

Schizophrenie

Hinweise zur medikamentösen Therapie

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF
MEDICINE

Eine neue Generation von
Antipsychotika und neue
neurobiologische Forschungs-
ergebnisse haben Verständnis
und Pharmakotherapie der
Schizophrenie umgestaltet.

«Obwohl keiner von uns weiss, bis zu welchem Grad unsere Wahrnehmung der Welt bloss ein Konstrukt unseres Geistes ist, sind Schizophrene fast während ihres ganzen Lebens mit diesem Dilemma konfrontiert», schreibt Robert Freedman, Psychiater an der Universität Colorado, USA, einleitend in seiner Übersicht zur medikamentösen Behandlung der Schizophrenie im «New England Journal of Medicine». Der Kampf um die Entscheidung der Frage, ob die Stimmen oder ein Verdacht real sind oder nicht, ist Teil der Unfähigkeit, relevante Informationen vom Hintergrund zu unterscheiden. So können zunächst mysteriös erscheinende Wahnvorstellungen oder Halluzinationen oft auf eine falsch verarbeitete Information zurückgeführt werden. Menschen mit Schizophrenie sind im Grund überwach, in ständiger Reaktion auf äussere Stimuli und innere Gedanken, die die meisten anderen Leute ignorieren können. Dazu kommt noch eine Unfähigkeit der Informationsverarbeitung zur Einordnung der Wichtigkeit im Kurzzeitgedächtnis.

Pathophysiologie

Beim Versuch, das Geschehen bei Schizophrenie biomedizinisch zu fassen, kamen den Forschern Beobachtungen über Medikamentennebenwirkungen zu Hilfe. So erhöhen Stimulanzen, die ähnliche Psychosen erzeugen können, die dopaminerge Neurotransmission. Alle verfügbaren Antipsychotika vermindern die dopaminerge Neurotransmission, und dieser Mechanismus reduziert die Ablenkbarkeit der Patienten und verbessert ihre Wahrnehmungsfähigkeiten. Parallel dazu nimmt die Intensität von Wahn und Halluzination ab, womit die Patienten ihr Verhalten besser unter Kontrolle halten können.

Die Dopamintheorie hat aber Schwachstellen. So bringt die Dopaminblockade die Symptome nicht völlig zum Verschwinden. Auch sind die Dopaminkonzentrationen und -rezeptordichten vor und während der Therapie im Allgemeinen innerhalb der weiten Grenzen der Normalwerte. Schliesslich ist die Rolle von Dopamin sicher komplexer als diejenige eines einfachen Schalters für psychotische Symptome. Beispielsweise sind die Dopaminrezeptoren in den Basalganglien während einer akuten Episode häufig stärker besetzt, aber gleichzeitig lässt sich eine reduzierte Dopaminaktivität in frontalen Kortextbereichen nachweisen. Für weitere Forschung war also noch Platz.

So ist heute davon auszugehen, dass nicht eine einzelne Hirnläsion für Schizophrenie ursächlich ist. Eher führen multiple genetische und Umweltfaktoren zu Störungen in der Hirnfunktion, die dann in die Entwicklung einer Schizophrenie münden. Inhibitorische Neurone mit den Transmittern Gamma-Hydroxybuttersäure, Cholezystokinin und Somatostation scheinen besonders betroffen. Auch eine Beeinträchtigung

Merk- punkte

- Schizophrenie scheint das Zusammenspiel von pathologischen Prozessen widerzuspiegeln, zu denen eine Zunahme von Dopamin, einer oder mehrere genetische Faktoren sowie nichtgenetische Faktoren, die einen Verlust an Neuronen und neuronalen Verbindungen bewirkt haben, gehören.
- Während Erstgenerations-Antipsychotika auf einem Dopamin-D₂-Antagonismus aufbauen, wirken Zweitgenerations-Antipsychotika in unterschiedlicher Weise auf die dopaminerge oder auch auf die serotonerge Neurotransmission.
- Zweitgenerations-Antipsychotika sind vorzuziehen, weil sie auf negative Symptome und beeinträchtigte Kognition besser wirken, ein geringeres Rückfallrisiko aufweisen und mit weniger Bewegungsstörungen als Nebenwirkung assoziiert sind.

