mithilfe der funktionellen Bildgebung untersuchen. Der Charme der biologischen Forschung ist, dass man kleine Experimente machen kann, Paradigmen aufstellen kann, um diese dann zu falsifizieren oder zu verifizieren. Aber noch einmal: Indem ich Teilaspekte aufkläre, erkläre ich natürlich die Schizophrenie nicht.

Wo kann die biologische Grundlagenforschung heute schon praktisch umgesetzt werden?

Falkai: Da gibt es eine ganze Reihe von Erkrankungen. Nehmen Sie zum Beispiel die Alzheimer-Demenz, wo wir die Veränderungen im Gehirn darstellen können. Aus diesen Erkenntnissen sind medikamentöse Therapien her-

vorgegangen, aus ihnen konnte die Impfung entwickelt werden. Ganz offensichtlich ist der Nutzen auch bei der tiefen Hirnstimulation zu erkennen, mit der wir manchen Patienten mit schwerer therapieresistenter Depression helfen können. Die bisherigen Ergebnisse aus drei verschiedenen Ländern zeigen vergleichbare Erfolge. Die Methode kann funktionieren, weil wir gesehen haben, dass es sinnvoll ist, bestimmte neuronale Netzwerke zu aktivieren. Wer hätte vor wenigen Jahren gedacht, dass ein solcher Therapieerfolg möglich ist.

Spannend ist auch die Interaktion zwischen Genen und Umwelteinflüssen. Wir haben doch bisher nur vermutet, dass frühe Traumata einen Einfluss auf den Ausbruch einer depressiven Erkrankung haben. Inzwischen kennen wir, nicht nur aus Tierexperimenten, den Zusammenhang zwischen Serotonintransporter-Genotyp und der Intensität einer Traumatisierung. Es ist offenkundig: Wenn wir Depressionen verhindern wollen, müssen wir kindliche Traumatisierungen verhindern. Jetzt können wir fragen, wie wir das ganz pragmatisch anstellen.

Wie hat sich die klinische Versorgung psychisch Kranker in den letzten Jahrzehnten verändert?

Falkai: Was die Betreuung Schwerkranker angeht, ist der entscheidende Punkt in Deutschland, dass wir heute einen viel besseren Personalschlüssel haben. Das ermöglicht eine andere Therapie. Aber auch die Entwicklung der Pharmakotherapie hat ihre Bedeutung. Nicht zu vergessen sind wichtige Weiterentwicklungen der Psychotherapie, denken Sie an die CBASP*, die behaviorale, kognitive und interpersonelle psychotherapeutische Strategien integriert, oder an die kognitive Verhaltenstherapie bei Schizophrenie.

Vonseiten mancher Psychiater werden Psychopharmaka weiterhin kritisch gesehen. Wie stehen Sie dazu?

Falkai: Die Vorstellung von Psychopharmaka löst bei vielen Ängste aus: Psychopharmaka verändern mich, sie machen abhängig, sie schädigen mein Gehirn, heisst es. Alle diese Befürchtungen sind bei genauem Hinsehen aber nicht sehr stichhaltig, viele Bedenken basieren auf Glauben. Das gilt für Neuroleptika wie für Antidepressiva. Das heisst ja nicht, dass jemand, der einmal traurig ist, gleich ein Antidepressivum braucht. Und leichte Depressionen haben eine hohe Spontanheilungstendenz, oft hilft ein klärendes Gespräch beim Hausarzt. Aber wenn jemand schwer depressiv ist, tue ich gut daran, auch Medikamente zu verschreiben – neben der notwendigen Psychotherapie.

Metaanalysen haben ergeben, dass Antidepressiva bei leichteren Depressionen nicht wirksamer sind als Plazebo. Nach strengen Evidenzkriterien gäbe es demnach ausschliesslich bei schweren Krankheitsformen eine Indikation für diese Medikamente. Akzeptieren Sie dieses Urteil?

Falkai: Das ist im Prinzip richtig. Aber in der Praxis stellt sich die Frage oft anders. Was mache ich mit einem Pa-

tienten mit einer leichten oder mittelgradigen Depression, wenn er erst in drei Monaten einen Termin für eine ambulante Psychotherapie bekommt? Genau das ist nämlich oft die Realität. Wollen Sie so jemanden warten lassen? Oder geben Sie ihm doch ein Antidepressivum, um ihm die Schlafstörungen, die Unruhe oder die Ängste zu nehmen? Und dann vergessen wir nicht, in der Praxis sehen wir oft depressive Menschen mit Komorbiditäten – Patienten, die zusätzlich an einer Sucht leiden oder eine Persönlichkeitsstörung aufweisen. Die Welt ist nicht schwarz oder weiss.

Aber es hat sich gezeigt, dass Psychotherapien nachhaltiger wirken. Hinzu kommt, dass man unter Psychopharmaka mit Nebenwirkungen rechnen muss. Manche Patienten unter Neuroleptika klagen darüber, nicht mehr sie selbst zu sein.

Falkai: Psychopharmaka sind wie andere Medikamente auch. Sie können Nebenwirkungen hervorrufen. Auch Schmerzmittel können euphorisierend wirken oder depressiv machen, Antibiotika können, wenn man Pech hat, eine Psychose hervorrufen. Natürlich, Psychopharmaka verändern unter Umständen die Wahrnehmung, beeinträchtigen den Tastsinn oder den Geschmacks- und Geruchssinn. Besonders relevante Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Gewichtszunahme und sexuelle Dysfunktion. Man muss aber die Frage stellen, was für den kranken Menschen zählt? Er will gesund werden. Wenn das Medikament gut anschlägt, wenn die Stimmen verschwinden, Ängste sich legen, die Stimmung sich aufhellt, er wieder lachen, wieder schlafen kann, dann nimmt er auch zwei, drei Kilo Gewichtszunahme in Kauf. Natürlich entscheidet jeder Patient selbst, ob er auftretende Nebenwirkungen akzeptiert. Wenn jemand nach 14 Tagen sagt, dass er nicht zurechtkommt, muss man sich etwas anderes überlegen; niemand wird gezwungen, eine Therapie fortzusetzen. Ganz allgemein lässt sich aber sagen: Etwa 70 Prozent der Patienten kann man mit den gängigen Methoden helfen. Über sie wird aber meist nicht gesprochen, über die restlichen 30 Prozent schon.

Kann man im Einzelfall vorhersehen, wer mit welchen Nebenwirkungen zu rechnen hat?

Falkai: Fortschritte in der Pharmakogenetik machen eine Vorhersehbarkeit möglich. Ich gehe davon aus, dass wir in fünf Jahren Genchips haben werden, mit deren Hilfe wir viel besser vorab feststellen können, ob ein Medikament beim einzelnen Patienten wirkt, und wir werden bestimmte Nebenwirkungen vorhersagen können. Das wäre ein Riesenschritt.

Professor Falkai, wir danken Ihnen für das Gespräch.

Das Interview führte Uwe Beise.

