

Rationale und Zielsetzung der medikamentösen Therapie der Schizophrenie

Sina Kohl, Jens Kuhn, Köln, und Klaus Wiedemann, Hamburg

Aufgrund des typischerweise frühen Manifestationsalters und des überwiegend rezidivierenden und zur Chronifizierung neigenden Verlaufs tragen schizophrene Störungen substantiell zu den Belastungen durch psychische Erkrankungen bei. Auch wenn die neurowissenschaftlichen Befunde der letzten Jahrzehnte die Schizophrenie eher als eine Entwicklungsstörung verstehen lassen, fokussieren sich, auch mangels anderer Alternativen, die medikamentösen Ansätze weiterhin auf das pathophysiologische Modell einer dopaminergen Dysregulation. Die vorliegende Arbeit fasst die Rationale und Zielsetzung vor allem der antidopaminergen Therapie im Rahmen der Schizophrenie zusammen. Auf der Basis neuropharmakologischer Befunde und Determinanten sowie der Charakterisierung der Krankheitsentwicklung werden die Zeitfenster und Phasen der Behandlungsansätze umrissen. Die Zielsymptome wie Positiv-/Negativsymptomatik, Depression, Kognition und soziales Funktionsniveau sowie das pharmakotherapeutische Vorgehen in der Akut- und Langzeittherapie werden kurz dargestellt. Weiterhin werden die Behandlung mit Depots und die leitliniengerechte Therapie diskutiert sowie offene Fragen wie etwa die Dauer einer solchen Behandlung angesprochen.

Schlüsselwörter: Schizophrenie, Entwicklungsstörung, dopaminerge Hypothese, Antipsychotika, Langzeitbehandlung

Psychopharmakotherapie 2014;21:85–95.

Die Schizophrenie ist eine chronische, beeinträchtigende Erkrankung, die etwa 1% der Weltbevölkerung betrifft. Aufgrund des typischerweise frühen Manifestationsalters in der dritten Lebensdekade und des überwiegend rezidivierenden Verlaufs geht sie fast regelhaft mit dauerhaften Einschränkungen des sozialen und beruflichen Funktionsniveaus einher [47] und ist somit eine der leidvollsten und kostenintensivsten psychischen Störungen. Umso verständlicher ist es, dass seit Jahrzehnten die Erforschung der neurobiologischen Grundlagen der Schizophrenie und deren Beeinflussbarkeit durch therapeutische Maßnahmen ein zentrales Anliegen der Neurowissenschaften darstellt. In der vorliegenden Übersichtsarbeit sollen – ohne Anspruch auf Vollständigkeit zu erheben – einige Aspekte rezenter Forschung zu den Erklärungsmodellen und antidopaminergen medikamentösen Therapieansätzen besprochen werden.

Erklärungsmodelle der Schizophrenie

Schizophrenie als neuronale Entwicklungsstörung

Auch nach etwa 100 Jahren wissenschaftlicher Betrachtung der Schizophrenie sind einfache kausale Beziehungen unbekannt. Zu den wichtigsten Hinweisen auf eine biologische Ursache gehören die genetischen Befunde: Verschiedene Gene tragen im Rahmen eines komplexen Vererbungsmusters zur Suszeptibilität bei. Sowohl familiengenetische Studien als auch Assoziationsstudien zu Polymorphismen belegen dies eindeutig, allerdings zeigen beispielsweise genomweite Assoziationsstudien einzelner Genpolymorphismen, die Zwillingsforschung und die homogene globale Verteilung der Erkrankung, dass genetische Ursachen nicht allein für die Manifestation der Krankheit verantwortlich sind. Entwicklungsfaktoren spielen zusätzlich eine wichtige Rolle [27, 75].

Die Hypothese der neuronalen Entwicklungsstörung gründet im Wesentlichen auf drei Aspekten:

- der Assoziation von prä- und perinatalen Risikofaktoren mit späterer Erkrankung an Schizophrenie,
- einer Häufung motorischer, neurologischer und kognitiver Auffälligkeiten schon vor Erkrankung und
- einer gehäuften Auffälligkeit struktureller Gehirnbefunde mittels bildgebender Verfahren schon früh in der Entwicklung [27] (**Abb. 1**).

Erschwerend kommt eine Reihe von Risikofaktoren der weiteren Lebensentwicklung hinzu, die den Verlauf ungünstig beeinflussen können. Dies sind beispielsweise Noxen wie Cannabi-

M. Sc. Sina Kohl, Prof. Dr. med. Jens Kuhn, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Uniklinik Köln, Kerpener Straße 62, 50937 Köln, E-Mail: sina.kohl@uk-koeln.de

Prof. Dr. med. Klaus Wiedemann, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistraße 52, 20246 Hamburg

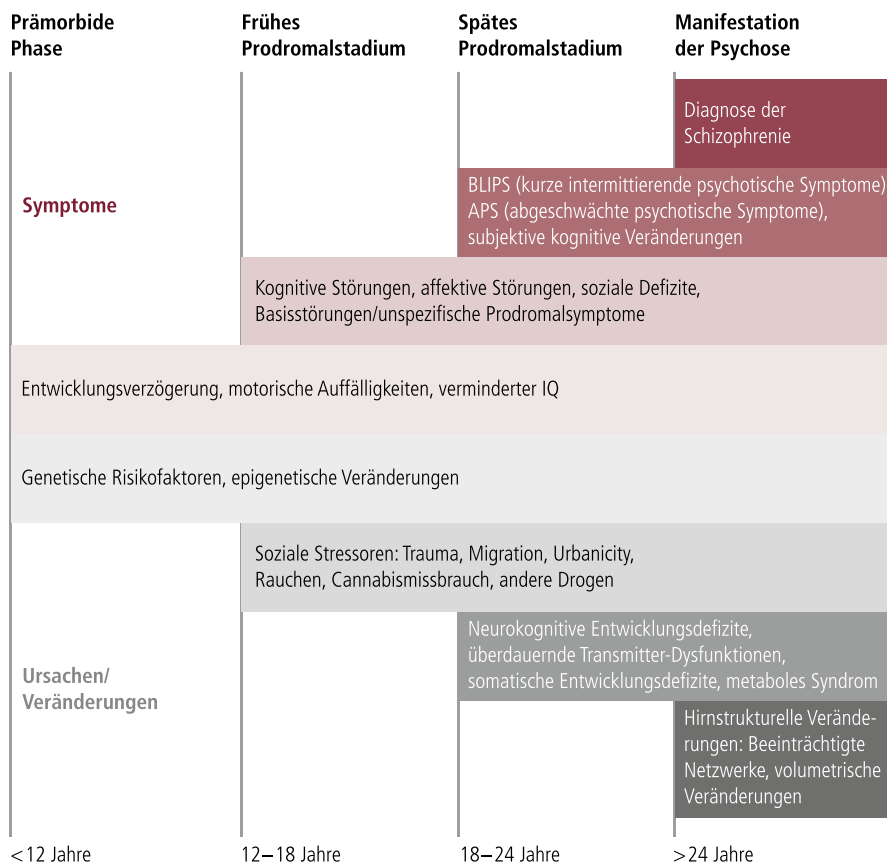


Abb. 1. Symptome und Ursachen der Schizophrenie.

Auf der Basis der Übersichtsarbeiten von Insel (2010) und Howes & Murray (2013) sind sowohl nach Alter als auch nach Stadium der Krankheitsentwicklung nach oben Symptomcluster und nach unten die möglichen Ursachen mit ihren konsekutiven Veränderungen aufgetragen. Hierbei ist wichtig, dass z. B. Intelligenzveränderungen oder kognitive Defizite stadienübergreifend die Krankheitsentwicklung modifizieren.

bismissbrauch, aber auch soziale Risikofaktoren wie Vernachlässigung oder psychische Traumatisierung in der Kindheit, Migrationshintergrund, Aufwachsen im urbanen Umfeld, soziale Isolierung und dadurch verursachte chronische Stress-Situationen. Diese wiederum könnten auch mittels epigenetischer Mechanismen zu einer Risikohöherhöhung führen.

Somit wird wie bei vielen psychiatrischen Erkrankungen auch bei der Schizophrenie von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen. Alle genannten Faktoren, Genetik, Epigenetik, Entwicklungsstörungen und soziale Risikofaktoren hängen zum Teil voneinander ab oder beeinflussen sich wechselseitig und erhöhen das Erkrankungsrisiko. Im günstigen Fall können Resilienzfaktoren das Erkrankungsrisiko vermindern, weshalb präventive Maßnahmen sehr sinnvoll sein könnten,

diese sind bislang jedoch noch zu wenig umrissen und im Einsatz.

