Literatur

Angermeyer, M. C., Link, B. G. & Majcher-Angermeyer, A. Stigma perceived by patients attending modern treatment settings. Some unanticipated effects of community psychiatry reforms. J Nerv Ment Dis 175(1), 4–11. 1987.

Burns, T., Catty, J., Becker, T., Drake, R. E., Fioritti, A., Lauber, C., Knapp, M., Rössler, W., Tomov, T., van Busschbach, J., White, S., Wiersma, D. & and the EQOLISE-Group. Supported Employment for People with Severe Mental Illness: a European multi-centre randomised controlled trial. The Lancet (in press). 2007.

Crisp, A. H., Gelder, M. G., Rix, S., Meltzer, H. I. & Rowlands, O. J. Stigmatisation of people with mental illnesses. Br J Psychiatry 177, 4–7. 2000.

Lauber, C., Nordt, C., Braunschweig, C. & Rössler, W. Do mental health professionals stigmatize their patients? Acta Psychiatr Scand Suppl (429), 51–59. 2006.

Lauber, C., Nordt, C. & Rössler, W. Recommendations of mental health professionals and the general population on how to treat mental disorders. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 40(10), 835–843. 2005.

Nordt, C., Rössler, W. & Lauber, C. Attitudes of mental health professionals toward people with schizophrenia and major depression. Schizophr Bull 32(4), 709–714. 2006.

Neuroleptika – Effekte, Risiken, Aufklärung und Behandlungskontexte

Volkmar Aderhold

Einführung

Wie wird ein ersterkrankter psychotischer Patient optimal behandelt? Weitgehende Einigkeit besteht unter den Experten, dass fast ausnahmslos so schnell wie möglich Neuroleptika eingesetzt und zunächst bei jedem Patienten über zwei Jahre beibehalten werden sollten. Auch wenn mehr als 60 % der Patienten diese Medikation eigenständig absetzen, halten die meisten psychiatrischen Experten und die von ihnen beeinflussten Kliniker seit mehr als 30 Jahren an dieser Grundregel fest und berufen sich dabei auf eine Vielzahl von Studien.

Die Dosierungsempfehlungen sind historischen Schwankungen unterworfen, die kaum einer wissenschaftlichen Rationalität zu folgen scheinen. Der von den Leitlinien empfohlene Absetzversuch nach zwei und fünf Jahren wird wiederum der Heterogenität der Psychosepatienten nicht gerecht und ist unter den üblichen Bedingungen oftmals auf ein Scheitern hin angelegt. Im Grunde kommt der „Non-Compliance-Patient" dem nur um Monate zuvor. Welche Folgen hat diese Behandlungsstrategie für die Betroffenen langfristig? Welche Alternativen und Spielräume bestehen bei optimalen psychosozialen Behandlungsbedingungen? Was kann man aus differenzierter wissenschaftlicher und klinischer Perspektive dazu sagen.

1. Konsensus-Leitlinien

Dies sind Leitlinien für die Behandlung, die auf festgelegten Regeln i.d.R. der Fachgesellschaften basieren. Experten werden sich offensichtlich immer wieder mal einig. Aber solche allgemeinen Regeln haben Probleme, z. B.

Methodische Probleme:
Die Daten entstammen Gruppenvergleichen, und sind daher nicht unbedingt gültig für den einzelnen Patienten, die Studiendesigns sind oftmals unzureichend und haben divergierende Zeitfenster, es gibt keine oder nicht repräsentative Kontrollgruppen nach Absetzen von Neuroleptika.

Historische Irrtümer:
Wie die Akutbehandlung mit hohen Dosen von Haldol: 3 x 7 bis 4 x 10 mg Haldol, was als iatrogene Schädigung zu bewerten ist, aber auch schon Jahre zuvor als solche hätte erkannt werden können.

Expertenbias:
Die Experten in diesen Konsensusgruppen sind oft selektiv und einseitig ausgewählt. Das Konsensus-Urteil wird wesentlich bestimmt vom Paradigma dieser Experten. Eine „objektive" und eindeutige Datenlage gibt es nicht.

Bestechung und Korruption:
Experten sind oft von der Industrie beeinflusst oder werden durch finanzielle Zuwendungen beeinflusst und manipuliert.

(Beispiel: Texas Algorithm – aktuell läuft eine Klage gegen Johnson/Risperdal wegen Schädigung von Medicaid/Medicare. Zahlungen erfolgten zumindest an einen Experten. Zusätzliche Hinweise durch [bereits entlassenen] Behörden-Mitarbeiter auf weitere Bestechungen anderer Experten auch durch andere Pharmaunternehmen bestehen.)

Ist also das Vertrauen in die Leitlinien der Fachgesellschaften gerechtfertigt?

Leitlinien sind keine ausreichende Antwort auf das Problem der individuell angemessenen neuroleptischen Behandlung. Sie sind nicht „neutral" und streng empirisch abgeleitet, sondern unterliegen dem subjektiven Urteil der selektierten Experten, erzeugten historische Irrtümer und werden direkt und indirekt von der Psychopharma-Industrie beeinflusst.

2. Compliance

Unter regulären Behandlungsbedingungen nehmen mehr als 50 % der Patienten ihre Medikation gar nicht oder nicht in der verordneten Weise ein (Fenton u. a. 1997). Eine ebenso hohe „Non-Compliance-Rate" findet sich auch bei Medikamenten gegen körperliche Erkrankungen.

Die Rückfallraten sind dadurch bekanntlich ebenfalls hoch: 65 % nach einem Jahr, 80 % nach 2 Jahren. *„Relapse rates of 65 % at 1 year and over 80 % by 2 years among drug discontinued or placebo substituted outpatients are also more accurate than the 53 % relapse rate previously estimated (Hogarty et al. 1998)."*

Auch die atypischen Neuroleptika haben – ganz im Gegensatz zu den ursprünglichen Erwartungen und Behauptungen – daran nichts geändert. Das hat spätestens die CATIE-Studie gezeigt. Insgesamt liegt die Abbruchquote über 18 Monate bei 75 %, einzelne Atypika schneiden sogar noch schlechter ab als das Typikum Perphenazin. „Compliance" bzw. Behandlungsabbruch ist kein reines Naturgesetz oder ein Krankheitsmerkmal, sondern wesentlich auch eine Reaktion auf das Behandlungsangebot. In den entwickelten finnischen Therapiemodellen mit Familien und sozialen Netzwerken und selektiver Neuroleptika-Behandlung liegt sie für Ersterkrankte über einen 5-Jahres-Zeitraum bei 18 % (1. historische Kohorte) bzw. 5 % (2. historische Kohorte) (Seikkula et al. 2006, S. 7).

Die Einnahmebereitschaft der Patienten gegenüber Neuroleptika bleibt gering. Was auch immer die Gründe dafür sind: Viele Jahre Entwicklung und Implementierung psychoedukativer Programme haben daran nicht viel geändert. Die Gefahr besteht, dass Depot-Neuroleptika erneut zur unzureichenden Lösung des Problems gemacht werden. Für manchen Kliniker scheinen sie die einzige Antwort auf die CATIE Studie zu sein.

3. Risiken der Neuroleptikatherapie

3.1 Diabetes

Beispiel Zyprexa:
Ende 2006 ist durch Weitergabe von Geheimdokumenten von Lilly durch einen ehemaligen Gutachter an die Betroffenenorganisation PsychRights und nachfolgende Artikel in der NYT öffentlich geworden, dass Lilly seit 1999 die alarmierenden Daten zu Hyperglykämie und manifestem Diabetes nach Olanzapin-Behandlung verheimlicht hat.

Im Januar 2007 zahlte Lilly 690 Mill. $ an 8.000 Diabeteserkrankte infolge eines juristischen Vergleichs und 500 Mill. $ an weitere 18.000 Diabeteserkrankte Betroffene, verbunden mit einer Schweigeauflage. Weitere 1200 Geschädigte werden sicher folgen. Angesichts von 4,2 Mrd. Jahresumsatz mit Zyprexa in 2005 in den USA eine für das Unternehmen zu verschmerzende Summe. Sowohl die nationalen und internationalen wissenschaftlichen Evaluationssysteme als auch die öffentlichen Kontrollsysteme haben versagt, eine seit sieben Jahren bekannte und lebensverkürzende Nebenwirkung effektiv zu beforschen und klinisch wirksam zu minimieren, obwohl bereits in einzelnen Studien und Reviews darauf hingewiesen wurde. Erst Betroffene und „undichte Stellen" in der Pharmazeutischen Industrie haben über die Presse Öffentlichkeit hergestellt und zumindest ein juristisches Verfahren eingeleitet. Wäre dies auch bei einer Hochdruckmedikation möglich?

3.2 Metabolisches Syndrom – kardiovaskuläre Erkrankungen

Metabolische kardiovaskuläre Nebenwirkungen der Neuroleptika sind Gewichtzunahme, Lipiderhöhungen (HDL-Erniedrigung), Diabetes, Cardiomyopathie, die deutlich mehr unter Atypika (z. B. Lieberman et al. AJP 2005) auftreten. Gewichts-Zunahmeraten sind in naturalistischen Studien offensichtlich signifikant höher als in den Industrie-geförderten (McEvoy et al. 2005). Eine zusätzliche weitere Erhöhung der Mortalität durch diese Nebenwirkungen ist wahrscheinlich. Was bedeutet also eine Zunahme von 3 kg in vier Wochen für den klinischen Alltag?

3.3 Neuroleptikaspezifische Mortalität

Die Behandlung mit Neuroleptika (Typika und Atypika) ist mit einer erhöhten Mortalität verbunden. Eine finnische prospektive Studie (Joukamaa et al. 2006) über 17 Jahre (nur Anwendung von Typika) ermittelte – sogar nach Korrektur kardiovaskulärer Erkrankungen und Risikoverhalten wie Rauchen und Alkohol, unnatürlicher Tod – eine um das 2,25-fach (95 % CI 1.46–4.30) erhöhte Gesamtmortalität, die sich mit der Anzahl der gleichzeitig eingesetzten Neuroleptika in folgender Weise steigert:

Anzahl Neuroleptika	relatives Mortalitätsrisiko nach Abgleich von Alter und Geschlecht im Vergleich mit der Bevölkerung	Konfidenzintervall
0	1,29	(95% CI 0.53–3.11)
1	2,95	(95% CI 1,64–5,38)
2	3,21	(95% CI 1,93–5,95)
3	6,83	(95% CI 3,40–13,71)

http://ahrp.org/risks/antipsychotic/joukamaa2006.pdf

Die Mortalität war ohne neuroleptische Behandlung kaum erhöht. Alle Patienten waren jedoch über 30 Jahre alt (Ausschluss der Periode hohen Suizidrisikos nach der Erstbehandlung), und es ist anzunehmen, dass die schizophrenen Patienten ohne Neuroleptika leichter gestört waren und umgekehrt die Patienten mit mehreren Neuroleptika schwerer. Die Mortalität stieg sogar hochsignifikant weiter um das relative Risiko[1] von 2,5 *mit jedem gleichzeitig eingenommenen Neuroleptikum*, wenn weitere mögliche Einflussfaktoren wie Gewicht (BMI), Rauchen, Alkohol, Bewegung und kardiovaskuläre Risikofaktoren (Lipide, Blutdruck) durch Faktorenanalyse abgeglichen wurden.