des Geflechts von Interneuronen und Pyramidenzellen in manchen Kortextarealen mit Abnahme der Zahl von Neuronen und Synapsen liess sich nachweisen. Morphologisch fallen in der Magnetresonanztomographie vergrösserte Ventrikel und kleinere Volumina in gewissen Hirnarealen auf, funktionelle Untersuchungen mittels Positronenemissionstomografie bilden aber

Schizophrenie

gerade im Hippocampus und dem dorso-lateralen Präfrontalkortex eine Aktivitätssteigerung ab.

Diese Vielfalt neurobiologischer Befunde spiegelt sich in einer Grosszahl genetischer Untersuchungsergebnisse wider. Konkordanzstudien lassen zwar auf eine vererbare Komponente schliessen, die für 70 Prozent des Erkrankungsrisikos verantwortlich sein dürfte, um eine monogenetische Erkrankung handelt es sich bei der Schizophrenie aber nicht. Für die restlichen 30 Prozent müssen Umweltfaktoren massgeblich sein, wie Hirnschäden perinatal oder in der Kindheit und psychosozialer Stress, zum Beispiel im Zusammenhang mit Trennungserlebnissen.

Pathophysiologie und Pharmakotherapie

Eine akute Episode bei einer Person mit Schizophrenie scheint das Zusammenspiel von pathologischen Prozessen widerzuspiegeln, zu denen eine Zunahme von Dopamin (vielleicht als Antwort auf Stress), einer oder mehrere genetische Faktoren, die die Neurotransmittormechanismen verändern, sowie nichtgenetische Faktoren, die einen Verlust an Neuronen und neuronalen Verbindungen bewirkt haben, gehören. Neuropsychologisch äussert sich dies in den eingangs erwähnten, für Schizophrenie typischen Befunden.

Entsprechend hat die Pharmakotherapie sich auf die Neurotransmitterkonzentriert, die die Antwort von Neuronen auf Stimuli kontrollieren. Mit der Informationsverarbeitung und -speicherung befasst sind unter anderem Pyramidalzellen im Kortex, die ihrerseits durch verschiedene andere Nervenzellen, zu denen vor allem die inhibitorischen Interneurone zählen, reguliert werden. Die Aktivität von Pyramidalzellen und Interneuronen erfährt eine Modulation durch dopaminerge, serotonerge, cholinerge und noradrenerge Neurone in tieferen Hirnregionen, die ihre Ausläufer in den Kortex entsenden. Die Rezeptoren für diese Neurotransmitter boten sich als Ziele neuerer antipsychotischer Medikamente an.

Während Erstgenerations-Antipsychotika

Tabelle 1:
Beispiele für Antipsychotika

Erstgenerations-Antipsychotika:

Chlorpromazin	Chlorazin®
Perphenazin	Trilafon®
Haloperidol	Haldol®

Zweitgenerations-Antipsychotika:

Clozapin	Leponex®
Risperidon	Risperdal®
Olanzapin	Zyprexa®
Quetiapin	Seroquel®
Ziprasidon	Zeldox® (in CH noch nicht im Handel)
Aripiprazol	Abilify® (in CH noch nicht im Handel)
Amisulprid	Solian®

Depotpräparate:

Fluphenazin Decanoat	Dapotum® D
Haloperidol Decanoat	Haldol® decanoas
Flupentixol Decanoat	Fluanxol® Depot
Risperidon Microspheres	Risperdal Consta®

auf einem Dopamin-D₂-Antagonismus aufbauen, wirken Zweitgenerations-Antipsychotika neben der dopaminergen auch auf die serotonerge Übertragung. Clozapin (Leponex®) verfügt über multiple Wirkmechanismen. Für Amisulprid (Solian®) ist von einem Dopamin-D₂- und -D₃-Antagonismus auszugehen; das vor der Zulassung stehende Aripiprazol (Abilify®) wirkt über einen gemischten dopaminergen Agonismus und Antagonismus.