Klassische Behandlungsansätze wie insbesondere die pharmakologischen Therapien sind seit etwa 50 Jahren in breiter Anwendung. Es gibt aber wenig Hinweise, dass diese Therapien den Verlauf der Erkrankung nach der Erstmanifestation des Vollbilds für die meisten Patienten grundlegend verändert haben, zumal die Zeitdauer pharmakologischer Interventionen fast immer begrenzt ist [29]. Dieser Verlauf könnte verbessert werden, wenn man das Vollbild der Erkrankung als eine vermeidbare „Endstrecke der Krankheitsentwicklung“ versteht. Die Bewertung der Schizophrenie als *Entwicklungsstörung*, die sich von der Sichtweise im letzten Jahrhundert unterscheidet, könnte vor allem neue Impulse für die Prävention bringen, da die heutigen, insbesondere pharmakologi-

schen Therapien erst nach der Manifestation deutlicher Symptome einsetzen [14].

Im Folgenden werden die maßgeblichen Transmitter-Modelle rekapituliert, die die Schizophrenie-Forschung seit Mitte des 20. Jahrhunderts stark geprägt haben. Dabei ist die Abgrenzung der Modelle voneinander eher künstlich und der Lesbarkeit geschuldet, da sich vielfältige Überlappungen finden.

Dopaminerges Modell

Unter anderem basierend auf den frühen Beobachtungen von Carlsson und Lindquist [6] sowie von Snyder [69] fußt diese Hypothese auf der Überzeugung, dass eine *Hyperaktivität der Dopamin-Transmission* die Grundlage der Schizophrenie bildet. Dies unterstützend kann eine Amphetamin-bedingte vermehrte Ausschüttung von Dopamin Schizophrenie-ähnliche Symptome bewirken (sogenannte Amphetaminpsychose), während eine *Blockade der dopaminergen Rezeptoren* antipsychotische Wirkung entfaltet, was die Behandlungsrationale der derzeitigen Antipsychotika darstellt [64]. Allerdings spricht ein gewisser Prozentsatz von Patienten nicht auf eine antipsychotische Medikation an. Hier liegt der Schizophrenie offenbar keine präsynaptische dopaminerge Störung zugrunde [10]. Dies weist einerseits auf eine potenzielle Heterogenität in der Gruppe der schizophrenen Patienten hin, macht aber auch verständlich, warum andere Erklärungsmodelle herangezogen werden müssen.

Außerdem ist zu beobachten, dass die Behandlung mit Antipsychotika vorwiegend Einfluss auf die *Positivsymptomatik* nimmt, während die zur *Negativsymptomatik* gehörenden Symptome, Alogie oder Apathie, so wie die kognitiven und affektiven Defizite weitestgehend ungebessert bleiben. Diese Feststellung und neue Erkenntnisse, insbesondere aus dem Bereich der Bildgebung, führten zu einer Modifikation der Dopamin-Hypothese Anfang der 1990er-Jahre. Kenneth Davis und Kollegen postulierten eine Interaktion von *hypodopaminergen kortika-*

len Regionen und hyperdopaminergen subkortikalen Strukturen als Grundlage der schizophrenen Erkrankung [8]. Die Hypoaktivität der dopaminergen Transmission, vor allem im präfrontalen Kortex (PFC), scheint mit der Negativsymptomatik schizophrener Patienten zu korrelieren. Gleichzeitig wurde festgestellt, dass atypische Neuroleptika, die insbesondere die Dopamin-Aktivität im PFC erhöhen, die Negativsymptomatik erfolgreich lindern [28].

Eine dritte Modifikation bzw. Spezifizierung der Dopamin-Hypothese erfolgte unlängst anhand von PET- (Positronen-Emissionstomographie-) Daten [42]. Demnach bezieht sich die dopaminerge Dysfunktion insbesondere auf den Bereich des assoziativen Striatums, im Gegensatz zu der zuvor angenommenen Hyperfunktion mit Projektion auf das ventrale/limbische Striatum (welches sich jedoch im Rahmen dieser Studie als nicht signifikant verändert darstellte). Jedoch wurde eine negative Korrelation zwischen der Dopamin-Konzentration im ventralen Striatum und der Negativsymptomatik beobachtet. Diese Beobachtungen suggerieren, dass Antipsychotika über eine Blockade der (Dopamin-)D₂-Rezeptoren im assoziativen Striatum und nicht im ventralen/limbischen Striatum die klinische Verbesserung bewirken. Weiterführend könnten diese Ergebnisse aber auch derartig interpretiert werden, dass eine Blockade der D₂-Rezeptoren im limbischen Striatum sogar die Negativsymptomatik verschlechtern könnte. Wenngleich also einige Aspekte beispielsweise zur Wirkungsweise der Antipsychotika über die dopaminerge Hypothese partiell erklärt werden können, bleiben auch viele Facetten der Erkrankung ungelöst, etwa auch die im klinischen Alltag oft gestellte Frage, wie lange eine medikamentöse Therapie zu empfehlen sei. Diesbezüglich sei auch auf die nachfolgenden Absätze verwiesen.

Glutamaterges Modell

Glutamat als wichtigster exzitatorischer Neurotransmitter bindet an drei verschiedene postsynaptische Rezeptoren;

diese werden charakterisiert durch die spezifischen Liganden Alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-propionsäure (AMPA), Kainat und N-Methyl-D-aspartat (NMDA). Dabei wurde unter anderem von Krystal und Kollegen ein erster möglicher Zusammenhang zwischen einer *Fehlfunktion des NMDA-Rezeptors* und der Schizophrenie hergestellt, nachdem bei gesunden Probanden der NMDA-Antagonist Ketamin Schizophrenie-ähnliche Symptome auszulösen vermochte [39].

Befunde aus Bildgebungsstudien können diese Annahme stützen: So zeigte sich einerseits, dass die Verabreichung von *Ketamin* bei gesunden Probanden die Aktivität in frontalen und cingulären Kortexregionen sowie des Thalamus modifiziert, deren Dysregulation auch für die Generierung schizophrener Symptome angeschuldigt wird, und andererseits, dass schizophrene Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden eine verringerte Glutamat-Konzentration im frontalen Kortex aufweisen [9, 26]. In einer weiteren Verfeinerung konnten Pilowsky und Kollegen mittels Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) eine NMDA-Dysfunktion in unmedizierten schizophrenen Patienten nachweisen und als Grundlage der Glutamat-Hypothese postulieren [55]. Dies belegend, führt eine akute Hypofunktion des NMDA-Rezeptors im Tiermodell zu Hyperlokomotion als auch stereotypen Verhaltensmustern bei Nagetieren, was als Konstrukt für die „humane“ Positivsymptomatik angesehen werden kann [2]. Und die medikamentöse Antagonisierung des NMDA-Rezeptors durch *Phencyclidin* im Tiermodell bedingt Störungen der Präpulsinhibition, die bei vielen psychischen Störungen zu beobachten sind, insbesondere aber als Endophänotyp schizophrener Störungen gelten [37]. Kürzlich identifizierte, mögliche *Kandidaten-Gene* für die Schizophrenie werden ebenfalls mit NMDA-Rezeptor-Funktionen oder glutamaterger Transmission in Verbindung gebracht. Umso verständlicher ist es, dass sich ein Teil der rezenten psychopharmakologischen Forschung auf Wirkstoffe konzentriert, die direkt oder

indirekt die Transmission am NMDA-Rezeptor modulieren bzw. optimieren, mit der vorwiegenden Zielsetzung, die bisher wenig beeinflussbaren kognitiven oder negativen Symptome zu lindern. Leider hat kein diesbezügliches Präparat bisher eine Zulassung erhalten, um die therapeutischen Effekte in der Praxis zu erproben.

Es ist aber zu betonen, dass die Glutamat-Hypothese der Schizophrenie nicht als widersprüchlich zur Dopamin-Hypothese gesehen werden sollte. Vielmehr wird von einer Interaktion zwischen dopaminergen und glutamatergen Systemen sowohl auf kortikaler als auch auf subkortikaler Ebene ausgegangen. So haben etwa translationale Studien gezeigt, dass eine langandauernde Verabreichung von NMDA-Antagonisten zu einer anhaltenden Störung der NMDA-Transmission einerseits führt, dadurch aber andererseits ebenfalls Veränderungen in der Dopamin-Transmission verursacht werden, die den dopaminergen Veränderungen der Schizophrenie bzw. denen der Dopamin-Hypothese gleich kommen [30]. Vielleicht auch deswegen werden viele neue Wirkstoffe als Add-on-Präparate zu den Antipsychotika erprobt.

