

# „Unmet Needs“ in der Diagnostik und Behandlung der Schizophrenie

Matthias Kirschner, Montreal/Zürich, und Erich Seifritz, Zürich

Die Schizophrenie ist eine der schwersten psychischen Erkrankungen mit häufig chronisch-rezidivierendem Krankheitsverlauf. Sowohl die immense psychosoziale Belastung der Patienten und deren Umfeld als auch die hohen sozioökonomischen Kosten, vor allem bedingt durch Arbeitslosigkeit, wiederholte Hospitalisationen und Invalidisierung, sind Folgen dieser Erkrankung. Patienten mit Schizophrenie leiden wesentlich häufiger an kardiovaskulären Komorbiditäten und haben gegenüber der Allgemeinbevölkerung eine deutlich verkürzte Lebenserwartung. Trotz intensiver Forschung in den letzten Jahrzehnten konnten durchschlagende Verbesserungen der Diagnostik und der klinischen Behandlung der Schizophrenie nicht erzielt werden. In der vorliegenden Übersicht werden zentrale „Unmet Needs“ von Diagnostik und Behandlung zusammengefasst und innovative Forschungsansätze sowie potenzielle Strategien zur Überwindung dieser zentralen medizinisch-psychiatrischen Herausforderungen diskutiert.

**Schlüsselwörter:** Schizophrenie, Diagnostik, Therapieadhärenz, kognitive Defizite, Negativsymptome, kardiovaskuläres Risiko, personalisierte Medizin, Präzisionsmedizin

Psychopharmakotherapie 2019;26:177–84.



## „Unmet needs“ in diagnostics and therapy of schizophrenia

Schizophrenia is one of the most debilitating mental disorders with an often chronic relapsing disease course. The consequences are both an immense psychosocial burden on patients and their environment as well as high socioeconomic costs, mainly due to unemployment, repeated hospitalizations and disability. Patients with schizophrenia are significantly more likely to suffer from cardiovascular comorbidities and have a significantly higher mortality risk compared to the general population. Despite intensive research in recent decades, only partial improvements in diagnosis and clinical treatment of schizophrenia have been achieved. This review summarizes the central “unmet needs” of diagnostics and treatment and discusses how innovative research approaches may foster progress for overcoming these key challenges in schizophrenia.

**Key words:** Schizophrenia, diagnostic, treatment adherence, cognitive deficits, negative symptoms, cardiovascular risk, personalized medicine, precision medicine

Die Schizophrenie ist eine der schwersten psychischen Erkrankungen, für welche eine heterogene Symptomatik mit Positivsymptomen, Negativsymptomen, kognitiven und affektiven Symptomen sowie daraus resultierenden Verhaltensstörungen charakteristisch ist [62]. Sie führt zu hohen sozioökonomischen Kosten, vor allem bedingt durch Arbeitslosigkeit, wiederholte Hospitalisationen, Invalidisierung und die immense psychosoziale Belastung der Patienten und deren Umfeld [28]. Die häufig rezidivierenden chronischen Verläufe erhöhen die Krankheitslast der Betroffenen und stellen eine große Herausforderung für die Gesundheitssysteme dar. Dabei sind selbst bei evidenzbasierter „Best-Practice“-Behandlung die Behandlungsergebnisse nach wie vor häufig unzureichend [8]. Die mittlere Genesungsrate, „Recovery“, lag in einer systematischen Übersicht und Metaanalyse von 2012 bei nur 13,5 % [30]. Zusätzlich zu den niedrigen Genesungsraten haben Patienten mit Schizophrenie in allen Altersgruppen eine deutlich höhere Sterblichkeit. Als Ursache dafür werden neben unnatürlichen Todesfolgen (z. B. Suizid) insbesondere das erhöhte Risiko für körperliche Komorbiditäten wie koronare Herzkrankheit, Schlaganfall, Typ-2-Diabetes, Atemwegserkrankungen und einige Krebsarten verantwortlich gemacht [46]. Weltweit sind etwa 0,4 % bis 0,75 % der Menschen an einer Schizophrenie erkrankt [60, 72]. Trotz der niedrigen Prävalenz zählt die Schizophrenie zu einem der 15 wichtigsten globalen Gründe für krankheitsbedingte Invalidität und Verlust von Lebensqualität [22]. Diese Daten zeigen auf dramatische Weise, dass trotz intensiver Forschung in den letzten Jahrzehnten keine durchschlagende Verbesserung der Diagnostik und der klinischen Behandlung der Schizophrenie erzielt werden konnte.

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, eine Übersicht über die wesentlichen „Unmet Needs“, das heißt die dringend zu lösenden Herausforderungen im klinischen Management und der wissenschaftlichen Erforschung der Schizophrenie zu geben. Neben einer Zusammenfassung der aktuellen Literatur werden – sofern möglich – potenzielle Strategien und Wege für die klinische Behandlung und Forschung skizziert.

**Dr. med. Matthias Kirschner**, Montreal Neurological Institute, McGill University, 3801 University St, Montréal QC Canada H3A 2B4, E-Mail: matthias.kirschner@mcgill.ca

**Prof. Dr. med. Erich Seifritz**, Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Psychiatrische Universitätsklinik Zürich, Lenggstr. 31, 8032 Zürich, Schweiz, E-Mail: erich.seifritz@bli.uzh.ch

## Diagnostik/Früherkennung

Auch mehr als 100 Jahre nach den Beschreibungen von Emil Kraepelin (1896) und der Einführung und Konzeptionalisierung des Begriffs Schizophrenie durch Eugen Bleuler (1908, 1911) wird die Diagnose dieser Erkrankung fast ausschließlich anhand klinischer Beobachtungen gestellt [3, 42]. Bisher konnte trotz intensiver Forschung, und nebenbei, zentraler strategischer Zielsetzung bei der Entwicklung des DSM-5, kein Biomarker mit diagnostischer, prognostischer oder präventiver Aussagekraft beschrieben werden [68]. Dies gilt nicht nur für die Schizophrenie, sondern für praktisch die gesamte Psychiatrie und steht im Gegensatz zu den allermeisten Disziplinen der modernen somatischen Medizin, für welche eine Kombination aus klinischer Untersuchung und Biomarkern Standard ist. Nicht zuletzt weil sich eine frühzeitige Diagnose und Behandlung positiv auf den Krankheitsverlauf auswirken [45], stellt die Früherkennung eines der größten „Unmet Needs“ der Schizophrenie-Behandlung dar. Die Zeitdauer zwischen Beginn der Psychose und Erstkontakt mit dem Gesundheitssystem, die sogenannte „Dauer der unbehandelten Psychose“ (Duration of untreated psychosis, DUP), beträgt zwischen 22 und 150 Wochen [64]. Sowohl intrinsische Faktoren (z. B. Schweregrad der Symptome, Haltung der Patienten und des sozialen Umfelds) als auch extrinsische Faktoren (z. B. Zugang zur Behandlung, unspezifische Symptome, Stigma) sind für diese schädlich langen Zeiträume ohne Behandlung verantwortlich [51]. Obwohl in den letzten Jahren intensive spezialisierte Programme zur Früherkennung und Behandlung eingeführt wurden, konnte eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse keine allgemeine Wirksamkeit der bisher untersuchten kontrollierten Interventionen auf die Reduktion der DUP finden [66].