Antipsychotische Therapie

Erstgenerations-Antipsychotika

Prototyp ist Chlorpromazin (Chlorazin®) (Tabelle 1). Nach der Entdeckung der Dopaminblockade als Wirkungsmechanismus kamen weitere, zunehmend potentere Antipsychotika wie Haloperidol (Haldol®) hinzu, die allerdings auch eher zu Parkinson-ähnlichen Nebenwirkungen führen.

Trotz der höheren Potenz sind die neueren Erstgenerations-Antipsychotika nicht effektiver als Chlorpromazin, wie Robert Freedman anmerkt.

Nach Zufuhr eines Erstgenerations-Antipsychotikums wie Chlorpromazin oder Haloperidol kommt es zu einer sofortigen Blockade der D₂-Dopaminrezeptoren und zu einem partiellen antipsychotischen Effekt. Eine weitere therapeutische Wirkung entfaltet sich über die nächsten sechs bis acht Wochen. Etwa 20 Prozent der Patienten erreichen eine vollständige Remission, die meisten erfahren aber nur eine teilweise Therapieantwort bei fortbestehenden Symptomen. Viele schwere chronische schizophrene Syndrome wie der katatone Rückzug sieht man heute, wohl wegen der medikamentösen Therapie, kaum mehr.

Eine Fortführung der Therapie nach einer akuten Episode kann die Rückfallgefahr signifikant reduzieren. Für Erstgenerations-Antipsychotika wurde über eine Reduktion von 80 auf 30 Prozent innert zwei Jahren berichtet.

Die Erstgenerations-Antipsychotika haben eine lange Reihe bekannter Nebenwirkungen (Tabelle 2). Zu den äusserlich sichtbaren gehören die Bewegungsstörungen. Manchmal können die Betroffenen ihre unwillkürlichen Bewegungen aber nur unklar beschreiben.

Die Akathisie ist bei schwerer motorischer Unruhe gelegentlich von einem Agitationszustand nur schwer zu unterscheiden; 20–80 mg/Tag Propranolol (Inderal®, Generika) können bei Akathisie hilfreich sein. Eine Spätdyskinesie entwickelt sich bei etwa 30 Prozent der Behandelten, im Allgemeinen erst nach einer mehrjährigen Therapie. Die Spätdyskinesie spricht nicht auf Anticholinergika an, verschwindet nach Absetzen des Erstgenerations-Antipsychotikums langsam, kann aber auch irreversibel sein.

Selten, aber gefürchtet ist als Auswirkung der Temperaturdysregulation das maligne neuroleptische Syndrom, zurückzuführen auf Wärmestau und einen Polymorphismus des D₂-Rezeptor-Genotyps.

Eine QT-Verlängerung mit dem Risiko für tödliche Torsade-de-pointes-Arrhythmie ist für mehrere Antipsychotika belegt. Unter

Schizophrenie

mit Antipsychotika Behandelten liegt die Inzidenz plötzlicher Todesfälle bei 0,015 Prozent pro Jahr, ungefähr doppelt so hoch wie bei einer gesunden Normalbevölkerung.

Zweitgenerations-Antipsychotika

In den letzten 15 Jahren ist eine zweite Generation von Antipsychotika in die Therapie eingeführt worden, mit dem Ziel, den therapeutischen Effekt zu verbessern und die Nebenwirkungen zu verringern (Tabelle 2). Alle Zweitgenerations-Antipsychotika teilen mit denjenigen der ersten Generation den Antagonismus am D₂-Dopaminrezeptor, verfügen daneben aber noch über weitere Wirkungsmechanismen auf Transmittorebene.