Therapieansätze der Schizophrenie

Prävention und Frühbehandlung

In den letzten Jahren hat sich, wie oben angeführt, die Betrachtungsweise schizophrener Erkrankungen im Sinne einer Entwicklungsstörung verändert, was sich auch darin andeutet, dass das Konstrukt der „Hochrisikophase“ für eine Schizophrenie nach DSM 5 in eine „attenuierte Psychose“ übergeht [63]. Dies bedeutet aber auch, dass idealerweise eine frühe Identifikation auch zu einer frühen Intervention führt; hier ist trotz eindeutiger Indikatoren wie beispielsweise BLIPS (Brief limited intermittent psychotic symptoms, kurze intermittierende psychotische Symptome), APS (abgeschwächte psychotische Symptome), UPS (unspezifische Prodromalsymptome) und Basissymptomen eine klare Behand-

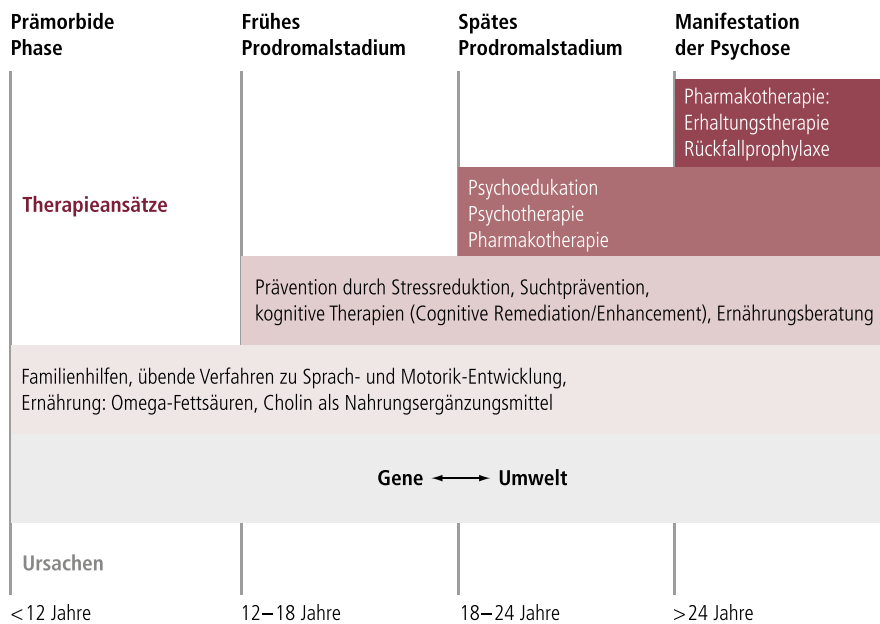


Abb. 2. Therapieansätze.

Nach Alter wie Stadium der Krankheitsentwicklung sind die aktuellen Interventionsoptionen aufgetragen, wobei die empirischen Grundlagen zum Teil auf wenigen Studiendaten basieren. Bezüglich der Pharmakotherapie gibt es auch erst bei der Manifestation des Vollbilds der Erkrankung eine Indikation und somit Studienergebnisse.

lungsempfehlung noch nicht gegeben [14]. Moderierende Behandlungsansätze oder Interventionen der Lebens- und Umgebungsbedingungen, die das Manifestationsrisiko senken, müssten noch früher erfolgen, bevor sich die Erkrankung schon eindeutig darstellt. All diese Ansätze sind aber nicht ausreichend evaluiert. Im Stadium der Risikophase sind *psychotherapeutische Interventionen* sinnvoll, insbesondere um beispielsweise stressreiche Belastungen zu minimieren, sowie *kognitive Therapien*, um entsprechende Defizite kompensieren zu helfen [14]. Bei BLIPs ist auch der Einsatz atypischer Antipsychotika verantwortbar [7], wobei hier eine Nutzen-Risiko-Analyse aufgrund der diagnostischen Instabilität besonders wichtig ist (Abb. 2).

Unbehandelte Psychose

Die *Dauer einer unbehandelten Psychose* (Duration of untreated psychosis [DUP]) wird definiert als der Zeitraum ab Erstmanifestation eines psychotischen Symptoms bis hin zur Einleitung einer adäquaten Behandlung mit Antipsychotika [52] (hierbei handelt es sich um eine Subspezifizierung des Begriffs „Duration of untreated illness“

angewandt auf den speziellen Kontext schizophrener Störungen; diese Definition impliziert aber stets, dass der absolute Zeitraum bzw. die Festlegung des „Erstmanifestationszeitraums“ einer natürlichen Unschärfe unterliegt bzw. im subjektiven Bereich durch Eigen- und Fremdanamnese verbleibt). Die Hypothese, dass eine über einen längeren Zeitraum unbehandelte Psychose aufgrund von „toxischen Effekten“ für das Gehirn (Lieberman et al., 1997) zu einer schlechteren Prognose führt, wurde in zahlreichen Studien untersucht [21, 41, 54, 62]. Ergebnisse einer systematischen Übersicht weisen darauf hin, dass es einen *moderaten Zusammenhang* zwischen der Länge der unbehandelten Psychose und Outcome-Parametern, wie Positivsymptomatik, Negativsymptomatik, Funktionsniveau, Angst und Depression gibt. Wobei zu beachten ist, dass zum Zeitpunkt der Behandlungsinitiierung der Zusammenhang noch nicht deutlich wird, sondern die Korrelation erst bei Verlaufskontrollen nach sechs beziehungsweise zwölf Monaten zu beobachten ist [51]. Eine zweijährige Langzeitstudie mit Patienten mit frühzeitiger Ersterkrankung ergab ebenfalls, dass der Zeitraum

der unbehandelten Psychose mit niedrigerem funktionalem als auch klinischem Erfolg korrelierte. Jedoch bringen die Autoren zur Diskussion, dass das Verhältnis zwischen unbehandelter Psychose und Behandlungsergebnis durch einen schleichenden Krankheitsbeginn beeinflusst werden könnte [13]. Außerdem ist zu beachten, dass die Assoziation von unbehandelter Psychose mit schlechterer Prognose nicht als kausal betrachtet werden kann, da Patienten, die erst sehr spät einen Behandler aufsuchen, weil sie Medikamenten gegenüber misstrauisch sind, Symptome verleugnen oder sich derer schämen, stärker dazu neigen, auch im Verlauf die Behandlung abzulehnen, und eine niedrigere Medikamentenadhärenz aufweisen könnten, was wiederum über andere Mechanismen zur schlechten Prognose beitragen würde [53]. Somit ist die Datenlage heterogener und komplexer als oftmals angenommen, und die Hypothese der „Toxizität“ einer andauernden, unbehandelten Psychose sollte weitere Störfaktoren berücksichtigen.

Akutbehandlung

Die *Erstbehandlung* zeigt im Vergleich zu rezidivierenden oder chronischen Verläufen der Schizophrenie eine hohe Responsewahrscheinlichkeit zwischen 60 und 87% [56, 73]. Dabei ist das Ansprechen unabhängig von der pharmakologischen Antipsychotikaklasse, jedoch womöglich von den zuvor getätigten Überlegungen zur unbehandelten Psychose abhängig. Erstbehandelte benötigen geringere Dosierungen und sind empfindlicher gegenüber Nebenwirkungen [57]. Schon bei der *zweiten Episode* zeigen etwa 20% der Patienten kein Ansprechen auf die zuvor erfolgreiche, aber abgesetzte/eingestellte Behandlung – dies unterstützt die Empfehlung einer möglichst kontinuierlichen Behandlung, um eine frühe Refraktarität zu verhindern.

Bei erneuter Behandlung wird dennoch ein Behandlungsbeginn mit einem bereits erfolgreich eingesetzten Antipsychotikum empfohlen, wobei das Nebenwirkungsprofil, wie beispielsweise

auch Fragen der Überleitung in die Erhaltungs- und Langzeittherapie zum Beispiel mit einem Depot (s. unten), in die Planung einbezogen werden sollen [43].

In der Akutbehandlung zeigen gepoolte Analysen keine signifikanten therapeutischen Unterschiede zwischen Zweitgenerations-Antipsychotika (SGA, second generation antipsychotics) und Erstgenerations-Antipsychotika (FGA, first generation antipsychotics) auf die Positivsymptomatik [77]. Hingegen zeigen sich klinisch signifikant bessere Effekte der Zweitgenerations-Antipsychotika auf die Negativsymptomatik in Einzelvergleichen, zum Beispiel Olanzapin gegen Haloperidol, wie auch in der gepoolten Analyse. Allerdings scheint es einen Bias zu geben, da unabhängig gesponserte Studien im Gegensatz zu Hersteller-gesponserten Studien keine Unterschiede fanden. Bezüglich der depressiven Symptomatik (s. unten) fand sich ein Trend zugunsten der besseren Wirkung von Zweitgenerations-Antipsychotika.