## Behandlungssadhärenz

Eines der größten modifizierbaren „Unmet Needs“ in der Behandlung der Schizophrenie ist die unzureichende Behandlungssadhärenz nach der Akutintervention. Die Absetzraten von Antipsychotika sind hoch und lagen in klinischen Studien bei 74 % nach 18 Monaten für chronische Schizophrenie (CATIE, [48]) und bei 42 % nach 12 Monaten für Patienten mit Erstmanifestationen einer Schizophrenie (EUFEST, [34]). Man muss davon ausgehen, dass die Adhärenzrate in der klinischen Realität, das heißt außerhalb des kontrollierten Settings von wissenschaftlichen Studien, wesentlich niedriger liegt. In verschiedenen Übersichtsarbeiten zur medikamentösen Behandlungssadhärenz wurde gezeigt, dass über einen kürzeren Zeitraum nur 58 % der verordneten Antipsychotika eingenommen werden und 40 bis 50 % der Patienten ihre Medikamente nicht oder nur unregelmäßig einnehmen [44], die Complianceraten für längere Zeiträume fehlen, sind aber vermutlich noch wesentlich geringer. In einer großen finnischen Registerstudie (2588 Patienten) zeigten Tiihonen und Kollegen, dass mehr als die Hälfte der Patienten innerhalb der

ersten 30 Tage nach Entlassung aus der ersten stationären Behandlung die verordnete antipsychotische Medikation nicht mehr fortführten [81]. Dies ist besonders schwerwiegend, weil ein frühzeitiges Absetzen der antipsychotischen Medikation mit erhöhten Rückfallraten, vermehrten Krankenhausaufenthalten und einer deutlich erhöhten Mortalität assoziiert ist [80, 81]. In einer kürzlich veröffentlichten populationsbasierten Registerstudie wurde zudem gezeigt, dass eine kontinuierliche antipsychotische Langzeitbehandlung (> 15 Jahre) nach Ersthospitalisation im Vergleich zu keiner antipsychotischen Behandlung oder vorzeitigem Absetzen mit dem niedrigsten Risiko für Rehospitalisierung und Mortalität verbunden war [80]. Es ist hervorzuheben, dass bezogen auf das Mortalitätsrisiko die Nutzen einer kontinuierlichen antipsychotischen medikamentösen Behandlung trotz potenzieller metabolischer Langzeitfolgen überwogen [24, 84]. Insgesamt deuten die Ergebnisse der Studie darauf hin, dass nachhaltige kontinuierliche antipsychotische Behandlung für die Mehrheit der Patienten mit der ersten Episode Schizophrenie vorteilhaft ist und bezüglich Mortalität protektiv wirkt [80].

Darüber hinaus konnte in zwei weiteren Arbeiten von Tiihonen und Kollegen gezeigt werden, dass Behandlungen mit Depot-Antipsychotika im Vergleich zur oralen Formulierung des gleichen Antipsychotikums zu 50 bis 65 % [81] bzw. 20 bis 30 % [82] niedrigeren Rückfall- und Rehospitalisierungsraten führten. Bei Patienten mit Erstmanifestation einer Schizophrenie wurden sogar noch deutlich bessere Effekte mit rund 85 % niedrigeren Rehospitalisierungen im Verlauf von zwölf Monaten beobachtet [78]. Die bessere Prognose unter langwirksamen Depot-Antipsychotika und Clozapin könnte dabei zum Teil durch die häufigeren und regelmäßigen Arzt-Patienten-Kontakte bedingt durch Medikamentenapplikation (Depotmedikation) und Blutkontrollen (Clozapin) erklärt werden [82]. Diese Ergebnisse sprechen für einen konsequenten Einsatz von Depot-Antipsychotika und von Clozapin früh im Krankheitsverlauf, und nebenbei für die niederschwellige und nachhaltige ambulante Verlaufsbehandlung und -begleitung der Patienten mit Schizophrenie sowie für Tarifsysteme, welche die nachhaltige Finanzierung überhaupt ermöglichen. Da die bisherige Evidenz aber vor allem auf retrospektiven Register- [81, 82] oder Längsschnittstudien mit relativ kurzem Beobachtungszeitraum [78] beruht, sind prospektive, randomisierte Langzeitstudien notwendig, um abschließend die Überlegenheit und Vorteile von Depot-Antipsychotika zeigen zu können. Obwohl die oben aufgeführten Studien bereits jetzt die Sicherheit einer langfristigen antipsychotischen Behandlung und insbesondere die Vorteile einer Depotmedikation aufführen, zeichnet die Behandlungspraxis häufig ein anderes Bild. In den meisten europäischen Ländern wurden in den letzten Jahren weniger als 20 % der Schizophrenie-Patienten mit Depot-Neuroleptika behandelt, wobei es erhebliche Unterschiede zwischen den einzelnen Ländern gibt. Die Daten

