

Gerd Laux Otto Dietmaier

# Praktische Psychopharmako- therapie

**© G9DFC69**

8. Auflage



ELSEVIER

Urban & Fischer

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Psychiatrische Notfalltherapie</b>	<b>1</b>
1.1	Erregungszustände	2
1.2	Akute Suizidalität, depressiver Notfall	3
1.3	Akute Angst- und Panikstörung	4
1.4	Delir und Verwirrtheit	4
1.5	Katatonie, Stupor	6
1.6	Intoxikationssyndrome durch Psychopharmaka	6
<b>2</b>	<b>Stellenwert von Psychopharmaka</b>	<b>9</b>
2.1	Einstellung zu Psychopharmaka	9
2.2	Verbrauchsstatistik	10
2.3	Anwendungsgebiete	13
<b>3</b>	<b>Nomenklatur: Definition und Einteilung von Psychopharmaka</b>	<b>17</b>
<b>4</b>	<b>Evidenzbasierte Medizin: Metaanalysen, Placebo- und Nocebo-Problem, Leitlinien, personalisierte Medizin</b>	<b>21</b>
4.1	Evidenzbasierte Medizin (EbM)	21
4.2	Metaanalysen	24
4.3	Placebo- und Nocebo-Problematik	25
4.4	Leitlinien, personalisierte Medizin	28
<b>5</b>	<b>Compliance/Adhärenz, Aufklärung</b>	<b>31</b>
5.1	Compliance	31
5.2	Aufklärung	34
<b>6</b>	<b>Pharmakokinetik, Therapeutisches Drug-Monitoring (TDM, Plasmaspiegelbestimmung)</b>	<b>37</b>
6.1	Pharmakokinetik	37
6.2	Therapeutisches Drug-Monitoring (Plasmaspiegelbestimmung)	41
6.3	Empfehlungen für das TDM einzelner Psychopharmakagruppen	42
6.4	Pharmakogenetik	44
<b>7</b>	<b>Unerwünschte Wirkungen (UAW)/Nebenwirkungen, Intoxikationen, Interaktionen</b>	<b>47</b>
7.1	Nebenwirkungen	47
7.2	Intoxikationen	54
7.3	Interaktionen	55

8	Kombination, Umstellung, Reduktion, Absetzen, Deprescribing	61
8.1	Kombination von Psychopharmaka	61
8.2	Umstellung	64
8.3	Reduktion, Absetzen, Deprescribing	65
9	Fahreignung/Alltagssicherheit	71
10	Schwangerschaft und Stillzeit	75
10.1	Schwangerschaft	75
10.2	Stillzeit	79
11	Einsatz in der (Neuro-)Geriatric/Gerontopsychiatrie	81
12	Abusus und Abhängigkeit	89
13	Juristische Aspekte – Off-Label-Use	95
14	Kombinierte Pharmako- und Psychotherapie	99
15	Antidepressiva	103
15.1	Definition	103
15.2	Einteilung	103
15.3	Pharmakologie	105
15.4	Indikationen	115
15.5	Behandlungsablauf, Auswahl, Dosierung, Prädiktoren, Therapiedauer, Absetzsyndrome	127
15.6	Nebenwirkungen und Gegenanzeigen	140
15.7	Interaktionen	159
15.8	Komedikation, Kombinationen, Umstellung	171
15.9	Kontrolluntersuchungen	171
15.10	Antidepressiva: Substanzen	174
15.11	Leitlinien	176
16	Stimmungsstabilisierer (Mood Stabilizer)	181
16.1	Definition	181
16.2	Einteilung	181
16.3	Pharmakologie	182
16.4	Indikationen	184
16.5	Differenzialindikationen	185
16.6	Behandlungsablauf, Therapiedauer, Absetzsyndrome	187
16.7	Nebenwirkungen und Gegenanzeigen	193
16.8	Interaktionen	199
16.9	Komedikation, Kombinationen, Umstellung	204
16.10	Kontrolluntersuchungen	204
16.11	Stimmungsstabilisierer: Substanzen	207
16.12	Leitlinien	208

17	<b>Antipsychotika/Neuroleptika</b>	<b>211</b>
17.1	Definition	211
17.2	Einteilung	211
17.3	Pharmakologie	217
17.4	Indikationen	223
17.5	Behandlungsablauf, Therapiedauer, Absetzsyndrome	226
17.6	Nebenwirkungen und Gegenanzeigen	232
17.7	Interaktionen	250
17.8	Komedikation, Kombinationen, Umstellung	252
17.9	Kontrolluntersuchungen	256
17.10	Antipsychotika/Neuroleptika: Substanzen	259
17.11	Leitlinien	265
18	<b>Tranquilizer/Anxiolytika</b>	<b>267</b>
18.1	Definition	267
18.2	Einteilung	267
18.3	Pharmakologie	269
18.4	Indikationen	274
18.5	Differenzialindikationen	276
18.6	Behandlungsablauf, Therapiedauer, Absetzsyndrome	278
18.7	Nebenwirkungen und Gegenanzeigen	284
18.8	Interaktionen	288
18.9	Komedikation, Kombinationen, Umstellung	290
18.10	Kontrolluntersuchungen	290
18.11	Tranquilizer/Anxiolytika: Substanzen	290
18.12	Leitlinien	291
19	<b>Hypnotika und Medikamente zur Behandlung von Schlaf-Wach-Störungen</b>	<b>293</b>
19.1	Definition	293
19.2	Einteilung	293
19.3	Pharmakologie	294
19.4	Indikationen	301
19.5	Behandlungsablauf, Therapiedauer, Absetzsyndrome	304
19.6	Nebenwirkungen und Gegenanzeigen	310
19.7	Interaktionen	313
19.8	Kontrolluntersuchungen	315
19.9	Hypnotika: Substanzen	316
19.10	Leitlinien	317
20	<b>Antidementiva</b>	<b>319</b>
20.1	Definition	319
20.2	Einteilung	319
20.3	Pharmakologie	320
20.4	Indikationen	325
20.5	Behandlungsablauf, Therapiedauer, Absetzsyndrome	327
20.6	Nebenwirkungen und Gegenanzeigen	330
20.7	Interaktionen	331

20.8	Komedikation, Kombinationen, Umstellung	332
20.9	Kontrolluntersuchungen	332
20.10	Antidementiva: Substanzen	332
20.11	Leitlinien	333
21	<b>Psychostimulanzien und andere Medikamente zur Behandlung von ADHS und Narkolepsie</b>	<b>335</b>
21.1	Definition	335
21.2	Einteilung	335
21.3	Pharmakologie	336
21.4	Indikationen	339
21.5	Behandlungsablauf, Therapiedauer, Absetzsyndrome	341
21.6	Nebenwirkungen und Gegenanzeigen	343
21.7	Interaktionen	345
21.8	Komedikation, Kombinationen, Umstellung	348
21.9	Kontrolluntersuchungen	348
21.10	Psychostimulanzien und (Nicht-)Stimulanzien: Substanzen	350
21.11	Leitlinien	351
22	<b>Psychedelika</b>	<b>353</b>
22.1	Definition	353
22.2	Geschichtlicher Abriss	353
22.3	Einteilung	354
22.4	Pharmakologie, Wirkeffekte, Neurobiologie und Wirkmodelle	354
22.5	Indikationen	356
22.6	Behandlungsablauf	357
22.7	Nebenwirkungen und Gegenanzeigen	357
22.8	Komedikation, Interaktionen	358
22.9	Psychedelika: Substanzen	358
22.10	Resümee	358
23	<b>Entzugs- und Entwöhnungsmittel</b>	<b>359</b>
23.1	Definition	359
23.2	Einteilung	359
23.3	Pharmakologie	360
23.4	Indikationen	362
23.5	Behandlungsablauf, Therapiedauer, Absetzsyndrome	366
23.6	Nebenwirkungen und Gegenanzeigen	369
23.7	Interaktionen	372
23.8	Komedikation, Kombinationen	375
23.9	Kontrolluntersuchungen	376
23.10	Substanzen, die als Entzugs- und Entwöhnungsmittel eingesetzt werden	378
23.11	Leitlinien	379

24	<b>Cannabis</b>	<b>381</b>
24.1	Definition	381
24.2	Geschichtlicher Abriss	381
24.3	Einteilung	381
24.4	Pharmakologie, Wirkeffekte, Neurobiologie und Wirkmodelle	384
24.5	Indikationen	386
24.6	Behandlungsablauf	388
24.7	Nebenwirkungen und Gegenanzeigen	390
24.8	Interaktionen	392
24.9	Kontrolluntersuchungen	393
24.10	Substanzen	393
24.11	Leitlinien	394
24.12	Resümee	394
25	<b>Psychische Störungen durch Arzneimittel</b>	<b>395</b>
	<b>Anhang</b>	<b>401</b>
	Medikamententabellen (A–Z)	402
	Übersicht Psychopharmaka	476
	Literatur	479
	<b>Register</b>	<b>489</b>

# 1

## Psychiatrische Notfalltherapie

Kenntnisse über die Erstversorgung psychiatrischer Notfälle sind für jeden Arzt von Bedeutung, da sich der überwiegende Anteil solcher Notfälle nicht in psychiatrischen Kliniken, sondern in der häuslichen Umgebung des Patienten, in der Allgemeinpraxis, im Altenheim oder im Allgemeinkrankenhaus ereignet. Praktisch jeder Arzt wird zu irgendeinem Zeitpunkt mit psychiatrischen Notfällen konfrontiert. Neben den im engeren Sinne psychiatrischen Ursachen von Notfällen (Psychosen, Krisenreaktionen) können verschiedene neurologische oder internistische Erkrankungen sowie Nebenwirkungen von Pharmaka zu psychiatrischen Notfallsituationen führen. Deshalb sollte neben der Erhebung des **psychischen Befunds** obligat eine **sorgfältige körperliche und neurologische Untersuchung** des Patienten durchgeführt werden, wobei einschränkend anzumerken ist, dass sich dieser Anspruch in der Notfallsituation nicht immer realisieren lässt. In Extremfällen, z. B. schwerer Erregung und Gewalttätigkeit, muss behandelt werden, ehe weitere diagnostische Schritte unternommen werden können.

### MERKE

Psychiatrische Notfälle sind mit ca. 10 % die dritthäufigste Einsatzursache für den Notarzt. Am häufigsten sind Alkoholintoxikation, Erregungszustand und Suizidalität. Unspezifische Symptome, vielfältige mögliche Ursachen, oftmals fehlende objektive Daten (Labor etc.) machen die Diagnose häufig schwierig.

Unter psychiatrischen Notfällen im Rettungsdienst steht Suizidalität mit ca. 33 % an der Spitze; akute Suizidalität fand sich in einer Untersuchung bei über 19 % von fast 3.400 Notarzteinsätzen.

Etwa 40 % der Aufnahmen in psychiatrischen Kliniken sind „Notaufnahmen“. Psychopharmaka-induzierte Notfälle können in der Praxis als Absetz- oder Umsetzsyndrome bei Therapieveränderungen auftreten. Nebenwirkungen wie das maligne neuroleptische Syndrom (MNS) oder das Serotonin-Syndrom sind relativ selten, können aber lebensbedrohlich sein. Auch unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) wie die Hyponatriämie oder das anticholinerge Syndrom müssen beachtet werden. Psychopharmaka mit enger therapeutischer Breite wie trizyklische Antidepressiva (TZA) oder Lithium können bei Überdosierungen zu gefährlichen Intoxikationen führen.

Hinweise zu Intoxikationen mit Psychopharmaka finden sich in ► Kap. 7.2.

### MERKE

Rechtliche Aspekte (Einwilligung, rechtfertigender Notstand) und die Pflicht zur Dokumentation sind zu beachten!

**Therapieprinzipien** psychiatrischer Notfälle:

- Verbale Krisenintervention (psychotherapeutisch, vertrauensvolle Beziehung)
- Pharmakotherapie („Rapid Tranquilisation“ – Benzodiazepine und Antipsychotika)
- Soziale Maßnahmen (Versorgung, Partner, Familie)

Die Therapie psychiatrischer Notfälle richtet sich primär nach der Leit-symptomatik.

### 1.1 Erregungszustände

Erregungszustände, psychomotorische Agitation und Impulskontrollstörungen haben vielfältige Ursachen, weshalb initial eine diagnostische Einschätzung erfolgen sollte. Sie können v. a. im Rahmen von Psychosen auftreten, aber auch bei agitierten Depressionen, Angst- und Panikstörungen, psychogen als Belastungsreaktion, bei Persönlichkeitsstörungen, hirnorganischen Störungen, Intoxikationen und Rauschzuständen.

Mittel der Wahl zur Behandlung von Erregungszuständen sind neben verbaler **Deeskalation** („Talkdown“) Benzodiazepine (z. B. Diazepam initial 5–10 mg p. o., nicht mehr als 60 mg/24 h bzw. 10–20 mg i. v./i. m. oder Lorazepam initial 1–2,5 mg p. o., nicht mehr als 7,5 mg/24 h bzw. 0,5–1 mg i. v./i. m.) und sedierende Neuroleptika, z. B. 25–100 mg Melperon p. o. oder 20–120 mg Pipamperon p. o.

Bei psychotischer Symptomatik (Schizophrenie, Manie) kommen Olanzapin 10–20 mg p. o. bzw. 10 mg i. m. oder Haloperidol 5–10 mg p. o. bzw. 2–10 mg i. m. oder Risperidon 0,25–2 mg p. o. zur Anwendung.

Das rasch wirksame inhalative Antipsychotikum Loxapin ist aufgrund der Kontraindikationen (Asthma, COPD) nur begrenzt einsetzbar. Im Fall von agitierten Depressionen wird Mirtazapin 30 mg p. o. oder Doxepin 50–75 mg p. o. eingesetzt. Steht neben der Erregung auch Angst im Vordergrund, was besonders häufig bei psychogenen Störungen (z. B. Panikzuständen) oder bei „Horrortrips“ der Fall ist, hat sich die Gabe von Lorazepam 1–2,5 mg p. o. bzw. 0,5–1 mg i. v./i. m. oder Diazepam 10 mg p. o. bzw. 10–20 mg i. m./i. v. bewährt. Im Falle von hirnorganisch bedingter Erregung kann Risperidon 0,5–1 mg p. o. oder Olanzapin 2,5–5 mg p. o. eingesetzt werden.

Haloperidol darf i. v. wegen möglicher QT-Zeit-Verlängerungen nur noch verabreicht werden, wenn ein kontinuierliches EKG-Monitoring gewährleistet ist. Die i. m. Gabe von Haloperidol unterliegt dieser Einschränkung nicht.

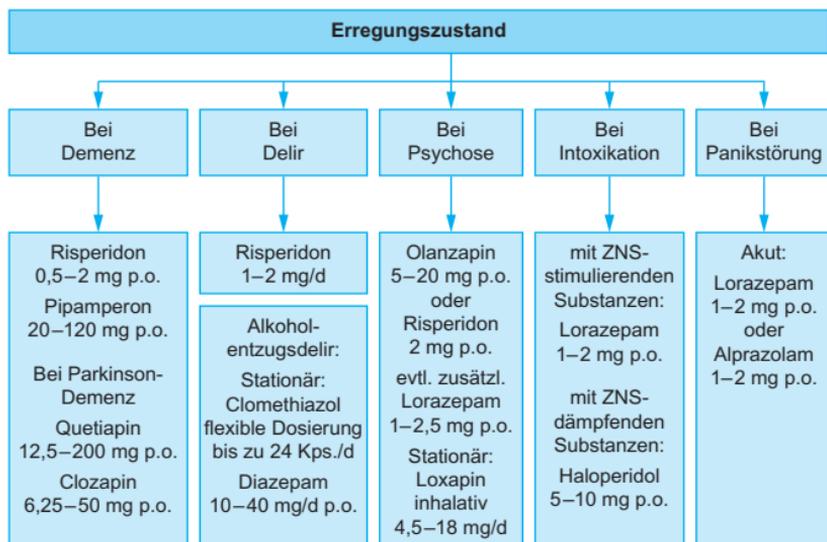


Abb. 1.1 Übersicht über die medikamentöse Therapie von Erregungszuständen unterschiedlicher Genese. [M1543, L231]

## CAVE

Die gemeinsame Gabe von parenteralen Benzodiazepinen mit Olanzapin-Injektionen – genauso wie die mit Clozapin oral – ist wegen der Gefahr von Blutdruckabfall, Atemdepression und Koma kontraindiziert.

