

Von Volkmar Aderhold¹

Die wissenschaftliche Psychiatrie hat in der Schizophrenieforschung der letzten fünfzehn Jahre ihre Ressourcen im Wesentlichen für Genetik, Bildgebung und Atypika eingesetzt. Die therapeutischen Innovationsbemühungen der letzten Jahre betrafen vor allem die Neuroleptika: Förderung der „Compliance“ (z.B. durch Psychoedukation) und möglichst frühe Einnahme nach Ausbruch einer Psychose als Verkürzung der „DUP“² bzw. bereits vor der akuten Psychose als „Früherkennung“. Diese reduktionistischen Fragestellungen sind wesentlich auch Ergebnis der Einflussnahme des pharmaindustriellen Komplexes. Ausdruck der Pharmaabhängigkeit ist die Verharmlosung des Nebenwirkungsspektrums der Atypika und die völlig unwissenschaftliche Fehlattribuierung der Atypika als quasi heilsam und dem Insulin des Diabetikers analog. Diese Verharmlosung hat auch die fatale Off-Label-Anwendung der Atypika für nichtpsychotische Störungen - am schlimmsten bei Kindern - vorbereitet.

Alle diese wissenschaftlichen und therapeutischen Bemühungen haben - obwohl große Geldsummen eingesetzt wurden (konservative Schätzung 150 Mrd. Euro) - zu enttäuschenden Ergebnissen geführt und keine wirkliche Verbesserung der Behandlung und des Verlaufs psychotischer Störungen bewirkt.

Keine besseren Behandlungseffekte durch Atypika

Mit großen Verheißungen und Erwartungen sind die Atypika in die Psychiatrie und den Markt der Psychopharmaka eingeführt worden.

Spätestens mit einer groß angelegten Studie – der sogenannten CATIE-Studie (Lieberman et al. 2005) - ist deutlich geworden, dass atypische Neuroleptika in der alltäglichen klinischen Anwendung keine besseren Behandlungseffekte als die klassischen typischen Neuroleptika erzielen und sich auch nur marginal besser, jedoch nicht nachhaltig (weniger als ein Jahr) auf kognitive Störungen auswirken (Keefe et al. 2006, 2007). Auch die Einnahmehereitschaft der Patienten ist diesen Substanzen gegenüber nicht oder nur geringfügig besser. Insgesamt liegen in der CATIE-Studie die Abbruchquoten über 18 Monate bei 75 Prozent, einzelne Atypika schneiden sogar noch schlechter ab als das Typikum Perphenazin/Decentan®. Die Mehrkosten für das amerikanische Gesundheitssystem für Atypika betragen pro Jahr 10 Mrd. US-Dollar.

Bis heute jedoch hat eine weitgehend auf Neuroleptika fokussierte Schizophreniebehandlung nicht nachweisen können, dass sie den Verlauf der Störung im Vergleich zur vor-neuroleptischen Ära verbessert hätte (Hegarty et al. 1994). Eine aktuelle Studie ermittelt für 6 von 7 ausgewählten Bundesstaaten der USA für die Jahre 1997-2000 eine um 25-32 Jahre verkürzte Lebenserwartung von psychisch kranken Menschen, die durch das öffentliche Gesundheitswesen erfasst wurden. Nur Virginia bildete mit „lediglich“ 14-16 Jahren eine Ausnahme (Colton et al. 2006).

Die weitgehende Fokussierung auf Neuroleptika in der Behandlung schizophrener Menschen wird besonders problematisch, weil sowohl Typika als auch Atypika eine erhöhte Mortalität verursachen.

Erhöhte Mortalität durch Neuroleptika

Obwohl plötzliche Todesfälle durch Neuroleptika bereits seit den 1960er-Jahren bekannt sind, wurden erst in den letzten Jahren mehrere systematische epidemiologische und kontrollierte Verlaufsstudien in hochrangigen Journals publiziert. Eine prospektive finnische Studie (Joukamaa et al. 2006) selektierte 99 schizophrene Patienten älter als 30 Jahre im Rahmen einer nationalen Gesundheitsstudie und beobachtete sie über 17 Jahre (nur

¹ Besonderen Dank an Peter Kruckenberg, Asmus Finzen und Martin Driessen für Überarbeitungen, Korrekturen und Ergänzungen.

² DUP = Duration of untreated psychosis = Dauer der unbehandelten Psychose DUP

Anwendung von Typika). 39 starben in diesem Zeitraum. Nach Korrektur von kardiovaskulären Erkrankungen, Body-Mass-Index (BMI), Blutdruck, Cholesterin, HDL, Bewegung, Rauchen, Alkohol, unnatürlichem Tod und komorbiden somatischen Erkrankungen blieb eine um das 2,25-Fache (95% CI³ 1,46-4,30) erhöhte Gesamtmortalität, die sich mit der Anzahl der gleichzeitig eingesetzten Neuroleptika steigerte.

Anzahl Neuroleptika	Relatives Mortalitätsrisiko nach Abgleich konfundierender Faktoren im Vergleich mit Allgemeinbevölkerung	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)

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 zusätzliche Todesrate ohne Neuroleptika ist daher eventuell zu niedrig. Der Anstieg der Mortalität um das relative Risiko⁴ von 2,5 mit jedem Neuroleptikum blieb auch nach Abgleich möglicher anderer Einflussfaktoren wie Risikoverhalten und kardiovaskulären Risikofaktoren hochsignifikant, auch wenn die Kombinationstherapie nur zeitweise erfolgte.