Methodischer Nachteil der Studie ist die Erfassung der Kombinationsbehandlung nur zur einem Messzeitpunkt, nämlich zu Beginn der Studie. 5 weitere Studien bestätigen jedoch die Zunahme der Mortalität unter Kombinationstherapien.

Wahrscheinlich sind vor allem plötzliche Rhythmusstörungen (Torsades de Pointes – TdP) infolge Verlängerung der QT-Zeit (Witchel HJ et al. 2003) (oberer Normwert 440 ms, TdP-Risiko ab 500 ms) dafür verantwortlich, die bei hohen Dosierungen zunehmen (Bralet MC et al. 2000), jedoch auch bei mittleren und niedrigen Dosierungen, nur gering gradiger auftreten (Ray WA et al. 2001). Aber auch venöse Thrombosen mit pulmonalen Embolien (Thomassen R et al. 2001) und Asthma (Joseph KS et al. 1996) stehen in Verdacht. QT-Zeit-Verlängerung mit TdP entsteht auch durch Antidepressiva (trizyklische und tetrazyklische Antidepressiva, NSMRI SSRI, Venlafaxin, Lithium) evtl. in Interaktion mit Neuroleptika und weitere internistische Medikation (z. B. Antibiotika, Antiarrhythmika, Antihistaminika).

Viele Atypika können ebenfalls die QT-Zeit verlängern. Durch die meisten kommt zusätzlich eine Erhöhung der cardiovaskulären Risikofaktoren (Gewichtszunahme, Hyperlipidämie, Diabetes, Cardiomyopathie) hinzu, die in der finnischen Studie noch als „lifestyle" bedingt und deshalb als von Neuroleptika unabhängig[2] herausgerechnet wurden. Komedikation mit Anticholinergika scheint das Mortalitätsrisiko eher wieder zu senken (Waddington et al. 1998).

Frühere Studien haben die erhöhte Mortalität durch Neuroleptika bereits untersucht. Waddington et al. (1998) in einer Verlaufsstudie an 88 Patienten über 10 Jahre mit steigender Mortalität bei zunehmender Anzahl der Neuroleptika; Bratlet et al. (2000) in einer 8-jährigen Verlaufsstudie an 150 Patienten mit der Dosishöhe der Neuroleptika als bestem Prädiktor für Mortalität; Ray et al. (2001) durch die retrospektive Auswertung von 481.744 Medicaid-Patienten vor Einführung der Atypika mit einer Korrelation zwischen neuroleptischer Dosishöhe und plötzlichem Herztod. Montout et al. (2002) fanden eine im Vergleich mit Typika zusätzlich erhöhte Mortalität durch Atypika, was Morgan et al. (2003) bestätigen. Diese Forschungsergebnisse werden innerhalb der Psychiatrie zu wenig diskutiert und nicht mit konkreten Maßnahmen beantwortet,

[1] Relatives Risiko (RR) drückt aus, um welchen Faktor sich ein Risiko (z. B. für eine Erkrankung) in zwei Gruppen unterscheidet. RR von 2,5 heißt, dass das Risiko für ein Ereignis (hier Tod) in dieser Gruppe 2,5-mal so hoch ist wie in der Vergleichsgruppe.

[2] Dies ist nur bedingt gerechtfertigt, weil z. B. das neuroleptikainduzierte Defizit-Syndrom über Mangelbewegung und erhöhten BMI diese anteilig mit erhöht.

[3] Royal College of Psychiatrists (1997).

obwohl sie bereits 1997 bedeutsam publiziert worden sind[3]. Mit der Vergabe von Medikamenten und langfristig schwerwiegenden Nebenwirkungen werden also Entscheidungen von potentiell großer Tragweite getroffen. Insbesondere Hochdosierungen und Kombinationstherapien stellen dabei ein besonderes Risiko dar. Ein zentraler Ausweg ist die weitgehende Vermeidung und Minimierung neuroleptischer Medikation. Insgesamt belegen bis heute mindestens 8 Studien den Anstieg der Mortalität unter Neuroleptika mit der Dosis.

3.4 Kombinationsbehandlungen

Die aktuell zunehmende Praxis mehrfach neuroleptischer und antidepressiv-neuroleptischer Kombinationstherapien kann man im Lichte dieser Studie nur als ein besonders hohes Mortalitätsrisiko für diese Patienten auffassen.

Daneben weitet sie auch das Nebenwirkungsspektrum aus:

Typikum + Atypikum = Addition schwerer Nebenwirkungen = TD + Hyperlipidamie + Diabetes + kardiovaskuläre Erkrankung + Neurodegeneration + Mortalität?

Atypikum + Atypikum = mehr vom gleichen? Pharmakologisch ist dies weitgehend „Blindflug" ohne Navigator, Langzeitstudien fehlen.

3.5 Neurodegeneration

Neuroleptika können zu Zelluntergang (Apoptose) führen, abhängig von der Substanz, der Dosishöhe und der Einnahmedauer. In einer Bildgebungsstudie mit MRI zeigten **Lieberman et al. (2005a)** dass es unter Haldol-Medikation (bis zu max. 20 mg täglich) innerhalb von weniger als 12 Wochen zu einer Reduktion der grauen Substanz insbesondere auch im präfrontalen Bereich kommt, die nach einem Jahr 1,7 % und nach 2 Jahren 1,9 % der Grauen Substanz insgesamt beträgt. Die Substanzreduktion unter Olanzapin (bis zu 20 mg täglich) wird im Abstract völlig in Abrede gestellt („was not") und in der Zusammenfassung von den Autoren mit – 0,5 % angegeben.

Am ausgeprägtesten aber war die Degeneration im Frontalbereich. Die frontale Degeneration unter Olanzapin beträgt 41% der unter Haloperidol. Dieser Wert steht jedoch nicht im Text, sondern kann nur aus den Tabellen errechnet werden.

Für die mit Haldol behandelten Patienten wird in der Studie eine Korrelation zwischen der Reduktion grauer Substanz im Frontalbereich und der geringeren Verbesserung der neurokognitiven Fähigkeiten im Zuge der Remission angegeben. Für die mit Olanzapin behandelte Patientengruppe fehlt eine solche Angabe.

Beide Gruppen waren bereits bis zu 16 Wochen neuroleptisch vorbehandelt. Da zu vermuten ist, dass die Neurodegeneration initial am höchsten ist, ist das reale Ausmaß also vermutlich noch höher, in der Haldolgruppe bzgl. der gesamt Grauen Substanz 12.80 (1.9 %) + 5.85 (= 0.85 %) = 2,77 % durchschnittlich nach 2 Jahren + 3 Monaten neuroleptischer Behandlung bei 2 psychotischen Episoden.

Bei Mittelwert von 12.80 cm^3 und einem SE von 11.89 cm^3 (bei Normalverteilung) ist in 16 % der Fälle nach 2 Jahren eine Reduktion von mehr als 1.9 % + 1.7 % = 3,6 % wahrscheinlich. Einschließlich der ersten Episode mit einem SE von 1.92 cm^3 = 1,1 % nach 12 Wochen sind in Einzelfällen sogar mehr als 3,6 % + 1.1 % = 4.2 % Reduktion nach 2 1/4 Jahren möglich. Man muss demnach von der Existenz einer **besonderen Risikogruppe** ausgehen. Eine analoge Risiko-Gruppe lässt sich ebenfalls in der Olanzapin-Gruppe für die frontale Graue Substanz nach 1 Jahr mit 1,4 % aber infolge drop-outs nicht mehr für den Zwei-Jahreszeitpunkt berechnen. Zusätzlich zu berücksichtigen sind überlagernde Artefakte durch Hirnvolumenzunahme infolge neuroleptikabedingter allgemeiner Gewichtszunahme unter Olanzapin. Tatsächlich kommt es nur in der Olanzapingruppe initial schnell zu einer Volumenzunahme des Gehirns (die keinesfalls durch Neurogenese zu erklären ist), die dann im Verlauf langsam wieder verloren geht.

Hinzu kommt, dass die Dosierungen von Haldoperidol und Olanzapin auch nicht äquivalent waren.

Die Interpretation der Autoren, dass Olanzapin einen neurodegenerativen Effekt der Psychose selbst teilweise kompensieren würde, scheint unberechtigt zu sein, denn die Bildung neuer stabiler Pyramidenzellen durch SGA lässt sich experimentell nicht belegen. Auch neurotoxische Effekte der Psychose werden zunehmend in Zweifel gezogen (McGlashan 2006b). Was grundsätzlich methodisch fehlt, ist eine Vergleichsgruppe neuroleptisch unbehandelter Patienten.

Das ist für die Forschung in den USA jedoch weitgehend verhindert worden (McGlashan 2006a).

Dorph-Petersen et al. (2005) zeigten an Macaque-Affen nach 17–27 Monaten neuroleptischer Behandlung mit Haloperidol bzw. mit Olanzapin (unter mit Schizophrenie-Patienten vergleichbaren Plasmaspiegeln) eine globale Reduktion von ca. 20 % der grauen und der weißen Substanz, besonders in der Frontal- und Parietalregion.

Viele offene Fragen bleiben angesichts dieser Erkenntnisse:

- Wie sind die Langzeiteffekte nach 10 oder 20 Jahren?

- Werden Patienten heute über diesen Schädigungsaspekt der NL, insbesondere bei Haldol aufgeklärt? Im Waschzettel von Haloperidol habe ich keine Angabe gefunden.
- Warum gilt Haldol weiterhin als legitimes Neuroleptikum in der Akutpsychiatrie? Die Situation wird dadurch erschwert, dass andere Neuroleptika nicht auf ihre spezifischen neurodegenerativen Effekte hin untersucht wurden.
- Wie ist die Neurotoxizität anderer Neuroleptika zu bewerten?
- Werden Studien dazu gemacht?
- Was bedeutet das für die publizierten Bildgebungsstudien über den Verlauf der Schizophrenien und die Hypothese von neurodegenerativen Tendenzen der Störung selbst?
- Ist die angebliche Verbesserung der neuropsychologischen Defizite durch Atypika im Wesentlichen ein Effekt geringerer Schädigung?