Als weitere Möglichkeit muss daran gedacht werden, dass Erregungszustände durch Intoxikationen mit Alkohol, Drogen oder Medikamenten verursacht sein könnten; hier sind die oben genannten Pharmaka i. d. R. kontraindiziert. Ist die Gabe einer sedierenden Substanz dringlich, so ist bei Haloperidol die Gefahr zusätzlicher Komplikationen noch am geringsten.

## 1.2 Akute Suizidalität, depressiver Notfall

Suizidalität zählt zu den häufigsten Notfällen. Das Spektrum reicht von schwerer Suizidalität im Rahmen von Psychosen bis zu krisenhaften Situationen ohne eigentliche psychiatrische Erkrankung. Zugrunde liegen neben Persönlichkeitsfaktoren vielfältige Ursachen, psychiatrische Erkrankungen (v. a. Depressionen) stehen im Vordergrund. Ursächliche bzw. auslösende Faktoren sind genetische Prädisposition, psychosoziale Belastungsfaktoren und schwere körperliche Erkrankungen.

Meist ist es möglich, mit dem Patienten ins Gespräch zu kommen und mehr über die Hintergründe zu erfahren. Es gilt, im Gespräch eine Vertrauensbasis aufzubauen, wofür man sich Zeit nehmen und dem Patien-

ten geduldig zuhören muss. Die engmaschige Betreuung beinhaltet eine supportive Gesprächstherapie.

Pharmakotherapeutisch kann initial eine symptomatische Sedierung mit Benzodiazepinen, schwachpotenten Neuroleptika oder sedierenden Antidepressiva – evtl. kombiniert – sinnvoll sein. Bewährt haben sich 10 mg Diazepam p. o. oder 1–2,5 mg Lorazepam expidet p. o. oder 50 mg Chlorprothixen p. o. Bei **psychotischen Zuständen** sollte eine konsequente Antipsychotika-Gabe, evtl. kurzfristig zusätzlich eine Benzodiazepin-Gabe, zur Entaktualisierung erfolgen. Die Behandlung suizidaler **depressiver Patienten** erfolgt mit sedierenden **Antidepressiva** (p. o.: z. B. 50 mg Amitriptylin, 15–30 mg Mirtazapin) oder einem SSRI (z. B. 10 mg Citalopram p. o.), initial kombiniert mit einem **Benzodiazepin** (z. B. Lorazepam 2–7,5 mg/d, p. o.). Bei **Persönlichkeitsstörungen** können Anspannung und autoaggressive Impulse passager durch Benzodiazepine oder Quetiapin reduziert werden.

**Suizidprävention:** Angesichts der hohen Rezidivgefahr suizidaler Handlungen kommt der Prävention spezielle Bedeutung zu. **Lithium** reduziert das Risiko für Suizidversuche und Suizide, wie Langzeitstudien eindrucksvoll belegen. Bei Psychosen zeigte **Clozapin** eine gute suizidprophylaktische Wirkung.

Seit kurzem ist eine **akute Kurzzeitbehandlung eines psychiatrischen Notfalls** im Rahmen einer Major Depression mit Esketamin (Spravato®) intranasal 84 mg zweimal wöchentlich für 4 Wochen möglich. Die Therapie sollte bevorzugt im stationären Setting erfolgen.

### MERKE

Die Einweisung in eine Fachklinik ist bei akuter Suizidalität absolut indiziert.

## 1.3 Akute Angst- und Panikstörung

Hier erreicht die Angstsymptomatik eine derartige Intensität, dass der Patient das Gefühl hat, die Kontrolle über sich zu verlieren bzw. der Umgebung hilflos ausgeliefert zu sein. Oft treten Erregung und Unruhe auf. Nach orientierender Differenzialdiagnose (internistisch [z. B. Hypoglykämie!], drogeninduziert, Intoxikation, Entzug) erfolgt die symptomatische Therapie mit 1–2,5 mg Lorazepam expidet p. o. oder 1–2 mg Alprazolam p. o. Verhaltenstherapeutische Grundelemente sollten im Verlauf vermittelt werden.

## 1.4 Delir und Verwirrtheit

Delirante Syndrome sind geprägt von den Symptomen Desorientiertheit, Verwirrtheit, Unruhe, Halluzinationen, oft auch von Erregung. In einer aktuellen Erhebung wiesen 40 % der über 65-Jährigen in Allgemeinkrankenhäusern kognitive Beeinträchtigungen auf, 5 % ein Delir. Die betroffe-

nen Patienten sollten möglichst rasch in eine Fachklinik eingewiesen werden, damit eine genauere Differenzierung der Ursachen und die Einleitung einer gezielten Therapie erfolgen können.

## MERKE

Das Delir ist eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung mit einer Letalität von ca. 30 %.

Als Ursache kommen zahlreiche Erkrankungen und Noxen infrage. Allgemeine Risikofaktoren sind Alter > 65 Jahre, größere Operationen, Narkosen, Immobilität, Dehydrierung/Elektrolytentgleisung, Infektionen, Medikamente/Polypharmazie und neurodegenerative Erkrankungen. Das therapeutische Vorgehen orientiert sich zunächst an den allgemeinen Prinzipien der Notfalltherapie (Stabilisierung von Atmung, Herz-Kreislauf-Funktionen, Flüssigkeitszufuhr, Elektrolytausgleich etc.). Therapeutisch sinnvoll ist die Unterscheidung zwischen:

- Entzugsdelir
- Delir im Rahmen allgemeinmedizinischer Erkrankungen
- Postoperatives Delir
- Zentral-anticholinerges Delir

Ein Algorithmus zur Pharmakotherapie bei Delirien findet sich in ► Abb. 1.2.

Das **Alkoholentzugsdelir** wird stationär mit Clomethiazol (Dosierung nach Sedierungsgrad, initial 2–3 Kps.) oder mit Diazepam (10 mg oral oder i. v.), Lorazepam (0,5–1 mg) behandelt, zusätzlich evtl. bei psychotischer Symptomatik Haloperidol 2,5–10 mg i. m. oder oral; bei hypertensiver Entgleisung zusätzlich Clonidin, obligat akut Vitamin-B<sub>1</sub>-(Thiamin-)

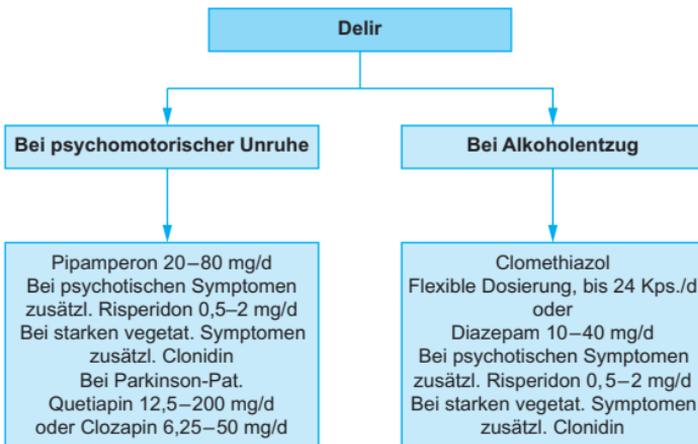


Abb. 1.2 Algorithmus zur Pharmakotherapie von Deliren [M1543, L231]

Gabe 250 mg i. v. Beim hyperaktiven Delir sind Melperon oder Pipamperon gut wirksam.

**Andere Delire** werden primär mit Antipsychotika (Haloperidol 1–10 mg oral oder i. m., Risperidon 0,5–4 mg oder Olanzapin 2,5–10 mg) behandelt. Bei anticholinergen Deliren können Cholinesterasehemmer (Physostigmin 2 mg i. m. oder 1–2 mg langsam i. v.) unter EKG-Monitoring eingesetzt werden.

### MERKE

Bei deliranten Syndromen sollten anticholinerg wirksame Arzneimittel (► Tab. 15.1) grundsätzlich vermieden werden.

## 1.5 Katatonie, Stupor

Katatonien können im Rahmen von Schizophrenien und internistischen Grunderkrankungen auftreten und werden in neuen Klassifikationen (ICD-11, DSM-5) als eigene Störung klassifiziert. Klinisch zu beachten ist ein möglicher rascher Wechsel zwischen Negativismus und starker psychomotorischer Erregung („Raptus, Erregungssturm“). Die Behandlung sollte deshalb immer im Team erfolgen. Nach Ausschluss organischer Ursachen einschließlich Intoxikationen werden bei stuporösen Bildern und bei Katatonie primär Lorazepam parenteral oder oral sowie Oxazepam eingesetzt. Bei schizophrenen Psychosen können Antipsychotika eingesetzt werden, evtl. auch EKT.

Ein depressiver Stupor wird mit Lorazepam 1–2,5 mg p. o. (expidet) oder 0,5–1 mg i. v. behandelt.

## 1.6 Intoxikationssyndrome durch Psychopharmaka

### 1.6.1 Zentrales anticholinerges-Syndrom

Das zentrale anticholinerge Syndrom entsteht durch Überdosierung oder Kombinationstherapie anticholinerg Substanzen. Dazu gehören vor allem trizyklische Antidepressiva, schwach potente Neuroleptika und Clozapin. Die Notfalltherapie beinhaltet Absetzen der Medikation, ggf. Einsatz von Physostigmin unter Monitorkontrolle.

### 1.6.2 Zentrales Serotonin-Syndrom

Das zentrale serotonerge Syndrom entsteht durch Überdosierung oder Kombinationstherapie serotonerger Substanzen. Dazu gehören vor allem serotonerge Antidepressiva (SSRIs), Monoaminoxidasehemmer, Opioidanalgetika, Kokain und Amphetamine. Die Notfalltherapie beinhaltet Absetzen der Medikation und ggf. Einsatz von Cyproheptadin.

### 1.6.3 Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)

Das seltene, potenziell letale MNS stellt eine Komplikation einer Antipsychotika-Therapie dar. Es tritt zumeist innerhalb der ersten beiden Therapiewochen auf und ist charakterisiert durch extrapyramidalmotorische Störungen, autonome Funktionsstörungen und Bewusstseinsstörungen, evtl. mit Rhabdomyolyse. Die auslösende Medikation ist sofort abzusetzen, intensivmedizinische Behandlung ist erforderlich, evtl. Einsatz von Dantrolen i. v., Bromocriptin oder Amantadin (► Kap. 17.6.1).

# 2

## Stellenwert von Psychopharmaka

### 2.1 Einstellung zu Psychopharmaka

Seit ihrer Entdeckung vor mehr als 70 Jahren haben Psychopharmaka entscheidend dazu beigetragen, dass viele seelische Krankheiten – auch durch Nicht-Nervenärzte (Allgemeinärzte) – behandelt werden können. In der Therapie psychischer Erkrankungen sind Psychopharmaka heute essenziell. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat 12 Substanzen aus dieser Gruppe in die Liste der unentbehrlichen Medikamente aufgenommen.

#### **MERKE**

Psychopharmaka gehören zu den meistverordneten Medikamenten.

Psychische Störungen zählen in westlichen Industrieländern zu den häufigsten Krankheiten und sind die weltweit größte Gruppe der Ursachen für Behinderungen (WHO, Berechnungen der Weltbank und der Harvard University). In Deutschland wie in Europa leidet etwa jeder Dritte innerhalb eines Jahres an psychischen Störungen. Bei Krankschreibungen und Frühberentungen stehen psychische Störungen inzwischen an der Spitze. Psychopharmaka zählen laut Arzneiverordnungs-Report 2023 zu den meistverordneten Medikamenten (nach Indikationsgruppen Platz 3). Keine andere Arzneimittelgruppe wird allerdings so kontrovers und emotional diskutiert wie Psychopharmaka: Berichten über „glücksbringende Wunderpillen“ stehen unqualifizierte Beiträge unter dem Leitgedanken des Süchtig-/Abhängigwerdens gegenüber. Schlagworte wie „chemische Zwangsjacke“, „verordnete Anpassung“ und „Pillenkeule“ verunsichern psychisch Kranke und ihre Angehörigen hinsichtlich ihrer Einstellung zu Psychopharmaka. Es gibt keine Daten darüber, wie viele Patienten – beeinflusst durch diese Kampagnen – ihre dringend indizierten Antidepressiva, Stimmungsstabilisierer oder Antipsychotika abrupt abgesetzt haben und dadurch entweder wiedererkrankten und in psychiatrische Kliniken aufgenommen werden mussten, Suizidversuche unternahmen oder unter Entzugssymptomen litten.

Hinsichtlich der ins Feld geführten Argumente wird für die Psychopharmaka ein Stereotyp deutlich: Es wird nicht zwischen verschiedenen Psychopharmakagruppen differenziert; offenbar werden die Meinungen und Attitüden bzgl. (Benzodiazepin-)Tranquilizern generalisiert. Es herrscht die Meinung, dass Psychopharmaka zur Ruhigstellung dienen, die Persönlichkeit verändern, abhängig machen und nur symptomatisch, aber

nicht kausal wirken. Dies hat sich bis heute trotz verschiedener medialer Aufklärungskampagnen kaum geändert.

Demgegenüber ergaben *Befragungen von Patienten*, dass die medikamentöse Behandlung unter den Therapiemaßnahmen mit den höchsten und wichtigsten Rang einnimmt und Psychopharmaka weniger negativ als vom Laienpublikum, z. T. sogar sehr positiv beurteilt werden.

Angesichts des begrenzten Wissensstands der Bevölkerung über Psychopharmaka, ja deren immer wieder anzutreffender irrationaler, undifferenzierter Verurteilung muss daran erinnert werden, wie es früher – vor Entdeckung der modernen Psychopharmaka – war. Heute ist es dank dieser Medikamente möglich, sehr viele psychisch Kranke beruflich und sozial wieder voll zu integrieren.

## 2.2 Verbrauchsstatistik

Gerade bei Psychopharmaka, die wie skizziert nicht selten im Kreuzfeuer der öffentlichen Meinung stehen, dient die Transparenz bei den Verbrauchszahlen der Versachlichung und wissenschaftlichen Fundierung der Diskussion. Basis für Verordnungsanalysen ist der jährlich erscheinende Arzneiverordnungs-Report (AVR, Ludwig et al. 2023, 2025). Weitere Daten zur Pharmakoepidemiologie der Psychopharmaka liefern die Zahlen der psychiatriespezifischen Arzneimittel-Überwachungssysteme AMSP (Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie) und AMÜP/AGATE (Arzneimittelüberwachung in der Psychiatrie/Arbeitsgemeinschaft Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen).

Die Zahlen des AVR beziehen sich ausschließlich auf den ambulanten kassenärztlichen Bereich; AMSP und AMÜP/AGATE werten die Zahlen aus psychiatrischen Krankenhäusern und Abteilungen aus. Die Rangordnung der Psychopharmaka unter den verordnungstärksten Indikationsgruppen im Jahr 2023 stellt sich wie folgt dar:

### MERKE

2023 erfolgten in Deutschland mehr als 48 Mrd. DDD Medikamenten-Verordnungen mit Nettokosten von 54 Mrd. Euro. Psychopharmaka nehmen mit annähernd 52 Mio. Verordnungen pro Jahr Platz 3 unter den meistverordneten Arzneimittelgruppen ein. 2023 wurden mehr als 2,6 Mrd. Tagesdosen (DDD) verschrieben. Die Kosten für Psychopharmaka sind auf nur ca. 3,4 % der gesamten GKV-Arzneimittelkosten zurückgegangen, insbesondere infolge von Patentausläufen und überwiegendem Generika-Anteil. Die Nettokosten lagen bei ca. 1,8 Mrd. EUR.