Frühere Studien haben diese Gesamtproblematik bereits belegt: Waddington et al. (1998): eine Verlaufsstudie an 88 Patienten über 10 Jahre mit steigender Mortalität bei zunehmender Anzahl der Neuroleptika, die jedoch nicht auf einen schwereren Störungsgrad rückführbar war; Bratlet et al. (2000): eine 8-jährige Verlaufsstudie an 150 Patienten mit der Dosishöhe der Neuroleptika als bestem Prädiktor für Mortalität; Ray et al. (2001): eine retrospektive pharmakoepidemiologische Auswertung von 481744 Medicaid-Patienten vor Einführung der Atypika mit Korrelation zwischen neuroleptischer Dosishöhe und plötzlichem Herztod (OR⁵ = 2,39); Montout et al. (2002): erste Verlaufsstudie mit Atypika über nur 4 Jahre, die bei Atypika eine Zunahme (OR von 2,06) für „andere Todesursachen“ zeigt; Straus et al. (2004): Anstieg plötzlicher Herztode um mehr als das 3-Fache (OR = 3,4) bei neuroleptisch durch Allgemeinärzte behandelten Patienten, bei denen ohne Psychosen in gleicher Höhe, bei Patienten unter 64 Jahren sogar eine OR = 5,5.

Ursachen der erhöhten Mortalität

1. Wahrscheinlich sind unter anderem plötzliche Rhythmusstörungen, sogenannten **Torsades de Pointes (TdP)**, infolge Verlängerung der QT-Zeit⁶ (oberer Normwert 440 ms, TdP-Risiko ab 500 ms) für die erhöhte Mortalität verantwortlich (Witchel et al. 2003). Diese QT-Zeit verlängert sich:

3 CI = Konfidenzintervall. Beschreibt den Bereich, in dem die einzelnen gemessenen Daten um den berechneten Wert der Messgröße streuen. Ein 95%-Konfidenzintervall bedeutet, dass nur bei 5 von 100 gleich großen Zufallsstichproben der Erwartungswert nicht in diesem Konfidenzintervall liegt

4 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.

5 OR = Odd Ratio. Eine Verhältniszahl, die eine Aussage macht über die Stärke von Zusammenhängen. OR = 2,5 beschreibt eine 2,5-mal so hohe Chance für ein Ereignis.

6 Verlängerung der vulnerablen 2. Phase des Aktionspotentials im Herzen, dadurch werden irreguläre neue Herzaktionen möglich.

- mit der Höhe der neuroleptischen Dosis (Bratlet et al. 2000; Ray et al. 2001), aber auch schon mortalitätsfördernd bei niedrigen Dosierungen (Straus et al. 2004; Ray et al. 2001); durch
- Kombinationsbehandlungen: Antidepressiva (trizyklische und tetrazyklische Antidepressiva, SSRI⁷, Venlafaxin, Lithium und weitere internistische Medikation (z.B. Antibiotika, Antiarrhythmika, Antihistaminika, Vasodilatoren);
- erniedrigtes Kalium, Magnesium, Kalzium;
- kardiale Vorerkrankungen;
- Bradykardie;
- höheres Risiko bei Frauen;
- höheres Alter;
- Basis-QT-Zeit über 460 ms.

Risikofaktoren sind

- Synkopen in der Vorgeschichte,
- Familienmitglieder mit langem QT-Intervall,
- Angehörige mit plötzlichem Herztod.

Es gibt auch plötzliche Todesfälle ohne verlängerte QT-Zeit. Sie ist kein sicherer Prädiktor.

Komedikation mit Anticholinergika scheint das Mortalitätsrisiko eher wieder zu senken (Waddington 1998).

Alle Typika (am stärksten Thioridazin/Melleril®) und Atypika können die QT-Zeit verlängern, am geringsten vermutlich Olanzapin und Quetiapin, die wiederum höhere metabolische Risiken haben. Ist die erhöhte Mortalitätsrate zumeist auf den plötzlichen Herztod zurückzuführen?

Hierzu folgende *Berechnung*:

- Plötzliche Todesfälle in Normalbevölkerung: 0,7/1000 Individuen/Jahr (Glassman et al. 2001).
- Steigerungen durch 2er-Kombinationstherapien auf relatives Risiko von 5 (Joukama).
- Risiko plötzlicher Todesfälle unter Kombinationstherapie mit 2 Neuroleptika: $0,7 \times 5 = 3,5/1000 = \text{ca. } 0,35/100/\text{Jahr} = 10/100 \text{ in } 30 \text{ Jahren.}$
- abzüglich 2/100/30 J plötzliche Tode in Normalbevölkerung ergibt *8 Tote durch plötzlichen Herztod infolge auch nur zeitweiser Kombinationsbehandlung bei 100 Patienten (8%) in einem Zeitraum von 30 Jahren.*

Weitere Todesursachen sind dabei nicht berücksichtigt. Es wird deutlich, dass plötzlicher Herztod nicht ausreicht, um die zusätzliche Mortalitätsrate zu erklären.

2. Weil die durch Neuroleptika bedingte Mortalität nicht allein auf TdP zurückzuführen ist, greifen Studien, die allein Todesfälle durch plötzlichen Herztod erheben zu kurz. Die finnische Studie ermittelte zum Beispiel bereits unter Typika eine mit der Anzahl der Neuroleptika korrelierende Abnahme des *HDL*. Aber auch Tode durch venöse Thrombosen mit **pulmonalen Embolien**⁸ (Thomassen et al. 2001) und **Asthma** (Joseph et al. 1996) sind auch neuroleptikainduziert. Clozapin hat ein zusätzliches Mortalitätsrisiko (Henderson et al. 2005) durch Verursachung von **Kardiomyopathien und Myokarditis** und metabolischen Störungen einschließlich Diabetes (Walker et al 1997, Henderson et al 2005).