beispielsweise in der Schweiz deuten auf besonders niedrige einstellige Depotbehandlungsraten hin. Die Gründe für den medizinisch gesehen zu seltenen Einsatz von Depot-Antipsychotika sind vielfältig. Stigma und unerwünschte Nebenwirkungen für Patienten (Schmerzen, Angst vor der Injektion) einerseits, aber besonders das vorherrschende Krankheitsmodell, die negative Einstellung von Psychiatern und die mangelhafte Aufklärung von Patienten führen zu einem nach wie vor schlechten Image der Depotbehandlung [10, 25, 39]. So konnte eine systematische Übersichtsarbeit zeigen, dass die Mehrheit der befragten Psychiater einer Depotmedikation bei Ersterkrankten ablehnend und skeptisch gegenüber steht und dass diese Behandlungsform nach überwiegender Einschätzung nur chronischen Verläufen vorbehalten bleiben sollte [39]. In der Tat wurde nur etwa 10 bis 27 % der Patienten mit Erstmanifestation einer Schizophrenie überhaupt eine Depotmedikation angeboten [25, 31], wobei diese Angaben auf retrospektiver Befragung der Psychiater beruhen und die reale Anzahl im klinischen Alltag wahrscheinlich noch deutlich tiefer liegen dürfte (sog. Recall Bias und/oder Response Bias). Für eine Verbesserung der Therapieadhärenz müssen daher das negative Image und die Stigmatisierung von Depot-Antipsychotika (bei Patienten und Psychiatern) überwunden werden und Patienten in allen Krankheitsstadien der Schizophrenie in einem „Shared-Decision“-Prozess vollumfänglich über alle medikamentösen Therapiemöglichkeiten und deren potenzielle Vorteile informiert werden. In diesem therapeutischen Prozess gilt es insbesondere auch die subjektive Autonomie der Patienten zu thematisieren, die je nach Einstellung und Attribuierung durch Depotmedikamente als erhöht oder erniedrigt empfunden werden kann. Während die Optimierung von Depotbehandlungen einen Beitrag leisten kann, um die schlechte Therapieadhärenz zu verbessern, ist es unabdingbar, die einer schlechten Therapieadhärenz zugrunde liegenden krankheitsinherenten und versorgungstechnischen Faktoren zu identifizieren und anzugehen.

In diesem Zusammenhang wurde eine eingeschränkte oder fehlende Krankheitseinsicht (Selbstkonzept) als wesentlicher Risikofaktor für schlechte Adhärenz beobachtet [59]. Mit der Krankheitseinsicht assoziiert und ebenfalls ein wichtiger Faktor für die Therapieadhärenz sind: die Einstellung gegenüber Medikamenten [15, 73], die therapeutische Allianz [12, 70] und der mit der Medikation verbundene subjektiv empfundene Zwang [12, 32]. Demgegenüber wurde gezeigt, dass der Einbezug der Patienten im Rahmen einer tragfähigen therapeutischen Beziehung mit einer verbesserten Therapieadhärenz bei schweren psychischen Störungen einhergeht [54, 58]. In einer kürzlich veröffentlichten Studie wurde gezeigt, dass Krankheitseinsicht, therapeutische Beziehung und traumatische Vorerfahrungen im Rahmen der psychiatrischen Behandlung aussagekräftige Prädiktoren für Medikamentenadhärenz waren [79]. Eine Verbesserung der Medikamentenadhärenz

könnte demnach direkt über eine Reduktion der psychischen Folgen von traumatischen Erfahrungen während der Behandlung sowie eine Stärkung der Krankheitseinsicht erzielt werden [79]. All diese Überlegungen unterstreichen die zentrale Bedeutung der therapeutischen Allianz zwischen Arzt und Patient.

### **Negativsymptome und kognitive Störungen: Diagnostik und Behandlung**

Die Prävalenz von persistierenden Negativsymptomen nach einer ersten psychotischen Episode beträgt 11 bis 37 % [21, 53]. Bei chronisch erkrankten Patienten liegen sogar in mindestens 50 % der Fälle Negativsymptome vor [4]. Kognitive Störungen treten bei praktisch allen Patienten mit Schizophrenien auf und äußern sich in einem Leistungsabfall von ein bis zwei Standardabweichungen in mehreren kognitiven Domänen [26, 35]. Sowohl Negativsymptome als auch kognitive Störungen treten bereits vor Ausbruch der ersten manifesten Psychose auf [35, 67] und haben erhebliche Auswirkungen auf das Funktionsniveau im Alltag, die sozialen Beziehungen, die berufliche Leistungsfähigkeit und die Lebensqualität [5, 20, 57, 77] und sind wichtige Prädiktoren für ein schlechtes Langzeit-Funktionsniveau, für niedrigere Remissionsraten und zeigen seltener spontane Verbesserungen im Krankheitsverlauf als Positivsymptome [2, 18, 74].

Im klinischen Alltag können besonders in akuten Fällen mit prominenter Positivsymptomatik sowohl Negativsymptome als auch kognitive Störungen leicht übersehen werden. Daher ist es notwendig, diese diagnostische Lücke durch gezielte neuropsychologische Testungen und detaillierte Exploration aller Symptombdimensionen einschließlich Fremdanamnese zu beheben. Der gegenwärtige „Goldstandard“ zur Erhebung kognitiver Störungen ist die sogenannte MATRICS (Measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia) Consensus Cognitive Battery (MCCB). Sie eignet sich aufgrund des Zeitaufwands – rund eine Stunde – insbesondere für Studien und spezielle klinische Fragestellungen [6, 65]. Ein für die klinische Routine kürzeres und einfaches Testwerkzeug von etwa zehn Minuten Dauer wurde von Fervaha und Kollegen entwickelt [17, 19], dessen Nutzen und Akzeptanz es im klinischen Alltag und Langzeitstudien aber noch zu untersuchen gilt. Zur Erfassung von Negativsymptomen wurden in den letzten Jahren zwei neue strukturierte Interviewleitfäden, die Brief Negative Symptom Scale (BNSS) [61] und das Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS) [43] vorgeschlagen, welche mit relativ wenig Zeitaufwand – 15 bis 30 Minuten – eine differenzierte Erhebung ermöglichen. Neben diesen beiden etablierten Fremdbeurteilungsskalen erscheint das kürzlich vorgestellte Selbstbeurteilungsinstrument „Self-Evaluation of Negative Symptoms“ (SNS) für ein Screening im klinischen Alltag vielversprechend [14]. Eine ausführliche Darstellung der Selbst- und Fremdbeurteilungsinstru-

mente zur Diagnostik von Negativsymptomen findet sich in der Übersicht von Lincoln und Kollegen [49].