Langzeitbehandlung und Rezidivprophylaxe

Auch wenn die derzeitigen therapeutischen Ansätze, trotz der erweiterten Sichtweise zur Entwicklung der Schizophrenie, sich weiterhin fast ausschließlich auf die dopaminerge Hypothese beziehen und dementsprechend schwerpunktmäßig einen *dopaminergen Antagonismus* beinhalten, weisen sie – wie bereits zuvor ausgeführt – eine hohe Effektivität sowohl zur Behandlung der akuten psychotischen Symptomatik als auch zur Rückfallprophylaxe auf [45]. Dies ist ein enorm wichtiger Aspekt, da die Schizophrenie bei etwa 70 bis 80% der Patienten chronisch rezidivierend verläuft. Dabei ist unter Berücksichtigung des Modells zur Reifungsstörung anzunehmen, dass ein derartiger pharmakologischer Ansatz nicht die Prädisposition zur Ausbildung neuer psychischer Symptome bzw. des Rezidivs kuriert, sondern vielmehr nur „unterdrückt“, was wiederum die Notwendigkeit einer Langzeitbehandlung, wenn nicht sogar der lebenslangen Dauerbe-

handlung suggeriert. In diesem Zusammenhang lässt sich anhand der Datenlage ableiten, dass eine kontinuierliche medikamentöse Therapie mit einem bis zu 5-fach geringeren und somit deutlich reduzierten Risiko verbunden ist, ein Rezidiv einer schizophrenen Episode zu erfahren [61]. Dies belegend, dokumentieren verschiedene Studien, dass die Rückfallwahrscheinlichkeit bzw. die Gefahr einer Symptomexazerbation sowohl bei schlechter medikamentöser Adhärenz [70] als auch bei bewusster diskontinuierlicher Einnahme [15, 31] der Psychopharmaka zunimmt. Diese beiden Aspekte werden unter anderen als Argumente angeführt, warum Depotformulierungen (siehe auch nachfolgende Ausführungen) mit einer besseren Langzeitprognose assoziiert sein könnten [12]. Trotz der bisher getätigten Ausführungen ist die Argumentation gegenüber einem Patienten bezüglich der kontinuierlichen Fortführung der Medikation bei bestehender Symptomfreiheit bzw. Remission über Monate bzw. Jahre schwierig und keine seltene klinische Problemkonstellation. Angeführt werden könnte hier eine rezente Metaanalyse, die belegt, dass sogar noch nach 3- bis 6-jähriger Stabilität die Fortführung der Medikation einen Positivnutzen bezüglich Verhinderung eines Rezidivs, der Rehospitalisierung, eines Suizids und genereller Gewalttätigkeiten mit sich bringt [45]. Gleichwohl ist aber das Fehlen sicherer Prädiktoren für den individuellen Verlauf der betroffenen Patienten eine Schwierigkeit. In etwa 20% der Verläufe sind keine oder nur gering ausgeprägte Rezidive zu beobachten, was natürlich die Frage der Abwägung zwischen *dauerhafter Rezidivprophylaxe*, die auch Nebenwirkungen birgt, und den erheblichen Folgen einer *Nichtbehandlung* mit allen negativen Folgen bei rezidivierendem Verlauf aufwirft.

So wird (s.u. Leitlinien) bislang von einer Therapieempfehlung von 6 bis 24 Monaten ausgegangen, die nach einer ersten psychotischen Episode als sinnvoll und angezeigt gilt (siehe auch **Tab. 2**). Ob aber 3, 12 oder 24 Monate lang eine stabile Verfassung mit Anti-

psychotika erreicht wurde, ist nach einigen Studien ohne Auswirkung auf die Stabilität und Dauer bis zum Rückfall, wenn dann die pharmakologische Behandlung beendet wurde (was wiederum den vorher bereits postulierten Aspekt der „Rezidiv-unterdrücken“ Behandlung im Gegensatz zu einer kurativen Therapie festigt). Alle drei Vorbehandlungszeiträume münden unabhängig von der Länge der medikamentösen Stabilisierungsphase in ähnliche hohe Rehospitalisierungsraten von 80% bzw. 95% nach einem oder zwei Jahren [11, 16]. Dies wirft daher die Frage nach Studien auf, die Hinweise auf begründete Behandlungsempfehlungen in der Erhaltungsphase liefern können. Wie lange im Einzelnen aber eine Behandlung über den oben genannten Zeitraum indiziert ist und nach Abwägung von Nutzen und Risiko empfohlen werden kann, muss in weiteren Studien geklärt werden. Nach Leucht (2013) sollten Ersterkrankte möglichst eine Erhaltungsphase von mindestens einem Jahr erhalten und mehrfach Erkrankte von drei bis sechs Jahren [44].

Sinnvoll ist sicher in jedem individuellen Fall, eine pharmakologische Therapie sehr lange fortzuführen und statt des langsamen *Absetzens* vielleicht eher eine vorsichtige *Dosisreduktion* zu unternehmen, die in einer rezenten Studie sogar mit einem besseren funktionellen Outcome verbunden war [76].

Weitere Ziele der Behandlung

Depression

Depressive Syndrome werden bei Schizophrenie sehr häufig beobachtet und in sämtlichen Phasen des Krankheitsverlaufs beschrieben. Die Prävalenz für eine depressive Störung bei Schizophrenie reicht in Abhängigkeit von untersuchten Patientenkollektiven und Gesamtzahl von 6% bis 83% [5]. Im Frühverlauf der Erkrankung tritt eine depressive Verstimmung mit einer Prävalenz von etwa 80% und durchschnittlich vier Jahre vor der stationären Erstaufnahme auf (ABC-Studie 1994). Depressive Verstimmungen als Erst-

Tab. 1. Differenzialdiagnosen depressiver Syndrome bei Schizophrenie

Differenzialdiagnosen
• Negativsymptomatik
• Schizophrenia simplex
• Schizophrenes Residuum
• Schizoaffektive Depression
• Postpsychotische Depression
• Demoralisierungssyndrom
• Antipsychotika-induziertes Depressionssyndrom nach vor allem typischen Antipsychotika

symptom treten insgesamt bei 20% aller Ersterkrankten auf [20]. Im Gesamtverlauf zeigen 60% der Patienten mit Schizophrenie Symptome einer typischen Depression, die Prävalenz während einer akuten psychotischen Episode schwankt zwischen 50 und 70% [36]. Insbesondere die effektive Behandlung von Ersterkrankten bezüglich der affektiven Symptomatik könnte das Suizidrisiko durch eine komorbide Depression oder ein Demoralisierungssyndrom (**Tab. 1**) reduzieren, weshalb diese kritische Phase besonderer Aufmerksamkeit bedarf [49].

Die Diagnose einer depressiven Erkrankung ist aber auch im Langzeitverlauf schizophrener Psychosen in der Regel mit einer erhöhten Rezidiv- und Rehospitalisierungsrate sowie mit einer erhöhten Suizidrate assoziiert. Bei der differenzialdiagnostischen Abwägung stellen sich eine Reihe von Optionen (**Tab. 1**).

Abhängig von der Differenzialdiagnose wird die pharmakologische Therapie mit *Antidepressiva* häufig genutzt, ist aber durch Studien nur als bedingt wirksam belegt, was insbesondere durch die Überlappung von depressiven und Negativsymptomen bedingt ist. Metaanalysen zeigen uneinheitliche Ergebnisse, was zum einen an der Heterogenität der oben genannten möglichen Ursachen liegt, zum anderen aber auch an Komorbiditäten. In Metaanalysen fanden Rummel-Kluge et al. (2006) und Singh et al. (2010) [59, 67] positive Effekte von Antidepressiva auf Negativsymptome, Sepehry et al. [65] hingegen nicht. Negativsymptome sprechen nach vergleichenden Interventionen mit

Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern wenig auf antidepressive Therapien an [25]. Die besten klinischen Effekte zeigen sich übereinstimmend durch den Einsatz *atypischer Antipsychotika*, die für die depressive Verstimmung am häufigsten positive Effekte zeigen [46].

Kognition

Obwohl es seit Jahrzehnten Befunde über kognitive Auffälligkeiten bei Schizophrenie gibt, wurde erst in den letzten Jahren diesen Einschränkungen mehr Aufmerksamkeit geschenkt, sodass inzwischen einige darin sogar die Hauptstörung sehen und eine von Positiv- und Negativsymptomen unabhängige Dimension [4]. Die Mehrheit aller Patienten zeigt im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen schlechtere Leistungen, die mindestens eine Standardabweichung unterhalb von vergleichbaren Kontrollen liegen. Neben einer globalen Einschränkung zeigen sich vor allem spezifische Dysfunktionen

- des episodischen, d. h. persönlich situativen, Gedächtnisses,
- des Arbeitsgedächtnisses, das zur aktuellen Bewältigung verschiedenster Aufgaben notwendig ist, und
- der exekutiven Funktionen, d. h. Planungs- und Entscheidungsfähigkeit, Zielsetzung, Impulskontrolle etc.