*CBASP: Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy

Alzheimer: Diagnose früh stellen und handeln

«Mild cognitive impairment» (MCI) kann und muss hingegen nicht therapiert werden

Für die Betroffenen wiegt die Diagnose Demenz so schwer wie die einer Krebserkrankung. Dennoch sollte eine Alzheimer-Erkrankung frühzeitig diagnostiziert und dann behandelt werden, forderte Professor Michael Hüll, Zentrum für Geriatrie und Gerontologie am Universitätsklinikum Freiburg.

«Die Alzheimer-Demenz ist kein Sprint, sondern ein Marathonlauf.» Mit dieser Bemerkung veranschaulichte Michael Hüll, dass die Alzheimer-Demenz einen sehr langen Vorlauf hat, ehe sie sich schliesslich manifestiert. «Jeder hier im Saal, der über 35 ist, hat schon einen Tangle im Hippocampus», sagte der Psychiater anlässlich eines State-of-the-art-Symposiums zur Demenztherapie. Heute lasse sich unter Ausschöpfung der diagnostischen Möglichkeiten mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit eine Alzheimer-Demenz feststellen. «Ich plädiere deshalb dafür, die Diagnose früh und definitiv zu stellen», sagte Hüll. So könnten die Behandlungsmöglichkeiten voll ausgeschöpft werden.

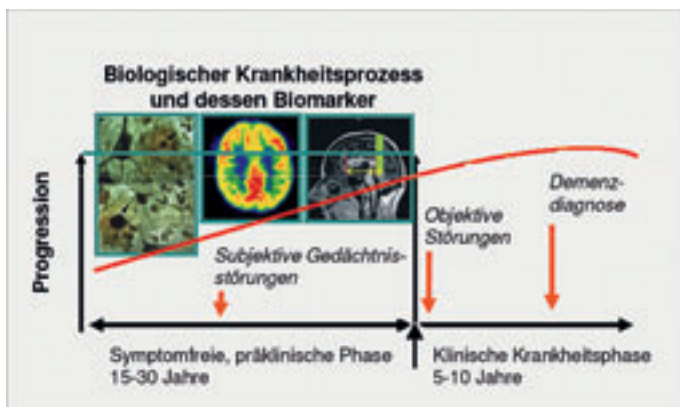
Dagegen grenzte er die Diagnose «mild cognitive impairment» (MCI) klar ab. MCI sei zwar eine mögliche Vorform der Demenz – wer darunter leidet, hat ein erhöhtes Risiko, an Alzheimer zu erkranken –, allerdings zeigten populationsbasierte Studien, dass die kognitiven Einbussen sich bei mehr als 50 Prozent nicht über das alterstypisch zu

erwartende Mass verschlechtern. Persönliche Klagen über kognitive Störungen haben sich laut Hüll als untaugliches prognostisches Kriterium erwiesen. Häufig seien MCI durch Depression, Schlafstörungen oder internistische Erkrankungen verursacht.

Eine spezifische Therapie gegen MCI gebe es derzeit nicht, auch für Ginkgo biloba, grünen Tee oder Vitamine gäbe es letztlich keine hinreichende therapeutische Evidenz. Ausdrücklich als ungeeignet bezeichnete er eine Östrogenbehandlung bei Frauen in der Postmenopause, auch das vermutete therapeutische Potenzial von Statinen müsse in dieser Indikation noch eingehender untersucht werden. Acetylcholinesterasehemmer seien sicher unwirksam. Angesichts fehlender Optionen sollte man es bei allgemeinen Ratschlägen an die Patienten belassen. Hierzu zählen möglichst viel körperliches Training und die Einstellung eines Hypertonus. Ein erhöhter Blutdruck sei ein Risikofaktor für Demenz. Gelingt es frühzeitig, den Blutdruck zu normalisieren, reduziert sich auch das Demenzrisiko. Im Übrigen empfahl Hüll, Patienten mit MCI in regelmässigen Abständen von drei oder sechs Monaten zur Kontrolle einzubestellen.

Welche Therapien helfen?

Ist eine Demenz diagnostiziert, benötigen Patienten eine umfassende Therapie und Unterstützung. Was die medikamentöse Behandlung angeht, so konnte Hüll keine praxisrelevanten Neuheiten präsentieren. Er bestätigte stattdessen, dass die Wirksamkeit der neuromodulatorisch wirkenden Acetylcholinesterasehemmer bewiesen sei, wobei diese Substanzen zumindest einige Monate einen Aufschub der Krankheitsprogression versprechen. Ob es qualitative Unterschiede zwischen Donepezil, Rivastigmin und Galantamin gebe, lasse sich mangels aussagefähiger Studien nicht beantworten, meinte Hüll. Me-



Jahrzehntelanger neurodegenerativer Verlauf vor dem ersten klinischen Symptom der Alzheimer-Krankheit.



2006 gab es in England Proteste gegen die NICE-Entscheidung, den Einsatz von Antidementiva zu beschränken. Acetylcholinesterasehemmer gehören mit Memantin immer noch zu den einzigen befristet wirksamen Medikamenten.

mantin als Glutamatmodulator kommt nach Darstellung des Psychiaters im fortgeschrittenen Stadium der Demenz zum Einsatz.

Hüll forderte Geduld bei der Anwendung der Antidementiva. Es komme darauf an, die Dosis langsam zu erhöhen, und zwar bis zur höchstmöglichen Dosis. «Je höher die Dosis, desto besser die Wirkung», sagte er. Er ermahnte dazu, nicht grundlos bei einer niedrigen Dosis stehen zu bleiben.

Sehr problematisch bleibt die Behandlung der akzessorischen Demenzsymptome wie Halluzination, Wahn, Agitation oder Aggression, die zumeist im mittleren Krankheitsstadium auftreten und eine schwere Last für die Betroffenen und ihre Angehörigen bedeuten. Es sei schwierig, eine gute Empfehlung zu geben, meinte Hüll. Zwar wirke das dafür zugelassene Risperidon beispielsweise gut auf aggressives Verhalten, aber man müsse gerade in höheren Dosierungen mit erheblichen Nebenwirkungen bei den betagten Patienten rechnen. Zudem habe sich gezeigt, dass Atypika und auch Typika das Sterblichkeitsrisiko erhöhen könnten, weshalb die Behandlung mit diesen Substanzen ein sehr sorgfältiges Abwägen voraussetze. Die Praxis zeige aber, dass man bei schweren Verhaltensstörungen handeln müsse und dann oft nicht um Neuroleptika herumkomme.

Hüll ging auch kurz auf neue Therapieansätze ein. Seiner Meinung nach werden Sekretasehemmer in einiger Zeit auf den Markt kommen, auch die Bemühungen um eine passive Impfung würden weitergehen, während die Aktivitäten hinsichtlich der aktiven Impfung nach dem ersten gescheiterten Versuch offenbar «heruntergefahren» wurden. Mit grossem Interesse und wohl auch einigen Hoff-

nungen schauen Kliniker und Forscher auf Dimebon, ein Antihistaminikum, das in einer «Lancet»-Studie im Juli letzten Jahres hervorragende Erfolge bei Alzheimer-Demenz erbrachte. Nun müsse man abwarten, ob sich die Ergebnisse in grossen kontrollierten Studien bestätigten, meinte Hüll.