Unzutreffende Alltagsmodelle

Im klinischen Alltag scheinen sich magisch anmutende Alltagstheorien im Sinne eines „Viel hilft viel" hartnäckig zu halten. Ohnmacht, Ungeduld aber auch Unwissenheit werden mit vorschnellem und übertriebenem pharmakologischem Handeln und mit fatalen Konsequenzen für die Betroffenen beantwortet.

Über all diese Aspekte werden Patienten heute nicht oder nicht ausreichend aufgeklärt. Mit Recht würde eine hohe Rate von Medikamentenverweigerungen befürchtet. Aber wie ist es ethisch zu verantworten, Patienten darüber nicht zu informieren, auch wenn es nur ein Verdacht ist? Die Diabetes-Katastrophe[4] durch Olanzapin wirft da viele ethische Fragen auf.

Patienten tragen das volle Risiko

Patienten sind bei der Einnahme also mit schwerwiegenden Fragen konfrontiert:

- noch unzureichende wissenschaftliche Ergebnisse, die sich jedoch später durchaus als für sie fatal erweisen können.
- manipulativ verheimlichte Informationen von Seiten der Pharmaindustrie
- bewusst (?) nicht ausreichend erforschte Schädigungen (Neurodegeneration)
- dem Psychiater nicht bekannte Informationen
- vom Psychiater zurückgehaltene Informationen

[4] Derzeit bereits 27.200 Geschädigte in USA; 1,19 Mrd. Kompensationszahlungen; Fakten seit 1999 von Lilly verschwiegen.

Wie soll da grundlegendes Vertrauen entstehen? **Non-Compliance** ist m. E. auch als Reaktion auf diese Unsicherheit und dieses berechtigte Misstrauen aufzufassen. Neuroleptische Hochdosisbehandlungen, die für einige Patienten sogar direkt tödlich endeten, wären aus der Sicht von heute besser verweigert worden.

Die subjektiv empfundenen Nebenwirkungen werden im Verlauf oft belastender erlebt als die psychotischen Symptome. Neuroleptikaeinnahme aus „Krankheitseinsicht" geschieht letztlich meist unter Druck oder aus **Vertrauen** in die Ärzte und das Pflegeteam. Wird das Vertrauen getäuscht, wird es langfristig die „Non-Compliance" erhöhen. Auch die in der Psychose gesteigerten Ängste mindern sich meist nicht durch **mangelhafte Aufklärung**. Viele Patienten können gut zwischen den Zeilen lesen. Nur die Ausweglosigkeit mangels Alternativen zwingt die meisten Patienten dann am Ende oft zur Neuroleptikaeinnahme.

Eine erste Antwort in dieser Problematik sehe ich in einem *offenen und partizipativen Umgang mit der NL-Problematik*

Aufklärung ist unumgänglich.

Der Patient muss die letzte Entscheidung über die Einnahme von Neuroleptika selbst treffen, spätestens jedoch nach der Akutphase, sollte diese mit anders nicht beherrschbarer Eigen- oder Fremdgefährdung einhergegangen sein. Sie/Er muss sich in Abwägung der Wirkungen, Risiken, Risikobereitschaft und Lebensqualität entscheiden. Es gibt ein **Recht auf Verweigerung bzw. Nicht-Einnahme**. Das ist ein von der sog. Krankheitseinsicht unabhängiger Aspekt.

Umgekehrt nehmen auch Patienten Neuroleptika, obwohl sie keine sog. Krankheitseinsicht besitzen. Krankheitseinsicht ist keine gute Erklärung für die Motivation zur Medikamenteneinnahme. Krankheitseinsicht und Behandlungsbereitschaft sind voneinander unabhängige Kategorien und hochgradig historisch und ideologisch bedingt.

Nur dann kann „Compliance" (engl.: Befolgung, Einwilligung, Unterwürfigkeit) und ihre Verweigerung überwunden und vielleicht echte Kooperation (engl. „concordance") erreicht werden.

Weil die Risiken der Pharmakotherapie bisher nicht ausreichend sicher einzuschätzen sind, müssen Patienten, die diese Risiken nicht eingehen wollen, Wahlalternativen haben. Eben auch **therapeutische Wahlalternativen, bei denen keine Neuroleptika eingenommen werden müssen**, wenn sie niemand anderen (und auch nicht sich selbst) in besonderer Weise gefährden. Die Psychiatrie muss auch für die **kompetente** professionelle Ausstattung dieser Alternativen die **Verpflichtung und Verantwortung**

übernehmen. Wahlalternativen dürfen keine Privatangelegenheit bleiben, sondern müssen Teil des Gesamtbehandlungssystems werden.

Diese Alternativen müssten m. E. auch systematisch wissenschaftlich erforscht werden. Betroffenenorganisationen erheben seit Jahren diese Forderung.

Wenn Psychiater Neuroleptika für unumgänglich halten – was ich in Einzelfällen sogar auch gegen den Willen des Patienten für berechtigt halte – müssen sie dies rechtskräftig begründen und gerichtlich prüfen lassen. Wenn dieses Prüfsystem nicht optimal erscheint, muss es verbessert, jedoch nicht durch die selbst gegebene Macht der Psychiatrie ersetzt werden.

4. Langfristige Wirksamkeit der Neuroleptika – Langzeitverlauf

Es gibt bisher keinen Nachweis einer Verbesserung des Langzeitverlaufes der „Schizophrenie" durch Neuroleptika.

1. *„Der Langzeitverlauf der Schizophrenie hat sich nicht wesentlich geändert, trotz der gleichzeitigen Wirksamkeit antipsychotischer Medikation in der Behandlung akuter Psychosen und bei der Verringerung der Rückfallrate"*. Das schreibt kein geringerer als Will Carpenter 1997.
2. **Hegarty (1994)** fand in seiner Meta-Analyse sogar eine Verschlechterung der Verläufe zwischen 1984 und 1994.
3. **Lausanner Langzeitstudie (Ciompi 1976)**
   289 erfasste Patienten (von 347 Überlebenden aus ursprünglich 1642 Patienten, die zwischen 1920–1962 stationär psychiatrisch unter der Diagnose Schizophrenie behandelt wurden.)
   Der klinische Verlauf zeigte:
   Heilung 23 % (29 %)[5] + leichter Endzustand 17 % (21 %) = 40 % (50 %)
   mittelschwerer Endzustand: 23 % (29 %)
   schwerster Endzustand: 16 % (20 %)
   (unsichere Fälle: 21 %)
   Die große Mehrzahl der Verläufe waren neuroleptikafrei. Nur rund 4 % der Ersthospitalisationen bekamen damals nach 1954 Neuroleptika.
   Die absolute Gesamtdauer der Hospitalisationen lag bei 47 % der Probanden unter einem Jahr und bei 43 % unter 3 Jahren. (= 90 %)
   Rund 50 % „sichere" Schizophrenien wurden nur ein einziges Mal hospitalisiert.
   Rund 2/3 der insgesamt 289 Fälle waren während weniger als 10 % der katamnestischen Beobachtungszeit hospitalisiert.

[5] Klammer = Berechnung ohne unsichere Fälle

Klare Verlaufstypen gab es nicht. Für mich ein deutlicher Hinweis auf die Sensibilität für offene Lebensprozesse und -ereignisse.
Auch Patienten mit schleichend chronischem Symptombeginn konnten eine vollständige Heilung (15 %) oder leichten Endzustand (25 %) erreichen.
Andere Langzeitstudien (z. B. Bleuler, Harding (Vermont)) kommen zu ähnlichen Ergebnissen:

TABLE 1
SEVEN LONG-TERM STUDIES

Study	Sample Size	Average Length in Years	Subjects Recovered and/or Improved Significantly*
M. Bleuler (1972 a and b) Burghölzli, Zurich	208	23	53%-68%
Huber et al. (1975) Germany	502	22	57%
Ciompi & Müller (1976) Lausanne Investigations	289	37	53%
Tsuang et al. (1979) Iowa 500	188	35	46%
Harding et al. (1987 a & b) Vermont	269	32	62-68%
Ogawa et al. (1987) Japan	140	22.5	57%
DeSisto et al. (1995 a & b) Maine	269	35	49%

* For schizophrenia subsamples

4. Ein grundsätzlich besserer Langzeitverlauf findet sich auch nicht bei medikamentöser Compliance:
   - Etwa 40 % der schizophrenen Patienten dekompensieren auch unter neuroleptischer Medikation schon ein Jahr nach der Krankenhausbehandlung wieder psychotisch:
     "A reappraisal of the literature suggests a 1-year, post-hospital, relapse rate of 40 % on medication and a substantially higher rate among patients who live in stressful environments, rather than earlier estimates of 16 %. (Hogarty et al. 1998)".
   - Andreasen et al. 2005 fanden bezüglich neurokognitiver Defizite bei 84 Studienpatienten, die über mehr als 10 Jahre medikamentös optimal behandelt worden waren (zunächst Typika, dann Atypika), zwischen dem 5. und 9. Jahr des beobachteten Verlaufs eine signifikante Verschlechterung der neurokognitiven Leistungsparameter verbales Gedächtnis und Problemlösefähigkeiten sowie der sprachlichen

und motorischen Fähigkeiten. Gemäß der älteren Langzeitstudien (McGlashan 1988, McGlashan et al. 1993, Harding et al. 1987a, b) hätte man nach dem 5. Jahr eine Stabilisierung erwartet.[6]
In einer 2-Jahres-Verlaufsstudie von Ersterkrankten Schizophrenie-Patienten berichten Albus et al. (2002) nicht in der Auswertung jedoch kurz in der Diskussion von einem ausgeprägten negativen Effekt der neuroleptischen Medikation auf das visuelle Gedächtnis, auf visuell motorische Verarbeitung, auf Aufmerksamkeit sowie Abstraktion/Flexibilität. Bei Patienten ohne Neuroleptika (eigenständiges Absetzen der Medikation Wochen oder Monate vor der Untersuchung) fanden sich kaum neuropsychologischen Defizite, ihre Leistungen lagen fast auf dem Niveau der Kontrollgruppe.[7]

- Und für atypische Neuroleptika?
  Es gibt m.W. keine Studien zu Langzeiteffekten der Atypika nach 5–10 Jahren.
  Dies erstaunt, denn seit mehr als 8–10 Jahren sind die meisten Atypika bereits auf dem Markt. Eigentlich weiß man um die Notwendigkeit solcher Studien bereits am Tag der Erstzulassung eines wichtig erscheinenden Medikamentes.