Einen Überblick über die Entwicklung der Verordnungen von Psychopharmaka im 10-Jahres-Zeitraum von 2013 bis 2022 in Deutschland gibt ► Abb. 2.1.

Die Verordnung von Antidepressiva hat seit 1990 mehr als 10-fach, in den letzten 10 Jahren um > 30 % und von Antipsychotika um 15 % zugenom-

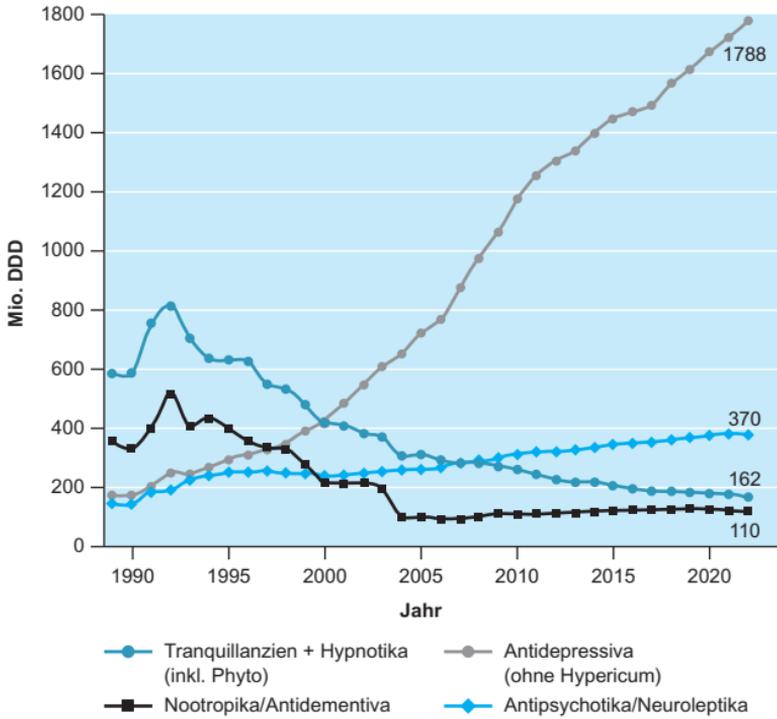


Abb. 2.1 Verordnungen von Psychopharmaka von 1990 bis 2022 nach definierten Tagesdosen (DDD, modifiziert nach Ludwig et al. 2023) [M1543, L231]

men, während Tranquilizer-Verordnungen kontinuierlich zurückgingen. Frauen erhalten fast doppelt so viele Psychopharmaka-Verordnungen wie Männer; der Verbrauch steigt mit zunehmendem Alter deutlich an. Dies unterstreichen Untersuchungen, denen zufolge etwa die Hälfte der Bewohner von Altenheimen Psychopharmaka einnimmt.

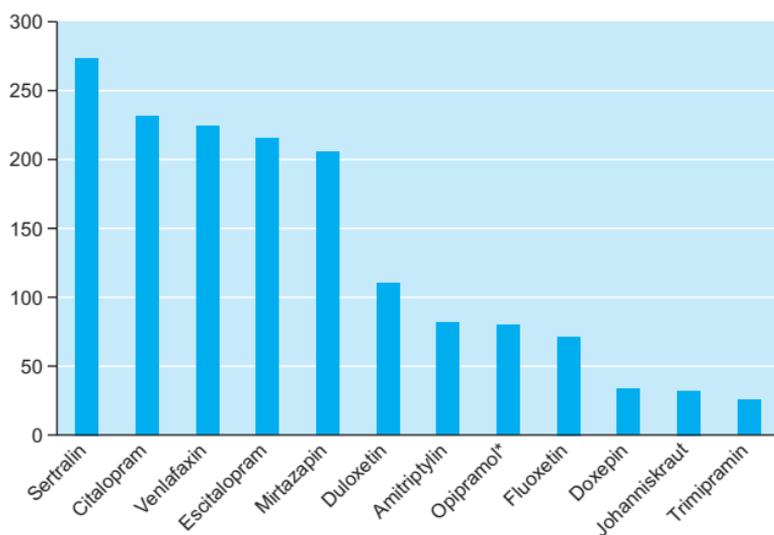
Die ambulante Therapie mit Psychopharmaka unterscheidet sich prinzipiell von der im stationären Bereich, wie in ► Tab. 2.1 zusammenfassend dargestellt ist.

Hinsichtlich der Verordnung nach Psychopharmaka-Klassen steht bei den **Tranquilizern** mit Abstand Opipramol an der Spitze (im AVR aber unter Antidepressiva gelistet), gefolgt von den Benzodiazepinen Lorazepam, Diazepam, Alprazolam, Bromazepam und Oxazepam.

In Relation zur Häufigkeit von Schlafstörungen werden **Hypnotika** relativ selten verordnet. Es dominieren – rückläufig – Zopiclon, Zolpidem und – mit weitem Abstand – Lormetazepam. Melatonin wird zunehmend häufiger verordnet, ebenso wie pflanzliche Präparate.

Die meistverordneten **Antidepressiva** sind die SSRIs Sertralin, Citalopram/Escitalopram und die beiden dual wirksamen Substanzen Mirtazapin und Venlafaxin; ältere TZA wie Amitriptylin und Doxepin werden aber noch relativ häufig rezeptiert (► Abb. 2.2). Hochdosierte Johannis-

Tab. 2.1 Unterschiede zwischen ambulanter und stationärer Psychopharmakotherapie	
Ambulant	Klinisch-stationär
Langzeitbehandlung Rezidivprophylaxe	Akutbehandlung
Personenzentrierte Therapie	Teamorientierte Therapie
Niedrigere Dosierung	Höhere Dosierung Kurzfristige Dosisanpassung
Einmaldosierungen	Mehrfachdosierungen
Depot-Applikation	Evtl. i. m., i. v., Infusionstherapie
Problem "Selbstverordnung" Complianceproblem	„Kontrollierte Verordnung“
Wissen um familiäre und psychosoziale Situation (Familientherapie)	Möglichkeit anderer Therapien (Psychotherapie, Soziotherapie)
Zeitdruck (rasche Rezeptur)	Abwägung und gezielte Verordnung möglich



\* In AVR und Rote Liste unter Antidepressiva aufgeführt

Abb. 2.2 Meistverordnete Antidepressiva 2022 nach definierten Tagesdosen (DDD, modifiziert nach Ludwig et al. 2023) [M1543, L231]

krautextrakte (*Hypericum*) werden etwa so häufig wie Doxepin oder Trimipramin verordnet.

Bei den **Antipsychotika/Neuroleptika** haben Quetiapin, Olanzapin und Aripiprazol, die neuere Substanzen der 2. Generation (sog. Atypika) darstellen, gegenüber dem „Klassiker“ Haloperidol weiter zugelegt. Unter

den niedrigpotenten Neuroleptika dominieren Promethazin, Pipamperon und Melperon.

In Relation zur Diagnosehäufigkeit werden **Antidementiva** relativ selten und zunehmend weniger verordnet. Es dominieren die Acetylcholinesterasehemmer Donepezil und Rivastigmin vor Memantin. Verordnungen von Lithium, dem Goldstandard der **Stimmungsstabilisierer**, stagnieren seit Jahren, nur etwa 10 % der Patienten mit bipolaren affektiven Störungen werden damit behandelt.

**Entwöhnungsmittel** wie Acamprosat werden bezogen auf die Indikationsmöglichkeit (Alkoholabhängigkeit) absolut selten verordnet. **Psychostimulanzien** werden deutlich häufiger verschrieben, es dominiert mit weitem Abstand Methylphenidat.

## 2.3 Anwendungsgebiete

### MERKE

Psychopharmaka werden heute fast von jedem Arzt routinemäßig eingesetzt. So nehmen z. B. aktuell ca. 8–10 % der erwachsenen Europäer Antidepressiva ein.

In der Behandlung der mit hirnorganischen Veränderungen und Hirnstoffwechselstörungen einhergehenden **Psychosen** (Schizophrenien, affektive und organische Psychosen) sind **Psychopharmaka unverzichtbar**. Hier haben sie einen Beitrag zur Humanisierung der Psychiatrie geleistet, indem sie diese Erkrankungen z. T. entscheidend behandelbar machten und so die Voraussetzungen für sozio- und psychotherapeutische Maßnahmen schufen.

### MERKE

Bei der Therapie von **Depressionen, Angst-, Panik- und Zwangsstörungen** gehören Antidepressiva zum Behandlungsstandard. In der Behandlung von ADHS sind Psychostimulanzien die wichtigste medikamentöse Option.

**Stressassoziierte Störungen** („neurotische Störungen“ und Belastungsstörungen) bedürfen einer gezielten Psychotherapie (z. B. Verhaltenstherapie, Paartherapie). Akute Krisen mit Suizidgefahr und auch Persönlichkeitsstörungen können Indikationen für eine zeitlich befristete Behandlung mit Psychopharmaka sein.

Auch in der Behandlung von **Schlafstörungen, Demenzen** und **Erregungszuständen** sowie zur Behandlung **chronischer Schmerzsyndrome** und zur vorübergehenden Sedierung (z. B. vor operativen Eingriffen) haben Psychopharmaka ihren Stellenwert.

Wird die große Bedeutung der Psychopharmaka in der Behandlung von Psychose-Kranken kaum bestritten, so zeigen sich deren Grenzen, ja Gefahren dann, wenn sie unkritisch nur zur „Ruhigstellung“ oder zur Erleichterung des Lebens („happy pills“) eingesetzt werden. Hier liegen die Nachteile der Benzodiazepin-Tranquilizer und von Hypnotika. Auch vor dem Hintergrund wachsender Gesundheitskosten muss davor gewarnt werden, Psychopharmaka i. S. der Lifestyle- und Wellnesswelle ohne echte Krankheitsindikation im täglichen Leben (Medikalisierung) bzw. zur Leistungssteigerung („Hirndoping“) einzusetzen.

Es ist wichtig zu wissen, dass die Wirkung von Psychopharmaka – insbesondere von Tranquilizern – auch von Persönlichkeitsfaktoren und der Situation abhängig ist. Ebenfalls von Bedeutung ist die Einstellung zum Medikament: Manche Patienten erwarten Wunder von „ihrem“ Medikament, andere schreiben den auftretenden Nebenwirkungen gar die eigentliche Schuld an ihrem Kranksein zu. Im Beipackzettel werden heute aus juristischen Gründen auch die seltensten Nebenwirkungen erwähnt; dies kann bei manchen Patienten zu nicht unerheblicher Verunsicherung führen und das Vertrauen in das Medikament (und den verordnenden Arzt) untergraben. Die fehlende Therapietreue (Non-Compliance/-Adhärenz) kann sich so für den Patienten nicht selten als nachteilig erweisen (► Kap. 5.1).

**Zusammenfassend** bleibt festzuhalten, dass der Stellenwert von Psychopharmaka in der Behandlung psychischer Störungen sehr unterschiedlich ist und davon abhängt, welche Art von psychischer Erkrankung vorliegt. Grundsätzlich muss für jeden Patienten ein **individueller Gesamtbehandlungsplan** mit unterschiedlicher Gewichtung und definiertem Zeitablauf der angewandten Therapieverfahren aufgestellt werden. Längst überholt und als unsinnig erkannt ist der leider nach wie vor anzutreffende Standpunkt „Medikamente oder Psychotherapie“. Eine **psychotherapeutische Grundhaltung** gehört obligat zum Umgang mit seelisch Kranken, in vielen Fällen ist nur durch die Kombination beider Behandlungsverfahren ein optimales Therapieergebnis möglich. Das therapeutische Klima, die Arzt-Patient-Beziehung, spielt auch in der Psychopharmakotherapie eine zentrale Rolle („Droge Arzt“); wichtig ist eben nicht nur, welches Medikament, sondern auch wie es verordnet wird.

## MERKE

Psychopharmaka sind i. S. der evidenzbasierten Medizin (EbM) Medikamente mit nachgewiesener Wirksamkeit und in der Behandlung vieler psychischer Krankheiten unverzichtbar. Die bislang verfügbaren Substanzen sind aber – wie andere Therapien (z. B. Psychotherapie) auch – nicht bei jedem Patienten und hundertprozentig wirksam. Zentrales Problem ist die Indikationsstellung: Ein Teil der Patienten erhält immer wieder leichtfertig rasch Psychopharmaka verordnet, einem anderen Teil werden sie aus ideologischen Gründen ungerechtfertigt vorenthalten. Der Stellenwert der Psychopharmakotherapie hängt entscheidend von der Art der psychischen Störung ab.

Es ist unbestritten, dass Psychopharmaka heute aus der Therapie psychischer Erkrankungen nicht mehr wegzudenken sind. Umfragen ergeben, dass in Praxen für Neurologie und/oder Psychiatrie 60–80 % der Patienten pharmakotherapeutisch behandelt werden. Dabei werden ca. 40 % der Patienten als medikamentenkritisch geschildert. Mit sehr großer Mehrheit wird die Pharmakotherapie als absolut wichtige Kernkompetenz von Nervenärzten, Psychiatern und Neurologen mit steigenden Qualitätsanforderungen beurteilt.

Interessanterweise zeigen Untersuchungen zur Verschreibungsepidemiologie auch, dass es keineswegs immer psychische Störungen sind, die zur Verordnung von Psychopharmaka führen: 30–50 % der Verordnungen von Psychopharmaka erfolgen bei Patienten ohne psychiatrische, nur mit rein somatischer Diagnose.

### MERKE

Beim Einsatz von Psychopharmaka sind stets eine klare Indikationsstellung, eine kritische, sorgfältige Auswahl und richtiger Umgang damit (z.B. Problem der Mehrfachmedikation beim Alterspatienten) – eingebettet in psychotherapeutisches Basisverhalten – erforderlich.

Dieses Buch will hierbei Hilfestellung leisten und die Möglichkeiten, aber auch die Grenzen und potenziellen Gefahren der Psychopharmaka aufzeigen.

# 3

## Nomenklatur: Definition und Einteilung von Psychopharmaka

Im historischen Rückblick findet sich der Ausdruck **Psychopharmakon** bereits im Mittelalter – hier allerdings in einem völlig anderen Zusammenhang, und zwar als Titel einer Sammlung von Trost- und Sterbegebeten des Reinhardus Lorichius aus Hadamar (1548). Gegen Ende des 19. Jh. untersuchte Kraepelin die Wirkung verschiedener Genuss- und Arzneimittel auf einfache psychische Vorgänge. Neben Alkohol und Tee befasste er sich auch mit Morphium und Chloralhydrat. Mit diesen Studien wurde er zum Begründer der **Pharmakopsychologie**.

### MERKE

Psychopharmaka sind Substanzen, die gestörte neurophysiologische, neurobiochemische oder hormonale Stoffwechselprozesse im Gehirn beeinflussen und sie bei Fehlregulationen normalisieren können. Im weitesten Sinne ist jede in therapeutischer Absicht gegebene Substanz, die in die Regulation zentralnervöser Funktionen eingreift und seelische Abläufe modifiziert (psychotroper Effekt), ein Psychopharmakon.

Dieser Begriff ist sehr umfassend und beinhaltet z. B. auch zentral wirksame Analgetika, Psychostimulanzien, Antiparkinsonmittel und Antiepileptika.

Die Psychopharmaka im engeren Sinne (= „klassische“ Psychopharmaka) werden heute üblicherweise in Gruppen gemäß ▶ Tab. 3.1 eingeteilt.

Weitere psychopharmakologisch wirksame Substanzgruppen, die nicht zu den klassischen Psychopharmaka gezählt werden, aber zunehmende Bedeutung in der Forschung und Therapie bekommen, sind Psychedelika ▶ Kap. 22 sowie medizinisches Cannabis ▶ Kap. 24.