Trotz der Möglichkeiten einer differenzierten Diagnostik sprechen Negativsymptome und kognitive Störungen nur unzureichend auf die verfügbaren Antipsychotika an [36–38]. Ein wesentlicher Grund dafür ist, dass mehr als 60 Jahre nach Entdeckung der antipsychotischen Wirkung von Chlorpromazin [13] der Hauptwirkungsmechanismus aller Antipsychotika nach wie vor hauptsächlich über eine Reduktion der dopaminergen Neurotransmission vermittelt wird [37]. Dabei besteht aufgrund der direkten Wirkung auf die Dopaminübertragung und indirekt durch die sedierende Wirkung insbesondere bei Überdosierung sogar die Gefahr der Symptomverschlechterung im Sinne der sogenannten Antipsychotika-induzierten sekundären Negativsymptome [40]. Eine günstige Wirkung auf Negativsymptome wird dabei durch die gegenwärtig verfügbaren Antipsychotika am ehesten sekundär durch eine Reduktion von Positivsymptomen (sekundäre Positivsymptom-induzierte Negativsymptome) vermittelt [40, 47].

Augmentationsstrategien mit Antidepressiva wurden in den letzten Jahren intensiv insbesondere zur Behandlung von depressiven Symptomen im Rahmen einer Schizophrenie untersucht. Die Ergebnisse einer 2016 veröffentlichten Metaanalyse zeigten geringe, aber positive Effekte von Antidepressiva zur Behandlung depressiver Symptome und Negativsymptome bei gleichem Risiko für einer Exazerbation der Psychose oder anderen Nebenwirkungen im Vergleich zu Placebo [23]. Eine andere Augmentationsstrategie zur Behandlung von negativen Symptomen ist die Verwendung von pro-dopaminergen Medikamenten. In einer systematischen Übersichtsarbeit untersuchten Lindenmayer und Kollegen die Verwendung von Methylphenidat, Amphetaminen und Modafinil/Armodafinil und kamen zu dem Schluss, dass die Verwendung von Stimulanzien vielversprechend sei, aber weitere Studien und mehr Evidenz für eine Empfehlung notwendig seien [50]. Zusätzlich konnte in einer Metaanalyse von 2014 ein geringer, aber signifikant positiver Effekt zur Behandlung der Negativsymptome für Augmentation mit Modafinil und Armodafinil gezeigt werden [1]. Das potenzielle Risiko einer Zunahme der psychotischen Symptome wurde aus der bisherigen Studienlage als niedrig beurteilt, sofern die Patienten stabilisiert und ausreichend mit Antipsychotika behandelt werden [50].

Zur Behandlung von kognitiven Störungen wurden in den letzten Jahren Medikamente mit Wirkspektrum in verschiedenen Neurotransmittersystemen untersucht. In einer Metaanalyse von 2018 wurden 93 Studien mit 5630 Patienten ausgewertet [75]. Über alle Substanzklassen hinweg wurde ein geringer Effekt auf die allgemeinen kognitiven Fähigkeiten beobachtet. Eine getrennte Subanalyse für jedes Neurotransmittersystem zeigte für vorwiegend glutamaterge Wirkstoffe (z. B. Memantin) einen geringen signifikanten Effekt auf die Gesamtkognition und das Arbeitsgedächtnis sowie für Cho-

linesterase-Inhibitoren (ChEI) einen geringen Effekt auf das Arbeitsgedächtnis.

Gesamthaft ist die Studienlage sowohl für die medikamentöse Behandlung von Negativsymptomen als auch die Behandlung von kognitiven Störungen unzureichend und es fehlen ausreichend randomisiert-kontrollierte Studien insbesondere mit dopaminergen Substanzen [75]. Neben der Behandlung mit bereits etablierten Wirkstoffen wurden in den letzten Jahren verschiedene Strategien zur spezifischen Behandlung von Negativsymptomen und kognitiven Störungen erforscht [11]. Die initial positiven Ergebnisse für Substanzen mit glutamatergem Mechanismus wie dem NMDA-Rezeptor-Agonisten Bitopertin [83] oder dem metabotropen Muscarin-2/3-Rezeptor-Agonisten Pomaglumetad Methionil [76] konnten im Verlauf leider nicht bestätigt werden. Demgegenüber wurden kürzlich in einer Studie vielversprechende Effekte des partiellen Dopamin-2/3-Agonisten Cariprazin in der Behandlung von Negativsymptomen beschrieben [63]. Weitere Studien und insbesondere die klinische Erfahrung werden aufzeigen, ob sich dieser Befund bestätigt und ob es sich um einen Medikamentenklasseneffekt handelt.

Darüber hinaus nimmt die Weiterentwicklung nichtpharmakologischer Therapien eine wichtige Rolle in der Behandlung ein. In der Metaanalyse von Lutgens und Kollegen aus dem Jahr 2017 wurden moderate positive Behandlungseffekte für kognitive Verhaltenstherapie (KVT), soziales Kompetenztraining („Skills Training“), Arbeitstherapie und Sporttherapie gezeigt [52]. Allerdings wurden die meisten Studien nicht primär zur Behandlung von Negativsymptomen entwickelt und die Studienlage für spezifische Therapieformen ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch unzureichend. In diesem Zusammenhang zeigt eine neue Psychotherapiestudie von Favrod und Kollegen zur Behandlung von motivationalen Defiziten und Anhedonie vielversprechende Befunde [16]. Zur Behandlung von kognitiven Störungen und Verbesserung des Funktionsniveaus gibt es für kognitive Remediationstherapie vielversprechende Evidenz basierend auf verschiedenen Metaanalysen [56, 69, 85]. Neben den oben erwähnten psychotherapeutischen und psychosozialen Interventionen ist die Förderung, Integration und Rehabilitation der Patienten im Arbeitsalltag und der Gesellschaft eine zentrale Aufgabe, um sozialer Isolation und dadurch Verstärkung von Negativsymptomen entgegenzuwirken [40].