5. Das NIMH tritt in dieser Situation schlechter Behandlungsergebnisse trotz Neuroleptika-Behandlung die Flucht nach vorne an. Es definiert Schizophrenie als chronisch und behindernd, entgegen der historischen Evidenz. *„Schizophrenia is a chronic, severe, and disabling brain disorder that affects about 1 percent of people all over the world."* http://www.nimh.nih.gov

Ganz im Gegensatz zu der heute oft vertretenen Auffassung, dass Neuroleptika die Essenz der Schizophrenie-Behandlung darstellen, lässt sich dies anhand längerfristiger Studien und historischer Vergleichsstudien nicht begründen. Der Spielraum zur Nicht-Medikation ist offensichtlich deutlich höher als viele Professionelle glauben. Auch wenn nicht viel mehr passiert als kustodiale Psychiatrie wie in der 50-er Jahren in der Schweiz, so führt dies – gemessen an der Langzeitprognose – nicht zu schlechteren Behandlungsergebnissen.

---

[6] Zitiert nach McGlashan (2006a) „The long-term (9- and 10-year) outcome data emerging from 2 well treated, first-episode sample (suggest that deterioration in schizophrenia does not plateau as seen in older, long-term follow-up patient samples where exposure to medication was absent or intermittent."

[7] Dieser letzte Befund steht nicht in der Publikation von Albus et al. 2002 sondern bei Dose 2002 als Vorabmitteilung der damals eingereichten Publikation. Die publizierte Publikation vermerkt dann, dass die Medikation nicht kontrolliert worden sei.

sondern mittels postsynaptischer D2 Blockade mit unterschiedlichen Konsequenzen.

- Neuere PET-Scan Studien[8] zeigen, dass bei schizophren diagnostizierten Patienten eine normale D2 Rezeptoranzahl vorliegt.
- Lediglich während der akuten Psychose besteht eine phasisch[9] erhöhte präsynaptische Dopaminausschüttung. Sie endet mit der Remission der akuten Psychose. Ca. 70 % der „schizophrenen" Psychosen sind episodischer Natur.
- Neuroleptika blockieren den Rezeptor postsynaptisch, auch dann noch, wenn die phasisch erhöhte Dopaminausschüttung wieder normalisiert ist. Dosierungen, die mehr als 65 % der Dopaminrezeptoren blockieren, führen zu einer Erzeugung bzw. Verstärkung von Nebenwirkungen wie EPS und Hyperprolaktinämie, sog. Negativ-Symptomatik (Defizit-Syndrom) und von neuropsychologischen Defiziten (und anderen bekannten Nebenwirkungen), denn das dopaminerge System reguliert Aufmerksamkeit, Antrieb, Motivation, Emotion und Bedeutungsgebung.
- Werden Dopaminrezeptoren durch Neuroleptika blockiert, kommt es innerhalb von Wochen bereits zu einer kompensatorischen Gegenregulation, indem sich neue Rezeptoren (Upregulation) und Kollateralen der Nervenendigungen bilden.[10]
  Dies hat zur Folge, dass das dopaminerge Niveau ansteigt und die Entwicklung von Symptomen oder Rezidiven z.T. erleichtert und intensiviert wird.
  Klinisch wird dies deutlich an der meist stärkeren Symptomausprägung der 2. behandelten Psychose, der im Verlauf zunehmenden Dosis und der Schwierigkeit von Patienten, Neuroleptika nach längerer Einnahme wieder abzusetzen (rebound).
  Dies ist als begrenzte Toleranzentwicklung gegenüber dem Neuroleptikum aufzufassen. Wir müssen deshalb davon ausgehen, dass die hohe Rezidivhäufigkeit bei vorzeitigen oder verordneten Absetzversuchen zu einem noch unbekannten Anteil auch ein Effekt der Neuroleptika selbst ist. Der Drehtüreffekt moderner Psychiatrie im Vergleich z. B. zu den Daten der Lausanner Studie macht dies deutlich.

---

[8] Z. B. Farde et al. 1990, Nordstrom et al. 1995, Martinot et al. 1990, Laakso et al. 2000.

[9] Laruelle et al. 1999, Breier et al. 1997, Abi-Dargham et al. 1999, Abi-Dargham et al. 2000.

[10] Baldessarini & Tarsy 1980, Abi-Dargham et al. 1999, Heinz 2000.

- Medikamentenstudien, die in der sog. Placebogruppe Patienten nach kurzfristigem Absetzen von Neuroleptika einschließen, ermitteln daher verfälschend höhere Rezidive ohne Neuroleptika.
- Positiv-Symptome entwickeln sich jedoch auch infolge nicht-dopaminerger Mechanismen. (Laruelle 2000) Nur 30 % der Varianz produktiver Symptomatik lässt sich über den dopaminergen Mechanismus erklären. (Laruelle 2000)
  Vermutlich auch deshalb sind 25 % der akut psychotischen Patienten unter den gängigen D2 blockierenden Neuroleptika therapieresistent (z. B. Schäfer et al. 2004) und weitere partiell.
- Präfrontal besteht bei einem Teil der Pat ein dauerhafter hypodopaminerger Zustand an den dort vorherrschenden D1 Rezeptoren, der durch Neuroleptika noch weiter beeinträchtigt wird, die neben D2 auch D1 Rezeptoren blockieren. Dies hat negative Folgen für die neuropsychologischen Funktionen (z. B. Arbeitsgedächtnis).
- Es kann von einer durchschnittlichen Dosis von 4 +/– 2 mg Haloperidol pro Tag ausgegangen werden. (Mc Evoy 1991) Die individuelle Dosis kann um den Faktor 15 variieren. Bei erstmals mit Neuroleptika behandelten Patienten liegen die durchschnittlichen Schwellendosen von Haloperidol mit 2,0 +/– 1 mg nochmals fast um die Hälfte niedriger (Kapur 1996). Durchschnittswerte bedeuten in biologischen Zusammenhängen ja immer, dass die einzelnen Individuen um diesen Wert streuen. Per Definitionem benötigen je nach Kurvenverlauf ca. 1/3 der Individuen dann deutlich weniger als der Durchschnitt. Wir müssten also von 1 mg Haldoläquivalent langsam auftitrieren (Wirklatenz von 8 Wochen und länger, + vorübergehend Lorazepam), um diese Patientengruppe nicht überzudosieren (Emsley et al. 2006).
- Neuroleptika und Antidepressiva werden maßgeblich durch einzelne Isoenzyme des Zytochrom P 450 Systems (CYP450) in der Leber metabolisiert. Für diese Isoenzyme besteht ein genetisch bedingter Polymorphismus. Diese Variabilität ist u. a. dafür verantwortlich, dass ein Medikament in gleicher Dosierung bei verschiedenen Menschen sowohl bzgl. der Hauptwirkung als auch Nebenwirkung unterschiedliche Effekte zeigt. Durch eine Bestimmung des individuellen Polymorphismus dieser relevanten Isoenzyme (einmalige Kosten ca. 730–950 €) lässt sich diese individuelle Metabolisierungsgeschwindigkeit feststellen. Z. B. sind beim gut untersuchten und für den Abbau von Neuroleptika zentralen CYP450-2D6-Polymorphismus ca. 20 % der kaukasischen Bevölkerung langsame oder sehr langsame Metabolisierer[11]. „Poor Metabolizer" brauchen deutlich weniger als 4 bzw. 2 mg Haldol. Zusätzlich bedeutsam für den Neuroleptikastoffwechsel sind die Isoenzyme Cyp450: 2C19 und 1A2. Umgekehrt kann ultraschnelle Metabolisierung Ursache für Therapieresistenz sein. (Vermutlich gibt es dafür aber auch weitere, vermutlich nicht dopaminerge Mechanismen bei akuten Psychosen.) Mich wundert, dass diese Erfolge der Pharmakogenetik den Psychiatriepatienten und meist auch allen anderen vorenthalten werden. Das ist ein genetischer Aspekt, der wirklich nützlich für sie wäre.
- Niedrigdosierung anwendende Ersterkrankungsprojekte kommen in der Regel mit 1,5 mg Haldol-Äquivalenten (API Finnland), 2 mg Haldol-Äquivalenten (Parachute Schweden) oder 2 mg Risperidon (Eppic Australien) aus.
- Chronische Blockade der Dopamin-Rezeptoren und Neurodegeneration schwächen Aufmerksamkeit, Antrieb, Motivation, Emotionalität und Entwicklung von „Bedeutung", die Funktionen des dopaminergen Systems. So kann der Betroffene biologisch, psychisch und sozial nur eingeschränkt dazulernen.

Psychotische Störungen mit kürzerem Phasenverlauf (was auch abhängig ist von psychosozialen Faktoren) müssen bei guter psychosozialer Behandlung (Soteria und/oder Bedürfnis angepasste Behandlung [Alanen 2001]) im Prinzip nicht neuroleptisch behandelt werden.

Neben den körperlichen Nebenwirkungen erzeugen Neuroleptika auch unerwünschte dopaminerge Effekte, die die Verlaufsgestalt von psychotischen Störungen negativ beeinflussen. Neuroleptika erhöhen nach Absetzen (was regelhaft zu erwarten ist) auch häufig die Rezidivquote und verstärken die Symptomatik. Dies lässt sich nur durch dauerhafte D2-Blockade (lebenslange neuroleptische Behandlung) verhindern, um den Preis eines Defizit-Syndroms und von neurodegenerativen, metabolischen und anderen Nebenwirkungen.

Ein weiterer Grund, den Einsatz von Neuroleptika grundsätzlich und bzgl. der Dosis so weit wie möglich zu minimieren.

Die ist durch gute ergänzende und ersetzende psychosoziale Behandlungsformen zu erreichen.

6. Nutzen-Kosten-Analysen Effektivität

Erst 10 Jahre nach Zulassung der Atypika liegt jetzt eine erste Effektivitäts-Studie (Rosenheck et al. 2006) vor. Sie wurde systematisch verzögert. Das formuliert selbst Lieberman. Für die Verordnung der Atypika zahlt das US-amerikanische Gesundheitssystem *pro Jahr zusätzliche* 10 Mrd.

[11] Schwab et al. 2002; de Leon et al. 2006.

(10.000.000.000) Dollar, ohne damit im Gesamtmaßstab einen Behandlungsfortschritt bei den psychotischen Störungen zu erzielen.

