Neuroleptika zwischen Nutzen und Schaden

Minimale Anwendung von Neuroleptika - ein Update

Volkmar Aderhold[1] 9/2010

Institut für Sozialpsychiatrie an der Universität Greifswald

Einleitung

Neue Forschungsergebnisse legen nahe, dass das Nutzen-/Risikoprofil von Neuroleptika[2] ungünstiger ist als bisher angenommen wurde, so dass ihre gegenwärtige Anwendungspraxis hinterfragt werden muss. 2008 hatte ich daher einen Text „Zur Notwendigkeit und Möglichkeit minimaler Anwendung von Neuroleptika 6.0“ ins Internet gestellt.[3] Später erschien ein „Memorandum der Deutschen Gesellschaft für Soziale Psychiatrie zur Anwendung von Antipsychotika“. Der nun folgende Text ist eine weiter vervollständigte Übersicht zu Wirksamkeit und bedeutenden Nebenwirkungen von Neuroleptika, die ihre möglichst minimale Anwendung im Rahmen eines psychotherapeutisch kompetenten und psychosozial komplexen Behandlungsmodells begründen.[4]

Gliederung

1. Der Wirkmechanismus von Neuroleptika S. 2
2. Dosisbereiche S. 4
3. Niedrigdosierung S. 5
4. Selektive Behandlung ohne Neuroleptika S. 9
5. Rezeptorveränderungen durch Neuroleptika S. 11
6. Non-Responder S. 13
7. Effektivität er Neuroleptika S. 14
8. Überdosierung und Polypharmazie S. 15
9. Wirksamkeitsunterschiede zwischen typischen und atypischen Neuroleptika S. 17
10. Das heterogene Spektrum der Neuroleptikaanwendung S. 19
11. Die Rolle des präfrontalen Kortex (Teil des Frontalhirns) S. 20
12. Negativ-Symptomatik S. 20
13. Kognitive Störungen S. 21
14. Langzeitentwicklung kognitiver Defizite bei der „Schizophrenie“ S. 28
15. Neurodegeneration S. 36
16. Neuroleptika und frontale Neurodegeneration S. 38
17. Beziehung zwischen Neurokognition und frontaler Hirnreduktion S. 45
18. Tardive Dyskinesien/Spätdyskinesien S. 48

[1] Herzlichen Dank an Dieter Lehmkuhl, Stefan Weinmann, Nis Greve, Margret Osterfeld und Heide Gieck für die gründliche Durchsicht des Textes.

[3] www.bgsp-ev.depdfs/aderholdmini6.2.pdf und www.psychiatrie.de/dgsp/Neuroleptika-Debatte/

[4] Weitere gute Informationsquelle sind:
Stefan Weinmann Erfolgsmythos Psychopharmaka, Bonn 2008
Greve/Osterfeld/Diekmann: Umgang mit Psychopharmaka, Bonn 2. Aufl. 2008

19. Mortalität der Menschen mit „Schizophrenie“ S. 48
a. plötzlicher Herztod S. 49
b. metabolische Syndrom S. 49
c. Diabetes S. 50
20. Die FIN 11 Studie (Tiihonen et al 2009) und Methodenkritik S. 52
21. Weitere Nebenwirkungen der Neuroleptika S. 58
22. Geschlechtsspezifität von Nebenwirkungen S. 58
Prolaktinerhöhung – Osteoporose – Brustkrebs – Hypophysentumore – Karzinome
Gewichtszunahme – Übergewicht und Krebs - venöse Thromboembolien - QT-Zeit
Übergewicht und Schwangerschaft – Diabetes - Blutspiegel von Neuroleptika
23. Anwendung von Psychopharmaka bei Kindern und Jugendlichen S. 62
24. Neuroleptika in der Geriatrie S. 62
25. **Therapeutische Konsequenzen** S. 63
1. Bewusstwerdung
2. Kontrolle somatischer Nebenwirkungen
3. Direkte therapeutische Konsequenzen bei metabolischem Syndrom
4. Minimierung von Kombinationstherapien
5. Hochdosierungen mit strengster Indikation
6. Niedrigdosierung
7. Bestimmung des Cyp 450 Polymorphismus
8. Therapeutische begleitete Reduktions- und Absetzversuche
9. Neuroleptika partiell vermeidende Behandlungsformen
Bedürfnisangepasste Behandlung – Soteria
Prädiktoren neuroleptikafreier Behandlung
10. Integration von adaptierter Traumatherapie
11. „Non-Compliance“
12. Non-Responder
13. Fazit
26. Literatur S. 71

1. Der Wirkmechanismus von Neuroleptika

Neuroleptika wirken keineswegs kurativ auf das Gehirn ein, wenn sich mit ihrer Hilfe psychotische Phänomene wie Wahn und Halluzination vermindern oder vollständig zurückbilden (symptomatische Remission) sollen.
Der heutige Forschungsstand besagt, dass psychotisches Erleben im Rahmen akuter schizophrener[5] und schizoaffektiver Psychosen, psychosenaher Zustände bis hin zur Schizotypie, aber auch psychotischer Manien und psychotisch depressiver Störungen (Abi-Dargham et al 2004; Howes et al 2009) mit einer erhöhten präsynaptischen