3. In einer Untersuchung von 689 Patienten der CATIE-Studie wird bei 43% der Fälle (bei 54% der Frauen und 37% der Männer) ein **metabolisches Syndrom (MS)** unter Atypika diagnostiziert (McEvoy et al. 2005). Andere kleinere Untersuchungen bestätigen fast identische Raten, auch in der

⁷ Selektive serotonerge Wiederaufnahmehemmer

⁸ durch sog. Sludgephänomen infolge von Leukozytenaggregationen

Altersgruppe unter 45 Jahren (Cohn et al. 2004). Im Vergleich mit der Normalbevölkerung ist damit die Prävalenz des MS etwa doppelt so hoch. Ebenfalls ist damit die Häufigkeit des MS in naturalistischen Studien deutlich höher als in den industrieabhängigen (McEvoy et al. 2005). Das Risiko für ein MS unter *Atypika* steigt bei Männern um mehr als das 2-Fache (OR 2,29) und bei Frauen um mehr als das 3-Fache (OR 3,18) (McEvoy et al. 2005). Bereits 1979 wurde eine norwegische Studie mit erhöhter kardiovaskulärer Mortalität seit Einführung der Neuroleptika (*Typika*) publiziert (Saugstad/Odegard 1979). Auch unter *Typika* haben Frauen ein signifikant erhöhtes Risiko für Übergewicht.

Symptome des metabolischen Syndroms sind abdominelle Gewichtszunahme (Kernmerkmal), Triglyceriderhöhung, HDL-Erniedrigung, Erhöhung des Nüchtern-Blutzuckers, Diabetes, Hypertonus (Newcomer 2005). In ca. 25% tritt Diabetes durch *Atypika* auch ohne vorherige Gewichtszunahme durch direkte Wirkung auf den Insulinstoffwechsel auf. Die Prävalenz von Diabetes unter *Atypika* liegt bei 14%, 4-fach höher als in der Allgemeinbevölkerung.

Wesentliche *Ursachen des MS* sind Neuroleptika, aber auch falsche Ernährung und Bewegungsmangel. Vor Beginn einer Schizophrenie haben männliche Betroffene einen geringeren BMI (Body-Mass-Index) als nicht Erkrankende (Weiser et al. 2004).

Folgen des metabolischen Syndroms:

Eine skandinavische Studie ermittelt bei Vorliegen eines MS in der Allgemeinbevölkerung ein dreifach erhöhtes Risiko für koronare Herzerkrankungen und Schlaganfälle und eine mehr als 5-fach erhöhte kardiovaskuläre Mortalität innerhalb von (im Mittel) 6,9 Jahren (Isomaa et al. 2001). Unter *Atypika* beginnt das MS zusätzlich in sehr viel früherem Alter.

In einer Verlaufsstudie über 13 Jahre (1981-1994) sind vaskuläre Erkrankungen mit 47% bereits die häufigste Todesursache unter *Typika* (Brown et al. 2000) und bereits zwischen 1976-1995 in Stockholm bei Männern mit Schizophreniediagnose um das 4,7fache und bei Frauen um das 2,7fache angestiegen (Ösby et al 2000). ***Die metabolischen Veränderungen durch Atypika verdoppeln nach heutiger Erkenntnis das 10-Jahres-Risiko für koronare Herzerkrankungen: Angina pectoris, Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod (Correll et al. 2006). Weitere Gefäßerkrankungen und Diabetes mit seinen noch häufigeren kardiovaskulären u.a. Komplikationen und vermehrte Altersdemenzen kommen natürlich hinzu.*** Die zu erwartende Einnahmedauer der Neuroleptika ist in den meisten Behandlungen sehr viel länger.

Triglyceriderhöhung und abdominelles Übergewicht sind die wesentlichen *Prädiktoren*.

Darüber hinaus gibt es eine weitere das Mortalitätsrisiko erhöhende *Interaktion* zwischen kardialen Erkrankungen und TdP durch Neuroleptika.

4. Mortalität durch Suizid:

Die Gesamtmortalität durch Suizid liegt bei Menschen mit Schizophrenie-Diagnose zwischen 4% und 13%. Im Mittel geht man von 10% aus (Inskip et al. 1998; Metzger 1998). Nach der ersten psychotischen Episode ist der Suizid die Haupttodesursache *und im ersten Jahr besonders häufig* (Mortensen et al. 1993). Die Dunkelziffer vor allem in Kliniken ist hoch (Finzen 1988). Eine nationale finnische Erhebung ermittelt eine 37-fach erhöhte – jedoch insgesamt mit 1,2% niedrige – Suizidrate bei schizophren diagnostizierten Patienten in den ersten 3,5 Jahren nach der ersten Episode, die Neuroleptika eigenmächtig abgesetzt haben (26 vs. 1 Suizid bei einer Gesamtkohorte von 2230 Ersterkrankten). 38% der Patienten setzten bereits innerhalb des ersten Monats nach der Entlassung die Neuroleptika ab. Historisch ist die Suizidrate seit Einführung der Neuroleptika bei einem Vergleich mit der kustodialen vor-neuroleptischen Psychiatrie in Wales (1875-1924) um das 20-Fache (Healey et al. 2006), in den USA seit 1950 um das 8-Fache gestiegen (Farberow et al. 1978). Auch eine norwegische Erhebung bestätigt einen Anstieg der Mortalität durch Suizid und Unfälle seit Einführung der Neuroleptika (Saugstad/Odegard 1979).

Die erhöhte Suizidrate seit Anwendung der Neuroleptika liegt wahrscheinlich

- (1) in den veränderten Versorgungsstrukturen mit therapeutischer Diskontinuität und unangemessenen, nicht bedürfnisgerechten Therapieprozessen (Finzen 1988),
- (2) in pharmakogenen Effekten durch und nach Neuroleptika, z.B. Neuroleptika induzierte Depressivität, Dysphorie und Akathisie (Lehmann 1996,2002), „neuroleptisches Diskontinuitätssyndrom“ mit Reboundeffekten (Gilbert et al. 1995; Tranter et al. 1998), Intensivierung von Psychosen nach Neuroleptikabehandlung (upregulation), sowie
- (3) gesamtgesellschaftlichen Prozessen mit z.B. beruflicher und sozialer Ausgrenzung, Vereinsamung und Stigmatisierung begründet.
- (4) Auch frühe Erkenntnis einer psychiatrischen Diagnose 6 Monate nach der ersten psychotischen Episode bedingt erhöhte Depressivität und zumindest signifikant mehr Suizidversuche (Crumlish et al. 2005).
- (5) Selbstverständlich sind auch intrapsychische, biografische, sozialkontextuelle und Krankheitsverarbeitungsaspekte von wesentlicher Bedeutung.