Ergotherapie zu Hause

Schwierig ist seiner Meinung nach die genaue Bewertung nicht medikamentöser Massnahmen. Es gebe zwar eine Vielzahl von Studien, die Methodik sei aber in vielen Fällen «zum Davonlaufen». Vor allem bemängelte er, dass oft eine Vergleichsintervention vorgenommen wurde. Als sehr wichtig habe sich aber das Training der Angehörigen erwiesen. Es trägt dazu bei, die Lebensqualität zu erhöhen, und es gebe Hinweise darauf, dass die Unterstützung der Angehörigen sogar die Psychopathologie der Patienten verbessere. Das sei gut nachvollziehbar: Wenn ein Angehöriger es schaffe, gelassener mit den Defiziten des Kranken umzugehen, entspanne das für alle die Situation. Grosse Erwartungen setzt Hüll in die Ergotherapie, die die Betroffenen in ihrer eigenen Wohnung durchführen. Eine erste Studie sei Erfolg versprechend verlaufen. In Freiburg sei man gerade dabei, die Untersuchung zu replizieren.

Die Abbildungen stammen von Professor Wolfgang Meier, Psychiatrische Universitätsklinik Bonn.

Take home messages

- Die Alzheimer-Demenz sollte früh diagnostiziert und behandelt werden.
- «Mild cognitive impairment» erhöht das Alzheimer-Risiko, führt aber keinesfalls zwangsläufig in die Demenz. Eine spezifische Therapie ist nicht möglich.
- Bei Demenzkranken sollten Acetylcholinesterasehemmer früh eingesetzt werden, für fortgeschrittene Stadien steht Memantin zur Verfügung.
- Bei aggressivem Verhalten kommt man um eine Neuroleptikatherapie nicht immer herum. Bei den betagten Patienten ist aber mit schweren Nebenwirkungen zu rechnen.
- Schulung und Unterstützung der Angehörigen ist unbedingt erforderlich.
- Ergotherapie in der eigenen Wohnung könnte sich als wichtige Massnahme etablieren.

Antipsychotika: Die Weichen werden früh gestellt

Schon nach zwei Wochen zeigt sich, ob eine Therapie anschlägt

Ob ein Neuroleptikum die erwünschte Wirkung erzielt, lässt sich schon nach ein bis zwei Wochen ziemlich sicher beurteilen. Das sagte Professor Dieter Naber, Direktor der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Hamburg. Der Psychiater stellte zudem zwei «neue» Antipsychotika vor.

Bekanntlich bringen auch hochpotente Neuroleptika nicht immer die erhoffte Besserung. Doch wann lässt sich darüber ein zuverlässiges Urteil abgeben? Bis vor nicht so langer Zeit galt die Empfehlung, sechs Wochen abzuwarten, um dem Medikament eine Chance zu geben. Neuere Studien, meinte der Hamburger Psychiater Naber, hätten eindeutig unter Beweis gestellt, dass diese Frist viel kürzer ist. «Wenn innerhalb von zwei Wochen keine Besserung eintritt, dann ist die Aussicht auf einen Therapieerfolg ziemlich gering», sagte er. Eine Ausnahme könnten allenfalls schwer Erkrankte mit mehreren Rezidiven sein, hier könne man eventuell noch etwas länger zuwarten.

Naber hob hervor, dass man bei der Beurteilung der Wirksamkeit nicht nur auf die vorhandene Psychopathologie achten sollte, mindestens ebenso wichtig sei es, die subjektive Befindlichkeit des Patienten zu erfragen: «Wir sollen auf den Patienten hören!», forderte er. Anhand mehrerer Studien zeigte er, dass die persönliche Einschätzung der Befindlichkeit viel über den weiteren Krankheitsverlauf unter der eingeschlagenen Behandlung aussagt. «Wenn der Patient nach vier Wochen über eine positive Entwicklung berichtet, gibt es eine gewisse Gewähr, dass es weiter bergauf gehen wird.» Besonders eindrücklich zeigt dies laut Naber eine niederländische Studie, in der die Entwicklung von 110 Patienten mit Erstmanifestation einer Schizophrenie über fünf Jahre verfolgt wurde. Im Lauf dieser Zeit blieben 30 Prozent in Vollremission, die Mehrheit erlitt Rezidive. Bei der Auswertung zeigte sich, dass sich nach sechs Wochen beide Gruppen in der Psychopathologie (anhand der üblichen Tests gemessen) verbessert hatten; aber es waren in erster Linie diejenigen, die auch eine starke subjektive Linderung berichteten, die letztlich in die Vollremission kamen und dort verblieben. «Die subjektive Einschätzung hat also einen hohen prädiagnostischen Wert», schloss Naber.

Präparatewechsel: «Nicht auf halber Strecke stecken bleiben»

Vor eine zuweilen schwierige Aufgabe sehen sich Psychiater gestellt, wenn sie sich mit dem Patienten dafür entscheiden, das Präparat zu wechseln. Wie man dabei genau vorgehen sollte, welche Präparatewechsel sich als günstig erweisen, ist laut Naber ziemlich schlecht untersucht. Die verfügbaren Umsetzstudien mit neu auf dem Markt eingeführten Präparaten seien unter anderem wegen der Selektionskriterien oft von eingeschränkter Aussagekraft, die angewandte Methodik halte wissenschaftlichen Ansprüchen zumeist nicht stand, sagte Naber. «Praktisch immer ist dann das neue Präparat überlegen.» Ein gängiges Umstellungsverfahren ist das cross tapering, bei dem das derzeitige Medikament langsam ausgeschlichen und gleichzeitig die neue Substanz vorsichtig auftriiert wird. Allerdings führt dies häufig dazu, dass die Ärzte in diesem Umstellungsprozess «in der Mitte stecken bleiben», also beide Medikamente in einer Dosierung belassen, mit der es den Patienten augenscheinlich besser geht. «Die Kombinationstherapie ist sicher manchmal notwendig, aber nicht so oft, wie sie in der Praxis angewendet wird. Wir sollten das Ziel einer Monotherapie nicht aus den Augen verlieren», meinte Naber. Allerdings wandte er sich auf Nachfrage aus dem Auditorium dagegen, eine Monotherapie in Hochdosis durchzuführen. «Über die Normaldosis hinaus verstärken wir nur die Nebenwirkungen, während zusätzliche erwünschte Effekte ausbleiben.» Er unterstrich, dass Atypika im Allgemeinen den Vorzug vor den klassischen Neuroleptika erhalten sollten. Der noch anzutreffenden Meinung, dass die Typika dann gleichwertig seien, wenn man sie nur richtig anwende, sprich niedrig dosiere, folgte der Psychiater nicht. Studien belegten etwa, dass Haloperidol und andere «alte» Neuroleptika dosisunabhängig Spätdyskinesien hervorrufen könnten, was bei den Atypika nicht der Fall sei.