[5] Ich benutze den Terminus „Schizophrenie“ aus Konvention und um wissenschaftliche Studien zitieren zu können. Schizophrenie ist jedoch ein Konstrukt unbekannter Gültigkeit (Validität) und seine Diagnostik von nur moderater Zuverlässigkeit (Reliabilität). Auch ist der stigmatisierende Effekt dieser Diagnose groß. Die diskutierte Abschaffung des Begriffes in einem neuen DSM V kann nur erhofft werden.

Dopaminausschüttung im assoziativen Striatum (v.a. dorsales Caudatum) der Basalganglien (Kegeles et al 2010) einhergeht. Sie wird als das neurobiologische Substrat von veränderter Umweltwahrnehmung und abweichendem Bedeutungserleben in akuten Psychosen und im Wahn aufgefasst. Bei nicht-psychotischen Formen der Schizophrenie findet sich keine dopaminerge Überaktivität in dieser Region (van Os et al. 2008). Diese phasisch erhöhte präsynaptische Dopaminausschüttung besteht lediglich bei psychotischen Symptomen (z.B. Abi-Dargham et al 1998 u. 2000). Sie endet mit der Remission einer akuten Psychose bei episodischem Verlauf. Daher wird sie als phasische Sensibilisierung des subkortikalen striatalen dopaminergen Systems bezeichnet (z.B. Laruelle et al 2000). Der genaue Mechanismus, der zu einer Beendigung der phasischen präsynaptischen Sensibilisierung und damit zur echten Remission psychotischer Episoden führt, ist unbekannt.

Von dem vorderen (präsynaptischen) Anteil der Verbindungsstelle zwischen Nervenzellen (Synapse) wird eine chemische Substanz (Neurotransmitter) - in diesem Falle Dopamin – in den synaptischen Spalt ausgeschüttet und erregt damit den hinteren (postsynaptischen) Anteil, d.h. eine weitere Nervenzelle an dieser Synapse. Eine Synapse kann oft unterschiedliche Neurotransmitter produzieren und an unterschiedlichen Rezeptoren empfangen. Das striatal mesolimbische System liegt unterhalb des Großhirns und ist für komplexe Integrationsprozesse von Neugierde, Motivationen, Aufmerksamkeit, Aktivierung von Handlungen, Belohnung und Emotionen zuständig. Gleichzeitig ist jede Hirnregion jedoch über viele Bahnen und weitere andere Neurotransmitter (wie Glutamat, GABA, Serotonin) hoch komplex in hemmender oder erregender Weise mit anderen Hirnregionen verbunden und wird darüber reguliert. Das striatal mesolimbische System steht so in besonderer Weise mit dem präfrontalen Kortex des Frontalhirns in Interaktion. Eine weitere regulierende Funktion haben Hormone.

Die unterschiedlichen Psychosen sind Störungen mit komplexen, oftmals auch nur vorübergehenden phasischen neurobiologischen Veränderungen. Nach dem Stand des heutigen Wissens ist das gemeinsame Wirkprinzip aller Neuroleptika oder Antipsychotika[6] die blockierende (= antagonisierende) Wirkung am Dopamin-Rezeptor D2. Diese D2-Blockade wird als notwendiger *und* hinreichender Wirkmechanismus aufgefaßt, wie Amisulprid mit seinem selektiven D2-Antagonismus bei vergleichbarer Wirksamkeit belegt (Guillin et al 2007).

Neuroleptika sind jedoch nicht in der Lage, dort die präsynaptisch erhöhte Dopamin-Ausschüttung zu normalisieren. Sie blockieren vielmehr die Rezeptoren postsynaptisch, und zwar reversibel mit einer gewissen Halbwertszeit. Deshalb muss die Einnahme der Medikamente in regelmäßigen Abständen erfolgen. Atypika (Neuroleptika der 2. Generation) und Typika scheinen dabei im temporalen Kortex, Typika zusätzlich auch stärker in Striatum zu blockierend zu wirken (Stone et al 2009).

Durch neuere Untersuchungsmethoden wie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) - mit der es gelingt lokale Rezeptorsysteme eines Neurotransmitters darzustellen - wurde deutlich, dass eine sinnvolle D2-Rezeptor-Blockade durch Neuroleptika in einem sog. **„therapeutischen Fenster“** von 50-80% dieser Rezeptoren liegt und dass jenseits dieser Obergrenze viele Nebenwirkungen verstärkt oder überhaupt erst auftreten. Innerhalb dieses Fensters ist das Verhältnis von Blockade und Wirkeffekt unterschiedlich. Für Amisulprid, Clozapin und Quetiapin liegt der für die Wirkung erforderliche Anteil blockierter Rezeptoren bei 50-60% (Abi-Dargham et al 2005), für Haloperidol bei 65%. Oberhalb von 65% wird die Response auf Haloperidol nicht höher, die Nebenwirkungen nehmen jedoch zu; ab 72% beginnen Prolaktinerhöhung, ab 78% die extrapyramidalmotorischen Störungen und Akathisie (Kapur et al

[6] Ich benutze die alte Benennung „Neuroleptika“, weil der moderne Terminus „Antipsychotika“ eine Wirkspezifität suggeriert, die keineswegs besteht.