Antidepressiva	▶ Kap. 15
Stimmungsstabilisierer	▶ Kap. 16
Antipsychotika/Neuroleptika	▶ Kap. 17
Tranquilizer/Anxiolytika	▶ Kap. 18
Hypnotika	▶ Kap. 19
Antidementiva	▶ Kap. 20
Psychostimulanzien	▶ Kap. 21
Entzugs- und Entwöhnungsmittel	▶ Kap. 23

In der Literatur finden sich bei der Klassifikation von Psychopharmaka auch Begriffe wie Sedativa, Antimanika und Antiaddiktiva:

- **Sedativa** oder Beruhigungsmittel stehen im engen Zusammenhang mit Tranquilizern und Hypnotika, und es ist häufig eine Frage der Dosierung, ob eine Substanz noch sedierend oder bereits hypnotisch wirkt.
- **Antimanika** gehören sowohl der Gruppe der Antipsychotika/Neuroleptika als auch den Stimmungsstabilisierern an. In der Akuttherapie der Manie werden primär Antipsychotika/Neuroleptika sowie der Stimmungsstabilisierer Lithium eingesetzt. Zur Phasenprophylaxe manischer Episoden kommen neben verschiedenen Stimmungsstabilisierern auch einige atypische Antipsychotika (z. B. Quetiapin, Olanzapin) zum Einsatz.
- Der Begriff **Antiaddiktiva** steht für verschiedene Medikamente, die wie Clomethiazol, Acamprosat oder Naltrexon vorrangig als Substitutions-, Entzugs- und Entwöhnungsmittel eingesetzt werden. Enge Beziehungen zu psychischen Erkrankungen besitzen Mittel zur Raucherentwöhnung (Bupropion, Vareniclin).

Die Einteilung der Arzneimittel nach dem anatomisch-therapeutisch-chemischen (ATC-)System wird sowohl von der WHO als auch der europäischen Arzneimittelagentur (*European Medicines Agency, EMA*) als Standard verwendet. Die ATC-Klassifikation ist über verschiedene Ebenen aufgebaut, die anatomischen, pharmakologisch-therapeutischen und chemischen Prinzipien folgen. Die Psychopharmaka sind dabei nicht mehr unter dieser Bezeichnung zu finden, sondern werden unter den **Psycholeptika** bzw. **Psychoanaleptika** eingeordnet. ▶ Tab. 3.2 zeigt auf, welche „klassischen“ Psychopharmakagruppen dem jeweiligen Überbegriff zugeordnet werden.

## MERKE

Untersuchungen zur Überprüfung der Wirkeigenschaften sowie die sich teilweise überschneidenden Anwendungsgebiete neuerer Substanzen weisen darauf hin, dass die Übergänge zwischen Antipsychotika, Antidepressiva, Stimmungsstabilisierern und Tranquilizern fließend sein können und z. T. dosisabhängig sind. Exakte Abgrenzungen zwischen den einzelnen Psychopharmakagruppen sind deshalb nicht immer möglich.

**Tab. 3.2 Einteilung der Psychopharmaka nach dem ATC-System**

Psycholeptika	Psychoanaleptika
Antipsychotika/Neuroleptika	Antidepressiva
Tranquilizer/Anxiolytika	Stimmungsstabilisierer
Hypnotika/Sedativa	Psychostimulanzien
	Antidementiva

Von internationalen psychopharmakologischen Fachgesellschaften wurde in den letzten Jahren eine alternative Nomenklatur für Psychopharmaka entwickelt: die *Neuroscience-based Nomenclature* (NbN). Anstelle von Indikationen ist sie an den pharmakologischen Wirkorten/Wirkmechanismen orientiert und soll für mehr Präzision sorgen (z. B. werden Antidepressiva nicht nur zur Therapie von Depressionen eingesetzt) (Möller und Kasper 2017).

# 4

## Evidenzbasierte Medizin: Metaanalysen, Placebo- und Nocebo-Problem, Leitlinien, personalisierte Medizin

### 4.1 Evidenzbasierte Medizin (EbM)

Unter evidenzbasierter Medizin versteht man die Anwendung der besten zurzeit vorhandenen externen Evidenz aus systematischer Forschung, kombiniert mit der individuellen klinischen Erfahrung (externe und interne Evidenz). Die Wirksamkeit einer therapeutischen Maßnahme bzw. eines Medikaments kann nur dann als nachgewiesen gelten, wenn hierzu valide Belege, d. h. ausreichende Evidenz, vorliegen.

EbM ist im Grunde genommen nichts Neues. Schon immer hatte die Medizin den Anspruch, Therapieoptionen wissenschaftlich zu überprüfen. Relativ neu ist die Forderung, eine systematische Bewertung publizierter Studienergebnisse (oft in Form einer Metaanalyse) vorzunehmen. Maßgeblich treibende Kraft hierfür war die Cochrane Collaboration, eine Organisation, die mehrmals jährlich elektronisch in der Cochrane Library systematische Übersichtsarbeiten erstellt.

Leitgedanke von EbM ist, dass Entscheidungen auf objektiven publizierten Daten basieren sollen. In Abhängigkeit vom zugrunde gelegten Datenmaterial wird in der EbM eine hierarchische Einteilung der Evidenz in Evidenzstufen vorgenommen (► Tab. 4.1).

Aus der Stärke der Evidenz lassen sich die **Empfehlungsgrade** in ► Tab. 4.2 ableiten.

In Deutschland wird durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bzw. das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) evidenzbasiert entschieden, ob z. B. ein Medikament für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich ist bzw. einen Zusatznutzen aufweist. Hierbei werden

**Tab. 4.1 Einteilung der Evidenzstufen**

Stufe	Evidenztyp
Ia	Systematischer Review oder Metaanalyse randomisierter, kontrollierter Studien (RCTs)
Ib	Randomisierte kontrollierte Studie (engl. „randomized controlled trial“, RCT)
IIa	Kontrollierte Studie
IIb	Gut angelegte, quasiexperimentelle Studie
III	Gut angelegte, nichtexperimentelle deskriptive Studie (z. B. Fall-Kontroll-Studie)
IV	Expertenmeinung, Konsensuskonferenzen

Tab. 4.2 Einteilung der Empfehlungsgrade

Grad	Evidenztyp
A	Vollständige Evidenz (mindestens 3 RCTs; entspr. Ia und Ib)
B	Begrenzte positive Evidenz (kontrollierte Vergleichsstudien)
C	Evidenz aus offenen Studien/Fallserien
D	Expertenbasierte Evidenz aus mindestens einer prospektiven offenen Studie

insbesondere auch patientenorientierte Outcomeparameter als patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt. Dazu zählen u. a. krankheitsbezogene Lebensqualität, Alltagssicherheit, Fähigkeit zur Teilhabe am gesellschaftlichen Leben, Erwerbsfähigkeit/berufliche Qualifizierbarkeit, Notwendigkeit einer Betreuung/Heimeinweisung, stationäre Krankenhausbehandlungszeiten und Angehörigenbeurteilung („Verhalten und Befinden“).

Bezüglich der Evaluation stellt sich die Frage, inwieweit die Wirksamkeit in kontrollierten Studien (RCTs; engl. „efficacy“) mit der Wirksamkeit in der Praxis (engl. efficiency/effectiveness) korreliert und wie die Wirtschaftlichkeit zu bewerten ist. Methodisch anspruchsvollen RCTs stehen nichtinterventionelle Studien (NIS; früher Anwendungsbeobachtungen, AWB) gegenüber, die keinen Wirksamkeitsnachweis *sensu strictu*, aber wichtige Informationen zur Versorgungspraxis und zu Nebenwirkungen/Verträglichkeit in der realen Welt liefern können. ▶ Tab. 4.3 gibt eine Übersicht.

EbM setzt voraus, dass der Arzt mit den **Grundlagen von Wissenschaftsmethodik und Statistik** vertraut und in der Lage ist, sich über das vorhandene empirische Wissen, z. B. über Datenbanken, zu informieren und dieses kritisch zu bewerten. Gerade in Zeiten von EbM sollte jeder Arzt die Qualität einer klinischen Studie zumindest grob beurteilen und z. B. Patientengut, Fallzahl und die klinisch-praktische Relevanz statistischer Aussagen überprüfen können. Ein etablierter Wert zur Studienqualitätsbeurteilung ist der *Jadad-Score* (0–5), andere Parameter zur Beurteilung der Studienqualität sind das *CONSORT-Statement* für RCTs und das *QUOROM-Statement* für Metaanalysen von randomisierten Studien.

Üblicherweise werden Studienergebnisse in Form von Responderraten (x % unter Verum, y % unter Placebo bzw. Vergleichssubstanz mit Hinweis auf signifikante Unterschiede [ $p < 0,05$ ]) wiedergegeben. Statistisch gesehen können Ergebnisse hochsignifikant sein, aber nur wenige Patienten tatsächlich von der Behandlung profitieren. Statistische Signifikanz kann *nicht* mit klinischer Relevanz gleichgesetzt werden.

Eine **Effektstärke** von  $r = 0,2$  bedeutet z. B. in der Praxis, dass die Responderrate der Verumgruppe um 20 Prozentpunkte über derjenigen von Placebo liegt. Die *Number Needed to Treat (NNT)* gibt an, wie viele Patienten behandelt werden müssen, um bei einem Patienten einen sicheren

**Tab. 4.3 Wirksamkeitsbeurteilung: Studienbedingungen („efficacy“) vs. Alltagsbedingungen („efficiency/effectiveness“)**

Experimentelle Wirksamkeit (kontrollierte klinische Studien, RCTs)	Outcome unter Alltagsbedingungen, Versorgungssituation (Praxis und Klinik)
Efficacy	Efficiency/Effectiveness
Homogene Patientengruppen mit stringenten Ein- und Ausschlusskriterien	Heterogene, unselektierte Patientenkollektive
Enge Indikation	Oftmals wenig gesicherte Indikation
Ausschluss z. B. von Suizidalität	Kein Patientenausschluss
Möglichst keine Komorbidität	Oft Multimorbidität
Weitgehender Ausschluss von Komedikation	Komedikationen
Hochmotivierte Teilnehmer	Begrenzte Motivation von Patient und Arzt
Weitgehend gesicherte Compliance	Nicht gesicherte Compliance
Maximale Dokumentation	Begrenzte Dokumentation
Ökonomische Modellrechnungen, Studienkosten	Pharmakoökonomie: Kosten-Nutzen-Analyse

Therapieeffekt (Response) zu erzielen. *Beispiel:* Medikament/Verum-Responserate 50 %, Placebo-Responserate 30 % →  $NNT = 100 : 20 (50-30) = 5$ . Je niedriger die NNT, desto besser ist das Outcome. Umgekehrt verhält es sich bei der *Number Needed to Harm* (NNH): je höher der Wert, umso günstiger. Die *Benefit Risk Ratio* gibt die Relation NNT vs. NNH wieder. Die alleinige Angabe der **relativen Risikoreduktion (RRR)** zum Nutzen eines Arzneimittels kann irreführen: Eine Rückfallrate nach 1 Jahr von 15 % unter atypischen Neuroleptika vs. 23 % unter konventionellen Neuroleptika entspricht einer RRR von 35 %. Tatsächlich beinhaltet die Differenz von 8 %, dass bei 1.000 mit Atypika behandelten Patienten 80 Rezidive gegenüber konventionell behandelten Patienten vermieden werden ( $NNT = 13$ ). Entscheidend ist also der Bezugsrahmen (reale Ereignisraten).

Die **Odds Ratio (OR)** quantifiziert Wahrscheinlichkeitsverhältnisse, also z. B. das relative Verhältnis der Chancen eines Patienten der experimentellen Gruppe gegenüber einem Patienten der Kontrollgruppe, ein unerwünschtes Ereignis zu erleiden.

# 17 Antipsychotika/Neuroleptika

## 17.1 Definition

Unter dem Begriff Antipsychotika (Neuroleptika) werden Psychopharmaka zusammengefasst, die sich v. a. durch ein charakteristisches Wirkungsspektrum auf die Symptome psychotischer Erkrankungen auszeichnen. Ihr therapeutischer Effekt besteht z. T. in der Dämpfung psychomotorischer Unruhe- und Erregungszustände sowie affektiver Spannungen, weshalb sie niedrig dosiert bzw. als Subgruppe (sog. niederpotente Neuroleptika) in dieser Indikation eingesetzt werden. Hauptindikation sind schizophrene und manische Psychosen, bei denen sie „antipsychotisch“ v. a. auf Denk- und Verhaltensstörungen, Trugwahrnehmungen und Ich-Störungen wirken, ohne dass intellektuelle Fähigkeiten und das Bewusstsein beeinflusst werden. Zur Charakterisierung der gesamten Gruppe wird heute der Begriff „Antipsychotika“ statt „Neuroleptika“ bevorzugt. Sogenannte niederpotente Neuroleptika (s. Einteilung in ► Kap. 17.2) haben in üblichen Dosen keine antipsychotische Wirkung, sodass hier der alte Begriff sinnvoll erscheint.

Ausgangspunkt für die Entwicklung und Profilierung der Gruppe der Neuroleptika war der Einsatz des Phenothiazinderivats Chlorpromazin, das Anfang der 1950er-Jahre in der Tradition der Dämmer- und Schlafkuren in Frankreich in die psychiatrische Therapie eingeführt wurde.

## 17.2 Einteilung

Die Einteilung der Antipsychotika/Neuroleptika kann unter verschiedenen Gesichtspunkten erfolgen.

### 17.2.1 Einteilung nach der chemischen Struktur

---

Es können folgende Gruppen unterschieden werden:

1. **Trizyklische Neuroleptika** (Phenothiazine, Thioxanthene und chemisch ähnliche)
2. **Butyrophenone und Diphenylbutylpiperidine**
3. **Dibenzopine** (Clozapin, Loxapin, Quetiapin, Olanzapin)
4. **Benzamide** (Amisulprid, Sulpirid)
5. **Antipsychotika** mit chemisch unterschiedlichen Strukturen (Aripiprazol, Brexpiprazol, Cariprazin, Lurasidon, Paliperidon, Risperidon, Sertindol, Ziprasidon)

Die trizyklischen Neuroleptika zeigen untereinander große strukturelle Ähnlichkeiten. Bei der Gruppe der Butyrophenone handelt es sich

um tetrazyklische Substanzen, deren „Muttersubstanz“ Haloperidol 1958 entdeckt wurde.

Für die praktische Anwendung ist diese Einteilung von begrenztem Wert, da die chemische Zugehörigkeit einer Substanz nur wenig über ihre klinische Wirkung aussagt.

### 17.2.2 Einteilung nach der neuroleptischen Potenz

Das Modell der neuroleptischen Potenz beruht auf Beobachtungen, dass traditionelle Neuroleptika extrapyramidale Bewegungseinschränkungen hervorrufen, die sich u. a. sehr frühzeitig in der Feinmotorik erkennen lassen und über Veränderungen der Handschrift gemessen werden können. Die sog. neuroleptische Schwelle ist derjenige Dosisbereich, bei dem die feinmotorischen Veränderungen beginnen. Je weniger Substanzdosis notwendig ist um die neuroleptische Schwelle zu erreichen, desto höher ist die neuroleptische Potenz, d. h. die antipsychotische Wirksamkeit.