**Paliperidon und Quetiapin:
alte Bekannte in neuem Gewand**

Naber stellte dann zwei neue Antipsychotika vor, wobei das Attribut der Neuheit eher einer Übertreibung gleichkommt. Es handelt sich nämlich zum Ersten bei Paliperidon (Invega®) um nichts anderes als einen Metaboliten von Risperidon (Risperdal®). Dass Paliperidon gerade jetzt auf den Markt gekommen ist, wo das alte Präparat generisch wird, sei vermutlich kein Zufall, merkte Naber an. Er hält es aber für möglich, dass die neue Substanz ein kleines Plus in puncto Nebenwirkungen gegenüber Risperidon aufweist und womöglich in bestimmten Aspekten wirksamer ist. Die bisherigen Studien, die indirekte Hinweise darauf lieferten, seien aber methodisch anfechtbar. «Die gute Nachricht ist: Es ist eine direkte Vergleichsstudie geplant, danach werden wir es genauer wissen», sagte Naber. Noch entscheidender sei für ihn, dass «wir wahrscheinlich mit Paliperidon in ein bis zwei Jahren ein neues atypisches Depotpräparat auf den Markt bekommen». Dieses soll dann in einem vierwöchigen Intervall verabreicht werden und könnte einen Fortschritt bringen, auch angesichts der «etwas komplizierten Pharmakokinetik von Risperidon».

Auch bei der zweiten neuen Substanz handelt es sich um eine alte Bekannte. Quetiapin ist relativ neu als Extended-release-Formulierung (Seroquel XR®) auf dem Markt. Es muss nur noch einmal am Tag verabreicht werden. Die sedierende Wirkung, die bisher öfter ein Problem darstellte, sei bei dem Retardpräparat deutlich geringer. «Man kann das Präparat jetzt gut einmal abends zur Nacht verabreichen. Schon möglich, dass sich die Compliance dadurch verbessert», sagte Naber.

**Noncompliance – ein weiterhin
aktuelles Problem**

Ein fortdauerndes Problem bleibe die Noncompliance, daran habe auch die Einführung der Atypika nichts geändert, beklagte der Referent. Die Verträglichkeit der Medikamente sei nur ein Aspekt, eine mindestens so wichtige Rolle spielt seiner Meinung nach die therapeutische Beziehung zwischen Arzt und Patient, letztlich hänge der Therapieerfolg davon ab, ob es gelinge, eine therapeutische Allianz herzustellen. Entscheidend sei dabei der Erstkontakt mit dem Patienten. Auch die Psychoedukation unter Einbezug der Angehörigen sei wichtig. Diese fühlten sich oft ausgegrenzt und hätten das Gefühl, beim Psychiater unerwünscht zu sein. «Dabei können wir auf die Ex-

pertise der Angehörigen nicht verzichten», mahnte Naber. Mit Blick auf die Pharmakotherapie regte er an, die eigene (ärztliche) Einstellung gegenüber Depotinjektionen mit einem Atypikum zu überprüfen. Patienten hätten dagegen vermutlich weniger einzuwenden als Psychiater. Momentan würden nur etwa 10 Prozent mit einem Depotpräparat versorgt. Dass bald auch Aripiprazol (Abilify®) als Depotformulierung auf den Markt kommen wird, begrüßte Naber.

Als wichtigen Fortschritt in der Betreuung schizophrener Erkrankter stellte er das Konzept des assertive community treatment vor, das bereits in anderen Ländern praktiziert wird und seit Kurzem auch in Hamburg umgesetzt wird. Ein Kernpunkt dieses Betreuungskonzepts ist, dass Ärzte, Psychologen und Krankenschwestern den Patienten auch zu Hause aufsuchen. An dem Projekt, das nach langen Verhandlungen von den Krankenkassen finanziert wird, machen alle niedergelassenen Psychiater der Region mit. «Unser Ziel war es, die Mauer zwischen Klinik und Ambulanz einzureissen», sagte Naber. Nach den bisherigen Ergebnissen scheint dies gelungen. Sowohl Patienten als auch Angehörige seien viel zufriedener. Eine Vergleichsstudie mit Patienten, die in einer benachbarten Klinik konventionell betreut würden, habe die deutlichen Vorteile des home treatment bestätigt. Behandlungsabbrüche seien sehr selten geworden, Einweisungen am Freitag, wie sie sonst oft erfolgen, weil «draussen» niemand mehr für die Patienten zuständig ist, gehören offenbar der Vergangenheit an.

Take home messages

- Schon nach 2 Wochen lässt sich über die Wirksamkeit eines Neuroleptikums zuverlässig urteilen.
- Für die Langzeitprognose des Therapieerfolgs ist die subjektive Befindlichkeit des Patienten mindestens so wichtig wie der psychopathologische Befund.
- Atypika sollte grundsätzlich der Vorzug vor den klassischen Neuroleptika gegeben werden.
- Ob das neue Paliperidon, ein Metabolit von Risperidon, besser abschneidet als die Muttersubstanz, ist noch nicht entschieden. Einzelne Studien sprechen dafür, deren Qualität reicht aber noch nicht aus, um ein Urteil abzugeben.
- Neu auf dem Markt ist eine Retardformulierung von Quetiapin, die Vorteile hinsichtlich der Verträglichkeit aufweist.
- Assertive community treatment hat sich als sehr hilfreich für die Patienten erwiesen.

Die Mortalität bei Schizophrenie nimmt weiter zu

Viele Patienten leiden auch unter somatischen Krankheiten

Trotz besserer Therapiemöglichkeiten nimmt die Mortalität von Schizophreniekranken zu. Hierfür gibt es eine Reihe von Gründen, die PD Dr. Alex Hofer, Oberarzt an der Psychiatrischen Universitätsklinik in Innsbruck, vortrug.

An Schizophrenie Erkrankte haben eine um einen Drittel verkürzte Lebenserwartung, und die Mortalität nimmt allen vermeintlichen therapeutischen Fortschritten zum Trotz weiter zu.

Wie der Innsbrucker Psychiater Alex Hofer erläuterte, gehen nur knapp über 60 Prozent der Tode auf natürliche Ursachen zurück, ein Drittel der Erkrankten beenden ihr Leben durch Suizid.

Psychiater als Allgemeinärzte?