2000). Bei einer striatalen D2 Blockade über 70% treten bereits klinisch bedeutsame dysphorische und mental beeinträchtigende (Mizrahi et al 2007) Reaktionen und verstärkte depressive und negative Symptome (de Haan et al 2000) auf. Das gilt für Typika wie Atypika (de Haan et al 2003). Insbesondere Menschen mit nur geringgradig erhöhter DA-Ausschüttung haben ein besonders hohes Risiko für diese Nebenwirkungen (Voruganti et al 2001). Die individuelle Dosis eines Patienten zum Erreichen dieses therapeutischen Fensters ist unterschiedlich, aber generell niedrig. Sie liegt in der Regel zwischen **2 und 6 mg Haloperidol pro Tag** bzw. äquivalenten Dosen anderer Neuroleptika (McEvoy et al 1991).

Äquivalenztabelle (Andreasen et al 2010)

Generikum	**Produkt**	**1 mg Haloperidol entspricht**	**2 mg Haloperidol entspricht**
Atypika			
Aripiprazol	Abilify ®	3.4 mg	6.8 mg
Clozapin	Leponex ®	57.8 mg	115.6 mg
Olanzapin	Zyprexa ®	2.5 mg	5.1 mg
Quetiapin	Seroquel ®	76.0 mg	152.0 mg
Risperidon	Risperdal ®	0.7 mg	1.4 mg
Ziprasidon	Zeldox ®	26.5 mg	53.0 mg
Typika			
Chlorpromazin	Megaphen ®	54.0 mg	108.0 mg
Fluphenazin	Dapotum ® Lyogen ®	1.0 mg	1.9 mg
Haloperidol	Haldol ®	1.0 mg	2.0 mg
Perphenazin	Decentan ®	3.7 mg	7.4 mg
Thioridazin	Melleril ®	47.0 mg	94.1 mg
Trifluoperazin	Jatroneural ®	2.7 mg	5.5 mg
Fluphenazin-decanoate	Dapotum Depot ®	4.2 mg	8.4 mg
Haloperidol-decanoate	Haldol Depot ®	18.9 mg	37.8 mg

2. Dosisbereiche

In einer Cochrane-Metaanalyse, die ausschließlich randomisierte Studien zur Dosierung von Haloperidol in der Akutbehandlung auswertete, wurde der empfohlene Dosisbereich zur Behandlung einer sog. unkomplizierten Schizophrenie mit 3 bis 7.5 mg Haloperidol deswegen ungerechtfertigt nach oben verschoben (Wairach et al 2002), weil bis heute keine randomisierten Dosisfindungsstudien für Dosierungen zwischen 1.5 und 3 mg existieren. Die obere Dosisgrenze wurde willkürlich ohne Begründung festgelegt (Wairach 2002, Davis et al 2008). So kommt es, dass der Dosisbereich unter 3 mg nicht in den Behandlungsempfehlungen der evidenzbasierten Medizin berücksichtigt wird, weil diese nur Studien mit Randomisierung auswerten. Patienten mit Schizophrenie wird in der

Cochrane-Metaanalyse empfohlen, bei der Einnahme höherer Tagesdosen „zurückhaltend“ zu sein. Die meisten der ausgewerteten Studien sind älter und verwendeten weit höhere, aus heutiger Sicht unvertretbare und schädigende Dosierungen. Ein Dosisbereich in der Neuroleptikabehandlung kennzeichnet jedoch nicht nur eine Obergrenze, sondern sollte die Möglichkeit bieten, bei einem individuellen Patienten möglichst nah an der *Untergrenze* zu dosieren, um Nebenwirkungen möglichst zu vermeiden.

Bei **Ersterkrankten** liegen die **Dosierungen** für die meisten Patienten zwischen 1-2 mg Haloperidol bzw. Äquivalenten, insgesamt um etwa die Hälfte niedriger.