Vor allem ist aber davon auszugehen, dass das heute allgemein vorherrschende Behandlungsmodell mit Standardneuroleptisierung ohne wesentliche Mitentscheidung des Patienten in Verbindung mit struktureller und personeller Diskontinuität unverändert hohe Non-Compliance-Raten aufrechterhält. Den Patienten bleibt wenig Spielraum zu Behandlungsversuchen ohne Neuroleptika oder begleiteten Absetzversuchen, sodass Behandlungsabbrüche mit Anstieg der Suizide die Folge sind. Patienten Medikamente aufzuzwingen, die sie außerhalb der Kontrolle mit hoher Wahrscheinlichkeit wieder absetzen, birgt offensichtlich lebensgefährdende Risiken.

In finnischen Modellregionen mit selektiver Neuroleptikatherapie traten keine Suizide in der Gruppe der neuroleptikafrei behandelten Patienten auf.

„**Compliance**“ bzw. Behandlungsabbruch ist kein „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).

Auf diesem Hintergrund ist ebenfalls keinem Patienten anzuraten, eine einmal begonnene Neuroleptikamedikation ohne enge therapeutische Begleitung und abrupt abzusetzen. Zugleich sind Strukturen erforderlich, die die Kontinuität der Behandlung sichern und Freiheitsgrade zu selektiver Neuroleptikatherapie eröffnen.

Clozapin hat statistisch einen deutlich suizidmindernden Effekt (substanzbedingt und/oder aufgrund der höheren Frequenz therapeutischer Kontakte infolge der Kontrollauflagen), der jedoch langfristig durch die erhöhte Mortalität infolge induzierter somatischer Erkrankungen wieder kompensiert wird (Henderson et al. 2005).

Aktuelle Gefahren und Risiken

Eine Erhebung in britischen Krankenhäusern (Harrington 2002) ermittelte bei 20% der Patienten überhöhte Dosierungen meist ohne erkennbare Indikation, Aufklärung des Patienten oder EKG. 36% der Patienten erhielten **Kombinationen von Neuroleptika** ohne in einer Medikamentenumstellung zu sein.

Die Unterschiede zwischen einzelnen Versorgungsinstitutionen waren groß; zwischen 0 bis 50% der jeweiligen Patienten wurden mit Hochdosierungen und/oder Kombinationstherapien behandelt. Die Überbewertung der Pharmakotherapie, neurobiologisch falsche Konstrukte, unzureichende therapeutische Angebote und therapeutische Hilflosigkeit führen tendenziell zu einem Anstieg der Neuroleptikadosierungen und vermehrten neuroleptischen Kombinationstherapien. Unter Zeit- und Kostendruck und bei verzögertem Ansprechen auf Monotherapie werden in der Versorgungspraxis Kombinationstherapien angewendet, die durch keine methodisch akzeptable Studie abgesichert sind und vermutlich auch in Deutschland von ähnlichem Ausmaß wie in Großbritannien sind. Klinisches Kriterium sind oft kurzfristige marginale Effekte ohne Reflexion des langfristigen Schadenspotenzials.

Ich sehe darin eine Analogie zur ebenfalls vollständig irrationalen und iatrogen schädigenden Hochdosistherapie ab Ende der 70er-Jahre des letzten Jahrhunderts, die erst mit der Einführung der Atypika ihr Ende fand. Die selbstkorrektiven Potenziale der Psychiatrie sind offensichtlich sehr gering. Solche Irrationalismen halten sich in der Psychiatrie lange und hartnäckig, auch wenn bekannt ist, dass Patienten dadurch geschädigt werden. Von Spätdyskinesien war z.B. lange bekannt, dass sie auch dosisabhängig entstehen.

Es liegt keine Studie vor, die die Überlegenheit von Hochdosistherapien nachweist. Zu Kombinationstherapien existiert nur *eine* randomisierte Studie zu Clozapin und Sulpirid an 14 Patienten über 10 Wochen mit signifikanter, aber mäßiger Besserung (Shiloh et al. 1997). Allein in einer Kombinationstherapie mit Clozapin bei Behandlungsresistenz scheint unter Risikoabwägung ein gewisses Rational zu liegen.

Konsequenzen

Angesichts der durch Atypika nur verlagerten Nebenwirkungen, des nicht nachgewiesenen besseren Krankheitsverlaufs durch Neuroleptika und einer durch sie deutlich erhöhten Mortalität kann nur eine **maximale Zurückhaltung bei der Anwendung von Neuroleptika die Antwort** sein. Die Mortalitätsproblematik wird innerhalb der Psychiatrie zu wenig diskutiert und nicht mit konkreten Maßnahmen beantwortet.