Erster Vertreter eines «atypischen» Antipsychotikums (atypisch war das Fehlen von Bewegungsstörungen) war Clozapin, das trotz der seltenen, aber schwer wiegenden Nebenwirkung der Agranulozytose wegen des guten therapeutischen Effekts im Therapieangebot verblieben ist. Obwohl alle Antipsychotika die Krampfschwelle senken, ist dieser Effekt bei Clozapin ausgeprägter. Clozapin reduziert suizidales Verhalten, eine Abnahme der Todesrate durch Suizid ist jedoch noch nicht eindeutig dokumentiert, so Freedman.

Die stärkere antipsychotische Wirkung von Clozapin wurde zunächst auf die Kombination des Antagonismus am D₂-Dopamin- und am serotonergen 2A-5-Hydroxytryptamin(5-HT_{2A})-Rezeptor zurückgeführt. Über einen ähnlichen kombiniert dopaminerg-serotonergen Antagonismus verfügen denn auch die ebenfalls antipsychotisch effektiven neueren Wirkstoffe (Tabelle 2). Ihnen fehlen viele der extrapyramidalen Nebenwirkungen der Erstgenerations-Antipsychotika, und das Spätdiskinesierisiko ist stark reduziert. Besonders bemerkenswert ist ihre Wirksamkeit gegen schizophrene Negativsymptome, und auch die Rückfallgefahr ist geringer. Einen etwas anderen Wirkungsmechanismus haben die neueren Wirkstoffe Amisulprid und Aripiprazol; sie bieten aber ebenfalls ein geringeres Risiko für Bewegungsstörungen als die Erstgenerations-Antipsychotika.

Tabelle 2:

Häufige Nebenwirkungen bei Erst- und Zweitgenerations-Antipsychotika

Erstgenerations-Antipsychotika:

- Bewegungsstörungen wie Dystonie, Bradykinesie, Tremor, Akathisie
- Anhedonie
- Sedation
- mässige Gewichtszunahme
- Temperaturdysregulation (Poikilothermie): kalt in kalter, heiss in heisser Umgebung
- Hyperprolaktinämie: Galaktorrhö und Amenorrhö bei Frauen, Gynäkomastie bei Männern sowie abgeschwächte Sexualfunktion
- orthostatische Hypotonie
- Sonnenbrand
- verlängertes QT-Intervall: Risiko für potenziell tödliche Arrhythmie (Thioridazin [Melleril®]).

Zweitgenerations-Antipsychotika:

- mässige bis schwere Gewichtszunahme (Olanzapin)
- Diabetes mellitus
- Hypercholesterinämie
- Sedation
- mässige Bewegungsstörungen
- Hypotension
- Hyperprolaktinämie (Risperidon)
- Anfälle (Clozapin)
- nächtliche Salivation (Clozapin)
- Agranulozytose (Clozapin)
- Myokarditis (Clozapin)
- Linsentrübungen (Clozapin).

Nebenwirkungen können bei jedem dieser Antipsychotika auftreten. Bei den in Klammern angeführten Wirkstoffen treten sie häufiger auf, können aber auch bei anderen vorkommen.

Bei den Zweitgenerations-Antipsychotika hat nur Clozapin ein erhöhtes Agranulozytoserisiko, hingegen führen diese Wirkstoffe häufiger zu Gewichtszunahme, die besonders unter Olanzapin (Zyprexa®) problematisch werden kann. Daneben mehrten sich bei den Vertretern dieser Antipsychotikagruppe Berichte über Dia-

betes mellitus und Insulinresistenz, vermutlich im Zusammenhang mit der Gewichtszunahme. In wenigen Fällen ist es sogar zu lebensgefährlicher Ketoazidose gekommen. Die Cholesterinspiegel steigen nach 14-wöchiger Behandlung mit Olanzapin um 10 Prozent. Das in der Schweiz noch nicht eingeführte Ziprasidon (Zeldox®) und Amisulprid führen bei den empfohlenen Dosen weniger oft zu Gewichtszunahme als die anderen Antipsychotika. Manchmal können Zweitgenerations-Antipsychotika zu obsessiven Zwangssymptomen führen, was an ihrem Antagonismus der serotonergen Neurotransmission liegen könnte.