3. Niedrigdosierung

Um die geringst mögliche Dosis zu erzielen, muss man von der unteren Dosisgrenze langsam in mehrwöchigen Intervallen und nur, wenn sich unter der gegebenen Dosierung keine Symptomabschwächung einstellt, aufdosieren. Die Zieldosis kann individuell nicht vorausgesagt werden. Die interindividuelle Unterschiede sind groß (300 % und mehr) (de Haan et al 2003, Davis et al 2004). Wirkeffekte sind abhängig von Dosis und Zeit. Unter Neuroleptika vergehen bis zum Eintreten einer Remission oft 12-24 Wochen (Emsely et al 2006) in Einzelfällen (15 %) treten sie sogar erst nach 6 bis 12 Monaten ein (Robinson et al 2005). Oft tritt nur eine Teilremission ein. Auch der Endpunkt dieser Teilremission ist unbestimmt und bei den einzelnen Patienten sehr unterschiedlich. Häufig wird die Dosis vorzeitig erhöht oder sogar eine Kombinationstherapie begonnen, so dass es zu Überdosierungen („overshooting“) mit mehr Nebenwirkungen kommt (Davis et al 2004).

Die niedrigsten und gleichzeitig wirksamen Werte bei Ersterkrankten mit Schizophrenie, schizophreniformer oder schizoaffektiver Psychose ermittelte man in einer klinischen Studie an 35 Patienten mit einer Anfangsdosis von 1 mg (Oosthuizen et al 2001). Diese wurde über 4 Wochen aufrechterhalten (und bei einem Patienten wegen Nebenwirkungen sogar auf 0.5 mg gesenkt). Nur bei unzureichender Wirkung wurde dann auf 2 mg erhöht. Hatte sich nach 3 weiteren Wochen nach klinischem Eindruck die Positiv-Symptomatik noch unzureichend zurückgebildet, erfolgte eine wöchentliche Erhöhung um 1 mg. 55% der Patienten konnten bei diesem Vorgehen mit 1 mg und nur 19 % mussten mit 3 oder 4 mg behandelt werden. Eine höhere Dosis wurde nicht gegeben. Die Symptomremission war insgesamt ausgesprochen gut. Gemäß der Responsekriterien von Lieberman et al. (2000) lag der Prozentsatz der Responder nach 3 Monaten bei 65.7%, der mittlere PANSS Positiv Punktwert bei 10 Punkten (Skalierung 7 - 42). Behandlungsabbrüche waren mit 8.5 % gering (3 von 35 Patienten).

Eine möglichst niedrige Dosis verhindert oder reduziert das Auftreten vieler Nebenwirkungen und erlaubt oft eine sehr niedrige prophylaktische Dosis.

Die sog. initiale dysphorische Reaktion ist einer der besten Prädiktoren für spätere medikamentöse Non-Compliance (van Putten et al 1974, 1981, Naber 1995, Hoggan et al 1983).

In gewisser Weise kann daher ein Widerspruch zwischen schneller Symptomremission und langfristiger Einnahmebereitschaft entstehen. Kein neurobiologischer Befund stützt die herrschende Praxis forcierter neuroleptischer Symptomsuppression. Oft ist die längerfristige Einnahmebereitschaft jedoch von entscheidender Bedeutung.

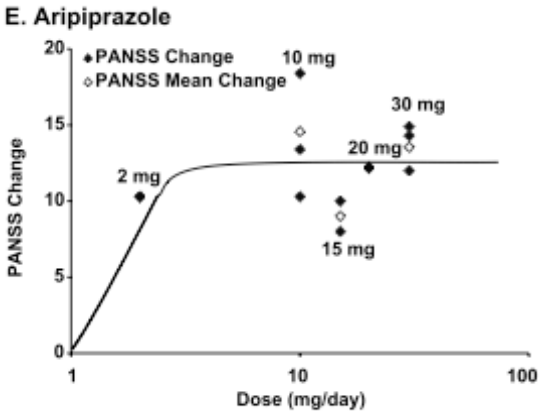
Davis & Chen 2004 ermittelten aus Dosis-Effekt-Ergebnissen von placebokontrollierten Dosisfindungsstudien an zumeist mehrfach erkrankten Menschen mit Schizophrenie-Diagnose die **durchschnittliche angemessene Dosishöhe einzelner Neuroleptika**. Unter Zugrundelegung einer sigmoidalen Dosis-Response-Kurve liegt die

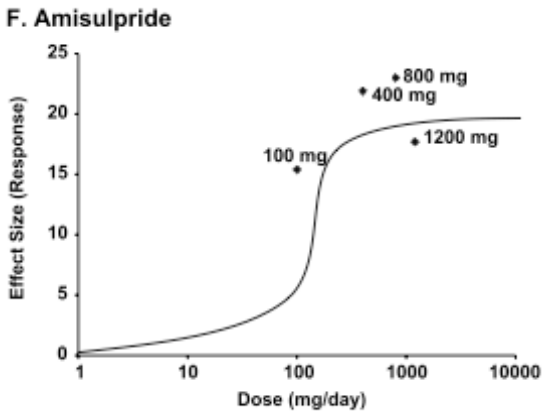
optimale Dosis eines Neuroleptikums am oberen Ende der noch aufsteigenden Kurve (ED95 = Effektive Dosis nahe am Maximum = 95%).