1. Bewusstsein und Behutsamkeit

Mit der Vergabe von Medikamenten und langfristig schwerwiegenden Nebenwirkungen werden also Entscheidungen von potenziell großer Tragweite getroffen. Daher ist es zunächst notwendig, ein Wissen und Bewusstsein dieser Toxizität zu schaffen. Fatal wirkt diesbezüglich die propagaartige Verharmlosung und Fehlattribuierung der Atypika mit Verbesserungen der Integration und Plastizität neuronaler Netzwerke. Ein Nachweis dieser Fehlinformation würde hier zu weit gehen. Neuroleptika sind vor allem D2-Rezeptoren blockierende Substanzen, die nicht kurativ, sondern suppressiv wirken. Und diese Dauersuppression hat grundsätzlich auch neuronal schädigende Effekte, wie z.B. eine **Reduktion der Grauen Substanz**, vor allem frontal (Cahn et al 2002, Dazzan et al 2005, Gur et al 1998, Lieberman et al 2005, Madsen et al 1998, 1999) mit negativen Auswirkungen auf die neuropsychologischen Leistungen (Lieberman et al 2005). Deshalb müssen sie – wenn überhaupt – behutsam und **individuell möglichst niedriger Dosierung** eingesetzt werden. Nicht schnelle Wirkeffekte, die oft auch durch anderweitige Behandlungsformen (z.T. in Verbindung mit minimaler Dosierung) erreicht werden können, dürfen die Behandlungsstrategie bestimmen, sondern die langfristige und subjektiv hilfreiche Wirkung ist zentrales Kriterium. Es gibt keine neuroleptische „Kur“.

2. Minimierung von Kombinationsbehandlungen und Hochdosierungen

Hochdosierung oder Kombinationstherapie scheint ganz in das Belieben des Verordners gestellt zu sein, auch wenn er im Klagefalle vermutlich der Beweislastumkehr, d.h. dem Nachweis, dass er seinem Patienten nicht geschadet hat, unterliegt.

Grundsätzlich sind die vom Hersteller und in der Roten Liste® angegebenen Dosierungen Richtwerte, die der Hersteller empfiehlt. Der Arzt darf im Rahmen der Therapiefreiheit davon abweichen, muss aber die Patienten über die Abweichung, also die überhöhte Dosierung, aufklären. Im Schadensfalle haftet der Arzt und nicht der Hersteller. Der Arzt muss belegen, dass die Abweichung therapeutisch gerechtfertigt und vertretbar war (*Beweislastumkehr*).

Zu den in Mode kommenden Kombinationstherapien gibt es so gut wie keine – erst recht keine langfristigen - wissenschaftlichen Studien. Werden sie trotzdem angewendet, so bewegt sich der verordnende Arzt ebenfalls in einer erheblichen Grauzone, die bei Schädigungen und erfolgreicher Klage zur Haftung des Arztes führen dürfte.

Was lässt sich gegen diese „Polypharmakologie“ tun?

Ist eine *Erfassung*, wie sie durch den **angefügten Fragebogen** vorgeschlagen wird, sinnvoll? Sie hätte vor allem einen mahnenden Charakter. Würde auch der Name des verordnenden Arztes erfasst, wäre der Druck nachhaltiger und es würden damit auch mögliche juristische Konsequenzen angedeutet. Die *Leitlinien* des britischen *National Institute for Clinical Excellence (NICE)* (2002) sehen vor, dass keine Kombinationsbehandlung von typischen und atypischen Medikamenten erfolgt, bis auf kurze Phasen bei Medikamentenumstellungen. Als Ausnahme könne eine Kombinationstherapie bei Non-Response nach ausreichender Monotherapie mit Clozapin und fortbestehender Ineffizienz der Medikation als Hinzunahme eines weiteren Neuroleptikums in Erwägung gezogen werden (Royal College of Psychiatrists 2006).

3. *Minimale Neuroleptikadosierungen*

Eine weitere Form der Schadensminderung ist die weitgehende Minimierung von neuroleptischer Medikation. Es kann von einer durchschnittlichen Akutbehandlungsdosis von 4 ± 2 mg Haloperidol (-äquivalenten) pro Tag ausgegangen werden (McEvoy 1991). Die individuelle Dosis kann um den Faktor 30 variieren (zwischen ca. 20 und 0,6 mg Haloperidol/Tag). Bei erstmals mit Neuroleptika behandelten Patienten liegen die durchschnittlichen Schwellendosen von Haloperidol mit $2,0 \pm 1$ mg pro Tag nochmals um fast 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. ein Drittel der Individuen dann deutlich weniger als der Durchschnitt. Es sollte also von 1 mg Haldoläquivalent langsam auftitriert werden, wobei eine Wirklatenz von zum Teil mehr als 4 Wochen (Emsley et al. 2006) zu berücksichtigen ist, um einen Teil der Patienten nicht überzudosieren. Vorübergehende Gabe von Diazepam ist dabei sinnvoll, z.T. auch statt Neuroleptika (Carpenter 1999).

Neuroleptikatherapie ist abhängig vom Kontext. Heutige Akutstationen mit 20 und mehr Betten, eingeschränktem Personal, räumlicher Enge und geschlossener Tür können ein pathogenes Milieu darstellen, in dem behutsame Niedrigdosierung und Monotherapie verunmöglicht wird.

Die Verkürzung der Liegezeiten erhöht darüber hinaus den Druck, weil der Anteil der akut Erkrankten zunimmt und die Möglichkeit der Vertrauensbildung zu den Therapeuten abnimmt. Wenn eine Organisation der Behandlung – wie die übliche psychiatrische Akutstation – aber häufig zu einer Medikation mit erhöhtem Mortalitätsrisiko führt, muss sie dringend verändert werden – alles andere ist ein medizinischer Skandal.

4. *Vermeidung neuroleptischer Behandlung, wenn möglich*

Spezielle Behandlungsformen wie Soteria und „bedürfnisangepasste Behandlung“ (in Skandinavien) und ein Zeitraum von 3 bis 6 Wochen ohne Neuroleptikagabe zu Beginn der Behandlung sind dafür erforderlich. So können 40-65% der schizophren diagnostizierten Patienten ohne Neuroleptika und mit besserem Ergebnis behandelt werden. Für Patienten, bei denen es so zu einem verzögerten Einsatz von Neuroleptika kommt, hat dies nachgewiesenermaßen keinen negativen Effekt auf den weiteren Verlauf. Umgekehrt hat der möglichst frühe Einsatz guter psychosozialer Behandlung einen deutlich positiven Effekt, der auch stabil bleibt, wenn die Behandlung ausreichend lange (bis zu 5 Jahre) durchgeführt wird (Alanen 2000; Lehtinen et al. 2000; Seikkula et al. 2006; Aderhold et al. 2003; Bola/Mosher 2003; Bola 2006).