### **Kardiovaskuläres Risiko**

Patienten mit Schizophrenie haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine um 10 bis 20 Jahre verkürzte Lebenserwartung [9, 84]. Als Hauptursache wird das erhöhte Risiko für koronare Herzkrankheiten, zerebrovaskuläre Erkrankungen und Herzinsuffizienz angenommen [9, 84]. Patienten mit Schizophrenie zeigen eine deutlich erhöhte Prävalenz für kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Rauchen,

schlechte Ernährung, reduzierte körperliche Aktivität, Adipositas, Lipidämie, metabolisches Syndrom und Diabetes mellitus Typ 2 [24]. Die Ursachen für das erhöhte kardiovaskuläre Risiko sind komplex und beinhalten krankheitsinhärente Faktoren wie reduzierte körperliche Aktivität und mangelnde Fürsorge aufgrund von Negativsymptomen, sekundäre Selbststigmatisierung sowie erhöhten Nikotinkonsum [24]. Zusätzlich scheinen inflammatorische und andere immunologische Veränderungen in der Entstehung der Schizophrenie eine wesentliche Rolle zu spielen und könnten ebenfalls Einfluss auf das erhöhte kardiovaskuläre Risiko haben [24]. Als wichtigste krankheitsunabhängige Faktoren sind die Antipsychotika-induzierten Effekte auf den metabolischen Haushalt und Gewichtsregulation zu nennen [24]. Neue Forschungsergebnisse zeigen die Auswirkungen von Antipsychotika auf den Lipid- und Glucose-Stoffwechsel, welche zu einem erhöhten Risiko von Dyslipidämie, Insulinresistenz, Typ-2-Diabetes und metabolischem Syndrom und in der Folge zu kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität führen. Verschiedene Rezeptorsysteme wie Dopamin-2-, Serotonin-2-, Histamin-1- und Muscarin-3-Rezeptoren sowie genetische Veränderungen werden ebenfalls als wichtige Faktoren für das Antipsychotika-induzierte erhöhte kardiovaskuläre Risiko diskutiert [24]. Nichtsdestotrotz verbessern Neuroleptika nachgewiesenermaßen die kardiovaskuläre Risikokonstellation von Patienten mit Schizophrenie via ihrer positiven Effekte auf die Grunderkrankung Schizophrenie [80, 81], und somit die Lebenserwartung.

### Personalisierte Medizin

Personalisierte Medizin, auch Präzisionsmedizin genannt, bezeichnet eine „auf die individuellen Bedürfnisse jedes Patienten abzielende Behandlungen auf der Grundlage genetischer, biologischer, phänotypischer oder psychosozialer Merkmale, die einen bestimmten Patienten von anderen Patienten mit gleichem klinischen Erscheinungsbild unterscheiden“ [33]. Genetische Immuntherapien sowie individuell auf den Patienten zugeschnittene Chemotherapien sind dabei nur zwei Beispiele, die verdeutlichen, dass die personalisierte Medizin in den anderen medizinischen Disziplinen längst etabliert ist [33]. Inwiefern aber die Behandlung von Schizophrenien bzw. die Psychiatrie im Allgemeinen von dieser rasanten Entwicklung profitieren können, bleibt gegenwärtig noch völlig ungewiss [7]. Die Translation von neurobiologischen Befunden in die Klinik wird dabei durch die multifaktorielle Ätiopathogenese und Heterogenität der Schizophrenie massiv erschwert [7, 68]. Um diese Kernproblematik zu überwinden, und weil die Assoziation Genotyp – Phänotyp noch weitgehend unverstanden bleibt, ist die Entwicklung von endophänotypischen Biomarkern für die differenzielle personalisierte Diagnostik, Behandlung, Prognose sowie Prädiktion unabdingbar [68]. Die aktuellen Diagnosesysteme ICD-10 bzw. -11 und DSM-5 wurden entwickelt, um basierend auf beobachtbaren klini-

schen Zeichen und Symptomen eine für die Klinik und Forschung allgemein brauchbare Definition der Schizophrenie zu entwickeln [29]. Diese bleibt aber explizit agnostisch bezüglich der Pathophysiologie und Prognose und illustriert eindrücklich die nach wie vor bestehenden nosologischen Schwierigkeiten. Während eine präzisere Symptomunterteilung die psychiatrische Diagnostik zwar grundsätzlich verbessern kann, werden Diagnosen, die allein auf der Beobachtung von klinischen Befunden und Symptomen beruhen, niemals die Spezifität erreichen, die sich in der restlichen Medizin als Standard zu entwickeln beginnt [29]. Letztlich gilt diese Problematik dabei keineswegs der Schizophrenie allein, sondern betrifft die psychiatrische Diagnostik generell. Um die dringende Notwendigkeit eines neuen Ansatzes zur Klassifizierung psychischer Störungen anzugehen, wurde vom amerikanischen National Institute of Mental Health (NIMH) das „Research Domain Criteria“-Projekt (RDoC; [www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc/index.shtml](http://www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc/index.shtml)) ins Leben gerufen. Das RDoC-System soll dabei für die Forschung als strukturierende Matrix dienen, um diagnoseübergreifend die zugrunde liegenden biologischen Krankheitsprozesse von psychischen Störungen zu untersuchen [29]. Sein ultimatives Ziel ist eine „präzisere“ Medizin für die Psychiatrie – ein Diagnosesystem, das auf einem tieferen Verständnis der neurobiologischen, physiologischen und psychosozialen Grundlagen psychischer Erkrankungen basiert [27]. Diese umschriebenen und mit

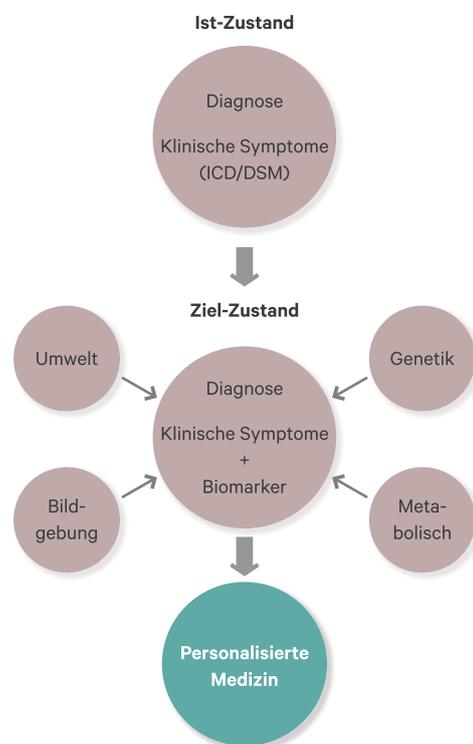


Abb. 1. Schematische Darstellung zur Entwicklung einer „personalisierten“ Medizin der Schizophrenie [adaptiert nach und mit freundlicher Genehmigung von Chris Turck und Elisabeth Binder, MPI München]

der Krankheit assoziierten Mechanismen würden dann die Grundlage für die personalisierte und spezifische Therapie bilden (Abb. 1).