Als Bezugssubstanz wurde Chlorpromazin gewählt, dessen neuroleptische Potenz gleich 1 gesetzt wurde (entsprechend einer Dosis von 300 mg). Nach dieser Systematik können Äquivalenzdosen verschiedener Antipsychotika angegeben und sog. hoch-, mittel- und niederpotente Substanzen unterschieden werden (► Tab. 17.1). Dieses Bezugssystem kann jedoch nur als relativ grobes Muster angesehen werden, da die interindividuelle Ansprechbarkeit auf Antipsychotika eine sehr große Spannweite auf-

**Tab. 17.1 Einteilung der Antipsychotika/Neuroleptika nach chemischen Gruppen und neuroleptischer Potenz**

Wirkstärke/ chem. Gruppe	Phenothiazine und Thioxanthe- ne	Butyrophenone und Diphenyl- butylpiperidine	Sonstige
<b>Hochpotente Substanzen</b>	Flupentixol Fluphenazin Perphenazin	Benperidol Fluspirilen Haloperidol Pimozid	Aripiprazol Brexipiprazol Cariprazin Lurasidon Olanzapin Paliperidon Risperidon Ziprasidon
<b>Mittelpotente Substanzen</b>	Perazin Zuclopenthixol		Amisulprid Clozapin Quetiapin Sulpirid
<b>Niederpoten- te Substanzen</b>	Chlorpromazin Chlorprothixen Levomepromazin Promethazin	Melperon Pipamperon	Prothipendyl

weist. Nicht richtig einzuordnen in diese Systematik sind Substanzen, die keine extrapyramidale Symptomatik hervorrufen, wie Clozapin, wodurch weitere Grenzen dieser Einteilung offensichtlich werden.

► Tab. 17.1 gibt eine Einteilung nach chemischen Gruppen und neuroleptischer Potenz wieder.

### 17.2.3 Einteilung nach dem Rezeptorprofil

Antipsychotika/Neuroleptika entfalten ihre klinische Wirkung über verschiedene Einflüsse auf Neurotransmittersysteme des ZNS. Gegenwärtig am besten untersucht ist die Beeinflussung des Dopamin- und des Serotoninsystems; hier scheinen sich – nach aktuellem Kenntnisstand – die wichtigsten Prozesse abzuspielen.

Je nach Angriffsschwerpunkt können verschiedene Gruppen gebildet werden, z. B. **D<sub>2</sub>-Blocker**, **D<sub>2</sub>-5-HT<sub>2</sub>-Blocker** etc. (► Abb. 17.1, ► Tab. 17.2). Diese Klassifikation mag auf den ersten Blick eher von rein wissenschaftlichem Interesse sein, doch beinhaltet sie sehr differenzierte Aussagen über die potenziellen klinischen Wirkungen einer Substanz (z. B. Ausmaß extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen, Beeinflussung von Minussymptomatik etc.) und ist für die praktische Anwendung deshalb von großer Bedeutung.

### 17.2.4 Einteilung in typische und atypische Antipsychotika/Neuroleptika: FGA und SGA

Im klinischen Bereich setzt sich zunehmend nachfolgende Einteilung durch:

- Typische (traditionelle, klassische, konventionelle) = **Antipsychotika der 1. Generation** („first generation antipsychotics“, **FGA**)  
Als typische Antipsychotika gelten die älteren Substanzen, die neben der antipsychotischen Wirkung auch typische extrapyramidalmotorische Symptome (EPMS) hervorrufen. Dabei ist ihre Wirksamkeit vorrangig auf die Plusssymptome begrenzt; die Beeinflussung von Negativ- bzw. Minussymptomen ist eher gering bis gar nicht vorhanden. Hierbei handelt es sich um Symptome wie Antriebsmangel, sozialen Rückzug, Anhedonie, Sprachverarmung etc., die bei vielen schizophrenen Patienten im Laufe der Erkrankung auftreten und sehr häufig einen stärkeren Einfluss auf den weiteren Verlauf zeigen.
- Atypische Antipsychotika/Neuroleptika = **Antipsychotika der 2. Generation** („second generation antipsychotics“, **SGA**)  
Zur Abgrenzung von den sog. klassischen Antipsychotika werden neuere Substanzen als „atypische“ Antipsychotika (Atypika) bezeichnet – ein für die Behandlung „typischer“ Symptome wenig zutreffender Begriff, deshalb hat sich heute die Bezeichnung SGA etabliert.

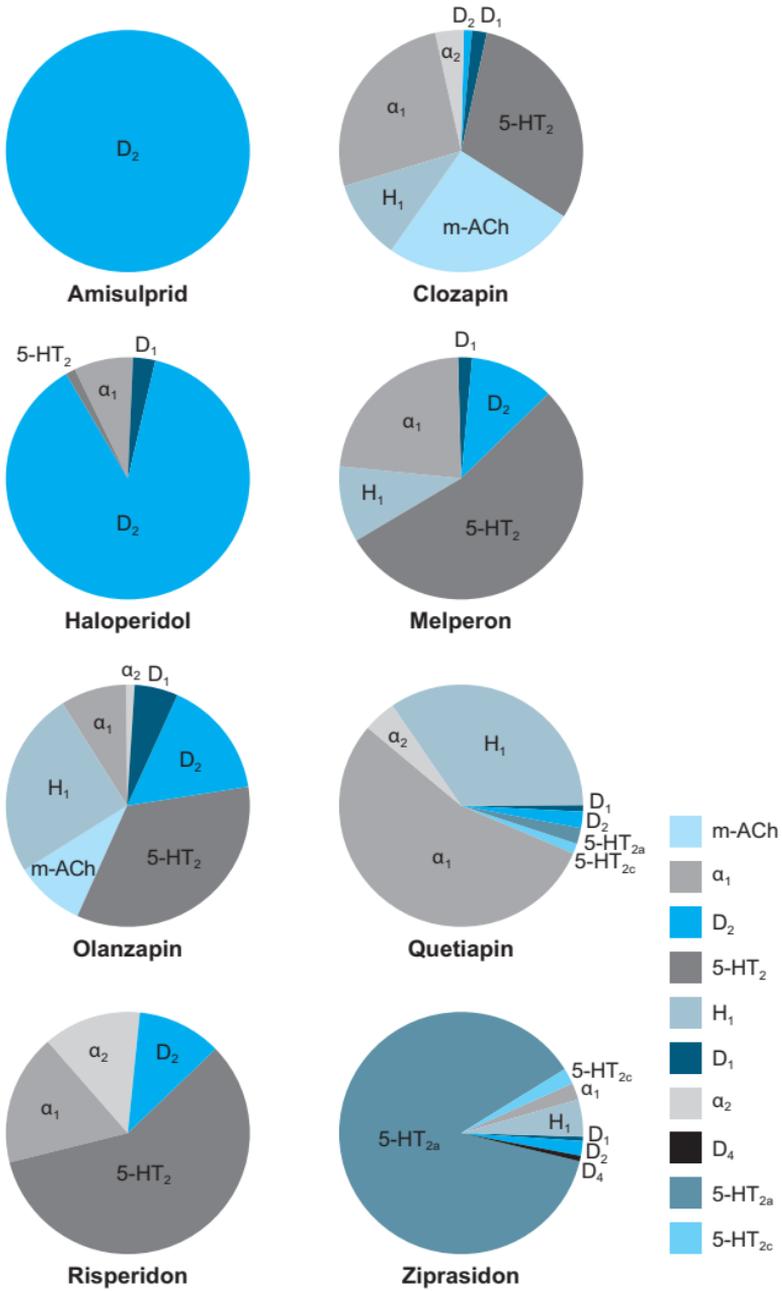


Abb. 17.1 Rezeptorprofile von verschiedenen Antipsychotika/Neuroleptika [L231]

Tab. 17.2 Rezeptorbindungsprofile von Antipsychotika/Neuroleptika

	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	5-HT <sub>2</sub>	α <sub>1</sub>	M/ACh	H
<b>Erste Generation (FGA/konventionelle Substanzen)</b>						
Benperidol	–	+++	+	+	–	–
Chlorpromazin	+	++	++	+++	++	++
Chlorprothixen	+	+	++	+	+	+++
Flupentixol	++	+++	++	+	–	–
Fluphenazin	++	+++	++	+	–	++
Haloperidol	+	+++	–	+	–	–
Levomepromazin	–	+	+	++	++	++
Melperon	–	+	++	+	–	+
Perazin	–	++	++	++	+	+++
Perphenazin	+	+++	++	++	–	++
Pimozid	–	+++	++	–	–	–
Pipamperon	–	+	++	+	–	–
Thioridazin	+	++	++	+++	+++	+
Zuclopenthixol	++	+++	+	++	++	++
<b>Zweite Generation (SGA/Atypika)</b>						
<b>D<sub>2</sub>-Antagonisten</b>						
Amisulprid	–	++*	–	–	–	–
Sulpirid	–	+*	–	–	–	–
<b>D<sub>2</sub>-5-HT<sub>2</sub>-α<sub>1</sub>-Antagonisten</b>						
Asenapin	+	+	++	+	–	+
Paliperidon	–	+++	+++	++	–	+
Risperidon	–	+++	+++	++	–	+
Sertindol	++	+++	+++	++	–	–
<b>Multirezeptorantagonisten</b>						
Clozapin	++	+	+++	+	+++	+++
Lurasidon	–	+++	+++ <sup>4</sup>	– <sup>5</sup>	–	–
Olanzapin	++	+++	+++	+	++	++
Quetiapin	+	+	+	+	–	++
Ziprasidon	+	++	+++	+	–	+
<b>Partielle Dopaminagonisten</b>						
Aripiprazol	–	+++ <sup>1</sup>	+++ <sup>2</sup>	+	–	+
Brexpiprazol	–	+++ <sup>3</sup>	+++ <sup>2</sup>	+	–	+
Cariprazin	–	+++ <sup>3</sup>	+++ <sup>2</sup>	+	–	++

**Tab. 17.2 Rezeptorbindungsprofile von Antipsychotika/Neuroleptika**  
(Forts.)

D = Dopaminrezeptoren, 5-HT = Serotoninrezeptoren,  $\alpha$  =  $\alpha$ -Adrenorezeptoren, M/ACh = muscarinische Acetylcholinrezeptoren, H = Histaminrezeptoren

\* zusätzlich Antagonist an D<sub>3</sub>-Rezeptoren

<sup>1</sup> zusätzlich Partialagonist an D<sub>2</sub>-Rezeptoren

<sup>2</sup> zusätzlich Partialagonist an 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren

<sup>3</sup> zusätzlich Partialagonist an D<sub>2</sub>- und D<sub>3</sub>-Rezeptoren

<sup>4</sup> zusätzlich Partialagonist an 5-HT<sub>1a</sub>-Rezeptoren

<sup>5</sup> Antagonist an  $\alpha_{2c}$ -Rezeptoren

Hierzu zählen Substanzen, die eine antipsychotische Aktivität besitzen, geringe bzw. fehlende extrapyramidalmotorische Beeinflussungen zeigen und auch gegen Minussymptome wirken. Neurobiochemisch entspricht dies verschiedenen Wirkmechanismen, wie einem kombinierten D<sub>2</sub>-/5-HT<sub>2</sub>-Antagonismus, einer bevorzugten Bindung an D<sub>3</sub>- und D<sub>4</sub>-Rezeptoren, einer ausgewogenen Relation der Blockade zwischen D<sub>1</sub>- und D<sub>2</sub>-Rezeptoren und/oder einer bevorzugten Beeinflussung des limbischen Systems.

Zu den sog. atypischen Antipsychotika (SGA) zählen:

- **D2-/5-HT<sub>2</sub>-/sowie Multirezeptorantagonisten**
  - Amisulprid (z. B. Solian<sup>®</sup>)
  - Asenapin (Sycrest<sup>®</sup>)
  - Clozapin (z. B. Leponex<sup>®</sup>)
  - Lurasidon (Latuda<sup>®</sup>/A,CH)
  - Olanzapin (z. B. Zyprexa<sup>®</sup>)
  - Quetiapin (z. B. Seroquel<sup>®</sup>)
  - Risperidon (z. B. Risperdal<sup>®</sup>)
  - Sertindol (Serdolect<sup>®</sup>)
  - Ziprasidon (z. B. Zeldox<sup>®</sup>)
- **partielle Dopaminagonisten.** Diese Substanzen weisen neben einer dopamin-antagonistischen Wirkung dosisabhängig einen dopamin-agonistischen Effekt an D<sub>2</sub>- und D<sub>3</sub>-Rezeptoren auf. Zu diesen zählen
  - Aripiprazol (z. B. Abiliify<sup>®</sup>)
  - Brexpiprazol (Rexulti<sup>®</sup>/in CH zugelassen)
  - Cariprazin (Reagila<sup>®</sup>)

## MERKE

Wichtig ist der Hinweis, dass es sich bei den Antipsychotika um keine homogene Gruppe von Substanzen handelt – sowohl neuropharmakologisch (Wirkmechanismus) als auch hinsichtlich des klinischen Wirkprofils und des Nebenwirkungsspektrums bestehen z. T. erhebliche Unterschiede.

## 17.3 Pharmakologie

Bis heute ist der für die Wirkung der Antipsychotika verantwortliche Wirkmechanismus nicht vollständig bekannt. Rezeptorbindungsstudien konnten allerdings zeigen, dass der wichtigste Angriffspunkt dieser Substanzgruppe im dopaminergen System liegt.

Der Neurotransmitter Dopamin wird über die Vorstufen Tyrosin und L-Dopa gebildet und – gesteuert über elektrische Impulse – in den synaptischen Spalt ausgeschüttet. Die Inaktivierung erfolgt nach Wiederaufnahme in die Synapse über die Enzyme Monoaminoxidase (MAO) und Catecholamin-O-Methyltransferase (COMT); wichtigstes Abbauprodukt ist die Homovanillinmandelsäure (HVS). Nach seiner präsynaptischen Freisetzung lagert sich Dopamin an spezifische Rezeptoren an, wobei heute von einer ganzen „Familie“ von Dopaminrezeptoren ( $D_1$ – $D_5$ ) gesprochen wird. Über  $D_{1,5}$ -Rezeptoren wird das Enzym Adenylatcyclase aktiviert und damit die Bildung von cAMP; über  $D_{2,3,4}$ -Rezeptoren wird dieser Vorgang gehemmt.  $D_1$ - und  $D_2$ -Rezeptoren besitzen unterschiedliche Affinitätszustände für Dopamin (hoch und niedrig).  $D_1$ -Rezeptoren sind v. a. postsynaptisch lokalisiert,  $D_2$ -Rezeptoren auch präsynaptisch.

Antipsychotika/Neuroleptika blockieren die postsynaptischen Dopaminrezeptoren und antagonisieren dadurch die Wirksamkeit von Dopamin (► Abb. 17.2). Damit führen sie zu einer Dämpfung der im Rahmen von akuten schizophrenen Erkrankungen allgemein erhöhten dopaminergen Aktivität. Sie zeigen dabei unterschiedliche Affinitäten zu den einzelnen Subtypen von Dopaminrezeptoren. Maßgeblich für die antipsychotische Wirkung scheint in erster Linie die  $D_2$ -Rezeptor-Blockade zu sein; die durchschnittliche antipsychotische Potenz der Neuroleptika korreliert eng mit ihrer Dopaminrezeptor-Affinität. Haloperidol weist bereits in einer moderaten Dosierung die höchste  $D_2$ -Rezeptor-Besetzung auf. Die atypischen Antipsychotika zeigen eine dosisabhängige, z. T. mittelmäßig ausgeprägte Rezeptorokkupanzrate. Die  $D_2$ -Rezeptoren-Besetzung wird neben der Wirkung auch mit der Inzidenz von EPMS in Verbindung gebracht. So konnte gezeigt werden, dass ab einer 70-prozentigen Blockade der  $D_2$ -Rezeptoren ein deutlicher antipsychotischer Effekt auftritt, eine über 80-prozentige Rezeptorbesetzung hingegen mit einem höheren Risiko verbunden ist, EPMS zu entwickeln.