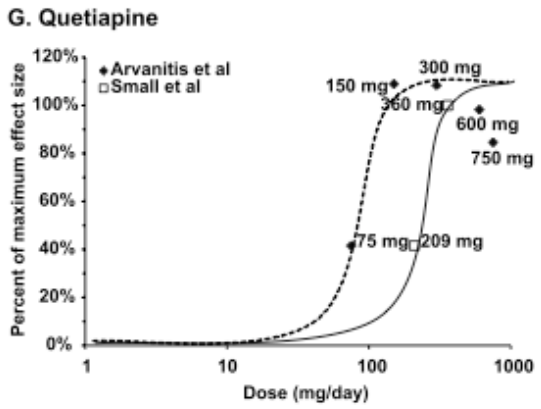
Sie genügt für die erreichbare klinische Rückbildung der Symptomatik und eine weitere Dosiserhöhung hat nur noch minimale symptomatische Effekte aber zunehmende Nebenwirkungen zur Folge. Weil die Rückbildung von Symptomen unter einer gewählten Dosis sind über mehrere Wochen hinzieht und die Remission in vielen Fälle zugleich unvollständig ist, wird die Dosis meist zu früh erhöht und auch dann noch weiter gesteigert, obwohl keine weitere Remission mehr zu erzielen ist.

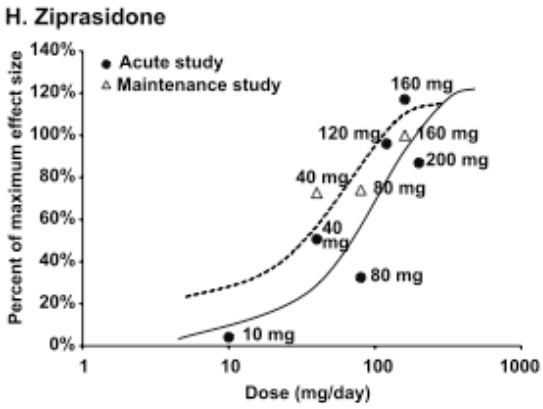
Hier die Ergebnisse:

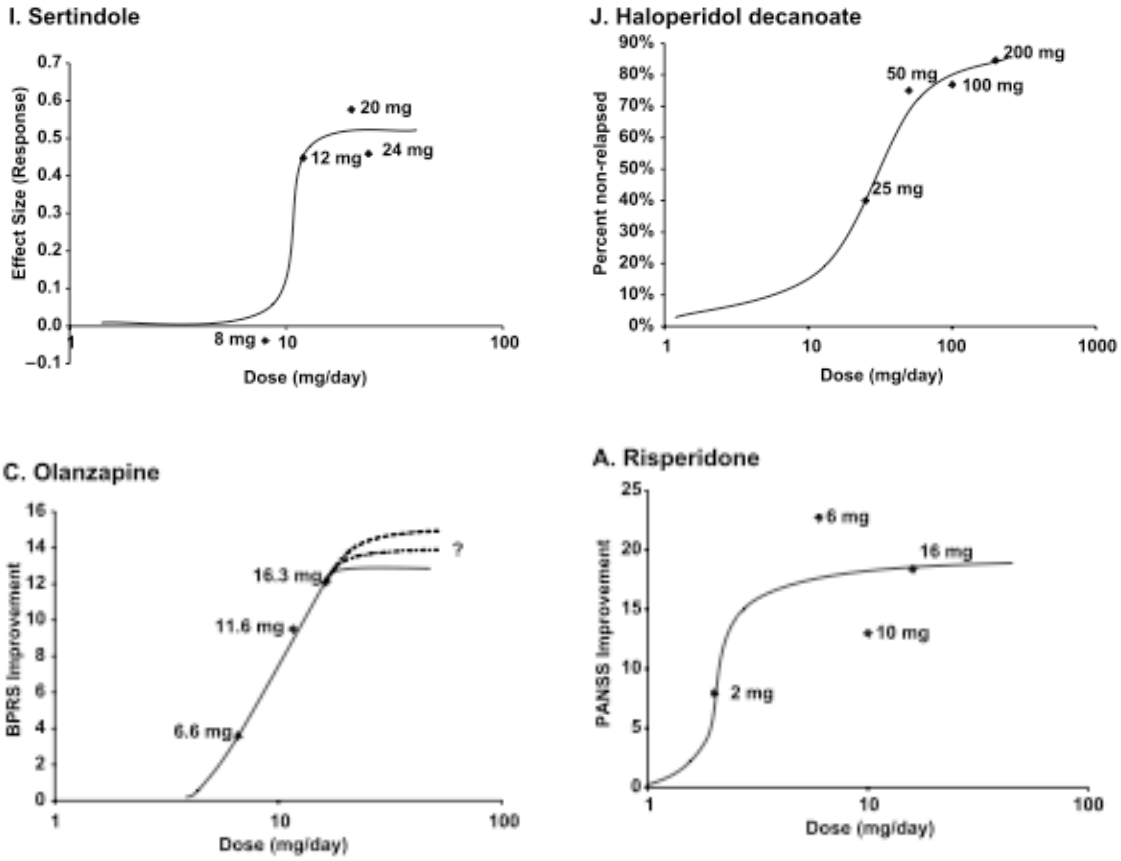
Bis auf Ziprasidon handelte es sich nur um Dosierungen zur Akutbehandlung.