Bezüglich der Entwicklung neuer medikamentöser Behandlungsoptionen lässt sich aus den in den vorherigen Abschnitten diskutierten „Unmet Needs“ in Bezug auf Früherkennung, Therapieadhärenz, Negativsymptome und kognitive Störungen und kardiovaskuläres Risiko folgende Forderung für die personalisierte Medizin ableiten: Zum einen werden pharmakologische Interventionen benötigt, welche den Krankheitsprozess bereits in der Prodromalphase, also vor Auftreten manifester klinischer Symptome, reduzieren oder sogar aufhalten können. Des Weiteren werden Pharmaka benötigt, die eine gute und nachhaltige antipsychotische Wirkung bei möglichst niedrigem Nebenwirkungsprofil entfalten. Als wichtige Beispiele sind hier das Antipsychotika-induzierte kardiovaskuläre Risiko, unter anderem vermittelt durch die häufige Gewichtszunahme, sowie die Antipsychotika-induzierten sekundären Negativsymptome zu nennen. Eine Reduktion der nach wie vor schweren Nebenwirkungen könnte dabei zu einer höheren Akzeptanz bei den Patienten führen und somit einen entscheidenden Beitrag zur Verbesserung der Therapieadhärenz liefern. In diesem Zusammenhang lösen besonders die häufig offensichtlichen Nebenwirkungen wie extrapyramidale, neurologische und metabolische (Adipositas) Veränderungen erhebliche soziale Exklusion und Selbststigma aus. Ein weiterer sehr zentraler Aspekt ist die Entwicklung von spezifischen Wirkungsmechanismen zur Behandlung der unterschiedlichen Symptomdimensionen mit besonderem Fokus auf Negativsymptomen und kognitiven Störungen. In den letzten Jahren wurden Wirkstoffe mit unterschiedlichem Wirkspektrum in den verschiedenen Transmittersystemen (Dopamin, Glutamat, Serotonin, GABA, Acetylcholin, Cannabinoid) sowie antiinflammatorische als auch antioxidative Ansätze untersucht (für eine Übersicht siehe Keshavan und Kollegen, [60]). Es bleibt abzuwarten, inwiefern diese Strategien die Entwicklung einer „personalisierten“ Medizin der Schizophrenie begünstigen werden.

### Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden Übersichtsarbeit wurden folgende „Unmet Needs“ der Behandlung und Erforschung der Schizophrenie beschrieben:

- Frühzeitige Diagnostik
- Therapieadhärenz
- Diagnose und Behandlung von kognitiven Störungen und Negativsymptomen
- Kardiovaskuläres Risiko
- Personalisierte Medizin

Diese Ausführung kann keine vollständige Auflistung darstellen, sondern versucht vielmehr, auf zentrale Aspekte der Schizophrenie hinzuweisen. Gesamthaft verdeutlichen die hier

aufgeführten „Unmet Needs“ der Diagnostik und Behandlung der Schizophrenie, vor welchen großen Herausforderungen Kliniker und Wissenschaftler gleichermaßen stehen. Die resultierende zentrale Frage lautet, wie Forschung und klinische Versorgung dazu beitragen können, dass die oben aufgeführten „Unmet Needs“ der Schizophrenie überwunden werden können.

### Forschung

Für ein besseres Verständnis der komplexen und heterogenen Ätiopathogenese sind große multimodale (klinisch, biologisch, bildgebend, genetisch) „Big Data“ generierende Erhebungen im Rahmen von vernetzten Konsortien sowie langfristig angelegten Verlaufsstudien notwendig. Die technischen Voraussetzungen ermöglichen uns heutzutage, wie noch nie zuvor, große Informationsmengen zu speichern, weiterzuverarbeiten und in internationalen Kooperationen zu untersuchen. So wurde in den letzten Jahren eine Vielzahl multizentrischer Projekte wie zum Beispiel PRONIA (pronia.eu), PSYSCAN (psyscan.eu) und ENIGMA (enigma.ini.usc.edu) initiiert. Innovative Methoden aus der Neuroinformatik und „Computational Neuroscience“ können dabei helfen, präzisere Krankheitsmodelle für die Früherkennung und Verlaufsprognose zu generieren. Bereits jetzt zeigen vielversprechende Resultate zur Verlaufsprädiktion mithilfe von Maschinenlernen aus der PRONIA-Studie [41] das Potenzial für die klinische Behandlung und Versorgung auf. Eine wesentliche Rolle könnten darüber hinaus die rasanten Fortschritte in der Genetik wie die Entwicklung von „Next-Generation Sequencing“ (NGS), „Genomewide Association Studies“ (GWAS) und die „Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats-associated Nuclease 9“ (CRISPR/Cas9)-Methode spielen [87]. So konnten zum Beispiel in einer kürzlich publizierten GWAS zum ersten Mal spezifische polygene Komponenten für die einzelnen Symptomdimensionen der Schizophrenie identifiziert werden [71]. Wie bereits im Abschnitt „Personalisierte Medizin“ diskutiert, nimmt dabei die Identifizierung von Biomarkern für Diagnostik, Prognose und individuelle Therapieentwicklung eine herausragende Rolle für die personalisierte Medizin in der Schizophrenie ein [7, 29, 68].

### Versorgungssysteme

Die Grundlage einer optimalen patientenzentrierten Behandlung ist eine ausreichende Finanzierung der psychiatrischen Versorgung, Aus-, Weiter- und Fortbildung von Fachpersonal und Forschung. Letztlich scheint es zentral, dass die Psychiatrie als Teil des medizinischen Versorgungssystems den ihrer medizinischen, aber besonders auch gesundheitsökonomischen Bedeutung entsprechenden Stellenwert ausbaut. Gesundheitsökonomische Studien haben klar aufgezeigt, dass Investitionen in die psychiatrische Versorgung volkswirtschaftlich lohnend und der Return on Investment mehrfach sind [55, 86]. Die

Erforschung und Etablierung wirksamer Versorgungseinrichtungen sowie die Förderung des ärztlichen und multiprofessionellen Nachwuchses in der Psychiatrie ist von größter Bedeutung, um den Herausforderungen der bio-psycho-sozialen Komplexität psychischer Erkrankungen, insbesondere der Schizophrenie, gerecht zu werden.