Es gibt unter diesen Bedingungen 4 Gruppen von akut schizophren diagnostizierten Patienten:

- Patienten, die keine Neuroleptika benötigen (40 bis z.T. 65%);
- Patienten, die insgesamt von Neuroleptika profitieren (30-40%);
- Patienten, die Neuroleptika nur kurzfristig benötigen (< 10%);
- Patienten, die nicht auf Neuroleptika ansprechen (15-20%). Bei ihnen müssen diese wieder abgesetzt werden.

5. *Therapeutisch begleitete Absetzversuche*

Seit der Einführung der Neuroleptika wurde keine systematische Forschung zu Formen und Möglichkeiten des Absetzens von Neuroleptika durchgeführt. Einzelne explorative Studien deuten auf deutlich größere Spielräume hin. Für Betroffene ist ein therapeutisch kompetent begleiteter und auf Gelingen angelegter Absetzversuch oft von essenzieller Bedeutung.

Insbesondere die kompensatorische Funktion anderer Therapiemethoden (bedürfnisangepasste Behandlung im Lebensraum des Patienten [s.o.], integrierte Behandlungs- und Rehabilitationsprogramme zur Ermöglichung einer weitgehend normalisierten, an die Zielsetzungen des Patienten angepassten Lebensführung und spezielle Behandlungsformen wie TCM, Homöopathie, Familientherapie, behavioral-kognitive Therapie, psychodynamische Therapie, Entspannungsverfahren, Tai-Chi etc.) ist hierbei wesentlich und bedarf der Beforschung. Daher sind Strukturen und Forschungsprojekte zu fordern, die diese Möglichkeiten erschließen.

6. *Niedrigschwellige Kontroll- und Beschwerdestellen* zur Überwachung und Optimierung der pharmakologischen Behandlung?

7. *Kontinuierliche Kontrolle somatischer Nebenwirkungen*

Eine Konsensuskonferenz (Marder et al. 2004) hat den Stand der Literatur auf folgende Nebenwirkungen hin untersucht:

- Gewichtszunahme und Übergewicht
- Diabetes
- Hyperlipidämie
- QT-Intervall-Verlängerung im EKG
- Prolaktinerhöhung und sexuelle Nebenwirkungen
- extrapyramidale Störungen, Akathisie, tardive Dyskinesie
- Katarakt
- Myokarditis

Zur Verminderung langfristiger Schädigungen von Patienten hat sie Konsens über folgende regelmäßigen Untersuchungen erzielt:

- Body-Mass-Index (Hüftumfang)
- Plasmaglucoosespiegel
- Lipidprofil
- Prolaktinerhöhung und sexuelle Dysfunktion
- QTc-Bestimmung
- Zeichen von Myokarditis bei Clozapin
- Anzeichen von Spätdyskinesien
- Augenuntersuchung

So wird Psychiatrie nicht nur zur „Clinical Neuroscience“, sondern auch zur „Internal Medicine“. Behandlung besteht zunehmend aus Kontrolle und Begrenzung medikamentöser Schädigungen. Meine Behauptung ist, dass der ***gegenwärtige Stand der Neuroleptikabehandlung, ein für viele Patienten fataler Skandal ist und dass in einer ökonomisch und damit auch wissenschaftlich unabhängigen Psychiatrie ein solcher Skandal nicht passiert wäre.*** Hierzu etwas direkter Fuller-Torrey, ein durchaus biologischer Psychiater mit einem schizophren erkrankten Bruder: „Psychiatry has already been sold. The buyer was Big Pharma.“

Gibt es irgendwo eine Grenze, eine Möglichkeit zur grundlegenden **Kurskorrektur?**

Bereits jetzt sind 50% der Forschungskosten öffentlich finanziert. Eine 100% öffentliche Finanzierung ließe nach Untersuchungen des renommierten Londoner Center for Economic and Policy Research nicht nur eine bedarfsgerechtere Forschung zu, sondern würde auch die Entwicklungskosten senken und damit Medikamente insgesamt billiger machen. Es gäbe kaum einen anderen politischen Eingriff, der von vergleichbarem gesellschaftlichem Nutzen wäre, so das Fazit der Studie.

Der US-Ökonom Dean Baker (2004) hat errechnet, dass allein in den USA durch die hohen Preise patentierter Medikamente Mehrkosten von jährlich 25 Mrd. Dollar entstehen. Diese Kosten wären vermeidbar durch andere Forschungssysteme, die nicht auf Patentschutz beruhen. Baker rechnete in einem Szenario aus, dass, wenn Arzneimittelforschung ab sofort öffentlich finanziert und die neuen Medikamente patentfrei unter Wettbewerbsbedingungen verkauft würden, die USA bis zum Jahre 2014 unter dem Strich 110 Mrd. Dollar einsparen würden.

Ersatzweise gibt es diverse Vorschläge, Forschung, Zulassung, Marketing und Überwachung nach der Zulassung besser zu regulieren und zu kontrollieren (z.B. Report House of Commons - Influence Pharmaceutical Industry 2004).

Wer ist in Deutschland in der Verantwortung, etwas zu ändern?

- die Psychiatrie als Wissenschaft
- die Psychiatrie als Gruppe der praktisch Handelnden
- die DGSP
- die verfasste Ärzteschaft – Ärztevertretung
- die Pharmaindustrie
- die Betroffenen – Angehörigen
- die Öffentlichkeit - Medien
- die Politik: neue Enquete ?