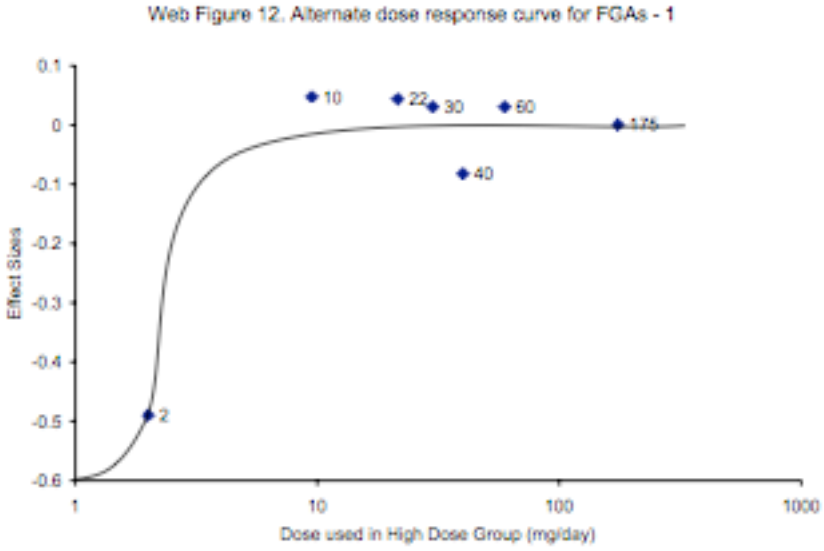








Für Haloperidol liegt die ED95 für die meisten Patienten bei 3.3 - 4 mg. Bei einer Minderheit von Patienten auch darüber bis 10 mg/Tag. Daher wird für Haloperidol in der nachfolgenden Tabelle ein breiter Dosisbereich von 3.5 - 10 mg angeben. Die Autoren schreiben dazu, dass Halperidol-Dosierungen über 3.3 mg/Tag in allen Studien und unter unterschiedlichen Untersuchungsmethoden gleiche Effekte zeigten. Darüber hinaus gehende Dosierungen sind gemäß der Studienlage (42 Studien mit 1821 Patienten) nicht wirksamer (Davis & Chen 2004). Das gilt insbesondere auch für die Patientengruppe mit geringer Symptomreduktion unter Dosierungen bis 10 mg („treatment resistant“). Dosiserhöhung führt demnach nicht zu besserer Remission. Die unterschiedlichen Studien sind diesbezüglich „sehr homogen“. Die Studienlage spricht daher *nicht* für die Existenz einer relevanten Patientengruppe, die von höheren Dosierungen einen Vorteil hätte. Einzelfälle mögen existieren. In Web Fig 12.: Dosis FGA = mg/Tag Haloperidol



Für Aripiprazol ist die Dosis von 2 mg fast so wirksam wie 10-30 mg. Für Amisulprid war die 100 mg Dosis nur geringfügig weniger wirksam als höhere Dosen. Für Olanzapin liegt die ED95 vermutlich bei 18-20 mg (Davis & Cheng 2005).Unter Quetiapin fanden sich unter 150 mg die größten Effekte. Höhere Dosierungen, insbesondere 750 mg/Tag waren weniger effektiv. Für Clozapin finden sich bei partiellen bzw. Non-Respondern bessere Effekte bei höheren Plasmaspiegeln. Daher liegen die Dosierungen häufig über 400 mg. Die individuelle Dosis kann jedoch auch deutlich tiefer liegen. Deshalb ist auch hier eine langsame Dosiserhöhung bedeutsam. Wenn sich unter üblichen Dosierungen keine Response einstellt, gelingt eine Dosisfindung am besten durch Blutspiegelkontrollen (mindestens 350 – 400 ng/ml) (Citrome et al 2002).

Die folgende Tabelle aus Davis & Cheng 2004 fasst die ermittelten ED50 und ED95 zusammen:

TABLE 2. The ED_{50} and Near-maximal Effective Dose for FGAs and SGAs

Drug	ED_{50}	Near-maximal Effective Dose
FGAs		
Chlorpromazine	150 mg/d	400–450 mg/d
Haloperidol	0.5–2 mg/d	3.5–10 mg/d
Haloperidol decanoate	25 mg/mo	100–200 mg/mo
Trifluoperazine	—	10–15 mg/d
Thiothixene	—	<10 mg/d
Fluphenazine	—	<6.9 mg/d
Fluphenazine decanoate/enanthate	—	25 mg/2 wk
SGAs		
Olanzapine	9 mg/d	>16 mg/d
Olanzapine IM	>6 mg/d	>10 mg/injection
Risperidone	2 mg/d	4 mg/d
Risperidone depot	15 mg/mo	50 mg/mo
Amisulpride	50 mg/d	200 mg/d
Aripiprazole	<1.5 mg/d	10 mg/d
Quetiapine	80–215 mg/d	150–600 mg/d
Remoxipride	60 mg/d	120–240 mg/d
Sertindole	10 mg/d	12–20 mg/d
Clozapine	—	>400 mg/d
Ziprasidone, acute	63 mg/d	120–160 mg/d
Ziprasidone, maintenance	40 mg/d	80–160 mg/d