Im ZNS können folgende größere **dopaminerge Projektionssysteme/-bahnen** unterschieden werden:

- Nigrostriatales System (Kontrolle der Motorik, deshalb enger Zusammenhang mit EPMS)
- Mesolimbisches System (Belohnungssystem, Gedächtnis- und Lernfunktionen, affektive Funktionen, vermutlich Hauptangriffspunkt für die antipsychotische Wirkung)
- Mesokortikales System (Kurzzeitgedächtnis, Entscheidungsfindung, bei Hypofunktion vermutlich hauptverantwortlich für die Negativsymptomatik unter Antipsychotika)

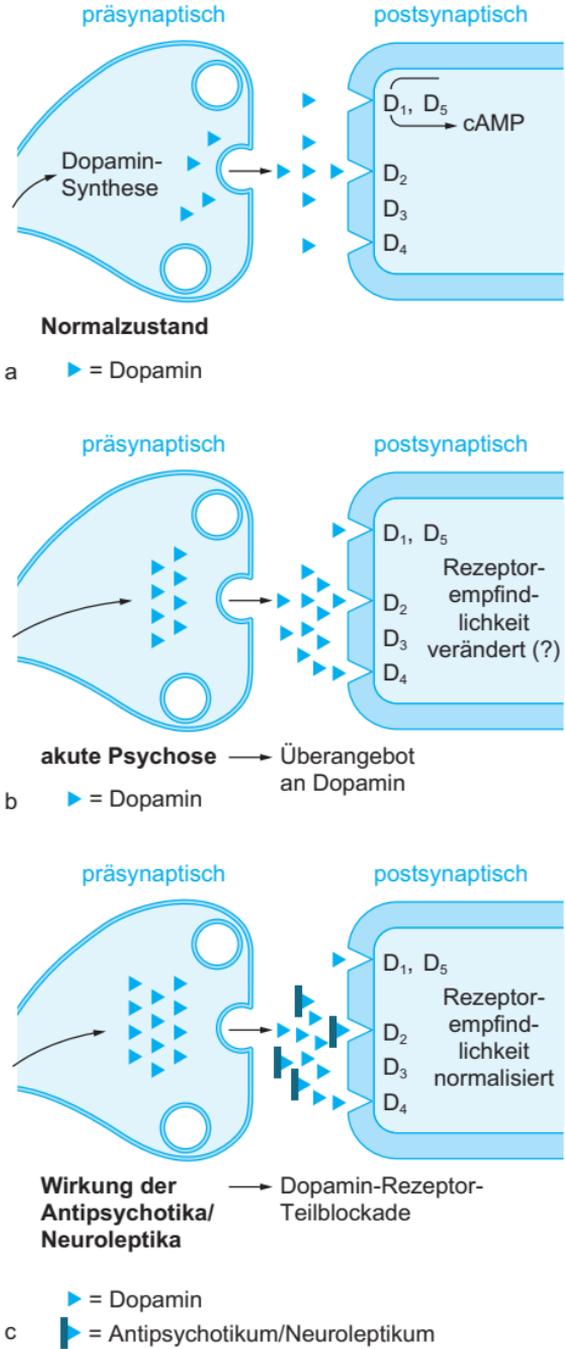


Abb. 17.2 Schematische Darstellung einer dopaminergen Synapse und Angriffspunkte von Antipsychotika/Neuroleptika [L231]

- Tuberoinfundibuläres System (Einfluss auf die Ausschüttung hypophysärer Hormone, deshalb enger Zusammenhang mit den hormonellen/prolaktinergen Nebenwirkungen)

Antipsychotika/Neuroleptika führen zu einer mehr oder weniger stark ausgeprägten Rezeptorblockade in allen vier dopaminergen Neuronsystemen, wobei das mesolimbische System als das für die antipsychotische Wirkung entscheidende angesehen wird und die Blockade in den anderen Systemen für das Auftreten von Nebenwirkungen verantwortlich zu sein scheint (extrapyramidale Störungen, Prolaktinanstieg). Allen derzeit auf dem Markt befindlichen Antipsychotika ist die Blockade von Dopamin- $D_2$ -Rezeptoren gemeinsam, wobei Clozapin und Quetiapin nur sehr schwache Antagonisten an diesem Rezeptor sind. Substanzen ohne jegliche dopaminantagonistische Eigenschaften sind bis dato nicht auf dem deutschen Markt erhältlich.

Die komplexen Rezeptorbindungseigenschaften gerade der neueren Antipsychotika machen es schwierig, einen genauen „antipsychotischen“ Wirkmechanismus festzulegen. Neben dem Dopaminrezeptorantagonismus bewirken Antipsychotika in unterschiedlichem Maß auch eine Blockade der Rezeptoren anderer Neurotransmitter wie Noradrenalin (NA), Serotonin (5-HT), Histamin (H) und Acetylcholin (ACh), deren therapeutische Bedeutung z. T. noch unklar ist. In den letzten Jahren wurden Substanzen entwickelt, die dopamin- und serotoninantagonistisch wirken. Dies basierte auf Befunden, dass eine zentrale Blockade des Serotonin-5-HT<sub>2</sub>-Rezeptors das Ausmaß extrapyramidal-motorischer Effekte vermindern und eine Verbesserung der schizophrenen Minussymptomatik bewirken könnte. Die klinischen Erfahrungen zeigen, dass 5-HT<sub>2</sub>-antagonisierende Effekte im Hinblick auf das Auftreten von EPMS tatsächlich Vorteile bringen und einen wichtigen Teilaspekt für atypische Eigenschaften darstellen.

► Abb. 17.1 und ► Tab. 17.2 zeigen Beispiele der unterschiedlichen Rezeptorprofile verschiedener Antipsychotika.

**Antipsychotika der 2. Generation (SGA)** unterscheiden sich v. a. im Nebenwirkungsprofil (extrapyramidale Motorik und Kognition) von den klassischen oder konventionellen Substanzen, obwohl auch sie alle  $D_2$ -Antagonisten sind. Als derzeit gängige Hypothesen für dieses Phänomen werden diskutiert:

- $D_2$ -plus-Hypothesen ( $D_2 + M$ ,  $D_2 + D_1$ ,  $D_2 + D_4$ ,  $D_2 + \alpha_1/\alpha_2$ ,  $D_2 + 5-HT$ )
- Mesolimbische Bindungsselektivität
- „Loose-binding“-Konzept
- Partieller  $D_2$ -Agonismus

Von den  *$D_2$ -plus-Hypothesen* wird heute am meisten der  $D_2 + 5-HT$ -Mechanismus favorisiert. Die meisten SGA üben neben der  $D_2$ -Blockade eine simultane und i. d. R. viel stärkere antagonistische Wirkung an Serotonin-5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren aus. Serotonin gilt als physiologischer Hemmer

(„Bremse“) der Dopaminausschüttung im striatalen Bereich. Durch den 5-HT-Antagonismus wird diese serotonerge Hemmung aufgehoben, und es steht striatal mehr Dopamin zur Verfügung. Dies kann den günstigen Effekt der atypischen Substanzen in Bezug auf EPMS erklären. Aus der Gruppe der SGA zeigen Aripiprazol, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon und Ziprasidon ausgeprägte Affinitäten zum  $D_2$ - und zum 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor. Auch das antidepressive Potenzial dieser Substanzen wird mit ihren 5-HT<sub>2A</sub>-antagonistischen Wirkungen in Verbindung gebracht.

Die sog.  $D_2$ -plus-Hypothesen können für das atypische Benzamidderivat Amisulprid nicht infrage kommen, da diese Substanz ein reiner  $D_2$ -/ $D_3$ -Antagonist ist und andere neuronale Mechanismen nicht beeinflusst. Amisulprid wirkt wahrscheinlich durch eine selektive Bindung an *mesolimbische*  $D_2$ -Rezeptoren. Im Tiermodell werden höhere Dosen von Amisulprid benötigt, um Dopaminrezeptoren in nigrostriatalen Regionen zu besetzen, als für die Okkupation von Dopaminrezeptoren in mesolimbischen oder mesokortikalen Strukturen benötigt werden. Dieses Phänomen gilt im Übrigen auch für Clozapin.

Das sog. „*Loose-binding*“- („*fast off*“)-Konzept wurde für wenige Substanzen, insbesondere für Quetiapin und teilweise auch Clozapin formuliert. Es geht davon aus, dass bestimmte Atypika relativ schwache Bindungsstärken (hohe Inhibitionskonstanten) zum  $D_2$ -Rezeptor besitzen und rasch vom Rezeptor dissoziieren. Als Folge der relativ schnellen Dissoziation können diese Substanzen durch das physiologische Dopamin besonders leicht verdrängt werden. Dies führt im Striatum und in der Hypophyse, wo besonders hohe Dopaminkonzentrationen bzw. hochaffine Strukturen für den Agonisten vorliegen, zu geringeren Nebenwirkungen. Das Modell des *partiellen  $D_2$ -Agonismus* wurde v. a. mit der Einführung der atypischen Substanz Aripiprazol interessant. Dieses Atypikum, das eine wichtige therapeutische Alternative darstellt, ist kein vollständiger Antagonist an  $D_2$ -Rezeptoren, sondern ein partieller Agonist. Er besitzt daher keine 100-prozentige intrinsische Aktivität wie der volle Agonist Dopamin und verhält sich in Anwesenheit eines vollen Agonisten (hier Dopamin) eher wie ein Antagonist. In Abwesenheit anderer Agonisten wirkt Aripiprazol wie ein schwacher Agonist. Dies erklärt, dass trotz hoher  $D_2$ -Rezeptor-Besetzung keine oder nur geringe EPMS berichtet werden, da selbst bei 95-prozentiger striataler  $D_2$ -Rezeptor-Besetzung immer noch eine mäßige Stimulation dieser Rezeptoren wegen des partiellen Agonismus stattfindet. Weitere neue partielle Dopaminagonisten sind Cariprazin und Brexpiprazol.

Seit einigen Jahren wird auch dem glutamatergen System größeres Forschungsinteresse zuteil. Ausgangspunkt hierfür sind Untersuchungen, die zeigen, dass – vereinfacht dargestellt – eine Dopamin-Überfunktion mit einer Glutamat-Unterfunktion einhergeht; das gestörte Gleichgewicht könnte deshalb potenziell auch durch eine Verstärkung der glutamatergen Signalübertragung wiederhergestellt werden. Vorliegende Untersuchungen mit u. a. dem Glutamat-Enhancer (-Verstärker) Glyzin zeigen insbesondere

eine günstige Beeinflussung der Negativsymptomatik. Bisher haben diese Erkenntnisse noch nicht zur Einführung wirksamer Medikamente zur Beeinflussung des glutamatergen Systems bei schizophrenen Erkrankungen geführt. Aktuell laufen Untersuchungen mit dem selektiven Glyzin-Transporter-Inhibitor (GlyT1) Iclepertin, der die glutamaterge Signalübertragung verstärkt, indem er die Verfügbarkeit des als NMDA-Rezeptor-Koaktivator wirksamen Glyzins im synaptischen Spalt erhöht.

Die Suche nach alternativen Substanzen, deren Wirkung nicht auf dem Konzept der Dopamin-Hypothese der Schizophrenie beruht, läuft bereits seit längerem, jüngst wurde der muskarinisch-cholinerge Agonist Xanomelin von der FDA in den USA zugelassen. Um die peripheren cholinergen Nebenwirkungen (u. a. Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie) von Xanomelin zu reduzieren, wird die Substanz mit dem peripheren (also nicht die Blut-Hirn-Schranke überwindenden) Acetylcholin-Antagonisten, Trospium, fix kombiniert (USA: KarXT®).

### Pharmakokinetik

Antipsychotika werden nach oraler Applikation i. d. R. fast vollständig im Darm resorbiert; die Elimination erfolgt hauptsächlich durch Metabolisierung in der Leber und nur in geringem Maß in unveränderter Form über die Nieren (wie bei Amisulprid). Bei einigen Substanzen ist die orale Bioverfügbarkeit aufgrund eines hohen First-Pass-Effekts eingeschränkt und liegt z. T. unter 50 %. In ► Tab. 17.3 sind pharmakokinetische Kennzahlen von Antipsychotika zusammenfassend wiedergegeben, z. T. finden sich in der Literatur deutlich differente Angaben.

Einige hochpotente Antipsychotika aus der Gruppe der FGA sowie der SGA liegen auch als **Depot-Injektionen** vor. Hierbei handelt es sich um galenisch veränderte Formen der oralen Antipsychotika. Die Lösungen werden intramuskulär (i. m.) verabreicht und setzen die Wirkstoffe verlangsamt aus ihren Depotformulierungen frei (u. a. Spaltung von Esterverbindungen in öligen Lösungen, Freisetzung aus Salzen bzw. aus sog. „microspheres“ oder aus rekristallisiertem Lyophilisat). Je nach Freisetzungshalbwertszeit werden die unterschiedlichen Injektionsintervalle festgelegt (Angaben zu den verschiedenen Depot-Antipsychotika mit ihren Injektionsintervallen und Dosierungen sowie dem Umrechnungsfaktor von der oralen Dosis in die Depotdosis finden sich in ► Tab. 17.5).

Bisher vorliegende Studien über den Zusammenhang zwischen Plasmaspiegel und therapeutischer Wirksamkeit zeigen recht unterschiedliche Resultate. Der Nutzen von TDM ist für **klassische Antipsychotika/Neuroleptika** wie Haloperidol, Perphenazin und Fluphenazin, aber auch für die SGA Clozapin, Olanzapin, Risperidon und Quetiapin nachgewiesen. Insbesondere das TDM von Clozapin, einer Substanz mit relativ geringer therapeutischer Breite, ist etabliert und trägt zur Optimierung der Therapie bei. ► Tab. 17.4 nennt die Substanzen mit ihren therapeutischen Referenzbereichen, bei denen laut aktueller AGNP-Konsensusleitlinie ein TDM empfohlen wird.

# 19

## Hypnotika und Medikamente zur Behandlung von Schlaf-Wach-Störungen

### 19.1 Definition

Die bisherige Einteilung der Schlafstörungen gemäß ICD 10 mit den Untergruppen „nichtorganische“ und „organische“ Schlafstörungen wird im DSM-5 und ICD-11 durch den Überbegriff „Schlaf-Wach-Störungen“ ersetzt. Die wichtigsten Diagnosegruppen nach ICD-11, bei denen Medikamente eingesetzt werden, sollen im Folgenden behandelt werden. Bei Insomnien, Hypersomnien mit Narkolepsie und Schlafapnoe sowie Restless-Legs-Syndrom werden folgende Psychopharmaka verwendet:

**Insomnien:** Schlaffördernde Hypnotika, insb. Benzodiazepine, Z-Substanzen, melatonerge Substanzen und Orexin-Rezeptor-Antagonisten .

**Hypersomnie, Narkolepsie:** Psychostimulanzien (Amfetamin, Methylphenidat), Pitolisant, Solriamfetol, (Natrium-)Oxybat; Modafinil (► Kap. 21) sowie Clomipramin.

**Schlafapnoe:** Pitolisant, Solriamfetol.

**Restless-Legs-Syndrom:** Eisensubstitution (initiale Maßnahme, falls Fe-Spiegel zu niedrig) Dopaminagonisten (Pramipexol, Ropinirol) oder Gabapentinoide (Pregabalin, Gabapentin), bei Therapieversagen Oxycodon/Naloxon.

Die Übergänge von Sedativa oder Tranquilizern zu Hypnotika sind fließend. Hypnotika sind deutlich von Narkotika zu unterscheiden, da sie auch in höheren Dosierungen nicht narkotisch wirken.

### 19.2 Einteilung

**Hypnotika** lassen sich in zwei Gruppen einteilen (► Box 19.1).

#### MERKE

**Z-Substanzen** (Zolpidem, Zopiclon und Eszopiclon) als Benzodiazepinrezeptoragonisten gehören, noch vor den **Benzodiazepinen** selbst, zu den Substanzen der 1. Wahl, wenn eine pharmakologische Therapie der Insomnie indiziert ist. Die Bewertung des Stellenwerts der **Orexin-Antagonisten (Daridorexant)** und von **melatonergen Substanzen** erfordert weitere Untersuchungen und klinische Erfahrungen.

Als weitere Substanzen, die bei Schlafstörungen eingesetzt werden, sind **sedierende Antidepressiva** in der Kurzzeitbehandlung von Insomnien effektiv, allerdings muss wegen des vielfältigen Nebenwirkungsspektrums auf unerwünschte Effekte und Kontraindikationen besonders geachtet werden.