Literatur:

Die Mortalitätsstudien online unter: <http://psychrights.org/index.htm>

unter: „Scientific Research by Topic“,

dort die Artikel von Ray, Joukamaa, Montout, Henderson, Morgan, Straus.

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

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

Baker, D. (2004).: Financing Drug Research: What are the issues? Center for Economic and Policy Research, Washington

Bola, J.R. (2006). Medication-free research in early episode schizophrenia: evidence of long-term harm? Schizophrenia Bulletin, 32, 288-96.

Bola JR, Mosher LR.(2003): Treatment of acute psychosis without neuroleptics: two-year outcomes from the Soteria project. In: J Nerv Ment Dis., 191(4), S. 219-229

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

Brown S, Inskip H, Barraclough B.(2000) Causes of the excess mortality of schizophrenia. Br J Psychiatry. 2000 Sep;177:212-7.

Cahn W, Hulshoff Pol HE, Lems EB, van Haren NE, Schnack HG, van der Linden JA, Schothorst PF, van Engeland H, Kahn RS.(2002): Brain volume changes in first-episode schizophrenia: a 1-year follow-up study. Arch. Gen. Psychiatry. 59(11):1002-10.

Carpenter, W.T. Jr, Buchanan, R.W., Kirkpatrick, B. & Breier, A.F.(1999). Diazepam treatment of early signs of exacerbation in schizophrenia. American Journal of Psychiatry, 156, 299-303.

- Cohn T, Prud'homme D, Streiner D, Kameh H, Remington G. (2004) Characterizing coronary heart disease risk in chronic schizophrenia: high prevalence of the metabolic syndrome. *Can J Psychiatry*. 49(11):753-60.
- Colton CW, Manderscheid RW.(2006): Congruencies in increased mortality rates, years of potential life lost, and causes of death among public mental health clients in eight states. *Prev Chronic Dis*. 3(2):1-14
- Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P.(2006): Metabolic syndrome and the risk of coronary heart disease in 367 patients treated with second-generation antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry*. 67(4):575-83.
- Crumlish N, Whitty P, Kamali M, Clarke M, Browne S, McTigue O, Lane A, Kinsella A, Larkin C, O'Callaghan E.(2005): Early insight predicts depression and attempted suicide after 4 years in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 112(6):449-55.
- Dazzan P, Morgan KD, Orr K, Hutchinson G, Chitnis X, Suckling J, Fearon P, McGuire PK, Mallett RM, Jones PB, Leff J, Murray RM.(2005): Different effects of typical and atypical antipsychotics on grey matter in first episode psychosis: the AESOP study. *Neuropsychopharmacology*. 30(4):765-74.
- Emsley R, Oosthuizen PP, Kidd M, Koen L, Niehaus DJ, Turner HJ.(2006): Remission in first-episode psychosis: predictor variables and symptom improvement patterns. *J Clin Psychiatry*. 67(11):1707-12.
- Farberow, N., Ganzler, S., Cuttler, F. et al (1978): Status of Suicides in Veterans Administration Hospitals. Reports 2 4. Los Angeles, CA: Central Research Unit, V. A. Wadsworth Hospital Center.
- Finzen, A. (1988): *Der Patientensuizid*, Bonn 1988
- Gilbert PL, Harris MJ, McAdams LA, Jeste DV.(1995): Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. A review of the literature. *Arch Gen Psychiatry*. 52(3):173-88.
- Glassman AH, Bigger JT.(2001): Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry*. 158 (11):1774-82.
- Goff DC, Sullivan LM, McEvoy JP, Meyer JM, Nasrallah HA, Daumit GL, Lambert S, D'Agostino RB, Stroup TS, Davis S, Lieberman JA.(2005): A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. *Schizophr. Res*. 80(1):45-53.
- Gur RE, Cowell P, Turetsky BI, Gallacher F, Cannon T, Bilker W, Gur RC.(1998): A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia. Relationship of neuroanatomical changes to clinical and neurobehavioral measures. *Arch. Gen. Psychiatry*. 55(2):145-52.
- Harrington M., Lelliott P. , Paton C., Okocha R., Duffett R., Sensky, T.(2002) The results of a multi-centre audit of the prescribing of antipsychotic drugs for in-patients in the UK. *Psychiatric Bulletin* 26: 414-418
<http://pb.rcpsych.org/cgi/content/abstract/26/11/414Ha>
- Healy D, Harris M, Tranter R, Gutting P, Austin R, Jones-Edwards G, Roberts AP.(2006): Lifetime suicide rates in treated schizophrenia: 1875-1924 and 1994-1998 cohorts compared. *Br J Psychiatry*. 2006 Mar;188:223-8.
- Hegarty, J.D., Baldessarini, R.J., Tohen M. et al (1994): One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *Am J Psychiatry* 151, S.1409-1416
- 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.
- Inskip HM, Harris EC, Barraclough B.(1998): Lifetime risk of suicide for affective disorder, alcoholism and schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 172:35-7.

- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, Taskinen MR, Groop L.(2001): Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 24(4):683-9.
- 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), S. 122-127.
<http://ahrp.org/risks/antipsychotic/joukamaa2006.pdf>
- Keefe R.S., Bilder R.M., Davis S.M., Harvey P.D., Palmer B.W., Gold J.M., Meltzer H.Y., Green M.F., Capuano G., Stroup T.S., McEvoy J.P., Swartz M.S., Rosenheck R.A., Perkins D.O., Davis C.E., Hsiao J.K., Lieberman J.A.; CATIE Investigators ; Neurocognitive Working Group (2007): Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch. Gen. Psychiatry*. 64(6):633-47.
- Keefe R.S., Seidman L.J., Christensen B.K., Hamer R.M., Sharma T., Sitskoorn M.M., Rock S.L., Woolson S., Tohen M., Tollefson G.D., Sanger T.M., Lieberman J.A.; HGDH Research Group (2006): Long-term neurocognitive effects of olanzapine or low-dose haloperidol in first-episode psychosis. *Biol. Psychiatry*. 59(2):97-105.
- Lehmann, P. (1996): *Schöne neue Psychiatrie*, Berlin, Bd 1, (S. 57-87 und 109-115)
- Lehmann, P. (2002): Behandlungsergebnis Selbsttötung. Suizidalität als mögliche Wirkung psychiatrischer Psychopharmaka. *Psychologie & Gesellschaftskritik*, 26(4): 99 – 111
<http://www.antipsychiatrieverlag.de/artikel/gesundheit/suizid.htm>
- Lehtinen V.; Aaltonen, J.; Koffert, T. u.a. (2000): Two-year outcome in first episode psychosis treated according to an integrated model. Is immediate neuroleptisation always needed? In: *European Psychiatry* 15, S.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 (2005a): Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005 Sep 22;353(12):1209-23.
<http://content.nejm.org/cgi/reprint/353/12/1209.pdf?ijkey=jxORqp80h5n/k&keytype=ref&siteid=nejm>
- Lieberman, J.A., Tollefson, G.D., Charles, C., Zipursky, R., Sharma, T., Kahn, R.S., Keefe R.S, Green A.I., Gur, R.E., McEvoy, J., Perkins, D., Hamer, R.M., Gu, H., Tohen, M.& HGDH Study Group (2005b): Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Archives of General Psychiatry*, 62(4): 361-370
- Madsen A.L., Karle A, Rubin P, Cortsen M, Andersen HS, Hemmingsen R.(1999): Progressive atrophy of the frontal lobes in first-episode schizophrenia: interaction with clinical course and neuroleptic treatment. *Acta Psychiatr Scand*.100(5):367-74.
- Madsen A.L., Keidling N, Karle A, Esbjerg S, Hemmingsen R.(1998): Neuroleptics in progressive structural brain abnormalities in psychiatric illness. *Lancet*. 352(9130): 784-5.
- Marder SR, Essock SM, Miller AL, Buchanan RW, Casey DE, Davis JM, Kane JM, Lieberman JA, Schooler NR, Covell N, Stroup S, Weissman EM, Wirshing DA, Hall CS, Pogach L, Pi-Sunyer X, Bigger JT Jr, Friedman A, Kleinberg D, Yevich SJ, Davis B, Shon S.(2004): Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 161(8):1334-49.

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.* 80(1):19-32.

Meltzer HY.(1998): Suicide in schizophrenia: risk factors and clozapine treatment. *J Clin Psychiatry.* 59 Suppl 3:15-20.

Meyer JM, Nasrallah HA, McEvoy JP, Goff DC, Davis SM, Chakos M, Patel JK, Keefe RS, Stroup TS, Lieberman JA.(2005): The Clinical Antipsychotic Trials Of Intervention Effectiveness (CATIE) Schizophrenia Trial: clinical comparison of subgroups with and without the metabolic syndrome. *Schizophr. Res.* 80(1):9-18.

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.

National Institute for Clinical Excellence (2002): Guidance on the Use of Newer (Atypical) Antipsychotic Drugs for the Treatment of Schizophrenia. (Technology Appraisal Guidance, No. 43). London: National Institute for Clinical Excellence.

Newcomer JW. (2005): Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs.* 2005;19 Suppl 1:1-93.

Ösby U, Correia N, Brandt L, Ekblom A, Sørensen P. (2000). Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden. *Schizophr Res.* 45(1-2):21-8.

Ösby, U., Nestor, C., Brandt, L., Ekblom, A., Sparén, P.(2000): Time trends in schizophrenia mortality in Stockholm County, Sweden: cohort study, *British Medical Journal* 321:483-484

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.

Report House of Commons Influence Pharmaceutical Industry 2004
<http://www.publications.parliament.uk/pa/cm200405/cmselect/cmhealth/42/4202.htm>

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 (2006): Consensus statement on high-dose antipsychotic medication. Council Report CR138, London

Saugstad LF, Odegård O.(1979): Mortality in psychiatric hospitals in Norway 1950-1974. *Acta Psychiatr Scand.* 59(4):431-47.

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, 214-22

Shiloh R, Zemishlany Z, Aizenberg D, Radwan M, Schwartz B, Dorfman-Etrog P, Modai I, Khaikin M, Weizman A.(1998): Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. A double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry*. 171:569-73.

Straus SM, Bleumink GS, Dieleman JP, van der Lei J, 't Jong GW, Kingma JH, Sturkenboom MC, Stricker BH. (2004): Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch. Intern. Med*. 164(12):1293-7.

Tiihonen J, Walhbeck K, Lönnqvist J, Klaukka T, Ioannidis JP, Volavka J, Haukka J.(2006): Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. *BMJ*. 333(7561):224.

Tranter R, Healy D.(1998): Neuroleptic discontinuation syndromes. *J Psychopharmacol*. 12(4): 401-6.

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.

Weiser M, Knobler H, Lubin G, Nahon D, Kravitz E, Caspi A, Noy S, Knobler HY, Davidson M.(2004): Body mass index and future schizophrenia in Israeli male adolescents. *J Clin Psychiatry*. 65(11):1546-9.

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

Dr. Volkmar Aderhold ist Facharzt für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychotherapeutische Medizin und arbeitet am Institut für Sozialpsychiatrie der Universität Greifswald.

Diskussionsbeiträge und kritische Stellungnahmen erwünscht!

E-Mail: v.aderhold@gmx.de oder volkmar.aderhold@uni-greifswald.de

Erscheint in: *Soziale Psychiatrie* 9/2007