In Deutschland belaufen sich die Mehrkosten pro Patient in 18 Monaten auf 14.000 €. Jetzt sollen in einer weiteren sicher 3–5 Jahre dauernden Anschlussstudie, finanziert durch das NIMH, die Nebenwirkungen untersucht werden. Bis dahin ist der Patentschutz von 15 Jahren für die wichtigsten Präparate Zyprexa, Risperdal und Quetiapin (90 % des US-Marktes) abgelaufen und damit wohl das ökonomische Ziel erreicht. Und in der Zeit bis dahin wird jede größere Einschränkung oder jede Verbotsinitiative mit Hinweis auf das Ergebnis der Studie vermutlich zu verhindern sein. Lilly z. B. erzielt 30 % seiner Einnahmen durch den Verkauf von Zyprexa®, wird also einem Verbot alles Erdenkliche entgegensetzen. Wer darf und kann bestimmen, wofür 10 Mrd. in einem nationalen Gesundheitssystem ausgegeben werden?

90 % der durchgeführten Studien kommen jedoch aus der Pharmaindustrie und diese bestimmt die Forschungsinhalte. Dies belegt ein Report des britischen Unterhauses[12].

Aber Kliniker sind auf sie angewiesen, wenn sie sich nicht jeder Innovation verweigern wollen. Andere Studien werden nicht durchgeführt. Öffentliche Mittel stehen dafür nicht zur Verfügung.

In Deutschland arbeiten 17.000 Pharmareferenten mit 25 Millionen Arztkontakten pro Jahr. Die Kosten dafür belaufen sich auf 2 Mrd. Euro pro Jahr, die über die Medikamentenpreise finanziert werden. Wäre z. B. ein öffentliches unabhängiges pharmakologisches Informationssystem denkbar, in dem 17.000 Mitarbeiter von den Krankenkassen finanziert arbeiten? Anders ausgedrückt: Durchschnittlich 40 % der Medikamentenpreise sind anteilige Marketing-Kosten, die nur entstehen, wenn dieses Marketing zugelassen wird.

Die Notwendigkeit einer von der Pharmaindustrie unabhängigen Psychopharmaka-Forschung ist angesichts dieser seit Jahrzehnten bestehenden Situation evident. Auch die Betroffenen sollten in Forschung und Versorgung eine kritische Funktion erhalten (siehe Kapitel von Amering in diesem Buch). Darüber hinaus ist ein umfassendes und unabhängiges Informationssystem zu fordern.

12 http://www.publications.parliament.uk/pa/cm200405/cmselect/cmhealth/42/42.pdf

7. Optimale Praxis in der Neuroleptikatherapie

Grundsätzlich sollte gelten, optimale Behandlungsbedingungen zu schaffen, um gar nicht erst mit einer Neuroleptikatherapie beginnen zu müssen.

Möglichkeiten des optimalen ausschleichenden Absetzens von prophylaktischer Neuroleptikatherapie unter individuell optimaler psychosozialer Behandlung sind seit Einführung der Neuroleptika noch nie wissenschaftlich erforscht worden. Sie bestehen sicher, das wissen wir vor allem aus Einzelfallberichten sog. „Non-Compliance"-Patienten. Auf „Recovery" (Amering & Schmolke 2007) orientierte Therapieprogramme könnten hier zusätzliche neue Spielräume eröffnen.

Muss man sofort NL geben?
Keineswegs!

Randomisierte kontrollierte Studien an ersterkrankten schizophren diagnostizierten Menschen
Insgesamt gibt es seit der Einführung von Neuroleptika (1954) nur 6 (!) randomisierte kontrollierte Studien an ersterkrankten als „schizophren" diagnostizierten Patienten mit einer Kontrollgruppe mit unspezifischer Milieutherapie und verzögerter selektiver Neuroleptikagabe (Bola 2006). In 5 dieser Studien, in denen zunächst alle Patienten für 2–6 Wochen ohne NL und danach 40 % der Fälle ohne NL weiterbehandelt wurden, war der Outcome in der Experimentalgruppe (mit verzögerter und dann selektiver Neuroleptikagabe bei ca. 60 % der Patienten) geringfügig besser. Patienten, die in diesen Studien ganz ohne Neuroleptika behandelt werden konnten – weil sie bereits nach einem initialen neuroleptikafreien Behandlungszeitraum von 3–6 Wochen (möglicherweise auf 4 Wochen befristet Diazepam oder Lorazepam) ausreichend remittiert waren, so dass auf eine neuroleptische Medikation ganz verzichtet wurde – gehörten immer in die Gruppe mit dem besten Behandlungsergebnis (Schooler et al. 1967, Rappaport et al. 1978, Bola & Mosher 2003, Ciompi et al. 1993, Lehtinen et al. 2000).

DUP-Studien
Ob die Dauer der unbehandelten Psychose (DUP) einen Einfluss auf den Outcome hat ist kontrovers. Vieles spricht dagegen, vor allem wenn man die Gruppe der Patienten mit einmaliger Episode richtigerweise nicht mit einberechnet. Dies wird irreführenderweise bei DUP-Intervallen unter 6 Monaten jedoch getan und hier zeigen sich dann auch die statistischen Effekte.

Davon unterscheiden muss man die therapeutische Verkürzung der DUP durch möglichst frühe Intervention.

Studie de Haan et al. (2003)
Nicht DUP (Dauer der unbehandelten Psychose) sondern DIPT (Delay of Intensive Psychosocial Treatment) ist entscheidend für den Outcome.

Bisher gibt es keine einzige Studie, die den Nachweis erbracht hätte, dass die pharmakologische Verkürzung der DUP positive Effekte auf den mittel- und längerfristigen Verlauf der Symptomatik von Psychosen hat (Craig et al. 2004, Garety et al. 2006, Kuipers et al. 2004, Marshall & Rathbone 2006, Larsen et al. 2006).

Auch die Neurotoxiziät von Psychosen ist nicht erwiesen. Sie wird zunehmend von bekannten Experten in Zweifel gezogen (z. B. Craig et al. 2000, Ho et al. 2003, McGlashan 2006b) Die dies hypothetisch behauptende Metaanalyse von Wyatt 1991 hat erhebliche methodische Mängel (Carpenter 1997) und muss im Rahmen neuerer Befunde zu neurodegenerativen Effekten der Neuroleptika, vor allem der typischen Neuroleptika (Lieberman et al. 2005a) neu interpretiert werden.

Braucht jede sog. schizophrene Psychose Neuroleptika?
Nein.

Es kommt drauf an, wie die akut begleitende und weitere psychosoziale Behandlung aussieht.

Bedürfnisangepasstes Behandlungsmodell (Alanen 2001, Aderhold et al. 2003)
Von Anfang an flexibel begleitende Familien- und Netzwerktherapie und später selektive (50 %) Individualtherapie. In der akuten Situation am Anfang täglich, insgesamt über 5 Jahre durchschnittlich 25–50 Sitzungen.

Integrated Treatment of Acute Psychosis Project (API) (Lehtinen et al. 2000)
Insgesamt 67 ersterkrankte psychotische und davon 33 schizophren und 11 schizophreniform diagnostizierte Menschen. Multicenter-Studie. Behandlung über 2 Jahre:

43 % sowohl der schizophren als auch schizophreniform diagnostizierten Untergruppe wurden kontinuierlich ohne NL behandelt. DUP, prämorbides Funktionsniveau, Anzahl der psychotischen Symptome und Diagnose waren ***keine*** Prädiktoren für eine erfolgreiche neuroleptikafreie Behandlung. Signifikant besseres Ergebnis der neuroleptikafreien Gruppe als der NL-behandelten Patienten und der Experimentalgruppe im Vergleich mit der Kontrollgruppe. Verglichen wurden Dauer der stationären Behandlung, Anzahl symptomfreier Patienten, psychosoziales Funktionsniveau (GAS).

Open Dialogue Approach in Acute Psychosis Project (ODAP) (Seikkula et al. 2006)
Es wurden 34 ersterkrankte in der API-Kohorte (historische Vergleichsgruppe) und später 46 ersterkrankte psychotische Patienten in der ODAP Kohorte (Diagnosen: 26 % schizophreniforme Psychose, 38 % Schizophrenie, 15 % akute vorübergehende Psychose, 21 % nicht anders klassifizierbare Psychose) rekrutiert.

Die Behandlung erfolgte über ***5 Jahre***. Nur 29 % der ODAP Patienten wurden im 5-Jahres-Zeitraum überhaupt mit Neuroleptika behandelt, 26 % schon zu Beginn und 17 % dauerhaft über die 5 Jahre.

In der Untergruppe der schizophren oder schizophreniform diagnostizierten wurden 62 % nie mit NL + 8 % zeitweise mit NL + 30 % kontinuierlich mit NL behandelt.

Diese Kohorte wurde mit einer früheren historischen Kohorte aus der API-Studie in der gleichen Region verglichen.

Zusammenstellung der wichtigsten Ergebnisse

5-Jahres-Ergebnisse	API N = 33 Rekrutierungszeit 4/92–12/93	OD N = 42 Rekrutierungszeit 1/94–12/97	Diff API OD
DUP	4.2 Mon	3.3 Mon	s.
Therapieabbruch	18 %	5 %	s.
Hospitalisierung in 5 Jahren	42 Tage	17 Tage	s.
Rückfälle: 1 und mehr innerhalb von 5 Jahren	39 %	29 %	ns.
Neuroleptika nach 5 Jahren	24 %	17 %	
insgesamt über 5 Jahre	39 %	29 %	ns.
Keine Residualsymptome	76 %	82 %	ns.
In Arbeit oder Studium	70 %	76 %	ns.
arbeitslos	12 %	13 %	ns.
„ Disability allowance" = arbeitslos oder Rente	27 %	14 %	ns.
Individualtherapie	42 %	46 %	ns.
Therapieversammlungen mit dem soz. Netzwerk über 5 Jahre	37-mal	24-mal	ns.

Die Behandlungsteams dieser Region sind über die Jahre sehr kompetent geworden und in der Lage, wenn erforderlich kontinuierlich über 5 Jahre mit den Patienten und ihren Familien zu arbeiten. Unter diesen

Bedingungen wurde der funktionelle Outcome weiter verbessert, die DUP und Hospitalisierungsrate, Therapieabbruchquote und Anzahl neuroleptisch behandelter Patienten weiter signifikant oder tendenziell gesenkt.

Soteria

Wenn in den erwähnten Studien zur selektiven NL-Therapie ergänzend mit intensiver Milieutherapie (Dabeisein + Reintegration) behandelt wurde, entstand im randomisierten Kontrollgruppenvergleich ein zusätzlicher positiver Behandlungseffekt von knapp mittlerer Effektstärke, sogar von hoher Effektstärke für die Untergruppe der „schizophrenen" Menschen mit schleichendem Symptombeginn.