Schizophreniekranken leiden, wie Hofer anhand zahlreicher Studien zeigte, nicht nur an ihrer seelischen Störung, auch somatische Erkrankungen kommen bei ihnen deutlich häufiger vor, seien es Infektionskrankheiten oder auch kardiovaskuläre und metabolische Krankheiten. Obwohl die Patienten häufiger somatisch krank sind, ist die Versorgung oft schlecht. Viele Erkrankungen oder Störungen werden schlicht nicht diagnostiziert und folglich auch nicht behandelt. Schizophreniekranken gehen deutlich seltener zu einem Hausarzt, beklagte Hofer. Angesichts dieser Situation seien niedergelassene Psychiater aufgefordert, hier auch den Part des Allgemeinarztes mit zu übernehmen. Was allerdings bis anhin noch nicht in zufriedenstellender Weise geschieht. Es scheint eher so zu sein, dass Psychiater somatischen Erkrankungen ihrer Patienten nicht selten weniger Aufmerksamkeit zukommen lassen.

Hofer sagte, dass die unzureichende allgemeinmedizinische Versorgung auch damit zusammenhänge, dass es manchen Patienten schwerfalle oder unmöglich sei, einen Arzt aufzusuchen.

Zur Morbidität Schizophrener tragen auch unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Neuroleptika bei, auf die Hofer ausführlich einging. Über das Ausmass entscheidet, abgesehen von der individuellen Empfindlichkeit, vor allem das jeweilige Rezeptorprofil der Medikamente. So sind es anticholinerge und antihistaminerge Effekte, die für Gewichtszunahme und Sedierung sorgen. Bei den konventionellen Antipsychotika führt die ausgeprägte D2-Re-

zeptor-Blockade zu den gefürchteten extrapyramidalmotorischen Symptomen (EPMS), die bei hochpotenten Vertretern in bis zu 75 Prozent der Fälle auftreten. In dieser Hinsicht, so Hofer, hätten die neueren atypischen Neuroleptika entscheidende Vorteile. Sie sollten deshalb grundsätzlich als Medikamente der ersten Wahl angesehen werden. Entsprechende Empfehlungen werden auch in verschiedenen Konsensuspapieren ausgesprochen. Allerdings kommen EPMS durchaus auch bei Atypika vor, die sich durch eine starke D2-Blockade auszeichnen, namentlich nannte Hofer Risperidon und Amisulprid. Clozapin und Quetiapin befinden sich diesbezüglich auf Plazeboniveau, auch unter Aripiprazol oder Zotepin seien EPMS kein besonderes Problem.

Mit der D2-Blockade assoziiert ist auch die Hyperprolaktinämie, die ebenfalls bei Risperidon und Amisulprid häufiger auftritt, während Aripiprazol, Clozapin und Quetiapin diesbezüglich unbedenklich sind, neutral verhalten sich auch Olanzapin und Ziprasidon, sofern sie im empfohlenen Dosisbereich verabreicht werden, meinte Hofer. Im Folge von Hyperprolaktinämie können auch Sexualfunktionsstörungen und Osteoporose auftreten. Ob die Prolaktinämie, die öfter bei Frauen auftritt, das Brustkrebsrisiko erhöht, ist nach Darstellung des Psychiaters immer noch nicht geklärt. Sicher ist dagegen, dass eine Prolaktinämie nach dem Absetzen verschwindet, eine Toleranzentwicklung gibt es aber nicht. Es lohnt sich also nicht, abzuwarten, ob diese Nebenwirkung sich legt.

Anticholinerge Nebenwirkungen treten bevorzugt unter konventionellen Neuroleptika auf, dosisabhängig aber

Amisulprid:	Solian®
Aripiprazol:	Abilify®
Clozapin:	Leponex®
Olanzapin:	Zyprexa®
Quetiapin:	Seroquel®
Risperidon:	Risperdal®
Ziprasidon:	in der Schweiz nicht zugelassen

auch unter Clozapin, Olanzapin und Quetiapin. Bei Aripiprazol und Risperidon ist damit nicht zu rechnen. Sexualfunktionsstörungen stellen bei Männern und Frauen ein gravierendes Problem dar. Treten sie auf, ist die Compliance oft gefährdet. Sexuelle Probleme lassen sich nicht nur durch eine Hyperprolaktinämie, sondern auch durch die Blockade multipler Rezeptoren erklären, weshalb Clozapin, Olanzapin und Quetiapin diesbezüglich mehr Probleme bereiten als etwa Risperidon. Immer mehr in den Fokus geraten in den letzten Jahren metabolische Nebenwirkungen. Wie Hofer sagte, sei Übergewicht eineinhalb- bis zweimal häufiger als in der übrigen Bevölkerung, ebenso kommen Diabetes und metabolisches Syndrom viel häufiger vor.

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen sind möglich

Für eine gewisse Unruhe bei Ärzten, aber auch bei Patienten und Angehörigen, sorgen laut Hofer kardiovaskuläre Nebenwirkungen. Unter Neuroleptika kann es zu Orthostase, Blutdruckabfall und reflektorischer Tachykardie kommen, sodass die Gefahr einer Synkope besteht. Hinzu kommt, dass Neuroleptika arrhythmogen wirken. Unter Umständen verlängern sie die QTc-Zeit mit der Folge von Torsade de pointes, die potenziell tödlich verlaufen kann. Hofer forderte eine EKG-Abklärung vor Therapieaufnahme. Beträgt die QTc-Zeit bei Frauen über 460 ms, bei Männern über 450 ms, sollten zunächst mögliche Ursachen abgeklärt werden. Zu den Risikofaktoren für eine gefährliche QTc-Verlängerung (> 500 ms) gehören ausserdem hohes Lebensalter und langsame Metabolisierung des Medikaments, aber auch Elektrolytverschiebungen sind wichtig: Starke Hypokaliämie und Hypomagnesiämie führen zu QTc-Verlängerung. Wenn Patienten unter Neuroleptika eine Synkope erleiden, sollte immer auch der Elektrolyt-

status erhoben werden. Insgesamt bewertete Hofer die Gefahr einer gefährlichen QTc-Verlängerung, die prinzipiell auch von Atypika hervorgerufen werden kann, als äusserst gering. Fallberichte hätten gezeigt, dass die Betroffenen in der Regel mehrere Medikamente einnahmen. Ebenfalls sehr selten ist das maligne neuroleptische Syndrom, das schlimmstenfalls in einem Multiorganversagen enden kann. Das Syndrom tritt in den ersten vier Wochen nach Therapiebeginn auf, in zwei Dritteln der Fälle sogar schon in den ersten sieben Tagen. Das klinische Bild ist gekennzeichnet durch akute Hyperthermie mit Exsikkose, ohne dass eine Infektion nachweisbar wäre. Die Betroffenen leiden darüber hinaus unter einem generalisierten Rigor, extrapyramidal-motorischen Störungen (Grimassieren, Tremor) und ausgeprägten vegetativen Störungen wie Schweissausbruch und Tachykardie.