## Box 19.1

**Einteilung von Hypnotika**

Hypnotika (im engeren Sinn)

- Benzodiazepine
- Benzodiazepinrezeptoragonisten:
  - Zolpidem (Imidazopyridin)
  - Zopiclon, Eszopiclon (Cyclopyrrolone)
- Orexinantagonisten (Daridorexant)
- Melatonin und melatonerge Substanzen

Andere Substanzen, die bei Schlafstörungen zum Einsatz kommen

- Sedierende Antidepressiva
- Niedrigpotente Neuroleptika
- Antihistaminika
- Chloralhydrat
- Phytopharmaka (pflanzliche Sedativa)
- Clomethiazol
- L-Tryptophan

**Sedierende Antipsychotika** werden in den Leitlinien aufgrund unzureichender Datenlage und ihrer Nebenwirkungen nicht zur Insomniebehandlung empfohlen. Ausnahmen sind niedrigpotente Antipsychotika/Neuroleptika (Melperon, Pipamperon), die als Schlafmittel bei gerontopsychiatrischen Patienten zugelassen sind.

Die Gruppe der **Antihistaminika** hat v. a. als freiverkäufliche Schlafmittel eine nicht unerhebliche Bedeutung.

**Chloralhydrat** ist das einzige sog. klassische ältere Hypnotikum, das sich bis heute einen gewissen Stellenwert in der Therapie der Schlafstörungen bewahren konnte.

**Pflanzliche Sedativa** wie z. B. Baldrian besitzen einen Ruf als nebenwirkungsfreie Schlafmittel. Allerdings fehlen klinische Belege ihrer Wirksamkeit.

**Clomethiazol** kann wegen seines hohen Abhängigkeitspotenzials nur in Ausnahmefällen als Hypnotikum empfohlen werden.

Die Aminosäure **L-Tryptophan**, eine Vorstufe des Neurotransmitters Serotonin, wird als nebenwirkungsarmes biologisches Schlafmittel vermarktet. Die hypnotische Wirksamkeit ist gering.

## 19.3 Pharmakologie

### 19.3.1 Schlafphysiologie

Einleitend einige Daten zur Physiologie des Schlafs: Bei der sog. Polysomnografie werden im Schlaflabor physiologische Daten während des Schlafs aufgezeichnet. Man bedient sich dabei v. a. des Elektroenzephalo-

gramms (EEG), des Elektrookulogramms (EOG) und des Elektromyogramms (EMG); zusätzlich werden EKG und Atemfrequenz registriert. Der Wechsel vom Wach- zum Schlafzustand zeigt sich im EEG durch charakteristische Wellenänderungen. So ist der Wachzustand vorwiegend durch Beta- und Alphawellen gekennzeichnet, während im Schlaf Deltawellen mit hohen Amplituden vorherrschen. Der normale Schlaf zeigt ein typisches Profil mit fünf ausgeprägten Stadien, die in zyklischer Form während einer durchschnittlichen Schlafdauer von 8 h auftreten.

Beim Einschlafen werden zuerst die vier Stadien des sog. orthodoxen Schlags durchlaufen. Stadium 1 bedeutet dabei den Übergang vom Wachsein zum Schlafen und umfasst ca. 4–5 % der Schlafdauer. Das tiefere Schlafstadium 2 nimmt etwa 50 % der gesamten Schlafzeit ein; es ist im EEG durch das Auftreten von sog. Spindelwellen und auffallend hohen Wellen, sog. K-Komplexen, gekennzeichnet. Die Tiefschlafstadien 3 und 4 werden als sog. „Slow-wave“-Schlaf bezeichnet, da sie im EEG durch langsame Deltawellen mit hoher Amplitude imponieren. Dieser „Delta-Schlaf“ tritt zum größten Teil während der ersten Hälfte der Schlafperiode auf. Nach dem Stadium 4 durchläuft der Schläfer die Stadien in umgekehrter Reihenfolge. Dazwischen treten periodisch etwa alle 90–100 min sog. REM-Phasen auf. Dieser REM-Schlaf ist durch schnelle Augenbewegungen (REM = „rapid eye movements“) und allgemeine Muskelerschlafung charakterisiert. Des Weiteren sind Gehirnstoffwechsel, -durchblutung und Temperatur gegenüber den anderen Schlafstadien auffällig gesteigert. REM-Phasen umfassen etwa 20–25 % der Schlafdauer; während dieser Zeit treten die meisten Träume auf. Heute wissen wir, dass der Mensch auf REM-Schlaf-Entzug, also auf Traumentzug, u. a. mit Angstzuständen und Konzentrationsstörungen reagiert. Neben dem REM-Schlaf ist jedoch auch der orthodoxe Schlaf für einen erholsamen Schlaf und das „Gefühl des Ausgeschlafenseins“ wichtig. Der Tiefschlaf ist für die Konsolidierung des Gedächtnisses von Bedeutung.

Für die physiologische Steuerung der Schlaf-Wach-Regulation spielt das sog. Orexinssystem eine zentrale Rolle. Orexin A und B sind Neuropeptid-Hormone, die im Hypothalamus gebildet werden und das Schlaf-Wach-Verhalten und den Appetit beeinflussen. So kommt es bei einem Orexindefizit zu erhöhter Müdigkeit und auch zu metabolischen Störungen wie Adipositas. Mit zunehmendem Lebensalter kommt es zu einer Änderung des Schlafprofils. So nimmt die Schlaftiefe mit dem Alter ab, die Anzahl der orthodoxen Phasen und die Häufigkeit des Erwachens gegen Morgen nehmen zu.

► Abb. 19.1a zeigt das typische Schlafprofil beim Gesunden, während ► Abb. 19.1b den Schlaf eines Schlafgestörten ohne Medikation wiedergibt. Typisch ist dabei die Zerstückelung des physiologischen Profils mit häufigen, längeren Aufwachphasen und verkürztem Delta- und REM-Schlaf. Der in ► Abb. 19.1c dargestellte Verlauf unter einer Benzodiazepin-Medikation zeigt eine weitgehende Annäherung an das physiologische Profil. Allerdings ist deutlich die Verminderung der REM-Phasen und des Tiefschlafs zu erkennen. Auch die anderen Hypnotika greifen auf

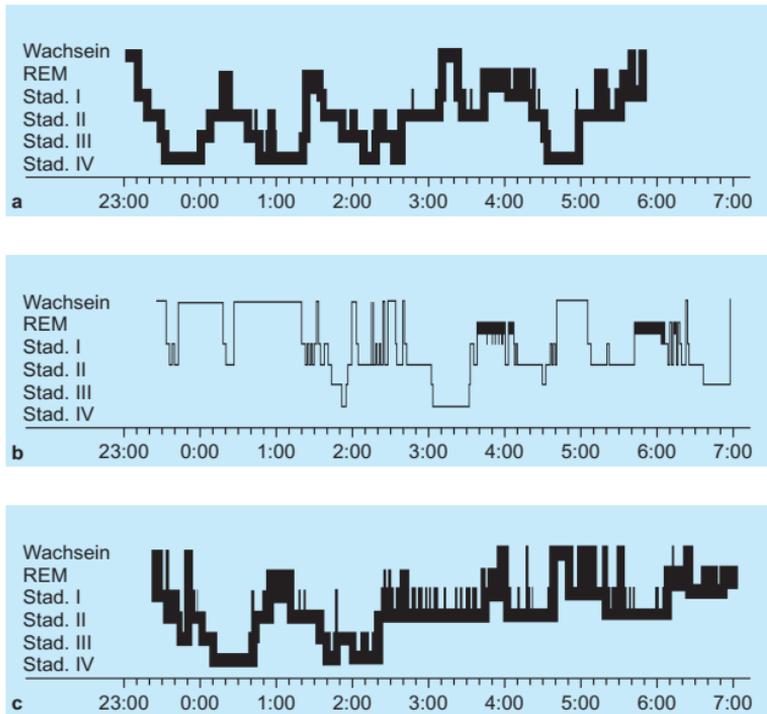


Abb. 19.1 Schlafprofil eines Gesunden (a), eines Schlafgestörten vor (b) und nach Einnahme eines Benzodiazepin-Hypnotikums (c) (nach Kubicki) [L231]

verschiedenartige Weise in dieses Schlafmuster ein und verändern es mehr oder weniger in Richtung eines unphysiologischen Schlafablaufs. Neuerdings wird für Orexin-Rezeptor-Antagonisten eine fehlende Beeinflussung des physiologischen Schlafes postuliert.

## MERKE

Das ideale Hypnotikum, das keinerlei Einfluss auf den natürlichen Schlaf ausübt, ist immer noch ein Wunschbild, dem die meisten verfügbaren Schlafmittel mehr oder weniger nicht entsprechen. Die neuen Orexinrezeptorantagonisten und die melatonergen Substanzen sind in dieser Hinsicht ein deutlicher Fortschritt, da sie die Schlafarchitektur nicht beeinflussen sollen.

### 19.3.2 Wirkmechanismus und Schlafparameter-Beeinflussung durch Hypnotika

#### Benzodiazepine

Der Wirkmechanismus der Benzodiazepine ist mit der Funktion des postsynaptischen GABA-A-Rezeptors assoziiert. Sie bewirken eine indirekte Verstärkung der GABAergen Hemmung i. S. eines „Bremskraftverstärkers“ (► Kap. 18.3).

Benzodiazepine verringern den REM-Schlaf nur leicht, führen allerdings zu Veränderungen beim orthodoxen Schlaf. So werden die Phasen 2 und 3 leicht verlängert, Phase 4 (Tiefschlaf) dagegen verkürzt.

Ein wichtiges Kriterium zur Beurteilung der Wirkstärke ist die Affinität zum Benzodiazepinrezeptor. Substanzen mit niedriger Inhibitionskonstante  $K_i$  besitzen eine hohe Rezeptoraffinität und sind deshalb bereits in sehr niedrigen Dosierungen hypnotisch wirksam. Hierzu gehören z. B. Triazolam (Halcion®), Lormetazepam (Noctamid®) und Flunitrazepam (Rohypnol®). Die Verweildauer im Organismus (typischerweise als Halbwertszeit angegeben) weist zwischen einzelnen Präparaten teilweise erhebliche Unterschiede auf (► Tab. 19.1). Dies ist bedeutsam für die Wirkdauer (Ein- oder Durchschlafstörung, Überhang am nächsten Morgen, Tagesresteffekt) sowie bzgl. der Gefahr einer Kumulation des Arzneimittels. Schlafmittel können so zu einer Leistungsverminderung am nächsten Tage führen (Nachwirkung), die von den Patienten meist selbst nicht wahrgenommen wird, aber u. a. für die Verkehrstauglichkeit von Bedeutung sein kann. Allerdings ist für das Auftreten von Nebenwirkungen eines Benzodiazepins mehr die Dosis als die Halbwertszeit als bestimmender Parameter anzusehen.

**Tab. 19.1 Pharmakokinetik von Benzodiazepin-Hypnotika**

Freiname	Handelsname (Beispiel)	Dosierung/d [mg]	$t_{\max}$ [h]	$t_{1/2}$ [h]	Aktive Metaboliten	Besonderheiten
Brotizolam	Lendormin®	0,125–0,25	0,8–1	3–6	+	
Flunitrazepam	Rohypnol®	0,5–1	0,5–2	10–30	+	
Flurazepam	Dalmane®	13,7–27,4	1–3	2–3 Met. 50–100	+	kumulierender Metabolit
Lormetazepam	Ergocalm®	0,5–2	1–2	8–14	–	auch i. v. im Handel (Sedalim®)
Nitrazepam	Mogadon®	2,5–10	0,5–2	18–30	–	
Temazepam	Remestan®	10–40	1	5–13	–	
Triazolam	Halcion®	0,125–0,25	1	2–4	+	

$t_{1/2}$  = Eliminationshalbwertszeit,  $t_{\max}$  = Zeit bis zum Erreichen des max. Serumspiegels

## 19 Benzodiazepinrezeptoragonisten („Z“-Substanzen)

Diese Hypnotika haben einen den Benzodiazepinen sehr ähnlichen Angriffspunkt am GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-Komplex, sie binden allerdings stärker an  $\alpha_1$ -Untereinheiten. In experimentellen Untersuchungen zeigten sich sedierende Eigenschaften bei niedrigeren Dosierungen, als dies für eine antikonvulsive, muskelrelaxierende oder anxiolytische Wirkung notwendig ist. Sowohl **Zopiclon/Eszopiclon** als auch **Zolpidem** üben keinen signifikanten Einfluss auf den REM-Schlaf aus; beide führen allerdings zu Verlängerungen der orthodoxen Schlafstadien. Als Agonisten am Benzodiazepinrezeptor können sie durch Benzodiazepine vom Rezeptor verdrängt werden; ihre Wirkung kann durch den Rezeptorantagonisten Flumazenil antagonisiert werden.

## Orexinrezeptorantagonisten

**Orexin A** und **B** sind Neuropeptid-Hormone, die im Hypothalamus gebildet werden und den Wachzustand fördern. Erste und bislang einzige in Deutschland zugelassene Substanz ist Daridorexant, das die Schlafarchitektur nicht beeinflusst.

## Melatonin und melatonerge Substanzen

Die wichtigste bis heute bekannte physiologische Bedeutung von Melatonin, einem Hormon aus der Epiphyse (Zirbeldrüse), scheint in der Regulation zirkadianer Rhythmen, hier v. a. des Schlaf-Wach-Rhythmus, zu liegen. Diese durch die sog. innere Uhr kontrollierten Rhythmen werden durch Umweltsignale wie den Sonnenaufgangs- und Sonnenuntergangszyklus (Licht-Dunkelheit-Zyklus) getriggert. Bei Einfall von Tageslicht in die Retina des Auges wird die Melatoninausschüttung eingestellt, bei Dunkelheit wird das Hormon abgegeben. Melatonin kommt damit eine zentrale Funktion bei der Steuerung zirkadianer Rhythmik zu. Wie das Licht kann exogen zugeführtes Melatonin diese Phasen verschieben. So kann eine Einnahme spät am Tag eine Verschiebung der Phase nach hinten und bei Einnahme früh am Morgen eine Phasenverzögerung bewirken. Mittlerweile gibt es einige experimentelle und klinische Studien, die eine Beeinflussung des Schlafs bzw. des gestörten Schlafs durch Melatonin am Menschen belegen. Die vorliegenden Befunde sprechen für eine phasenbeeinflussende Wirkung exogen zugeführten Melatonins, v. a. bei einem niedrigen endogenen Melatonin Spiegel.

Aufgrund des Wirkmechanismus ist keine akute hypnotische Wirkung vorhanden, sondern ein regulierender Einfluss auf den Schlaf-Wach-Rhythmus nach längerer Einnahme (ca. 3 Wochen). Melatonin soll die Einschlafzeit verkürzen und keine Auswirkungen auf die Schlafarchitektur und den REM-Schlaf induzieren.

Mit der Substanz Tasimelteon (Hetlioz®) ist ein spezifischer Melatoninrezeptoragonist in D zugelassen. Tasimelteon ist strukturchemisch dem Melatonin sehr ähnlich und bindet als dualer Melatoninrezeptoragonist an die beiden Melatoninrezeptoren MT<sub>1</sub> und MT<sub>2</sub>. Zugelassen ist die Substanz aus-

schließlich bei der sog. „Non-24-Hour-Sleep-Wake-Disorder“. Diese tritt bei vollständig Blinden auf, da sie infolge der fehlenden lichtgesteuerten Tag-Nacht-Rhythmik Ein- und Durchschlafstörungen aufweisen. Tasimelteon soll diesen gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus wieder synchronisieren helfen. Die Kosten/Monat für das Präparat liegen im hohen vierstelligen Bereich. Ein weiterer neuer Melatoninagonist, bisher nur in den USA zugelassen, ist Ramelteon.