Über 2 Jahre blieben 42 % aller Patienten kontinuierlich ohne Neuroleptika, der gleiche Prozentsatz sogar auch in der Gruppe mit schleichendem Symptombeginn, die in der Regel als schwer behandelbar gilt.

Neuroleptikarate in 2 Kohorten der Soteria			
	6. Woche	Entlassung	nach 2 Jahren
Kohorte 1 (1971–1976)	9 % NL	19 % NL	58 % NL
Kohorte 2 (1976–1982)	25 % NL	59 % NL	58 % NL

Umgekehrt führt das Milieu üblicher Akutstationen zu 3- bis 5-mal höheren Neuroleptika-Dosierungen als ein entspannendes Milieu (Ciompi 1993).

Darüber hinaus können Akutstationen relativ häufig traumatisieren (40 % in McGorry 1991).

Und Soteria-Elemente auf Akutstationen können zu einer Absenkung der Fixierungen um 80–90 % führen (Jiko 1997).

Was dient dem wirklichen „Recovery" (Genesung)?
Wie oft werden Therapien angeboten, die nur ein Zusatz sind, wobei die eigentlichen therapeutischen Kernelemente fehlen?

8. Was ist also im konkreten Fall zu tun?

Vertrauen schaffen und Sicherheit geben. Eine Traumatisierung könnte vorliegen. Alle Interventionen traumasensibel gestalten und Retraumatisierung vermeiden. Maximale Transparenz und Kontrolle des Geschehens durch den Patienten.

Die Arbeit mit Familie und dem sozialen Netzwerk von Anfang an stellt die wichtigste Intervention dar, aus der sich alle weiteren Behandlungsschritte ergeben.

Soteria bei Bedarf wäre eine sehr gute Option, wenn das ambulante Setting nicht ausreicht.

Lassen sie sich mit der Neuroleptikagabe ruhig 2–3–6 Wochen Zeit.

Psychosen remittieren „naturgesetzlich" oft auch ohne Neuroleptika (siehe Langzeitstudien).

Neuroleptika sind nur erforderlich, wenn sich in einem guten therapeutischen Gesamtkontext keine Rückbildungstendenz der Symptome zeigt oder trotzdem Eigen- oder Fremdgefährdung zum Problem werden.

Kommt die Idee einer neuroleptischen Behandlung auf, sollte dies zunächst in möglichst 2 Familien- oder Netzwerkgesprächen mit allen Beteiligten mit Für und Wider abgeklärt werden. Alle sollten diesen Versuch möglichst positiv mittragen. Manchmal entstehen alternative Ideen.

Neuroleptika kann man auch zunächst erstmal kurzfristig einsetzen.

Es gibt auch pharmakologische Alternativen:
Carpenter et al. (1999): 50 % der Rezidive einer im Intervall voll remittierten Experimentalgruppe waren mit Monotherapie von Diazepam gut und ausreichend behandelbar ohne Abhängigkeit zu induzieren.

Bei Neuroleptikagabe sollte dann versuchsweise ein Absetzversuch bald nach der Remission erfolgen.

Wenn dieser misslingt, sollte man NL in niedriger Dosierung weitergeben.

Sie „heilen" ebenfalls nicht die Psychose, aber helfen sonst unerträgliche Symptome zu unterdrücken.

Arbeit mit dem aktuell bedeutsamen Familiensystem und sozialen Netzwerk möglichst von Anfang an (Ersterkrankte) und fortlaufend wann immer Bedarf ist über 5 Jahre, evtl. auch länger.

Individualtherapie bei Patienten, die schon relativ selbständig sind (ca. 50 %).

Kognitiv behaviorale Therapie bei persistierenden Halluzinationen.

Betroffenen kann ich nur raten: Suchen Sie nach einem Therapeuten, der an Sie glaubt und dem Sie glauben und vertrauen können! Suchen Sie weiter, wenn Sie ihn noch nicht gefunden haben.

Es wird eine Patientengruppe mit Schizophrenie-Diagnose bleiben, für die Neuroleptika den bestmöglichen Kompromiss darstellen. Sie beträgt vermutlich 30 bis 45 % bei optimaler psychosozialer Behandlung und ergibt sich aus dem Prozentsatz ohne Neuroleptika remittierender Patienten

einerseits und echten Non-Responder auf Neuroleptika andererseits. Für andere Patientengruppen mit psychotischen Symptomen (akute vorübergehende Psychosen, wahnhafte Störungen, schizoaffektive Störungen) könnte der Prozentsatz sinnvoller Neuroleptikagabe bei entsprechend guter psychosozialer Behandlung noch deutlich niedriger liegen bzw. gegen Null gehen (Lehtinen et al. 2000, Seikkula et al. 2006).

Der Schritt zu einer neuroleptischen Behandlung wird für diese Patienten umso leichter sein, je glaubwürdiger die Bemühungen im Rahmen psychosozialer Therapien waren. Ich denke, dass auch die sog. Compliance-Problematik dann sehr in den Hintergrund tritt.

Und es wird eine Patientengruppe geben, die relativ dauerhaft produktive Symptome zeigen, denen Neuroleptika aber so gut wie nichts nützen, jedoch ihr Leben verkürzen: 10–15 %. Wer sucht nach alternativen Formen der Begleitung und finanziert diese ausreichend?

Der Spielraum vor einer Neuroleptikatherapie ist viel größer als heute behauptet wird.

Er wächst bei guten und kontinuierlichen (5 Jahre) psychosozialen Therapien. Arbeit mit der Familie und dem sozialen Kontext, selektive Einzeltherapie und gute Milieutherapie sind die zentralen Therapieelemente.

9. Problem prodromale Frühintervention

Der Einsatz von Neuroleptika ist beim gegenwärtigen Kenntnisstand und Wirkmechanismus nicht gerechtfertigt. Eine solche Frühbehandlung im Prodromalstadium hätte jedoch fatale Konsequenzen. Ca. 5 % der Bevölkerung hören Stimmen (z. B. van Os et al. 2001) und bis zu 30 % der Bevölkerung haben flüchtigere psychotische Symptome, so das Ergebnis einer Untersuchung des Institute of Psychiatry, Kings College London in 2006 (Freeman et al. 2006)[13].

Auch wenn man ein Hochrisikoprofil von sog. Prodromalpatienten definiert, so haben auch diese nur einer Konversionsrate in die Psychose von 40 % innerhalb eines 1 Jahres (Yung et al. 2003, Klaasen et al. 2006). Es würden also notwendig Patienten ohne wirkliches Psychoserisiko behandelt. Falsch positive Prognosen und Behandlungen sind derzeit nicht zu vermeiden.

Bei Frühintervention würden neben den Menschen mit harmlosen psychotischen Symptomen (15 % der Bevölkerung) auch Patienten mit beginnenden kurzfristigen psychotischen Episoden und singulären schizophreniformen Episoden unnötigerweise ebenfalls neuroleptisch behandelt und die Schwere ihrer Störung wäre gar nicht einschätzbar.

Völlig unklar ist auch, was nach dem späteren Absetzen der Neuroleptika geschehen soll. Die Vulnerabilität bleibt, die Rezidivwahrscheinlichkeit ist nach einer neuroleptischen Behandlung möglicherweise sogar noch höher (McGlashan 2006).

Das Ausmaß falsch positiver (d. h. nicht erforderlicher fälschlicher) Behandlungen ist schon innerhalb strenger Studien hoch und wäre in der offenen klinischen Anwendung enorm. Die zusätzlichen Folgekosten durch langfristige Nebenwirkungen sind nicht absehbar.

Ein Forschungsprojekt in Manchester konnte in der EDIE-Studie (Morrison et al. 2004) belegen, dass eine rein individualpsychotherapeutische Intervention (CBT) effektiv, wenn auch nicht vollständig den Übergang in eine ausgeprägte Psychose verhindern kann.

Alle anderen Präventionsstudien setzen Neuroleptika ein, haben jedoch erstaunlicherweise höhere Übergangsraten in eine Psychose als in der EDIE-Studie. Eine dieser Studien, die Prime-Studie in Yale zur Psychoseprävention bei Risikopatienten allein durch Neuroleptikagabe (Zyprexa®, gesponsert durch Lilly) wurde abgebrochen, nachdem die Anzahl der Übergänge in eine Psychose in der Behandlungsgruppe und der Kontrollgruppe unter Placebo nicht signifikant unterschiedlich waren, 58% der Patienten bereits innerhalb eines Jahres (ursprüngliche Studiendauer 2 Jahre) die Neuroleptikaeinnahme verweigerten und einige die Forscher wegen mangelhafter Aufklärung über die diagnostischen Unsicherheiten des Ansatzes und die Medikamenten-Nebenwirkungen geklagt hatten[14].

Rein psychosoziale Präventionsprogramme werden jedoch nicht implementiert. Die Entwicklung neuer Behandlungsformen liegt zumeist in den Händen von Universitäten, die – wie bereits dargestellt – nicht unabhängig sind und eigene ökonomische Interessen verfolgen.

Früherkennung bedeutet aus der Perspektive der Pharmaindustrie Indikationsausweitung und damit mehr Absatz und Gewinn.

Prävention ist zunächst erstmal die Domäne der psychosozialen Interventionen. Eine Studie mit flexibler Familientherapie und evtl. ergänzender Individualtherapie ist bisher in keiner Region weltweit durchgeführt worden, obwohl dieses Therapieverfahren angesichts der psychosozialen Problemlagen der Zielgruppe (Ablösung vom Elternhaus) sehr angemessen wäre. Erst wenn der Nachweis der Unwirksamkeit guter psychosozia-

[13] http://www.iop.kcl.ac.uk/apps/paranoidthoughts/information/common.html
http://www.medicalnewstoday.com/medicalnews.php?newsid=45931

[14] http://www.ahrp.org/cms/content/view/157/80/

ler Interventionen erbracht ist, sind medikamentöse Interventionsstudien an Hochrisikogruppen überhaupt gerechtfertigt. Es ist aber auch dann nicht zu erwarten, dass sich die Langzeitprognose durch diese Intervention bessert.

Alternativen in der Früherkennung
In Stockholm hat 2006 ein Projekt begonnen, bei dem Mitarbeiter der Sozialbehörde, der Kinder- und Jugend-Psychiatrie sowie der Erwachsenenpsychiatrie Jugendlichen bei subjektiv erlebten Problemen unabhängig von evtl. Krankheitssymptomen ein Gesprächs-, Klärungs- und Therapieangebot gemeinsam mit der ganzen Familie und weiteren Bezugspersonen machen. Eine solche Interventionsform würde vermutlich an keiner deutschen Universität beforscht werden. Drittmittel der Pharmaindustrie stünden nicht zur Verfügung und ich befürchte, dass auch z. B. die DFG keine Mittel bewilligen würde. Auch wird sich m. E. – angesichts des dominierenden biologisch psychiatrischen Paradigmas – kein psychiatrischer Fachbereich einer z. B. deutschen Universität dafür interessieren.