Take home messages

- Die Mortalität von Schizophreniekranken steigt trotz verbesserter sozialpsychiatrischer und medikamentöser Therapien.
- Die Patienten leiden häufig unter somatischen Erkrankungen, die aber nur unzureichend diagnostiziert und behandelt werden.
- Zur Morbidität (und zur Noncompliance) tragen auch unerwünschte Wirkungen von Neuroleptika bei. Zu ihnen zählen Sedierung, Gewichtszunahme, Sexualfunktionsstörungen und EPMS.
- Atypika sind insgesamt besser verträglich als die alten Neuroleptika, wenngleich zum Beispiel EPMS auch unter einzelnen Vertretern der neueren Generation auftreten können.
- Neuroleptika haben auch potenzielle kardiovaskuläre Nebenwirkungen. Lebensbedrohlich, aber insgesamt äusserst selten, ist die QTc-Verlängerung mit Torsade de pointes.

«Wir sollten immer eine Vollremission anstreben!»

Grundsätzlich sind bei depressiven Patienten die neueren Antidepressiva zu bevorzugen

Antidepressiva sind bei schweren Depressionen unverzichtbare Pfeiler der Therapie. Doch stellt sich die Frage, welche Antidepressiva man bevorzugt einsetzen sollte. Unterscheiden sich die Substanzklassen wirklich in puncto Wirksamkeit und Verträglichkeit? Sind die neueren Antidepressiva den alten Trizyklika vorzuziehen? Antworten auf diese Fragen gab Prof. Dr. Max Schmauss, Chefarzt der Psychiatrischen Klinik in Augsburg.

Entzauberte Glückspillen?

In letzter Zeit steht es, wenigstens in der veröffentlichten Meinung, nicht sonderlich gut um den Ruf von Antidepressiva. Und so begann der Psychiater Max Schmauss sein Referat gleich mit ein paar Schlagzeilen des letzten Jahres: «Traurig trotz Pillen» titelte in Deutschland die «Süddeutsche Zeitung», mit «Entzauberte Glückspillen» überschrieb der «Spiegel» einen einschlägigen Artikel, «Newsweek» sprach von einem «Plazebo namens Prozac®».

In der Tat, so bestätigte Schmauss, hätten Antidepressiva eine beträchtliche Plazebowirkung – ein Grund sicher, warum nur etwa jede zweite Zulassungsstudie für Antidepressiva positiv verläuft. Nach Erfahrungen der US-amerikanischen FDA verlaufen etwa 30 Prozent der Studien negativ, werden aber nicht publiziert. «Es gibt hier sicher einen beträchtlichen Publikationsbias», sagte Schmauss. Hinzu kommt, dass die publizierten Studien nicht immer einen durchschlagenden Erfolg haben. Schmauss zitierte eine Metaanalyse von Kirsch et al., in der 35 Studien mit etwa 5000 depressiven ambulant behandelten Patienten ausgewertet wurden. Dabei verbesserte sich der Hamilton-(HAM-)Score um durchschnittlich 9,6 Punkte, unter Plazebo immerhin um 7,8 Punkte – ein Unterschied, den die Autoren als klinisch nicht relevant erachteten. Die Un-

tersucher fanden lediglich bei Patienten mit schwerer Depression (HAM-Score über 28) einen signifikanten Wirkeffekt. Die eingeschlossenen Studien liefen über vier bis acht Wochen.

Antidepressiva, meinte Schmauss, würden in der Praxis zumeist verordnet nach folgenden Kriterien:

- Vorerfahrung
- Wirksamkeit und Verträglichkeit
- Komedikation
- Patientenwunsch
- Kosten.

Vollremission für Langzeiterfolge entscheidend

Ein ganz wichtiger Aspekt ist nach Meinung des Psychiaters die Frage, ob mit einem Antidepressivum eine Remission erreicht werden könne. «Wir sollten unsere Patienten weitgehend oder völlig symptomfrei bekommen», meinte Schmauss. Sicher sei es positiv, wenn der HAM-Score sich um 50 Prozent verbessere, «aber das Rückfallrisiko sinkt viel stärker, wenn wir eine Vollremission erzielen». Jeder dritte Patient, der voll remittiert, bleibt die nächsten zehn Jahre stabil, hingegen ist dies nur bei gut jedem zehnten Patienten der Fall, der lediglich mit Symptomlinderung auf Antidepressiva anspricht.

Bei der Wahl des Medikaments richten sich Psychiater oftmals weniger nach der Wirkung auf die verschiedenen Transmittersysteme – also nach den Substanzklassen MAO-Hemmer, Trizyklika, SSRI oder SSNRI – als nach klinischen Aspekten, etwa dem Sedierungspotenzial, für das Schmauss beispielhaft folgende Substanzen anführte:

- Stark sedierend: Trimipramin, Mirtazapin
- Mittelstark sedierend: klassische Substanzen wie Imipramin
- Schwach sedierend: Bupropion, Venlafaxin, Citalopram, Escitalopram.

Bupropion:	Wellbutrin®, Zyban®
Citalopram:	Seropram® und Generika
Duloxetin:	Cymbalta®
Escitalopram:	Ciprallex®
Fluoxetin:	Fluctin®
Imipramin:	Tofranil®
Venlafaxin:	Efexor®
Mirtazapin:	Remeron®
Sertralin:	Gladem®, Zoloft®

Eine andere wichtige ins Kalkül zu ziehende Nebenwirkung ist die Gewichtszunahme: Hier ist bei sedierenden Präparaten wie Mirtazapin das Risiko für den Patienten, unter der Behandlung zuzunehmen, gross, leichte Gewichtszunahme ist unter Venlafaxin möglich, diesbezüglich nicht belastet sind Bupropion, Sertralin oder Fluoxetin.

Gibt es Unterschiede in der Wirksamkeit?

Eine wichtige Frage beschäftigt die Psychiater seit zehn Jahren: Gibt es echte Unterschiede zwischen den verschiedenen Antidepressiva?

In einer Metaanalyse, die 102 Studien unter den unterschiedlichsten Kriterien auswertete, zeigte sich, dass Trizyklika einen gewissen Effektivvorteil gegenüber SSRI haben – allerdings ausschliesslich bei stationär behandelten Patienten. In der Folge haben eine Reihe von Arbeitsgruppen belegt, dass die neueren dualen Antidepressiva Venlafaxin und Duloxetin wirksamer als SSRI sind. Zudem erwies sich Escitalopram, ein selektiver SSRI, gegenüber anderen SSRI und auch Venlafaxin überlegen.

Zuletzt hat auch das kritische, strengen Kriterien der evidenzbasierten Medizin verpflichtete Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) in Köln bestätigt, dass duale Antidepressiva insgesamt besser abschneiden als SSRI und Trizyklika. Die Remissionsraten unter diesen Substanzen betragen demnach etwa 50 Prozent, ähnlich gut schneiden unter diesem Aspekt aber auch Escitalopram und die klassischen Trizyklika Amitriptylin und Clomipramin ab. Das noradrenerg wirkende Imipramin fällt mit 38 Prozent Remissionsraten ab, «relativ geringe» oder «mässige» Remissionsraten sind laut Schmauss unter Fluoxetin, Paroxetin und Sertralin zu verzeichnen.