Wie weit die Zweitgenerations-Antipsychotika die Kognition bei schizophrenen Patienten verbessern, ist kontrovers, stellt Robert Freedman fest. In vergleichenden Studien schnitten die Patienten unter den neueren Antipsychotika bei Aufmerksamkeit und Kurzzeitgedächtnis besser ab als unter den älteren, ob dies bei allen auch die Lebensqualität verbessert, bleibt unklar. Haloperidol (Haldol®) in einer niedrigen Dosierung von 5 mg/Tag verbessert die Neurokognition ähnlich wie neuere Antipsychotika, vielleicht haben die höheren Dosen bei früheren Vergleichen dies überdeckt.

Therapierichtlinien

Das optimale Management umfasst psychosoziale, soziale und Beschäftigungstherapien. Oft sind es nicht die spezialisierten Psychiater, die in den ersten Stadien der Erkrankung konsultiert werden, und die Langzeitbetreuung mit medikamentöser Langzeittherapie liegt für viele Patienten in den Händen der Hausärzte.

Behandlung der ersten Episode

Eine unverzügliche Behandlung bei einer ersten psychotischen Episode verbessert die Langzeitprognose und verschleiert keine Differenzialdiagnosen. Die üblichen Symptome umfassen Wahnvorstellungen und/oder Halluzinationen, begleitet von Angst, Rückzug, Wutanfällen und Suizidgedanken. Die meisten Ärzte verschreiben zunächst ein Zweitgenerations-Antipsy-

Schizophrenie

chotikum (ausser Clozapin), verteilt auf mehrere Dosen pro Tag. Innert der ersten beiden Behandlungstage sollten geringere Störungen des Schlafmusters, von Wut und Angst erkennbar sein, während sich die übrigen Symptome innert der ersten Woche bessern und sich ein fast maximaler Behandlungseffekt innert sechs bis acht Wochen einstellt. Fehlende Besserung innert der ersten bis vierten Behandlungswoche sollte zur Dosissteigerung führen, bei inadäquatem Absprechen gefolgt von einem Präparatwechsel (i.A. Clozapin oder ein anderes Zweitgenerations-Antipsychotikum) nach weiteren vier bis sechs Wochen. Wie bei allen Erkrankungen mit Suizidbereitschaft, erinnert Freedman, steigt das Suizidrisiko, wenn die anderen Symptome zurückgehen.

Erhaltungstherapie

Nach Abklingen der ersten Episode sollte die Therapie für mindestens ein Jahr fortgeführt werden und dann eine Standortbestimmung erfolgen. Verschiedene psychotherapeutische Interventionen können die Rehabilitation und das Krankheitsverständnis günstig beeinflussen. Es kann sinnvoll sein, schon prospektiv ein Programm zur Gewichtskontrolle zu starten.

Indikationen für Clozapin

Clozapin ist wegen der Agranulozytosegefahr kein Medikament erster Wahl. Indikationen sind inadäquate Antwort auf andere neuere Antipsychotika, Unverträglichkeit anderer Medikamente oder schwere, nicht tolerierte Akathisie. Clozapin wird bei gut funktionierenden wie bei stark dysfunktionalen Patienten eingesetzt, wobei funktionell gute Patienten unter Clozapin noch eine weitere Verbesserung mit besserer Wiedereingliederung erfahren können, die die Inkaufnahme des erhöhten Agranulozytose-, Myokarditis- und Krampfanfallrisikos rechtfertigt.

Rolle der Erstgenerations-Antipsychotika

Auch heute erhalten Patienten die älteren Antipsychotika, und die meisten Behandlungsalgorithmen sehen den Versuch mit einem Vertreter dieser Gruppe vor, wenn

Zweitgenerations-Antipsychotika nicht die gewünschte Wirkung hatten. Bei Therapie mit Erstgenerations-Antipsychotika muss regelmässig auf Spätdyskinesien geachtet werden. In den meisten Fällen kann eine frühzeitig diagnostizierte Spätdyskinesie sich beim Wechsel auf ein Zweitgenerations-Antipsychotikum zurückbilden. Als Depotinjektion verabreichte Antipsychotika (Tabelle 2) sind mit tieferen Rückfallraten assoziiert, da die Patienten im Vergleich zu oral applizierten Medikamenten ihr Antipsychotikum so eher erhalten, hält der Autor fest.