### Interessenkonflikterklärung

Dr. Kirschner wurde durch das National Bank Fellowship der McGill University und den Schweizer Nationalfond (P2SKP3\_178175) unterstützt. Prof. Seifritz hat Forschungsmittel des Schweizerischen Nationalfonds, der Universität Zürich sowie von Lundbeck Schweiz und Takeda erhalten. Zudem hat er für Beratertätigkeiten Honorare sowie für Weiter- und Fortbildungsveranstaltungen Educational Grants der Firmen AstraZeneca, Mepha, Novartis, Otsuka, Takeda, Eli Lilly, Janssen, Lundbeck, Novartis, Pfizer, Roche, Servier und Sunovion erhalten.

### Literatur

- Andrade C, et al. Antipsychotic augmentation with modafinil or armodafinil for negative symptoms of schizophrenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychiatr Res* 2015;60:14–21.
- Austin SF, et al. Long-term trajectories of positive and negative symptoms in first episode psychosis: A 10 year follow-up study in the OPUS cohort. *Schizophr Res* 2015;168:84–91.
- Bleuler E. *Dementia praecox, oder Gruppe der Schizophrenien*. Leipzig: Deuticke, 1911.
- Bobes J, et al. Prevalence of negative symptoms in outpatients with schizophrenia spectrum disorders treated with antipsychotics in routine clinical practice: Findings from the CLAMORS study. *J Clin Psychiatry* 2009;71:280–6.
- Bowie CR, et al. Determinants of real-world functional performance in schizophrenia subjects: correlations with cognition, functional capacity, and symptoms. *Am J Psychiatry* 2006;163:418–25.
- Buchanan RW, et al. The FDA-NIMH-MATRICES guidelines for clinical trial design of cognitive-enhancing drugs: What do we know 5 years later? *Schizophr Bull* 2011;37:1209–17.
- Buckley PF, Miller BJ. Personalized medicine for schizophrenia. *NPJ Schizophr* 2017;3:2.
- Charlson FJ, et al. Global epidemiology and burden of schizophrenia: Findings from the global burden of disease study 2016. *Schizophr Bull* 2018;44:1195–203.
- Correll CU, et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA* 2017;16:163–80.
- Das AK, et al. A qualitative study of the attitudes of patients in an early intervention service towards antipsychotic long-acting injections. *Ther Adv Psychopharmacol* 2014;4:179–85.
- Davis MC, et al. Psychopharmacology of the negative symptoms: current status and prospects for progress. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol* 2014;24:788–99.
- Day JC, et al. Attitudes toward antipsychotic medication: The impact of clinical variables and relationships with health professionals. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:717–24.
- Delay J, Deniker P. Chlorpromazine and neuroleptic treatments in psychiatry. *J Clin Exp Psychopathol* 1956;17:19–24.
- Dollfus S, et al. Self-evaluation of negative symptoms: A novel tool to assess negative symptoms. *Schizophr Bull* 2016;42:571–8.
- Drake RJ, et al. Modeling determinants of medication attitudes and poor adherence in early nonaffective psychosis: Implications for intervention. *Schizophr Bull* 2015;41:584–96.
- Favrod J, et al. Improving pleasure and motivation in schizophrenia: A randomized controlled clinical trial. *Psychother Psychosom* 2019;88:84–95.
- Fervaha G, et al. Examination of the validity of the brief neurocognitive assessment (BNA) for schizophrenia. *Schizophr Res* 2015;166:1–3, 304–9.
- Fervaha G, et al. Motivational and neurocognitive deficits are central to the prediction of longitudinal functional outcome in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130:290–9.
- Fervaha G, et al. Toward a more parsimonious assessment of neurocognition in schizophrenia: a 10-minute assessment tool. *J Psychiatr Res* 2014;52:50–6.
- Galderisi S, et al. Categorical and dimensional approaches to negative symptoms of schizophrenia: Focus on long-term stability and functional outcome. *Schizophr Res* 2013;147:157–62.
- Galderisi S, et al. Persistent negative symptoms in first episode patients with schizophrenia: Results from the European First Episode Schizophrenia Trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23:196–204.
- GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators: Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390:1211–59.
- Helffer B, et al. Efficacy and safety of antidepressants added to antipsychotics for schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2016;173:876–86.
- Henderson DC, et al. Pathophysiological mechanisms of increased cardio-metabolic risk in people with schizophrenia and other severe mental illnesses. *Lancet Psychiatry*. 2015;2:452–64.
- Heres S, et al. Treatment of early episode in patients with schizophrenia: the role of long acting antipsychotics. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr* 2014;29(Suppl 2):1409–13.
- Hoff AL, et al. Longitudinal neuropsychological follow-up study of patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999;156:1336–41.
- Insel T, et al. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry* 2010;167:748–51.
- Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature* 2010;468:187–93.
- Insel TR. The NIMH research domain criteria (RDoC) project: Precision medicine for psychiatry. *Am J Psychiatry* 2014;171:395–7.
- Jääskeläinen E, et al. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013;39:1296–306.
- Jaeger M, Rossler W. Attitudes towards long-acting depot antipsychotics: A survey of patients, relatives and psychiatrists. *Psychiatry Res* 2010;175:58–62.
- Jaeger M, Rossler W. Enhancement of outpatient treatment adherence: Patients' perceptions of coercion, fairness and effectiveness. *Psychiatry Res* 2010;180:48–53.
- Jameson JL, Longo DL. Precision medicine — personalized, problematic, and promising. *N Engl J Med* 2015;372:2229–34.
- Kahn RS, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008;371:1085–97.
- Kahn RS, Keefe RSE. Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus. *JAMA Psychiatry* 2013;70:1107–12.
- Keefe RSE, et al. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE trial. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:633–47.
- Keshavan MS, et al. New drug developments in psychosis: Challenges, opportunities and strategies. *Prog Neurobiol* 2017;152:3–20.
- Kirkpatrick B. Developing concepts in negative symptoms: primary vs secondary and apathy vs expression. *J Clin Psychiatry* 2014;75(Suppl 1):3–7.
- Kirschner M, et al. Patients' and clinicians' attitude towards long-acting depot antipsychotics in subjects with a first episode of psychosis. *Ther Adv Psychopharmacol* 2013;3:89–99.
- Kirschner M, et al. Secondary negative symptoms – A review of mechanisms, assessment and treatment. *Schizophr Res* 2017;186:29–38.
- Koutsouleris N, et al. Prediction models of functional outcomes for individuals in the clinical high-risk state for psychosis or with recent-onset depression: A multimodal, multisite machine learning analysis. *JAMA Psychiatry* 2018;75:1156–72.
- Kraepelin E. *Psychiatrie: ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. Leipzig: J. A. Barth, 1899.
- Kring AM, et al. The clinical assessment interview for negative symptoms (CAINS): final development and validation. *Am J Psychiatry* 2013;170:165–72.
- Lacro JP, et al. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry* 2002;63:892–909.
- Larsen TK, et al. Early detection of psychosis: positive effects on 5-year outcome. *Psychol Med* 2011;41:1461–9.
- Laursen TM, et al. Excess early mortality in schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol* 2014;10:425–48.
- Leucht S, et al. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Mol Psychiatry* 2009;14:429–47.
- Lieberman JA, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209–23.
- Lincoln TM, et al. Current developments and challenges in the assessment of negative symptoms. *Schizophr Res* 2017;186(Suppl C):8–18.
- Lindenmayer J-P, et al. A systematic review of psychostimulant treatment of negative symptoms of schizophrenia: challenges and therapeutic opportunities. *Schizophr Res* 2013;147:241–52.
- Lloyd-Evans B, et al. Initiatives to shorten duration of untreated psychosis: systematic review. *Br J Psychiatry* 2011;198:256–63.
- Lutgens D, et al. Psychological and psychosocial interventions for negative symptoms in psychosis: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 2017;210:324–32.