Bis zu 45% der Patienten zeigen zwar neuropsychologische Leistungen im normalen Bereich, von diesen aber zwei Drittel singuläre Einschränkungen wenigstens in einem Bereich. Untersuchungen der kognitiven Leistungsfähigkeit in einem frühen Stadium der Erkrankung ermöglichen es, die Defizite zu erfassen, die der Erkrankung selbst zugrunde liegen, und von eher verlaufs- oder behandlungsabhängigen Prozessen abzugrenzen. Hier zeigte ein systematischer Review signifikante Einschränkungen vor allem beim Wortgedächtnis und -verständnis, der Exekutivfunktionen und dem allgemeinen Intelligenzquotienten [1]. Diese Einschränkungen zeigten sich deutlicher bei den Patienten, die unter Stress-assoziierten oder traumatischen Ereignissen gelitten hatten. Spezifische Ansätze

zur kognitiven Verbesserung wie „cognitive remediation therapy“ oder „cognitive enhancement therapy“ zeigen hier signifikante und überdauernde Verbesserungen in den oben genannten Dimensionen [3].

Bezüglich pharmakotherapeutischer Ansätze wurde ein sehr großes Spektrum unterschiedlicher Transmittersysteme untersucht, unter anderen D₁- und D₄-Rezeptoragonisten, glutamaterg wirkende Substanzen, Liganden an nikotinischen und muskarinischen Rezeptoren, GABA-Rezeptoragonisten und weitere Transmitterklassen [19, 58]. Mit am intensivsten untersucht wurde bei den oben genannten Transmittersystemen das *Dopamin-System*. Zwischen den Effekten von typischen und atypischen Antipsychotika als Gruppen treten eher geringe Unterschiede auf, innerhalb der Gruppe der atypischen Antipsychotika gibt es deutlichere Unterschiede. In einzelnen Studien [34] konnten beispielsweise einerseits gemeinsame globale kognitive Verbesserungen für die vom Rezeptorprofil sehr unterschiedlichen Atypika Olanzapin und Aripiprazol belegt werden, andererseits aber zwischen beiden Substanzen zum Beispiel auch signifikante Unterschiede in Bezug auf das Wortgedächtnis mit Vorteilen für den Partialagonisten am Dopaminrezeptor. Abgeleitet von Studien atypischer Antipsychotika hat sich aber auch eine vermehrte Aufmerksamkeit auf die Effekte von neueren Substanzen mit einem breiten Wirkungsspektrum an *Serotonin-Rezeptoren* wie den 5-HT₃-, 5-HT₆- und 5-HT₇-Rezeptoren gerichtet [71]. Ein gänzlich anderer Ansatz zur Verbesserung kognitiver Defiziten ist, über *antiinflammatorische Wirkstoffe* wie *N-Acetylcystein*, *Estrogen* oder *Acetylsalicylsäure* einen therapeutischen Effekt zu erreichen [38].

Während für *kognitive Verhaltenstherapien* (insbesondere „cognitive remediation therapy“ oder „cognitive enhancement therapy“) einerseits gezeigt werden konnte, dass diese Veränderungen in den zugehörigen funktionalen Regelkreisen (gezeigt an MRT-Untersuchungen) vermitteln können, sind

andererseits die therapeutischen Effekte zwar in Studien signifikant, in der breiteren klinischen Anwendung jedoch eher moderat; daher erscheint die Kombination kognitiver Verhaltenstherapien mit *kognitionsverbessernden Pharmakotherapien* vielversprechend und wird von einigen Autoren unterstützt [49]. Wie schon angeführt, wurden hierzu beispielsweise Levodopa, Modafinil, glutamaterge Liganden und Nicotin-Rezeptor-Liganden wie zum Beispiel das für die Tabakabhängigkeit zugelassene Vareniclin eingesetzt, bislang ist aber kein einziges Medikament für die Indikation „Kognitionsverbesserung“ zugelassen worden. Die bisherigen Ergebnisse sind teilweise widersprüchlich, was aber sowohl an der geringen Effektstärke als auch an den kleinen Zahlen untersuchter Patienten liegt.

Funktionsniveau

Unmittelbar in Zusammenhang mit den kognitiven Einschränkungen stehen auch das *soziale Funktionsniveau* und die *Rollenerfüllung* in Beruf und sozialem Leben. Patienten mit Schizophrenie sind nur zu etwa 5% im ersten Arbeitsmarkt integriert. Es liegt nahe, kognitive Einbußen für diesen Aspekt als wichtiger zu sehen als die Präsenz von klinischen Symptomen: Positivsymptome differierten beispielsweise nicht zwischen beschäftigten und unbeschäftigten Patienten [48]. Insbesondere die schulische und berufliche Integration, das Erreichen von Selbstständigkeit und einer möglichen „Recovery“, das heißt Wiederherstellung zuvor verfügbarer Ressourcen, hängen deutlich mit der kognitiven Leistungsfähigkeit zusammen. Schon bei Ersterkrankten zeigt sich, dass neurokognitive Funktionen signifikant mit Remissionsraten und sozialer Rollenerfüllung zusammenhängen [74]. In einer Studie von Shamsi et al. (2011) wurden 185 Patienten neuropsychologisch sowie mit Skalen zum sozialen Funktionsniveau untersucht; hierbei zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen neurokognitiven Leistungen, Negativsymptomen und dem allgemeinen Funktionsniveau. Die Autoren fanden

dass a) Arbeits-/Schulfähigkeit vor allem durch ein funktionierendes Arbeitsgedächtnis, b) unabhängige Lebensgestaltung durch intaktes Wortgedächtnis und -verständnis und c) soziales Funktionsniveau und Integration durch soziale Empathie sowie Aufmerksamkeit vorhergesagt werden können [66]. Bei Patienten mit Schizophrenie waren Faktoren wie Planungsfähigkeit, Desorganisation und Defizite im Arbeits- und episodischen Gedächtnis mit vermindertem Funktionsniveau und sozialer Integration verbunden [68].

Aktuell gibt es zu wenige pharmakologische Studien, die einen diesbezüglichen direkten Einfluss auf das soziale Funktionsniveau belegen können; es gibt aber erste Ansätze, die das noradrenerge und vor allem das dopaminerge Transmittersystem mit einem D₃-Rezeptorantagonismus als wichtig ansehen [17, 33]. Antipsychotika scheinen neben ihren erwünschten und klar objektivierbaren Wirkungen auf Positiv- und Negativsymptome aber auch mit negativen subjektiven Effekten auf Wahrnehmung und Emotionen verbunden zu sein und könnten daher von Patienten außerhalb der „klassischen“ Nebenwirkungen als unangenehm empfunden und deshalb abgesetzt werden [50].

Therapiewege

Die bisherigen Ausführungen zur Pharmakotherapie sind unabhängig vom Verabreichungsweg: oral (enteral oder sublingual) oder parenteral als Depot. Da aber die Gabe von Arzneistoffen als *Depot* immer noch eine Besonderheit in der Pharmakotherapie schizophrener und bipolarer Störungen darstellt, soll diese eine gesonderte Betrachtung erhalten. Die kontinuierliche Behandlung mittels Depots ist bezüglich ihrer Wirksamkeit unbestritten [18]. Die Behandlung mit einem Depot-Antipsychotikum in (je nach Wirkstoff) 2- bis 4-wöchigem Intervall mit gesicherter Adhärenz (oder auch schnell identifizierbarer Non-Adhärenz bei Auslassen der Injektion) ist für viele Patienten eine von mehreren möglichen Behandlungs-

optionen, wird aber selten angeboten. Die Ergebnisse von Vergleichsstudien von Depot-Behandlungen zur oralen Therapie hängen sehr davon ab, welcher Studientyp verwendet wurde: a) „Randomized Controlled Trials“ (RCT; randomisierte kontrollierte Studien), b) „Mirror Image“-Studien (Spiegelstudien), c) Kohortenstudien oder d) offene Studien. Die Metaanalysen mit überwiegend älteren RCT-Vergleichsstudien und mehr typischen Antipsychotika zeigen noch deutliche Unterschiede zwischen Depot und oraler Medikation, jüngere Metaanalysen zeigen deutlich geringere Differenzen. Dies erklärt sich durch die gut kontrollierten Studienbedingungen, die in beiden Konditionen gelten, und die immer komplexeren Einschlussbedingungen [32]; dies führt zu einer Selektion besonders motivierter Patienten, sodass bei hoher Teilnahmerebereitschaft sich nur geringe Differenzen in der Wirksamkeit bei gleichem Wirkstoff ergeben können. Anders ist es bei naturalistischen („Real-Life“-) Untersuchungen: „Mirror Image“-Studien, die eine Behandlungsphase mit oraler Medikation mit einer Depot-Behandlungsphase beim selben Patienten vergleichen (was wiederum andere methodische Mängel bzw. Schwierigkeiten mit sich bringt), zeigen deutliche Vorteile bezüglich klinischer Wirksamkeit und Rückfallstabilität für die Depotphase. Auch Kohortenstudien, beispielsweise aus nationalen Patientenregistern in Finnland [72], illustrieren die Vorteile der Depots in der täglichen Praxis. Offene Studien sind zwar sehr realitätsnah, allerdings kommt hier auch die subjektive Einstellung des Verordners zum Tragen. In den letzten Jahren hat sich offensichtlich die Vermittlung durch die Verordner verändert: ältere Studien zeigen eine höhere Akzeptanz bei den Patienten [60], neuere eine eher kritische Haltung bei den Verordnern, die subjektiven Einstellungen zuzurechnen sind und nicht immer rationalen Erwägungen entsprechen. Zusammengefasst lässt sich für die Behandlung mit Depots eine Reihe von Vorteilen für die Patienten zeigen, die neben der konstanten Dosierung mit