Schlussfolgerungen
Keine Psychopharmaka anwendenden Früherkennungsprogramme, solange sich nicht psychosoziale Interventionsformen als unwirksam erwiesen haben. Der Einsatz psychosozialer Interventionen ist mit öffentlichen Mitteln zu fördern. Intervention der ersten Wahl bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen sind Familien- und Netzwerktherapien.

10. Kann sich insgesamt etwas ändern?

Die Psychiatrie als Wissenschaft
Psychiatrie müsste wieder ein Selbstverständnis als interdisziplinäre integrierte Humanwissenschaft entwickeln. Psychiater sollten Experten für komplexe biopsychosoziale Gesamtsituationen und Problemlagen sein und nicht reduziert werden auf ein reduziertes pharmakologisches Terrain.

Lehrstühle für Psychiatrie, die einer humanistisch integrativen und interdisziplinären Ausrichtung des Faches in der Grundlagen- und Behandlungsforschung gerecht werden, wären etwas Neues und Substantielles.

Die Wiederherstellung der Unabhängigkeit der Psychiatrie als Wissenschaft ist essentiell für jeden Neuanfang

Pharmakologische Forschung
Strikte Trennung zwischen Pharmaindustrie, Versorgung und Forschung ist geboten.

Die Schaffung einer effektiven industrieunabhängigen Psychopharmaka- und Versorgungsforschung unter Beteiligung von Betroffenen und Angehörigen mit vollständiger Transparenz aller Daten zum Schutz von Patienten die Voraussetzung.

Psychosoziale Behandlungsforschung
Spezifische öffentliche Förderung von Studien und Modellen optimaler psychosozialer Behandlung ohne oder mit minimaler Pharmakotherapie sind eine Voraussetzung zur Eröffnung von Alternativen, weil hierin ein besonderer Mangel und ein besonderes Interesse von Patienten besteht.

Eine Aufnahme von nicht bis minimal pharmakologisch jedoch optimal psychosozial behandelten Vergleichsgruppen in die Studienprotokolle und Auswertung von Therapiestudien würde deren Aussagekraft verbessern.

Psychiatrische Versorgung
Die Schaffung von therapeutischen Wahlmöglichkeiten für Betroffene, insbesondere zum Zwecke der Vermeidung oder Minimierung psychopharmakologischer Behandlung ist möglich, wenn sie von den Kostenträgern akzeptiert wird.

Öffentliche Mittel für innovative psychosoziale Projekte unter Beteiligung von Betroffenen und Angehörigen sind notwendig: z. B. die Förderung von Soteria-Einrichtungen und ambulanten Behandlungsteams.

Betroffenen- und Angehörigenbeteiligung
Die Mitsprache und Kontrolle durch Betroffene und Angehörige auf allen relevanten Ebenen sollte selbstverständlich werden. Qualifizierungsprogramme von und für Betroffene, um Experten aus eigener Erfahrung (peer experts) auch in der Behandlung anderer zu werden.

Und schließlich die Mitentscheidung der Patienten über die Verwendung der für sie zu Verfügung stehenden Mittel.

Veränderungen sind also nicht nur möglich sondern ethisch geboten.

Literatur

Abi-Dargham, Kegeles L, Zea-Ponce Y, et al. (1999): Removal of endogeneous Dopamine reveals elevation of D2 Receptors in Schizophrenia. J Nuc Med 40 (Suppl): 30P.

Abi-Dargham A, Rodenhiser J, Printz D, Zea-Ponce Y, Gil R, Kegeles LS, Weiss R,Cooper TB, Mann JJ, Van Heertum RL, Gorman JM, Laruelle M. (2000): Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia. Proc Natl Acad Sci USA. 97(14): 8104–9.

Aderhold V, Alanen Y, Hess G, Hohn P (Hrsg) (2003): Psychotherapie der Psychosen Integrative Behandlungsansätze aus Skandinavien, Gießen.

Alanen YO. (2001): Schizophrenie. Entstehung, Erscheinungsformen und die bedürfnisangepasste Behandlung. Klett-Cotta, Stuttgart.

Amering M, Schmolke (2007): Recovery. Das Ende der Unheilbarkeit. Bonn (Psychiatrie Verlag).

Andreasen NC, Moser DJ, O'Leary HS, Ho BC. (2005): Longitudinal changes in neurocognition during the first decade of schizophrenia illness. *Schizophrenia Bulletin* 31, 348.

Baldessarini RJ, Tarsy D. (1980): Dopamine and the pathophysiology of dyskinesia induced by antipsychotic drugs. *Annual review of neuroscience* 3, 23–41.

Bralet MC, Yon V, Loas G, Noisette C. (2000): [Cause of mortality in schizophrenic patients: prospective study of years of a cohort of 150 chronic schizophrenic patients][Article in French] Encephale 26(6): 32–41.

Breier A, Su TP, Saunders R, Carson RE, Kolachana BS, de Bartolomeis A, Weinberger DR, Weisenfeld N, Malhotra AK, Eckelman WC, Pickar D. (1997): Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations: evidence from a novel positron emission tomography method. Proc Natl Acad Sci USA. 94(6): 2569–74.

Carpenter WT Jr. (1997): The risk of medication-free research. Schizophr Bull 23(1): 11–8.

Carpenter WT Jr, Buchanan RW, Kirkpatrick B, Breier AF. (1999): Diazepam treatment of early signs of exacerbation in schizophrenia. American Journal of Psychiatry 156, 299–303.

Ciompi L, Müller C. (1976): Lebensweg und Alter der Schizophrenen. Berlin Heidelberg New York.

Ciompi L, Kupper Z, Aebi E et al. (1993): Das Pilot-Projekt „Soteria Bern" zur Behandlung akut Schizophrener. II. Ergebnisse einer vergleichenden prospektiven Verlaufsstudie über 2 Jahre. Nervenarzt 64: 440–450.

Craig TK, Garety P, Power P, Rahaman N, Colbert S, Fornells-Ambrojo M, Dunn G. (2004): The Lambeth Early Onset (LEO) Team: randomised controlled trial of the effectiveness of specialised care for early psychosis. BMJ 329(7474): 1067.

de Leon J, Armstrong SC, Cozza KL. (2006): Clinical guidelines for psychiatrists for the use of pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19. Psychosomatics 47(1): 75–85.

Dorph-Petersen KA, Pierri JN, Perel JM, Sun Z, Sampson AR, Lewis DA. (2005): The influence of chronic exposure to antipsychotic medications on brain size before and after tissue fixation: a comparison of haloperidol and olanzapine in macaque monkeys. *Neuropsychopharmacology*, 1649–1661.

Dose M. (2002): Die schöne Welt der Neuen Neuroleptika – eine kritische Betrachtung. In: Schizophrenie – Mitteilungsorgan der gfts, 18: 36–55.

Emsley R, Rabinowitz J, Medori R. (2006): Time course for antipsychotic treatment response in first-episode schizophrenia. Am J. Psychiatry. 163(4): 743–5.

Farde L, Wiesel FA, Stone-Elander S, Halldin C, Nordstrom AL, Hall H, Sedvall G. (1990): D2 dopamine receptors in neuroleptic-naive schizophrenic patients. A positron emission tomography study with [11C]raclopride. *Archives of General Psychiatry* 47, 213–219.

Fenton SW, Blyler CR, Heinssen RK. (1997): Determinants of Medication Compliance in Schizophrenia: Empirical and Clinical Findings. Schizophren. Bull 23, 637–651.

Freeman D, Freeman J, Garety P. (2006): Overcoming Paranoid and Suspicious Thoughts. Robinson Constable.

Garety PA, Craig TK, Dunn G, Fornells-Ambrojo M, Colbert S, Rahaman N, Read J, Power P. (2006): Specialised care for early psychosis: symptoms, social functioning and patient satisfaction: randomised controlled trial. Br J Psychiatry 188: 37–45.

Harding CM, Brooks GW, Ashikaga T, Strauss JS, Breier A. (1987): The Vermont longitudinal study of persons with severe mental illness, I: Methodology, study sample, and overall status 32 years later. *American Journal of Psychiatry* 144, 718–26.

Harding CM, Brooks GW, Ashikaga T, Strauss JS, Breier A. (1987): The Vermont longitudinal study of persons with severe mental illness, II: Long-term outcome of subjects who retrospectively met DSM-III criteria for schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 144, 727–735.

Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M et al. (1994): One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. Am J Psychiatry 151, 1409–1416.

Heinz A. (2000): Dopaminhypothese der Schizophrenien. Nervenarzt 71(1): 54–7.

Henderson DC, Nguyen DD, Copeland PM, Hayden DL, Borba CP, Louie PM, Freudenreich O, Evins AE, Cather C, Goff DC. (2005): Clozapine, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and cardiovascular risks and mortality: results of a 10-year naturalistic study. J Clin Psychiatry 66(9): 1116–21.

Ho BC, Alicata D, Ward J, Moser DJ, O'Leary DS, Arndt S, Andreasen NC (2003): Untreated initial psychosis: relation to cognitive deficits and brain morphology in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160(1): 142–8.

Hogarty GE, Ulrich RF. (1998): The limitations of antipsychotic medication on schizophrenia relapse and adjustment and the contributions of psychosocial treatment. In: *J Psychiatr Res* 32(3–4), 243–250.

Jiko I. (1997): Praktische Wege zur Gewaltvermeidung auf psychiatrischen Stationen, Brückenschlag 13: 146–150.

Joseph KS, Blais L, Ernst P, Suissa S. (1996): Increased morbidity and mortality related to asthma among asthmatic patients who use major tranquillisers. BMJ 312(7023): 79–82.

Joukamaa M, Heliovaara M, Knekt P, Aromaa A, Raitasalo R, Lehtinen V. (2006): Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. In: Br J Psychiatry 188(2), 122–127.

Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. (2000): Relationship between Dopamine D 2 occupancy, clinical response and side effects: a double-blind PET study of first-episode Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 157, 514–520.

Klaassen MC, Nieman DH, Becker HE, Linszen DH. (2006): [Is there any point in detecting high risk factors prior to a first psychosis?][Article in Dutch] Tijdschr Psychiatr 48(6): 467–76.

Kuipers E, Holloway F, Rabe-Hesketh S, Tennakoon L; Croydon Outreach and Assertive Support Team (COAST) (2004): An RCT of early intervention in psychosis: Croydon Outreach and Assertive Support Team (COAST). Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 39(5): 358–63.