Einen klaren Nutzen haben Antidepressiva in der Rückfallprophylaxe: SSRI, Citalopram und Escitalopram sowie auch duale Antidepressiva lieferten ein nachhaltiges Therapieergebnis, während Antidepressiva im Vergleich dazu im Akutstadium im Allgemeinen weniger ausgeprägt anschlagen.

Hinsichtlich der unerwünschten Arzneimittelwirkungen und «drop outs» sind duale Antidepressiva und SSRI gleichauf, Trizyklika schneiden laut Schmauss deutlich schlechter ab. Interessant ist in diesem Zusammenhang eine gerade in «CNS Drugs» veröffentlichte Analyse von 16 000 Patienten, die an Depression und Angststörung litten. Im Beobachtungszeitraum von sechs Monaten setzten 40 Prozent der Patienten ein Trizyklikum ab, unter SSRI betrug die Drop-out-Rate 20 Prozent, unter dualen Antidepressiva war sie mit 16 bis 17 Prozent noch ein wenig geringer. Zudem müssen Patienten, die Trizyklika einnehmen, öfter hospitalisiert werden. Zusammenfassend lässt sich laut Schmauss der Grundsatz ausgeben: SSNRI sind wirksamer und besser verträglich als Trizyklika und wirksamer als SSRI.

Im letzten Jahr sind zwei weitere Metaanalysen zu Venlafaxin erschienen, die zu unterschiedlichen Ergebnissen kamen: Eine Metaanalyse von Nemerov, auf der Basis aller 34 verfügbaren kontrollierten Studien, zeigte, dass Venlafaxin in einer durchschnittlichen Dosis von 150 mg gegenüber SSRI klar überlegen war. Becker et al. hingegen hatten eine stark selektierte Studienpopulation ausgewertet – 17 Studien wurden hier in die Analyse einbezogen –, und es ergab sich keine Überlegenheit gegenüber SSRI. Genaue Angaben zur Dosierung fehlen in der Arbeit jedoch, meinte Schmauss, der die Sinnhaftigkeit beider Metaanalysen in einem Punkt infrage stellte: «Der duale Wirkmechanismus von Venlafaxin kommt erst bei einer Dosis über 150 mg zum Tragen, deshalb sollten wir die Studien selektieren, in denen eine Dosierung über 200 mg verabreicht wurde. Das wäre eine wissenschaftlich interessante Fragestellung.»

Schwierig bleibt weiterhin die Frage, auf welches Medikament man bei Therapieversagen wechseln sollte. In der viel beachteten amerikanischen Star-D-Studie aus dem Jahr 2006 zeigte sich, dass die Remissionsraten nach Medikamentenwechsel nur 20 bis 30 Prozent betragen, egal, auf welche Substanz man wechselt. Auch die Augmentationsstrategie oder die Kombinationstherapie liefern laut Schmauss «keine überwältigenden» Erfolgsquoten. Schmauss wies darauf hin, dass insbesondere bei bipolarer Depression das «Switchrisiko» ein wichtiger Therapieaspekt sei: Dieses ist bei Trizyklika deutlich grösser als unter SSRI. Deshalb sollte man zusätzlich zum Phasenprophylaktikum ein SSRI wählen, meinte der Psychiater. Laut neueren Untersuchungen besitzen auch die dualen Antidepressiva bei diesen Patienten ein erhöhtes Wechselrisiko.

Schliesslich ging der Psychiater noch auf das Suizidrisiko unter Antidepressiva ein. Hier haben sich im zurückliegenden Jahr keine neuen Erkenntnisse ergeben. Bei Kindern und Jugendlichen sei das Suizidrisiko erhöht, im Erwachsenenalter dagegen insgesamt verringert. Allerdings sei nicht ganz auszuschliessen, dass es zu Therapiebeginn ein erhöhtes Risiko gebe, Vorsicht sei in der Altersgruppe zwischen 18 und 24 Jahren angesagt. Suizidäre Handlungen werden, wie seit Langem bekannt, dadurch ausgelöst, dass die Aktivierung der Patienten einsetzt, bevor sich die Stimmung zu bessern beginnt.

Take home message

- Bei schwereren Depressionen sind Antidepressiva nachhaltig und wichtige Pfeiler in der Rückfallprophylaxe.
- Es gilt der Grundsatz: SSNRI sind wirksamer und besser verträglich als Trizyklika und wirksamer als SSRI.
- Muss ein Antidepressivum gewechselt werden, gibt es keine klare Empfehlung für die folgende Substanz. Eine Vollremission erreichen bei allen Folgemedikamenten nur 20 bis 30 Prozent.

Neue Psychotherapien für chronisch Depressive

Psychotherapien wirken nachhaltiger als Medikamente – und werden immer weiterentwickelt

Wer je glaubte, im Zeitalter der Neurobiologie könnten Psychotherapien allmählich in den Hintergrund gedrängt werden, sieht sich eines Besseren belehrt. Psychotherapien befinden sich in ständiger Weiterentwicklung, die Ergebnisse können sich sehen lassen. Das zeigte Professor Matthias Berger, Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie an der Universität Freiburg, am Beispiel der Depression.

Auch wenn man bei schweren Depressionen oft nicht um Antidepressiva herumkommt, so zeigt sich doch, dass Psychotherapien unverzichtbar sind. Sie wirken sogar nachhaltiger als eine pharmakologische Dauertherapie. Das sei zunächst für die kognitive Verhaltenstherapie unter Beweis gestellt worden, sagte Berger. An seiner Klinik habe man sich vor Jahren jedoch primär für ein anderes Therapieverfahren entschieden: die interpersonelle Psychotherapie (IPT). Ausgangspunkt war die sogenannte Elkin-Studie, die an 250 Patienten durchgeführt wurde. Die Untersuchung kam zum Schluss, dass bei schwer depressiven, ambulant behandelten Patienten die IPT so gut abschneidet wie die Pharmakotherapie und besser als die kognitive Verhaltenstherapie. Im Jahr 2005 konnte die Überlegenheit der IPT in einer grossen Metaanalyse bestätigt werden. Es handelt sich bei der IPT um eine 20 Sitzungen umfassende, störungsspezifische Kurzzeitstudie, die sich ganz auf gegenwärtige interpersonelle Belastungen des Patienten konzentriert. Sie basiert auf keiner der bekannten Schulen und geht von einem «medizinischen Modell» aus, wie Berger sagte. Den depressiven Patienten wird die Erkrankung so erklärt: «Sie haben eine Erkrankung, die vermutlich durch eine Stoffwechselstörung in Ihrem Gehirn bedingt ist, aber ausgelöst wird sie durch zwischenmenschliche Konflikte, die es Ihnen auch schwer machen, aus der Depression herauszukommen.» Neben allgemeiner Psychoedukation zielt die Therapie auf die Bearbeitung konkreter Belastungen ab wie etwa:

- Rollenwechsel im Leben der depressiven Person (z.B. Mutterschaft, Arbeitslosigkeit)
- interpersonelle Konflikte
- interpersonelle Defizite (z.B. Einsamkeit, Isolation).