Tab. 2. Angaben zur Dosierung und Dauer einer medikamentösen Behandlung mit Antipsychotika in Abhängigkeit von der jeweiligen Leitlinie und der Krankheitsphase (Erstepisode vs. mehrere Episoden)

Leitlinie	Erstepisode		Mehrere Episoden	
	Behandlungsdauer	Dosis	Behandlungsdauer	Dosis
DGPPN (2006)	Mindestens 12 Monate (Empfehlungsgrad A/B)	Antipsychotika sollten möglichst niedrig dosiert werden (Empfehlungsgrad C).	Nach einem ersten Rezidiv sollte eine medikamentöse antipsychotische Behandlung kontinuierlich für 2 bis 5 Jahre (und nach multiplen Rezidiven gegebenenfalls lebenslang) erfolgen (Empfehlungsgrad C).	Die Dosierung der konventionellen Antipsychotika zur Behandlung der akuten schizophrenen Episode sollte im Bereich von 300 bis maximal 1000 mg/d Chlorpromazin-Äquivalenten (CPZ) liegen. Hierbei sollte die niedrigste wirksame Dosis gewählt werden (Empfehlungsgrad C).
NICE (2014)	Mindestens 12 Monate	Bei Beginn der Behandlung sollte sich die Dosis am unteren Ende des lizenzierten Bereichs orientieren und langsam innerhalb des von BNF (British national formulary) oder SPC (Summary of product characteristics; Fachinformation) angegebenen Bereichs höher titriert werden.	x	x
WFSBP (2013)	Mindestens 12 Monate (Evidenzkategorie C, Empfehlungsgrad 4)	Erstepisode-Schizophrenie-Patienten benötigen geringere Dosierungen im Vergleich zu Patienten mit mehreren Episoden (Evidenzkategorie C, Empfehlungsgrad 4).	2–5 Jahre, in schweren Fällen lebenslang (Evidenzkategorie C, Empfehlungsgrad 4)	x
BAP (2011)	x	Antipsychotische Medikation sollte bei erster Episode am unteren Ende des lizenzierten Dosierungsbereichs begonnen werden (Empfehlungsgrad A).	x	Dosierungen antipsychotischer Medikation im empfohlenen Bereich (Empfehlungsgrad A).
APA (2004)	x	Reduzierte Dosis im Vergleich zu Patienten mit mehreren Episoden	Eine unbefristete Beibehaltung der Medikation ist für Patienten mit mehreren vorausgehenden Episoden oder zwei Episoden innerhalb von 5 Jahren empfohlen.	Für Antipsychotika der ersten Generation sollte eine Dosis um die „EPS-Schwelle“ gewählt werden. Antipsychotika der zweiten Generation können generell in Dosierungen verabreicht werden, die therapeutisch sind, aber keine extrapyramidalen Nebenwirkungen verursachen.
TMAP (2007)	x	Reduzierte Dosis im Vergleich zu Patienten mit mehreren Episoden	x	x
PORT (2010)	x	Reduzierte Dosis im Vergleich zu Patienten mit mehreren Episoden	x	Die Erhaltungsdosis für Antipsychotika der ersten Generation sollte im Bereich von 300–600 CPZ-Äquivalenten pro Tag liegen. Die Erhaltungsdosis für Aripiprazol, Olanzapin, Paliperidon, Quetiapin, Risperidon, und Ziprasidon sollte die Dosis sein, die positive psychotische Symptome in der akuten Phase wirksam reduziert.
Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (2005)	Bei Behandlungserfolg sollte die Behandlung für 12 Monate weitergeführt und sukzessiv über mehrere Monate eingestellt werden.	Anfängliche Dosierungen sollten gering sein und nur dann langsam erhöht werden, wenn Behandlungserfolg langsam oder unvollständig ist.	x	x

APA: American Psychiatric Association; BAP: British Association for Psychopharmacology; DGPPN: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; PORT: Schizophrenia Patient Outcomes Research Team; TMAP: Texas Medication Algorithm Project; WFSBP: World Federation of Societies of Biological Psychiatry

geringeren Spiegelschwankungen und daher vermuteter guter Verträglichkeit vor allem in einer hohen Wirksamkeit liegen. In Studien zur Depot-Thera-

pie wird die klinische Wirksamkeit mit Number-needed-to-treat(NNT)-Werten von 2 bis 5 angegeben, wobei Werte unter 10 für eine starke Wirksamkeit spre-

chen [18]. Dazu kommen Vorteile für die tägliche Praxis: Patienten werden weniger auf die Einnahme der Tabletten angesprochen, daher lassen sich Thera-

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

piegespräche auf andere Themen fokussieren.

Was in der Studienliteratur bislang nicht ausreichend thematisiert wurde, sind der Zeitpunkt und Einsatz der Depot-Behandlung durch den Behandler:

- Frühestmöglicher Einsatz schon in der Erstbehandlung,
- nach erstem oder zweitem Rezidiv,
- nach multiplen Rezidiven,
- bei langer Inadhärenz (wobei nicht zweifelsfrei belegt ist, dass Depot-Präparate wirklich die Adhärenz fördern) oder
- abhängig von der Responsewahrscheinlichkeit?

Zu diesen Faktoren sind bislang keine klaren Aussagen möglich, sodass hier weiter Forschungsbedarf besteht [35]. Aus dem Verlauf der Schizophrenie kann abgeleitet werden, dass ein *früher* und *kontinuierlicher Behandlungsansatz* zu Beginn der Erkrankung wichtig ist, weshalb Depots hier durchaus eine Option sein sollten. Diese kritische Periode kann erheblich den weiteren Verlauf mitbestimmen. Ersterkrankte sind empfindlicher gegenüber Nebenwirkungen und haben oft nur geringe Krankheitseinsicht, woraus eine geringe Adhärenz resultiert. Häufig sind aber Annahmen der Behandler, dass

- gerade Ersterkrankte eine Depot-Behandlung ablehnen,
- Patienten ohne Rückfall nicht zu überzeugen sind und
- zu wenige atypische Depots zur Verfügung stehen [24].

Gerade die ersten beiden Argumente lassen sich durch Daten nicht belegen, da nur 10 bis 28% der Ersterkrankten eine Depot-Behandlung jemals angeboten bekommen haben.

Leitliniengerechte Therapie

Zur Behandlung der Schizophrenie sind mehrere internationale Leitlinien veröffentlicht worden, wobei die aktuellsten die der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) [22] und des britischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE) sind [40]. Die Überarbeitung der nationalen Leitlinie der DGPPN von 2006

befindet sich derzeit im Prozess. Relativer Konsens findet sich in nahezu allen Leitlinien bezüglich der nachgewiesenen Effektivität der Antipsychotika hinsichtlich Akutbehandlung und Rezidivprophylaxe. Dabei wird bevorzugt eine Monotherapie empfohlen, wobei sich die Auswahl der Präparate nach dem potenziellen Nebenwirkungsprofil richten sollte. Des Weiteren wird eine separate Ausrichtung der Behandlung für die Negativsymptomatik gesehen, wobei hier die Evidenz für den Nutzen der verschiedenen Präparate deutlich schwächer ist [23]. Eine gewisse Uneinigkeit lässt sich bezüglich Fragen zur Dosierung und zur Dauer einer medikamentösen Behandlung nach erster oder wiederholter Krankheitsepisode erkennen. Hierzu sei auf **Tabelle 2** verwiesen.