Wahl des Antipsychotikums

Alle Antipsychotika sind bei der Behandlung der positiven Symptome der akuten Psychose effektiv. Zweitgenerations-Antipsychotika seien vorzuziehen, schreibt Freedman, weil sie auf negative Symptome und beeinträchtigte Kognition besser wirken, ein geringeres Rückfallrisiko bringen und mit weniger Bewegungsstörungen als Nebenwirkung assoziiert sind. Abgesehen von Clozapin seien innerhalb der Gruppe der Zweitgenerations-Antipsychotika konsistente therapeutische Differenzen nicht nachgewiesen, daher müsse die individuelle Patientenreaktion wegleitend sein. Depotpräparate, selbst diejenigen der ersten Generation mit ihrem Spätdyskiesierisiko (Risperdal Consta® ist bisher in den USA nicht zugelassen), bleiben die optimale Therapie für Patienten, die wegen schlechter Adhärenz bei oraler Therapie einen Rückfall erlitten haben.

Die Möglichkeit der Gewichtszunahme kann die Wahl aus der Gruppe der neueren Antipsychotika beeinflussen. Hier verspricht Zisapridon eine Alternative zu sein; die Wirkungsäquivalenz zu Haloperidol ist belegt, die Wirksamkeit im Vergleich mit anderen neueren Antipsychotika muss noch besser untersucht werden.

Antipsychotika sind oft nicht die einzige Medikation bei Schizophrenie. Depression ist häufig und wird mit Antidepressiva behandelt. Patienten mit schizoaffektiven Störungen, die dokumentierte Episoden von Agitiertheit erleben, die der Definition einer Manie entsprechen, erhalten Stimmungsstabilisatoren wie Lithium oder Val-

proinsäure (z.B. Depakine®). Begleitende Angst- und Schlafstörungen können mit Benzodiazepinen therapiert werden.

Frühintervention

Die geringere Wahrscheinlichkeit extrapyramidaler Nebenwirkungen hat die Therapie mit Zweitgenerations-Antipsychotika für Patienten und Angehörige zu einem früheren Zeitpunkt akzeptabler gemacht. Robert Freedman, der an einer Institution für Kinder mit psychischen Erkrankungen tätig ist, stellt fest, dass Ärzte oft Hemmungen haben, eine Schizophreniediagnose zu stellen, oder einfach nicht wissen, dass die Krankheit sogar schon bei Sechsjährigen zu Tage treten kann. Halluzinationen oder Wahnvorstellungen werden dann oft als kindliche Fantasien abgetan, die betroffenen Kinder sind jedoch schwer gestört und können suizidal oder gegen andere Menschen schwerst gewalttätig werden. Sie können gut auf Zweitgenerations-Antipsychotika ansprechen, allerdings ist in dieser Altersgruppe das Problem der Gewichtszunahme besonders gravierend. Da nicht alle Kinder mit Prodromalzeichen einer Psychose entwickeln, bleiben Nutzen und Risiken einer Frühtherapie aber vorerst noch unklar. Kinder mit subklinischen Zeichen werden oft wegen einer Aufmerksamkeitsdefizitstörung (ADS) mit Stimulanzien behandelt, bis die Psychose hervortritt. Ob dies die Entwicklung der Psychose beeinflusst, ist unbekannt. ●

Robert Freedman (Institute for Children's Mental Disorders, University of Colorado and the Veterans Affairs Medical Center, Denver/USA): Schizophrenia. New Engl J Med 2003; 349: 1738–1749.

Halid Bas

Interessenlage: Der Autor deklariert Forschungsgelder von oder Beratertätigkeit bei den Firmen Pharmacia-Upjohn und Abbott Laboratories sowie der Janssen Research Foundation.