In der Therapie ist der Therapeut der unterstützende Advokator, der versucht, eine positive Beziehung zum Patienten einzugehen. Die Therapie basiert auf einer «ganz

unideologischen Betrachtungsweise, in der es nicht das Ziel ist, die Persönlichkeitsstruktur des Kranken zu verändern». Längst ist die IPT auch an die Bedürfnisse und Umstände in der Klinik angepasst worden. Für schwer kranke depressive Patienten ist die stationäre Behandlung von grossem Nutzen, so Berger. Das früher kursierende simple Axiom «ambulante Therapie ist gut, stationäre Therapie ist schlecht» hat sich demnach als falsch erwiesen. Zum Beweis führte Berger eine gross angelegte Studie aus Baden-Württemberg an, in der der Krankheitsverlauf von über 3000 erwachsenen depressiven Patienten an den unterschiedlichsten psychiatrischen Kliniken ausgewertet wurde. Die Ergebnisse seien «fantastisch», sagte Berger. 60 Prozent der Patienten hätten unter den stationären Bedingungen eine Remission erreicht (HAM-D < 6), nur bei einem relativ kleinen Kreis scheiterte die Therapie. Zusätzlich zur Psychotherapie kommen übrigens auch Antidepressiva zum Einsatz.

Traumatisierte Patienten sprechen besser auf Psychotherapie an

Depression ist eine selbstlimitierende Erkrankung, eine seelische Talfahrt, die vielleicht ein Jahr anhalten mag, dann aber an Schwung verliert und schliesslich von sich aus zum Stillstand kommt. Diese lange vorherrschende Auffassung kann inzwischen nicht mehr aufrechterhalten werden. Tatsächlich, so Berger, zeigten neuere Daten, dass die Erkrankung immerhin bei jedem Dritten länger als zwei Jahre andauert. Oft sind Menschen betroffen, bei denen die Depression schon vor dem 21. Lebensjahr begonnen hat. «Wir müssen uns sehr um diese chronisch Kranken kümmern, weil sie eben keine Spontanremission erwarten dürfen», meinte Berger.

Wie schon länger vermutet, haben frühkindliche Traumatisierungen eine grössere Bedeutung. «Zunächst glaubte ich, das sei wieder eine Modewelle, aber heute wissen wir,

dass es wirklich viele Patienten gibt, bei denen es, wenn man genau nachfragt, Hinweise auf Misshandlungen, meist seelischer, seltener sexueller Art, gegeben hat.» Dabei handelt es sich um einschneidende Kränkungen oder um emotionale Vernachlässigung, die als Basis für die Entwicklung einer Depression zu sehen sind, welche dann einen chronischen Verlauf zu nehmen droht. Es entstünden dabei schwerwiegende neurobiologische Veränderungen, die kaum zu revidieren seien, meinte Berger. Es habe sich gezeigt, dass gerade Patienten mit Traumaerfahrung besonders gut auf Psychotherapie ansprechen.

Allerdings, so Berger, habe sich gezeigt, dass Menschen mit chronischer Depression nicht so gut auf die IPT ansprechen. Bei diesem Verfahren bilden eben frühe Traumaerfahrungen überhaupt keinen Ansatzpunkt. Und der Anspruch, eine positive Beziehung zum Patienten aufzubauen, ist oft nur schwer einzulösen: «Wie gehe ich mit aggressivem, unwilligem, ausgesprochen negativ eingestelltem oder unterwürfigem und damit die Therapie boykottierendem Verhalten um?», fragte Berger.

CBASP

Speziell für chronisch depressive Patienten verspricht ein relativ neues Therapieverfahren, die CBASP, einen deutlichen Fortschritt. Das Akronym steht für Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy. CBASP wurde vom amerikanischen Psychotherapeuten McCullough entwickelt und wurde inzwischen auch in den deutschsprachigen Ländern eingeführt. Das Besondere an der Therapie ist, dass sie Elemente der behavioralen, kognitiven, psychodynamischen und interpersonellen Strategien integriert. Sie ist, wie Berger sagte, stark auf die Negativprägung der depressiven Patienten ausgerichtet. Für McCullough besteht ein Kernproblem darin, dass chronisch depressive Menschen in einem präoperatorischen Denken verhaftet bleiben und ihre Wahrnehmung von der Umwelt entkoppelt ist. Entscheidend ist daher für den Patienten, die Konsequenzen des eigenen Verhaltens zu erkennen. Kernstück der Therapie ist folglich die Situationsanalyse, in der dem depressiven Patienten die kausale Beziehung zwischen seinen Verhaltens- und Denkmustern und den jeweiligen Folgen aufgezeigt wird. Der Therapeut ist bei

diesem Therapieverfahren nicht passiv, er beteiligt sich aktiv, damit der Patient seine eigene destruktive Entwicklungsgeschichte erkennen lernt: Durch gezielte Übertragungsarbeit lernt der Patient, zwischen der Beziehung zum Therapeuten und den destruktiven Beziehungen zu anderen Bezugspersonen (significant others) zu unterscheiden und das Gelernte in angemessene emotionale Reaktionen im Alltag zu überführen. Im Lauf der Therapie lernt der Patient also soziale Problemlösefertigkeiten und Bewältigungsstrategien.

Die Ergebnisse der CBASP sind bei chronisch depressiven Menschen sehr ermutigend. 85 Prozent der Patienten sprechen auf die Therapie an, wenn gleichzeitig auch Antidepressiva verabreicht werden. Berger nannte neue Ergebnisse einer Freiburger Studie mit 55 ambulanten Patienten, nach denen CBASP auch ohne medikamentöse Begleittherapie deutlich Erfolg versprechender ist als die IPT. Allen Patienten kann aber auch mit diesem Therapieverfahren nicht zufriedenstellend geholfen werden. An der Freiburger Klinik ist man dabei, zu prüfen, ob die Aufnahme von Elementen der Schematherapie weiterhelfen könnte. Berger sagte, man sei von diesem ebenfalls noch jungen Psychotherapieverfahren sehr angetan. Die Schematherapie wird auch als dritte Welle der kognitiven Verhaltenstherapien bezeichnet. Die Behandlung zielt darauf ab, chronische emotionale Probleme zu lindern und dysfunktionale Lebensmuster zu durchbrechen.

Take home messages

- Psychotherapie ist so wirksam wie Pharmakotherapie, wirkt aber nachhaltiger.
- Anerkannte Verfahren sind die kognitive Verhaltenstherapie und die interpersonelle Psychotherapie.
- Depressionen remittieren nicht unbedingt. Bei jedem dritten Patienten mit Major Depression verläuft die Erkrankung chronisch.
- Für Patienten mit chronischer Depression bedeutet die CBASP einen grossen Fortschritt.
- Auch die Schematherapie scheint ein vielversprechender Psychotherapieansatz zu sein.