Interessenskonflikterklärung

K.W. hat Vortrags- und Beraterhonorare von Bristol-Myers Squibb, Janssen, Lilly, Otsuka, Pfizer und Servier erhalten. J.K. ist Studienleiter in Investigator-initiated Trials, die von Medtronic Europe SARL unterstützt werden. J.K. hat Vortrags- und Beraterhonorare von Astra Zeneca, Lilly, Lundbeck, Servier, Schwabe und Otsuka erhalten. S.K. hat keine Interessenskonflikte.

Rationale and objective of pharmacotherapy for schizophrenia

Schizophrenia and related disorders contribute significantly to the burden of mental disorders. This is mainly due to a mostly early age of onset and its recurring and chronic nature. Although recent neuroscientific results point to a developmental disorder, pharmacotherapy is still based on a pathophysiological model of dysregulated dopamine. The work presented here summarizes the scientific rationale and objective of the antidopaminergic therapy in schizophrenia therapy. Time slots and phases of different treatment methods are outlined based on neuropharmacological findings and determinants as well as on characterization of the pathogenesis of schizophrenia. Key symptoms such as positive/negative symptoms as well as depression, cognition and social functioning and pharmacotherapeutic procedures in the acute and long-term treatment are displayed shortly. Further, depot therapy and guideline based procedures are discussed and open questions, as the duration of treatment, are addressed.

Key words: Schizophrenia, developmental disorder, dopamine hypothesis, antipsychotics, long-term treatment

Literatur

1. Aas M, Dazzan P, Mondelli V, Melle I, et al. A systematic review of cognitive function in

first-episode psychosis, including a discussion on childhood trauma, stress, and inflammation. *Front Psychiatry* 2014;4:182.

2. Adell A, Jimenez-Sanchez L, Lopez-Gil X, Romon T. Is the acute NMDA receptor hypofunction a valid model of schizophrenia? *Schizophr Bull* 2012;38:9–14.
3. Barlati S, Deste G, De Peri L, Ariu C, et al. Cognitive remediation in schizophrenia: Current status and future perspectives. *Schizophr Res Treat* 2013;2013: 156084.
4. Bilder RM, Goldman RS, Robinson D, Reiter G, et al. Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am J Psychiatry* 2000; 157:549–59.
5. Buckley PF, Miller BJ, Lehrer DS, Castle DJ. Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophr Bull* 2009;35:383–402.
6. Carlsson A, Lindqvist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta pharmacologica et toxicologica* 1963;20:140–4.
7. Castagnini A, Berrios GE. Acute and transient psychotic disorders (ICD-10 F23): a review from a European perspective. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009;259:433–43.
8. Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 1991;148:1474–86.
9. De Simoni S, Schwarz AJ, O'Daly OG, Marquand AF, et al. Test-retest reliability of the BOLD pharmacological MRI response to ketamine in healthy volunteers. *NeuroImage* 2013;64:75–90.
10. Demjaha A, Murray RM, McGuire PK, Kapur S, et al. Dopamine synthesis capacity in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2012;169:1203–10.
11. Emsley R, Oosthuizen PP, Koen L, Niehaus DJ, et al. Symptom recurrence following intermittent treatment in first-episode schizophrenia successfully treated for 2 years: a 3-year open-label clinical study. *J Clin Psychiatry* 2012;73:e541–7.
12. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: Long-term treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2006;7:5–40.
13. Fraguas D, Del Rey-Mejias A, Moreno C, Castro-Fornieles J, et al. Duration of untreated psychosis predicts functional and clinical outcome in children and adolescents with first-episode psychosis: a 2-year longitudinal study. *Schizophr Res* 2014;152:130–8.
14. Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechold A, Addington J, et al. The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry* 2013;70:107–20.
15. Gaebel W, Janner M, Frommann N, Pietzcker A, et al. First vs. multiple episode schizophrenia: two-year outcome of intermittent and maintenance medication strategies. *Schizophr Res* 2002;53:145–59.
16. Gitlin M, Nuechterlein K, Subotnik KL, Ventura J, et al. Clinical outcome following neu-

- roleptic discontinuation in patients with remitted recent-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158:1835–42.
17. Godlewska BR, Olajosy-Hilkesberger L, Limon J, Landowski J. Ser9Gly polymorphism of the DRD3 gene is associated with worse premorbid social functioning and an earlier age of onset in female but not male schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 2010; 177:266–7.
 18. Gopal S, Berwaerts J, Nuamah I, Akhras K, et al. Number needed to treat and number needed to harm with paliperidone palmitate relative to long-acting haloperidol, bromperidol, and fluphenazine decanoate for treatment of patients with schizophrenia. *Neuropsychiatric disease and treatment* 2011;7:93–101.
 19. Gray JA, Roth BL. Molecular targets for treating cognitive dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2007;33:1100–19.
 20. Hafner H, Maurer K, Trendler G, an der Heiden W, et al. Schizophrenia and depression: challenging the paradigm of two separate diseases – a controlled study of schizophrenia, depression and healthy controls. *Schizophr Res* 2005;77:11–24.
 21. Harris MG, Henry LP, Harrigan SM, Purcell R, et al. The relationship between duration of untreated psychosis and outcome: an eight-year prospective study. *Schizophr Res* 2005;79:85–93.
 22. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry* 2012;13:318–78.
 23. Hasan A, Wobrock T, Gaebel W, Janssen B, et al. [National and international schizophrenia guidelines. Update 2013 regarding recommendations about antipsychotic pharmacotherapy]. *Nervenarzt* 2013;84:1359–60, 62–4, 66–8.
 24. Heres S, Reichhart T, Hamann J, Mendel R, et al. Psychiatrists' attitude to antipsychotic depot treatment in patients with first-episode schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2011;26:297–301.
 25. Hinkelmann K, Moritz S, Botzenhardt J, Muhtz C, et al. Changes in cortisol secretion during antidepressive treatment and cognitive improvement in patients with major depression: a longitudinal study. *Psychoneuroendocrinology* 2012;37:685–92.
 26. Holcomb HH, Medoff DR, Lahti AC, Tamminga CA. Perceptual skill and brain physiology in subgroups of persons with schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci* 2001;3:294–5.
 27. Howes OD, Murray RM. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *Lancet* 2013;383:1677–87.
 28. Imperato A, Angelucci L. The effects of clozapine and fluperlapine on the in vivo release and metabolism of dopamine in the striatum and in the prefrontal cortex of freely moving rats. *Psychopharmacol Bull* 1989; 25:383–9.
 29. Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature* 2010;468:187–93.
 30. Jentsch JD, Roth RH. The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1999;20:201–25.
 31. Kane JM. Schizophrenia. *N Engl J Med* 1996; 334:34–41.
 32. Kane JM, Kishimoto T, Correll CU. Assessing the comparative effectiveness of long-acting injectable vs. oral antipsychotic medications in the prevention of relapse provides a case study in comparative effectiveness research in psychiatry. *J Clin Epidemiol* 2013; 66:S37–41.
 33. Keefe RS, Harvey PD. Cognitive impairment in schizophrenia. *Handb Exp Pharmacol* 2012: 11–37.
 34. Kern RS, Green MF, Cornblatt BA, Owen JR, et al. The neurocognitive effects of aripiprazole: an open-label comparison with olanzapine. *Psychopharmacology* 2006;187: 312–20.
 35. Kirschner M, Theodoridou A, Fusar-Poli P, Kaiser S, et al. Patients' and clinicians' attitude towards long-acting depot antipsychotics in subjects with a first episode of psychosis. *Therapeutic advances in psychopharmacology* 2013;3:89–99.
 36. Knights A, Hirsch SR. "Revealed" depression and drug treatment for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:806–11.
 37. Kohl S, Heekeren K, Klosterkötter J, Kuhn J. Prepulse inhibition in psychiatric disorders – apart from schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2013;47:445–52.
 38. Kroken RA, Loberg EM, Dronen T, Gruner R, et al. A critical review of pro-cognitive drug targets in psychosis: Convergence on myelination and inflammation. *Front Psychiatry* 2014;5:11.
 39. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, et al. Subanesthetic effects of the non-competitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:199–214.
 40. Kuipers E, Yesufu-Udechuku A, Taylor C, Kendall T. Management of psychosis and schizophrenia in adults: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2014;348:g1173.
 41. Larsen TK, Moe LC, Vibe-Hansen L, Johannessen JO. Premorbid functioning versus duration of untreated psychosis in 1 year outcome in first-episode psychosis. *Schizophr Res* 2000;45:1–9.
 42. Laruelle M. Schizophrenia: from dopaminergic to glutamatergic interventions. *Curr Opin Pharmacol* 2014;14C:97–102.
 43. Leucht S, Heres S, Kissling W, Davis JM. Evidence-based pharmacotherapy of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011;14:269–84.
 44. Leucht S, Heres S, Kissling W, Davis JM. Pharmacological treatment of schizophrenia. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2013;81:e1–13.
 45. Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379:2063–71.
 46. Levinson DF, Umapathy C, Musthaq M. Treatment of schizoaffective disorder and schizophrenia with mood symptoms. *Am J Psychiatry* 1999;156:1138–48.
 47. Marwaha S, Johnson S. Schizophrenia and employment – a review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2004;39:337–49.
 48. McGurk SR, Meltzer HY. The role of cognition in vocational functioning in schizophrenia. *Schizophr Res* 2000;45:175–84.
 49. Michalopoulou PG, Lewis SW, Wykes T, Jaeger J, et al. Treating impaired cognition in schizophrenia: the case for combining cognitive-enhancing drugs with cognitive remediation. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23:790–8.
 50. Moritz S, Andreou C, Klingberg S, Theoring T, et al. Assessment of subjective cognitive and emotional effects of antipsychotic drugs. Effect by defect? *Neuropharmacology* 2013;72:179–86.
 51. Norman RM, Lewis SW, Marshall M. Duration of untreated psychosis and its relationship to clinical outcome. *Br J Psychiatry Suppl* 2005;48:s19–23.
 52. Norman RM, Malla AK. Duration of untreated psychosis: a critical examination of the concept and its importance. *Psychol Med* 2001;31:381–400.
 53. Norman RM, Townsend L, Malla AK. Duration of untreated psychosis and cognitive functioning in first-episode patients. *Br J Psychiatry* 2001;179:340–5.
 54. Perkins D, Lieberman J, Gu H, Tohen M, et al. Predictors of antipsychotic treatment response in patients with first-episode schizophrenia, schizoaffective and schizophreniform disorders. *Br J Psychiatry* 2004;185:18–24.
 55. Pilowsky LS, Bressan RA, Stone JM, Erlandsson K, et al. First in vivo evidence of an NMDA receptor deficit in medication-free schizophrenic patients. *Mol Psychiatry* 2006;11:118–9.
 56. Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, Geisler S, et al. Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 1999;156:544–9.
 57. Robinson DG, Woerner MG, Delman HM, Kane JM. Pharmacological treatments for first-episode schizophrenia. *Schizophr Bull* 2005;31:705–22.
 58. Roesch-Ely D, Pfueller U, Mundt C, Muller U, et al. [Treatment of cognitive deficits in schizophrenia. Part 2: Pharmacological strategies]. *Nervenarzt* 2010;81:564–76.
 59. Rummel C, Kissling W, Leucht S. Antidepressants for the negative symptoms of schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD005581.
 60. Samalin L, Charpeaud T, Blanc O, Heres S, et al. Clinicians' attitudes toward the use of long-acting injectable antipsychotics. *J Nerv Ment Dis* 2013;201:553–9.
 61. Schennach R, Riedel M, Obermeier M, Jager M, et al. Remission and recovery and their predictors in schizophrenia spectrum disorder: results from a 1-year follow-up naturalistic trial. *Psychiatr Q* 2012;83:187–207.
 62. Schimmelmann BG, Huber CG, Lambert M, Cotton S, et al. Impact of duration of untreated