Laakso A, Vilkman H, Alakare B, Haaparanta M, Bergman J, Solin O, Peurasaari J, Rakkolainen V, Syvalahti E, Hietala J. (2000): Striatal dopamine transporter binding in neuroleptic-naive patients with schizophrenia studied with positron emission tomography. *American Journal of Psychiatry* 157, 269–271.

Larsen TK, Melle I, Auestad B, Friis S, Haahr U, Johannessen JO, Opjordsmoen S, Rund BR, Simonsen E, Vaglum P, McGlashan T. (2006): Early detection of first-episode psychosis: the effect on 1-year outcome. *Schizophr Bull.* 32 (4): 758–64.

Laruelle M, Abi-Dargham A, Gil R, Kegeles L, Innis R. (1999): Increased dopamine transmission in schizophrenia: relationship to illness phases. *Biol Psychiatry* 46(1): 56–72.

Laruelle M, Abi-Dargham A. (2000): Dopamine in the history of the schizophrenic brain: Recent contribution of brain-imaging studies. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2, 359–372.

Lehtinen V, Aaltonen J, Koffert T et al. (2000): Two-year outcome in first episode psychosis treated according to an integrated model. Is immediate neuroleptisation always needed? In: European Psychiatry 15, 312–320.

Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK. (2005b): Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med 22, 353(12): 1209–23.

Lieberman JA, Tollefson GD, Charles C, Zipursky R, Sharma T, Kahn RS, Keefe RS, Green AI, Gur RE, McEvoy J, Perkins D, Hamer RM, Gu H, Tohen M, HGDH Study Group (2005a): Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Archives of General Psychiatry*, 361–370.

Marshall M, Rathbone J. (2006): Early intervention for psychosis. Cochrane Database Syst Rev 18(4): CD004718.

Martinot JL, Peron-Magnan P, Huret JD, Mazoyer B, Baron JC, Boulenger JP, Loc'h C, Maziere B, Caillard V, Loo H et al. (1990): Striatal D2 dopaminergic receptors assessed with positron emission tomography and [76Br]bromospiperone in untreated schizophrenic patients. Am J Psychiatry 147(1), 44–50.

McEvoy JP, Hogarty GE, Steingard S. (1991): Optimal Dose of Neuroleptic in Acute Schizophrenia. *Archives of General. Psychiatry* 48, 739–745.

McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L, Meltzer HY,Hsiao J, Scott Stroup T, Lieberman JA. (2005): Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness(CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. Schizophr Res 1, 80(1): 19–32.

McGlashan TH. (1988): A selective review of recent North American long-term follow up studies of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 14, 515–542.

McGlashan TH, Fenton WS. (1993): Subtype progression and pathophysiologic deterioration in early schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 19, 71–84.

McGlashan TH. (2006a): At issue: is natural selection rendering schizophrenia less severe? Schizophr Bull 32(3): 428–9.

McGlashan TH. (2006b): Is active psychosis neurotoxic? Schizophr Bull 32(4): 609–13. Epub 2006 Aug 16.

McGorry PD, Chanen A, McCarthy E, Van Riel R, McKenzie D, Singh BS. (2001): Posttraumatic stress disorder following recent-onset psychosis. An unrecognized postpsychotic syndrome. J Nerv Ment Dis 179(5): 253–8.

Milev P, Ho BC, Arndt S, Andreasen NC. (2005): Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7-year follow-up. *American Journal of Psychiatry* 162, 495–506.

Morrison AP, French P, Walford L, Lewis SW, Kilcommons A, Green J, Parker S, Bentall RP. (2004): Cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra-high risk:randomised controlled trial. Br J Psychiatry 185: 291–7.

Montout C, Casadebaig F, Lagnaoui R, et al. (2002) : Neuroleptics and mortality in schizophrenia: prospective analysis of deaths in a French cohort of schizophrenic patients. Schizophrenia Research 57, 147–156.

Morgan MG, Scully PJ, Youssef HA, Kinsella A, Owens JM, Waddington JL. (2003): Prospective analysis of premature mortality in schizophrenia in relation to health service engagement: a 7.5-year study within an epidemiologically complete, homogeneous population in rural Ireland. Psychiatry Res 117(2): 127–35.

Nordstrom AL, Farde L, Eriksson L, Halldin C. (1995): No elevated D2 dopamine receptors in neuroleptic-naive schizophrenic patients revealed by positron emission tomography and [11C]N-methylspiperone. Psychiatry Research 61, 67–83.

Osby U, Correia N, Brandt L, Ekbom A, Sparen P. (2000): Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden. Schizophr Res 45(1–2): 21–8.

Rappaport M, Hopkins HK, Hall K, Bellaza T, Silverman J. (1978): Are There Schizophrenics for Whom Drugs May be Unnecessary or Contraindicated? Int. Pharmacopsychiatry 13: 100–111.

Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Meador KG, Hall K, Murray KT. (2001): Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. Arch Gen Psychiatry 58(12): 1161–7.

Rosenheck RA, Leslie DL, Sindelar J, Miller EA, Lin H, Stroup TS, McEvoy J, Davis SM, Keefe RS, Swartz M, Perkins DO, Hsiao JK, Lieberman J; CATIE Study Investigators (2006): Cost-effectiveness of second-generation antipsychotics and perphenazine in a randomized trial of treatment for chronic schizophrenia. Am J Psychiatry 163(12): 2080–9.

Royal College of Psychiatrists (1997): The Association Between Antipsychotic Drugs and Sudden Death. Report of the Working Group of the Royal College of Psychiatrists' Psychopharmacology Sub-Group. Council Report CR 57. London: Royal College of Psychiatrists.

Seikkula J, Aaltonen J, Alakare B, Haarakangas K. (2006): Five-years experiences of first-episode nonaffective psychosis in open-dialogue approach: Treatment principles, follow-up outcomes, and two case studies. *Psychotherapy and Research* 16, 214–228.

Schäfer I, Lambert M, Naber D. (2004): Atypische Antipsychotika bei therapieresistenter Schizophrenie, In: Nervenarzt 75(1), 79–91.

Schooler NR, Goldberg SC, Boothe H, Cole JO. (1967): One year after discharge: Community adjustment of Schizophrenic Patients. American Journal of Psychiatrie 123: 986–995

Schwab M, Marx C, Zanger UM, Eichelbaum M. (2002): Pharmakogenetig der Cytochrom P 450-Enzyme. Dt Ärzteblatt 99(8) A: 497–504.

Thomassen R, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. (2001): Antipsychotic medication and venous thrombosis. Br J Psychiatry 179: 63–6.

van Os J, Hanssen M, Bijl RV, Vollebergh W. (2001): Prevalence of psychotic disorder and community level of psychotic symptoms: an urban-rural comparison. Arch Gen Psychiatry 58(7): 663–8.

Waddington JL, Youssef HA, Kinsella A. (1998): Mortality in schizophrenia. Antipsychotic polypharmacy and absence of adjunctive anticholinergics over the course of a 10-year prospective study.

Witchel HJ, Hancox JC, Nutt DJ. (2003): Psychotropic drugs, cardiac arrhythmia, and sudden death. J Clin Psychopharmacol 23(1): 58–77.

Wyatt RJ. (1991): Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. Schizophrenia Bulletin 17(2): 325–351.

Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey SM, McFarlane CA, Hallgren M, McGorry PD. (2003): Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk ("prodromal") group. Schizophr Res 60(1): 21–32.

Univ.-Prof. Dr. Michaela Amering
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie,
Medizinische Universität Wien

Prof. Dr. Michael Krausz
University of British Columbia, Vancouver, Kanada

Univ.-Prof. Dr. Heinz Katschnig
Ludwig Boltzmann Institut für Sozialpsychiatrie, Wien

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über http://dnb.d-nb.de abrufbar.

Copyright © 2008, Facultas Verlags- und Buchhandels AG
facultas.wuv Universitätsverlag, Berggasse 5, 1090 Wien, Österreich
Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und der Verbreitung sowie der Übersetzung sind vorbehalten.
Satz und Druck: Facultas Verlags- und Buchhandels AG
Umschlagbild: © Stephen Coburn – Fotolia.com
Printed in Austria
ISBN 978-3-7089-0241-8

Gedruckt mit Förderung des Bundesministeriums für Wissenschaft und Forschung in Wien.

Vorwort

Es war eine große Ehre und Freude, den 9. Kongress zur Subjektiven Seite der Schizophrenie, einer Tagungsreihe, die durch brandaktuelle Themen, hervorragende Vortragende und exquisite Qualität der Hamburger Veranstaltungen hohe Reputation im deutschsprachigen Raum genießt, diesmal in Wien zu veranstalten. Das Thema ‚Das Ende der Unheilbarkeit? HOFFNUNG MACHT SINN' stellte Konzepte und Daten dar, welche die Recovery-Bewegung im anglo-amerikanischen Raum derzeit inspirieren, und bot spannende Möglichkeiten, eherne Gewissheiten zu erschüttern und das Koordinatensystem des Verstehens und der Modellbildung neu zu ordnen und zu erweitern.

TeilnehmerInnenzahl und Echo übertrafen unsere kühnsten Erwartungen. Jetzt liegt der Sammelband der Tagungsbeiträge vor und bietet die Gelegenheit, die Inhalte der wichtigsten Vorträge Ihnen als LeserIn anzubieten. Mit dabei sind AutorInnen, deren Texte erstmals in deutscher Sprache erscheinen. Das ist möglich geworden durch die feinfühlige und sachkundige Übersetzungsarbeit von Mag.ª Gabriele Niedermayer vom Ludwig Boltzmann Institut für Sozialpsychiatrie, der wir dafür an dieser Stelle einen speziellen Dank aussprechen – auch dafür, dass sie die Herstellung dieses Buches so effektiv begleitet hat.

Wir haben allen AutorInnen zu danken und ebenso den TeilnehmerInnen der Tagung, die durch ihre Begeisterung klar machten, dass ein Buch erscheinen soll. Dass es bei diesem neuen Thema recht unterschiedliche Meinungen gibt, ist klar. Nicht jeder Autor und auch nicht jeder Herausgeber unterschreibt die Aussagen eines jeden anderen Autors in diesem Buch – aber gerade das macht das Unternehmen spannend.

Ihnen wünschen wir viel Freude beim Lesen und Inspiration für die weitere Auseinandersetzung mit dem Thema

Michaela Amering Michael Krausz Heinz Katschnig

Michaela Amering, Michael Krausz, Heinz Katschnig (Hg.)

Hoffnung Macht Sinn

Schizophrene Psychosen in neuem Licht

Beiträge der 9. Tagung
zur Subjektiven Seite der Schizophrenie

facultas.wuv