Die ermittelten Werte sind für mehrfach erkrankte vorbehandelte Patienten mit Schizophrenie-Diagnose gültig. Auch eine effektive Dosis von 50% (ED50) ist bei einem Anteil der Patienten bereits ausreichend, weil die individuelle ED95 Dosis um den ermittelten Wert streut. Für den individuellen Patienten ist aufgrund dieser interindividuellen Varianz zur optimalen Dosisfindung eine Annäherung durch langsame Aufdosierung deshalb nicht zu umgehen. Die Autoren empfehlen einen für jeden Patienten individuellen Dosisfindungsprozess von Versuch und Irrtum und kritisieren Leitlinien mit definierten Dosierungen.

Zur sinnvollen Höhe prophylaktischer Dosierungen existieren kaum Studien. Dieser Erkenntnismangel ist wissenschaftlich nicht zu begründen und schwerwiegend für Betroffene. Bei bereits niedrigen Akutdosierungen scheint der Unterschied zur Erhaltungsdosierung geringer zu sein.

Die Autoren schlussfolgern, dass Leitlinien auch falsche Dosierungsempfehlungen enthalten und im klinischen Alltag oft zu hohe Dosierungen eingesetzt werden und dass Leitlinien auch falsche Dosierungsempfehlungen enthalten.

Die Höhe der neuroleptischen Medikation ist auch abhängig von der Qualität der psychosozialen–psychotherapeutischen Behandlung (z.B. in der bedürfnisangepaßten Behandlung) und dem therapeutischen Milieu (z.B. in einer Soteria[7]-Einrichtung oder einer Akutstation mit Soteria-Elementen). Z.B. konnte Luc Ciompi in seiner Soteria-Vergleichsstudie zeigen, dass in einem reizgeschützten psychosebegleitenden **Milieu** mit 8 Patienten die Neuroleptikadosierungen auf 1/3 der sonst üblichen Dosis herabgesenkt werden können.

Neuroleptika – sofern sie wirksam sind – bewirken eine Distanzierung und Entaktualisierung von dem Wahnerleben, jedoch i. d. R. keine Korrektur der Wahninhalte. Das zeigt sich u.a. daran, dass bei Rezidiven oft die gleichen Wahninhalte wieder erlebt werden. Meist erst durch **psychotherapeutische Arbeit** kann es Betroffenen gelingen, eine echte Korrektur des Wahns zu vollziehen und

die Wahnerfahrung in einen Sinnzusammenhang und die Biographie zu integrieren. Neuroleptika können psychosoziale und psychotherapeutische Hilfen nicht ersetzen, sondern allenfalls unterstützen, falls sie überhaupt benötigt werden.

Psychotisches Erleben drückt oft in verschlüsselter Form etwas aus, das bisher ungesagt geblieben ist, vor allem ungesagt gegenüber der Familie und wichtigen Bezugspersonen. Des Öfteren liegt ihm auch eine Traumatisierung zu Grunde. Aus dieser Perspektive sind Psychosen auch als noch unzureichende Lösungsversuche zu verstehen. Sie allein als Krankheitssymptome aufzufassen, die lediglich einer Suppression bedürfen, ist eine irreführende Vereinfachung.

4. Selektive Behandlung ohne Neuroleptika

Weil psychotische Störungen bei 60-70% der sog. Schizophrenien und weit mehr noch bei allen anderen psychotischen Störungen episodisch verlaufen, d.h. die Symptome sich auch ohne medikamentöse Behandlung zurückbilden, lassen sich grundsätzlich sogar ca. 40% der ersterkrankten Menschen mit Schizophrenie-Diagnose (gemäß DSM III-R und DSM IV) und Menschen mit anderen psychotischen Störungen noch häufiger ganz **ohne Neuroleptika behandeln**. Dies gelingt entweder (a) im Rahmen einer intensiven Begleitung durch ein ambulantes Team in enger Zusammenarbeit mit der Familie und weiteren Bezugspersonen, bedarf jedoch größerer Erfahrung. Dieser Ansatz heißt bedürfnisangepasste Behandlung (Lehtinen et al 2000, Cullberg et al 2002 u. 2006, Seikkula et al 2003 u. 2006, Alanen 2009). Oder (b) mittels eines reizgeschützten, sichernden und begleitenden Milieus wie in einer Soteria mit 7-8 Patienten (Bola & Mosher 2003, Rappaport et al 1978) aber auch manchmal (c) in einer personell gut ausgestatteten Akutstation mit möglichst nicht mehr als 16 Betten und sog. Soteria-Elementen. (Übrigens eine Stationsgröße, die gemäß der Psychiatrie-Enquete von 1975 die Regelgröße einer Akutstation darstellen sollte.) In Einzelfällen ist eine solche Psychosebegleitung auch ohne professionelle Hilfe innerhalb der Familie oder in Selbsthilfe mit anderen Betroffenen gelungen.