### Antidepressiva

Die schlafinduzierende Wirkung soll durch antagonistische Effekte an zentralen 5-HT<sub>2</sub>- und H<sub>1</sub>-Rezeptoren ausgelöst werden. Die Antidepressiva Mirtazapin, Trazodon und Trimipramin gehören zu den wenigen Substanzen, die keine Unterdrückung des REM-Schlafs bewirken. Die stark sedierenden trizyklischen Substanzen Amitriptylin und Doxepin hingegen führen zu einer Beeinflussung der REM-Phasen.

### Antipsychotika

Ähnlich den Antidepressiva wird die schlafinduzierende Wirkung der überwiegend eingesetzten Substanzen Melperon, Pipamperon und Promethazin durch antagonistische Effekte an zentralen 5-HT<sub>2</sub>- und H<sub>1</sub>-Rezeptoren vermittelt. Die Schlafphasenbeeinflussung soll gering sein, der REM-Schlaf nicht unterdrückt werden, allerdings gibt es dazu nur sehr wenige Daten.

### Antihistaminika (Diphenhydramin, Doxylamin)

Histaminerge Neurone spielen eine wichtige Rolle in der Tag-Nacht-Regulation. Die sedierende Wirkung der Antihistaminika wird durch Blockade zentraler H<sub>1</sub>-Rezeptoren verursacht. Sie verändern sowohl den REM-Schlaf als auch den orthodoxen Schlaf. Es muss, wie bei den stärker wirksamen Hypnotika, mit Toleranzbildung und daraus resultierender Dosissteigerung gerechnet werden.

### Chloralhydrat

Das Alkoholderivat Chloralhydrat soll sowohl eine Verstärkung GABAerger Effekte im ZNS als auch eine Inhibition des NMDA-induzierten Calciumioneneinstroms in die Zelle bewirken. Die Substanz hat im Schlaflabor günstige Ergebnisse gezeigt. So bleibt der REM-Schlaf unverändert, das Tiefschlafstadium wird etwas vermehrt. Pharmakokinetische Daten sind ein schneller Wirkungseintritt (30 min) und eine rasche Elimination; der aktive Metabolit ist Trichlorethanol.

### Clomethiazol

Die hypnotische Wirkung dieser Substanz wird über eine Verstärkung des inhibitorischen Neurotransmitters GABA induziert. Im Schlafprofil soll der REM-Schlaf unverändert bleiben, das Tiefschlafstadium etwas verlängert werden.

## L-Tryptophan

Die Aminosäure L-Tryptophan ist eine Vorstufe (Präkursor) des Neurotransmitters Serotonin. Diese Überträgersubstanz ist in bestimmten Gebieten des Gehirns, die für den Schlaf-Wach-Mechanismus verantwortlich sind, in besonders hoher Konzentration anzutreffen. Der Einsatz von L-Tryptophan als Hypnotikum geht von der Hypothese aus, dass durch eine Steigerung der Serotoninkonzentration im Gehirn Schlafmechanismen verbessert werden können. Die hypnotischen klinischen Effekte sind allerdings gering, und es liegt keine gesicherte Evidenz einer Wirkung vor. Nachteilig ist die Wirklatenz von bis zu 2 Wochen.

► Tab. 19.2 gibt eine Übersicht zur Pharmakokinetik von Nicht-Benzodiazepin-Hypnotika und weiteren bei Schlafstörungen eingesetzten Substanzen.

**Tab. 19.2 Pharmakokinetik von Nicht-Benzodiazepin-Hypnotika und weiteren bei Schlafstörungen eingesetzten Substanzen**

Freiname	Handelsname (Beispiel)	Dosierung/d [mg]	$t_{1/2}$ [h]	$t_{\max}$ [h]
Zolpidem	Stilnox®	5,0–10,0	1,5–2,5	2,0
Zopiclon	Ximovan®	3,75–7,5	2–6	1,5–2,0
Eszopiclon	Lunivia®	1–3	6	1,0
Daridorexant	Quviviq®	25–50	8	1–2
Melatonin	Circadin®	2	3,5–4	3
Sonstige				
Chloralhydrat	Chloralduurat®	250–500	0,5–1	4 min, Metabolit 7–10 h
Clomethiazol	Distraneurin®	384–768	2–5	1,5
Diphenhydramin	Betadorm®	50	2,4–9,3	1
Doxepin	Aponal®	25–100	8–25	2,9
Doxylamin	Hoggar® Night	25–50	10–11	2,4
Melperon	Melperon-neuraxpharm®	25–100	4–8	1–1,5
Mirtazapin	Remergil®	15–45	20–40	2
Pipamperon	Pipamperon-neuraxpharm®	20–80	4–17	2
Promethazin	Atosil®	25–200	8–15	1,5–3
Quetiapin	Seroquel®	12,5–100	6–12	6
Trazodon	Trazodon-neuraxpharm®	25–150	5–8	1,1
Trimipramin	Stangyl®	25–100	24	3

## Pflanzliche Sedativa

Pflanzliche Sedativa beeinflussen nicht die Aktivität des „Wachzentrums“ in der Formatio reticularis. Diese Gruppe von Phytotherapeutika scheint die Schlafphasen nicht wesentlich zu verändern und übt damit weder auf Schlaflatenz, Schlafdauer noch Schlaffeffizienz signifikante Effekte aus. Es wird ihnen keine hypnotische, sondern allenfalls eine „schlafinduzierende“ Wirkung zugeschrieben. Das einzige der pflanzlichen Sedativa, für das Metaanalysen zur Auswertung klinischer Wirksamkeitsuntersuchungen vorliegen, ist Baldrian. Die Datenlage ist allerdings kontrovers. Beim offiziellen **Baldrian**, der aus der europäischen Baldrianwurzel gewonnen wird, sind die wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffe bisher noch nicht exakt bekannt. Baldrianextrakt soll GABAerg wirken und Adenosinrezeptoren im Gehirn aktivieren. Adenosin soll ein wichtiger endogener Schlafaktor sein, der tagsüber im Gehirn kumuliert und nachts abgebaut wird. Adenosin scheint nach Bindung an seinen Rezeptor v. a. den Nicht-REM-Schlaf auszulösen.

Zur **The rapie der Hypersomnie und Narkolepsie** liegen H<sub>1</sub>-Antagonisten (Wakix<sup>®</sup>) und Solriamfetol (Sunosi<sup>®</sup>) vor. Ersteres wirkt über Histamin-H<sub>3</sub>-Rezeptoren und blockiert die Histamin-Autorezeptoren. Die dadurch folgende vermehrte Histaminausschüttung in den synaptischen Spalt führt zu einem stimulierenden Effekt, der sich positiv auf Wachheit und Aufmerksamkeit auswirkt. Solriamfetol ist ein selektiver Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer.

## 19.4 Indikationen

Schlafstörungen gehören zu den häufigsten Symptomen, über die Patienten klagen: Basierend auf Feldstudien leiden ca. 15 % der Bevölkerung unter Schlafstörungen, nach Erhebungen in Arztpraxen 20–40 %. Frauen und ältere Menschen überwiegen deutlich; 2–4 % der deutschen Bevölkerung, von den > 65-Jährigen sogar über 10 %, nehmen regelmäßig Schlafmittel ein. Besonders bei neurologisch-psychiatrischen Erkrankungen treten Störungen des physiologischen Schlafs auf. So klagen bei stationärer Aufnahme in psychiatrische Kliniken ca. 70 % der Patienten über Schlafstörungen, und auch in nervenärztlichen Praxen scheint die Prävalenz derartiger Beschwerden etwa doppelt so hoch zu sein wie in einer Durchschnittsklientel.

Schlafstörungen können nach ICD-10, ICD-11, der Internationalen Klassifikation der Schlafstörungen (ICSD) oder nach DSM-5 klassifiziert werden:

- **Hypo-/Insomnien** (Ein- und Durchschlafstörungen; mit Abstand am häufigsten)
- **Hypersomnien** (Störungen mit exzessiver Schläfrigkeit)
- **Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus** (z. B. bedingt durch Schichtwechsel oder Flugreisen)
- **Parasomnien** (Dysfunktionen in Verbindung mit dem Schlaf; z. B. Enuresis nocturna oder Schlafwandeln).

Hauptform ist die **Insomnie** (ICD-10 F51.0, ICD-11 7A0, 7A2). Zahlreiche psychiatrische Erkrankungen gehen mit Schlafstörungen einher (Depressionen, Angststörungen, Demenzen, Psychosen, Abhängigkeitsstörungen), hier kann eine Indikation zur kurzfristigen Komedikation mit Hypnotika bestehen. Auch bei verschiedenen körperlichen Erkrankungen treten Insomnien auf.

Insomnie wird als ein Zustand definiert, der durch folgende Kriterien gekennzeichnet ist:

- Klagen über Ein-/Durchschlafstörungen, zumeist mit nächtlichem Grübeln
- Schlafstörungen mindestens dreimal pro Woche während mindestens 1 Monat
- Deutliche Beeinträchtigung der Tagesbefindlichkeit

ICD-11 orientiert sich am **DSM-5**, das im Kapitel Schlaf-Wach-Störungen 10 Störungen bzw. Störungsgruppen, nämlich v. a. Insomnie, Hypersomnie, Narkolepsie, atmungsbezogene Schlafstörungen, zirkadiane Schlaf-Wach-Rhythmus-Störungen, REM-Schlaf-Verhaltensstörung, Restless-Legs-Syndrom und substanz-/medikamenteninduzierte Schlafstörung unterscheidet. Als wesentliches Merkmal einer Insomnie wird hier die Unzufriedenheit mit der Schlafmenge oder -qualität mit Beschwerden einer Ein- oder Durchschlafstörung charakterisiert. Die Schlafstörung kann im Verlauf verschiedener psychischer Störungen oder medizinischer Krankheitsfaktoren oder als unabhängige Störung auftreten.

Sogenannte **vorübergehende Schlafstörungen** sind per definitionem auf eine Dauer von längstens 3 Wochen beschränkt. Mithilfe des Schlaf-EEG ist es heute möglich, die subjektiven Beschwerden genau zu erfassen, zu objektivieren und näher zu charakterisieren, sodass nach einer gründlichen Ursachenerforschung eine gezielte Behandlung eingeleitet werden kann.

Die *Ursachen von Schlafstörungen* sind äußerst vielfältig; sie reichen von situativen Faktoren über psychiatrische und neurologische bis zu internistischen Erkrankungen. Auch Drogen und bestimmte Medikamente – auch eine Reihe von Psychopharmaka – können Schlafstörungen verursachen. Den prozentual größten Anteil haben Ursachen, die auf situative und Stressfaktoren zurückzuführen sind. Zusammenfassend wird für die Pathophysiologie der Insomnie eine zentralnervöse Überaktivierung (Hyperarousal) angenommen. Insgesamt kann gesagt werden, dass bei Jüngeren eher psychosoziale Stressoren, bei Älteren eher körperliche Erkrankungen die Ursache von Schlafstörungen sind.

## 19.4.1 Differenzialindikationen – Hypnotika

### Ältere Patienten

Gemäß der FORTA-(Fit-for-the-Aged-)Liste empfehlen Geriater und Pharmakologen Hypnotika für **Alterspatienten nur kurzfristig für max. 10 Tage**. Aufgrund des hypothetischen Melatoninmangels kann ein Therapieversuch mit Melatonin (2 mg z. N.) unternommen werden. Für

Benzodiazepine gilt es die Kumulationsgefahr und das Sturzrisiko zu beachten (Dosisanpassung!). Bei dementen Patienten sind (zusätzlich) paradoxe Reaktionen möglich.

**Pragmatisches Stufenschema:**

- *Schritt 1:* 3,75 mg Zopiclon; wirkt dies nicht, dieselbe Dosis nach ½ h erneut
- *Schritt 2:* Pipamperon 20 mg, ggf. nach ½ h erneut 20 mg, Wiederholung bis max. 80 mg z.N.
- Alternativ können auch Eszopiclon oder Zolpidem bzw. Melperon gegeben werden.

**MERKE**

Schlafmedikamente nicht nach 24:00 Uhr verabreichen!

**Schwangerschaft und Stillzeit**

Während einer **Schwangerschaft** sollten Benzodiazepine im 1. Trimenon vermieden, vor der Entbindung ausgeschlichen werden. Diese Empfehlung gilt auch für Zolpidem, Zopiclon und Eszopiclon. Zum Einsatz von Daridorexant in der Schwangerschaft liegen keine Daten vor. Aus Sicherheitsgründen darf die Substanz in der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden.. Chloralhydrat, Hydroxyzin, Diphenhydramin, Doxylamin und Melatonin sind in der Schwangerschaft kontraindiziert bzw. es wird von ihrem Einsatz abgeraten. Zolpidem und Zopiclon sind in der **Stillzeit** kontraindiziert. Auch von den übrigen Hypnotika wird in der Stillzeit abgeraten.

**19.4.2 Behandlung von Hypersomnie, Narkolepsie, Schlafapnoe, Parasomnien, Restless-Legs-Syndrom**

Zur Behandlung der Tagesmüdigkeit bei **Hypersomnie und Narkolepsie** können Psychostimulanzien (Amphetamin und Methylphenidat – ► Kap. 21) und Pitolisant eingesetzt werden. Modafinil ist Mittel der Wahl bei Narkolepsie, Natriumoxybat wirkt auch antikataleptisch, hat aber ein Abhängigkeitspotenzial und unterliegt dem Betäubungsmittelgesetz. Es können auch REM-Schlaf supprimierende Antidepressiva eingesetzt werden, Clomipramin ist speziell für Narkolepsie zugelassen. Bei Patienten mit exzessiver Tagesschläfrigkeit bei **Schlafapnoe**, die durch eine CPAP (nasaler kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck)-Therapie nicht ausreichend behandelt werden können, ist Pitolisant zugelassen. Zur Behandlung von **Parasomnien** ist keine Pharmakotherapie etabliert. Bei Somnambulismus kann Clonazepam eingesetzt werden, ebenso bei der REM-Schlaf-Verhaltensstörung. Beim **Restless-Legs-Syndrom (RLS)** können nach Eisensubstitution (initiale Maßnahme, falls Fe-Spiegel zu niedrig) Dopaminagonisten (Pramipexol, Ropinirol) oder Gabapentioide (Pregabalin, Gabapentin), bei Therapieversagen Oxycodon/Naloxon eingesetzt werden.

## **Alles, was Sie beim Einsatz von Psychopharmaka wissen müssen!**

„Praktische Psychopharmakotherapie“ zeigt Ihnen fundiert und übersichtlich, worauf es ankommt. Alle relevanten Informationen wie z.B. Indikationen, Behandlungsablauf, Nebenwirkungen und Kontraindikationen, Interaktionen, Differenzialindikationen und Umstellungsprocedere werden übersichtlich dargestellt. Basierend auf ihrer langjährigen Erfahrung in Klinik und Praxis geben die Autoren konkrete Hinweise, welche Medikamente für den Allgemeinarzt oder den Arzt in Weiterbildung geeignet sind und welche der fachärztlichen Behandlung vorbehalten bleiben sollten. Ergänzende Kapitel u.a. zur Compliance, zur Placeboproblematik und zur Patienteninformation runden das Werk ab.

### **Neu in der 8. Auflage:**

- umfassender Überblick über den Einsatz von Cannabis zu medizinischen Zwecken
- Einsatz von Psychedelika

Dieses Buch richtet sich an alle

- Ärztinnen und Ärzte, die Psychopharmaka verordnen, insbesondere der Fächer
  - Psychiatrie und Psychotherapie
  - Psychosomatik und Psychotherapie
  - Neurologie
  - Nervenheilkunde
  - Allgemeinmedizin
- Psychologische Psychotherapeutinnen und Psychotherapeuten
- Pharmazeutinnen und Pharmazeuten

## **Praktische Psychopharmakotherapie**

Laux, Gerd (Autor), Dietmaier, Otto (Autor)

8. Aufl. 2025. 520 Seiten

ISBN 9783437213229



**ELSEVIER** elsevier.de