- ted psychosis on pre-treatment, baseline, and outcome characteristics in an epidemiological first-episode psychosis cohort. *J Psychiatr Res* 2008;42:982–90.
63. Schultze-Lutter F, Michel C, Ruhrmann S, Schimmelmann BG. Prevalence and clinical significance of DSM-5-attenuated psychosis syndrome in adolescents and young adults in the general population: The Bern Epidemiological At-Risk (BEAR) Study. *Schizophr Bull* 2013 Dec 18 (Epub ahead of print).
 64. Seeman P, Lee T. Antipsychotic drugs: direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons. *Science* 1975;188:1217–9.
 65. Sepehry AA, Potvin S, Elie R, Stip E. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) add-on therapy for the negative symptoms of schizophrenia: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2007;68:604–10.
 66. Shamsi S, Lau A, Lencz T, Burdick KE, et al. Cognitive and symptomatic predictors of functional disability in schizophrenia. *Schizophr Res* 2011;126:257–64.
 67. Singh SP, Singh V, Kar N, Chan K. Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2010;197:174–9.
 68. Smith MJ, Horan WP, Karpouzian TM, Abram SV, et al. Self-reported empathy deficits are uniquely associated with poor functioning in schizophrenia. *Schizophr Res* 2012;137:196–202.
 69. Snyder SH. New developments in brain chemistry: catecholamine metabolism and the action of psychotropic drugs. *Am J Orthopsychiatry* 1967;37:864–79.
 70. Subotnik KL, Nuechterlein KH, Ventura J, Gitlin MJ, et al. Risperidone nonadherence and return of positive symptoms in the early course of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2011;168:286–92.
 71. Sumiyoshi T, Higuchi Y, Uehara T. Neural basis for the ability of atypical antipsychotic drugs to improve cognition in schizophrenia. *Front Behav Neurosci* 2013;7:140.
 72. Tiihonen J, Haukka J, Taylor M, Haddad PM, et al. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2011;168:603–9.
 73. Tohen M, Strakowski SM, Zarate C Jr., Hennen J, et al. The McLean-Harvard first-episode project: 6-month symptomatic and functional outcome in affective and nonaffective psychosis. *Biol Psychiatry* 2000;48:467–76.
 74. Torgalsboen AK, Mohn C, Rishovd R, Rishovd B. Neurocognitive predictors of remission of symptoms and social and role functioning in the early course of first-episode schizophrenia. *Psychiatry Res* 2014;216:1–5.
 75. van Haren NE, Rijdsdijk F, Schnack HG, Picchioni MM, et al. The genetic and environmental determinants of the association between brain abnormalities and schizophrenia: the schizophrenia twins and relatives consortium. *Biol Psychiatry* 2012;71:915–21.
 76. Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D, Sytema S, et al. Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy: long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2013;70:913–20.
 77. Zhang JP, Gallego JA, Robinson DG, Malhotra AK, et al. Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013;16:1205–18.

PPT – Bücherforum

Mutschler Arzneimittelwirkungen

Pharmakologie – Klinische Pharmakologie – Toxikologie

Von Ernst Mutschler, Gerd Geisslinger, Heyo K. Kroemer, Sabine Menzel und Peter Ruth. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2013. 10., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. XXIV, 1197 Seiten, 349 farbige Abbildungen, 257 Tabellen, 1417 Strukturformeln. Auch als E-Book erhältlich. Gebunden 73,60 Euro.

Dieses bedeutende Standardwerk zur Pharmakologie, es liegt in der 10. Auflage vor und ist eine „Jubiläumsauflage“, ist in seinem „Allgemeinen Teil“ zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik klar, gut ver-

ständig und didaktisch – auch dank der neu gestalteten, farbigen Abbildungen – ausgezeichnet geschrieben. Es verliert sich nicht in Details, die dem Leser nur das Gefühl geben würden, das alles niemals behalten zu können. Besonders gelungen erscheint dem Rezensenten das Kapitel zur Biotransformation mit wunderbar erklärenden übersichtlichen Abbildungen, eine didaktische Meisterleistung. Die Biotransformation gut zu verstehen ist wesentlich für das Verständnis von pharmakokinetischen Wechselwirkungen gerade im Rahmen des Cytochrom-P450-Isoenzym-Systems. Diese Wechselwirkungen spielen in der Praxis des pharmakotherapeutischen Alltags des Arztes aus jedem Fachgebiet eine überragende Rolle, sowohl, was die Möglichkeiten einer effizienten Therapie betrifft, aber auch insbesondere in Bezug auf die zum Teil erheblichen Risiken und Gefahren, die hinter diesen Wechselwir-

kung stehen können. Dieses Kapitel muss man verstanden haben und dafür ist diese Art der Darstellung, die der „Mutschler“ gefunden hat, besonders geeignet. Die Pharmakodynamik, Kapitel 3 (jedes Kapitel hat zu Anfang in einer Übersicht die relevanten Stichwörter mit Seitenangabe), wird mit gut gegliederten Tabellen und sorgfältigst ausgearbeiteten Abbildungen dem Leser erklärt, sodass er wirklich verstehen kann, was mit dem Medikament, das er seinem Patienten gibt, im Körper passiert. Das kann den Respekt vor dem, was ich als Arzt gerade tue mit meinem Medikament, deutlich erhöhen. Den Arzneimittelwechselwirkungen wie auch den unerwünschten Wirkungen (UAW) ist jeweils ein eigenes Kapitel gewidmet, ebenso der Pharmakogenetik, deren Kenntnis aktuell für eine kompetente Pharmakotherapie immer wichtiger wird. Die Probleme, die durch die sogenannten