53. Lyne J, et al. Prevalence of item level negative symptoms in first episode psychosis diagnoses. *Schizophr Res* 2012;135:128–33.
54. McCabe R, et al. The therapeutic relationship and adherence to antipsychotic medication in schizophrenia. *PLOS ONE* 2012;7:e36080.
55. McDaid D. Making the long-term economic case for investing in mental health to contribute to sustainability from a health, public sector and societal. Brussels, Belgium: European commission, 2011. <http://www.ec.europa.eu/>.
56. McGurk SR, et al. A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2007;164:1791–802.
57. Milev P, et al. Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7-year follow-up. *Am J Psychiatry* 2005;162:495–506.
58. Misdrahi D, et al. The influence of therapeutic alliance and insight on medication adherence in schizophrenia. *Nord J Psychiatry* 2012;66:49–54.
59. Mohamed S, et al. Cross-sectional and longitudinal relationships between insight and attitudes toward medication and clinical outcomes in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull* 2009;35:336–46.
60. Moreno-Küstner B, et al. Prevalence of psychotic disorders and its association with methodological issues. A systematic review and meta-analyses. *PLoS One* 2018;13:e0195687.
61. Mucci A, et al. The Brief Negative Symptom Scale (BNSS): Independent validation in a large sample of Italian patients with schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2015;30:641–7.
62. Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. *Lancet* 2004;363:2063–72.
63. Németh G, et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2017;389:1103–13.
64. Norman RMG, et al. Understanding delay in treatment for first-episode psychosis. *Psychol Med* 2004;34:255–66.
65. Nuechterlein KH, et al. The MATRICS consensus cognitive battery. Part 1: Test selection, reliability, and validity. *Am J Psychiatry* 2008;165:203–13.
66. Oliver D, et al. Can we reduce the duration of untreated psychosis? A systematic review and meta-analysis of controlled interventional studies. *Schizophr Bull* 2018;44:1362–72.
67. Piskulic D, et al. Negative symptoms in individuals at clinical high risk of psychosis. *Psychiatry Res* 2012;196:220–4.
68. Prata D, et al. Clinically meaningful biomarkers for psychosis: A systematic and quantitative review. *Neurosci Biobehav Rev* 2014;45:134–41.
69. Revell ER, et al. A systematic review and meta-analysis of cognitive remediation in early schizophrenia. *Schizophr Res* 2015;168:213–22.
70. Roche E, et al. The therapeutic relationship after psychiatric admission. *J Nerv Ment Dis* 2014;202:186–92.
71. Ruderfer DM, et al. Genomic dissection of bipolar disorder and schizophrenia, including 28 subphenotypes. *Cell* 2018;173:1705–15.
72. Saha S, et al. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med* 2005;2:e141.
73. Samalin L, et al. Course of residual symptoms according to the duration of euthymia in remitted bipolar patients. *Acta Psychiatr Scand* 2016;134:57–64.
74. Shamsi S, et al. Cognitive and symptomatic predictors of functional disability in schizophrenia. *Schizophr Res* 2011;126:257–64.
75. Sinkeviciute I, et al. Efficacy of different types of cognitive enhancers for patients with schizophrenia: a meta-analysis. *NPJ Schizophr* 2018;4:22.
76. Stauffer VL, et al. Pomaglumetad methionil: No significant difference as an adjunctive treatment for patients with prominent negative symptoms of schizophrenia compared to placebo. *Schizophr Res* 2013;150:434–41.
77. Strauss GP, et al. Deconstructing negative symptoms of schizophrenia: Avolition – apathy and diminished expression clusters predict clinical presentation and functional outcome. *J Psychiatr Res* 2013;47:783–90.
78. Subotnik KL, et al. Long-acting injectable risperidone for relapse prevention and control of breakthrough symptoms after a recent first episode of schizophrenia: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2015;72:822–9.
79. Tessier A, et al. Medication adherence in schizophrenia: The role of insight, therapeutic alliance and perceived trauma associated with psychiatric care. *Psychiatry Res* 2017;257:315–21.
80. Tiihonen J, et al. 20-year nationwide follow-up study on discontinuation of antipsychotic treatment in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2018;175:765–73.
81. Tiihonen J, et al. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2011;168:603–9.
82. Tiihonen J, et al. Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2017;74:686–93.
83. Umbricht D, et al. Effect of bitopertin, a glycine reuptake inhibitor, on negative symptoms of schizophrenia: A randomized, double-blind, proof-of-concept study. *JAMA Psychiatry* 2014;71:637–46.
84. Vancampfort D, et al. Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA* 2016;15:166–74.
85. Wykes T, et al. A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. *Am J Psychiatry* 2011;168:472–85.
86. Wykes T, et al. Mental health research priorities for Europe. *Lancet Psychiatry* 2015;2:1036–42.
87. Zhuo C, et al. The genomics of schizophrenia: Shortcomings and solutions. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2019;93:71–6.