[7] Soteria: milieutherapeutische Behandlung von akut psychotischen Menschen in kleinen Einrichtungen (7-8 Bewohner) durch intensive Begleitung durch die Psychose (‚being with') und therapeutische Gemeinschaft.

Studienübersicht:

	Studie	Diagnose-system	Anteil ohne Neuroleptika	initialer Zeitraum ohne NL	Methodik	Effekt-stärken r[8]	Dauer Studie
1	**St. Agnews** Rappaport et al 1978	DSM II	**61%**	4-6 Wo	RCT	0.18	3 Jahre
2	**Soteria Californien** Bola & Mosher 2003	DSM II	**43%**	4-6 Wo	1. Kohorte: quasi-experimentell 2. Kohorte: RCT	0.19	2 Jahre
3	**Soteria Bern** Ciompi et al 1992	DSM III-R	**27%**	3-4 Wo	Fallkontrollstudie Matched pair Analyse	0.09	2 Jahre
4	**API-Project** Lehtinen et al 2000	DSM III-R	**43%**	3 Wo	quasi-experimentell alle FE[9] in 5 Regionen	0.16	2 Jahre
5	**NIPS Project** Alanen et al 1994 Alanen 2001, 2009	DSM III-R	**56%** nach 5 J	2-3 Wo	prospektive Kohortenstudie	n/a	5 Jahre
6	**Open Dialogue** Seikkula et al 2003 Seikkula et al 2006	DSM III-R	**60%**	3 Wo	Kohortenstudie alle FE in einer Region	ohne NL sign. besser	5 Jahre
7	**Parachute Project** Cullberg et al 2002 Cullberg et al 2006	DSM IV	**42%**	1-2 Wo	quasi-experimentell multicenter 17 Kliniken 1 Kontrollklinik	n/a	3 Jahre
8	**Chicago 15 years follow up study** Harrow et al 2007	DSM III	**40%**	initial NL Absetzen nach Monaten	Fallkontrollstudie	ohne NL sign. besser	15 Jahre
9	**Cochrane Metaanal** Thornley et al 2000	divers	**„nearly 40%“**	RCT NL vs. Placebo	Metaanalyse von RCT unspezifisches Milieu	n/a	variabel

In den Behandlungssettings der Studien 1 bis 7 wurde bei Ersterkrankten der Einsatz von Neuroleptika – mit Zustimmung des Patienten - für 2 bis 6 Wochen ausgesetzt. Beginnt innerhalb dieses Zeitraums die Rückbildung der psychotischen Symptome, müssen i.d.R. auch langfristig keine Neuroleptika mehr eingesetzt werden. Dies zeigt z.B. eine Verlaufsstudie über 15 Jahre (Harrow & Jobe 2007).

[8] Effektstärke r = relative Größe eines Effektes: $r = 0{,}1$ kleiner Effekt, $r = 0{,}3$ mittlerer und $r = 0{,}5$ starker Effekt.
[9] FE= first episode = Patienten mit 1. Psychotischer Episode

In der API-Studie wurden aufgrund des staatlichen Versorgungssystems *alle* ersterkrankten Patienten in den untersuchten Regionen erfasst. Dies unterstreicht die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Regelversorgung sofern die psychosozialen Strukturen und Kompetenzen vorhanden sind.
Wissenschaftliche Studien mit Kontrollgruppen zu neuroleptikafreier Behandlung bei Menschen, die bereits mehr als 2 psychotische Episoden erlebten, existieren nicht.

5. Rezeptorveränderungen durch Neuroleptika

Unter Neuroleptika kommt es bei ersterkrankten Menschen mit „Schizophrenie“ bei 52-73% zu einer Rückbildung der Symptomatik um mehr als 50% innerhalb von ca. 3 Monaten (Robinson et al 2005, Crespo-Facorro et al 2006). Jedoch nur bei 23% bleibt dieses Ausmaß der Remission über 6 Monate erhalten (Emsley et al 2007). Nach 5 Jahren haben 41% (Bertelsen et al 2008) bzw. 47% (Robinson et al 2004) keine oder milde Restsymptome (Remission), alle anderen jedoch eine ausgeprägtere Restsymptomatik.
Die Abnahme der Response ist bei den einzelnen Neuroleptika unterschiedlich. In einer nachträglichen Re-Analyse von 5 Einzelstudien zu Atypika (Stauffer et al 2009) wurde der Anteil von Patienten ermittelt, die innerhalb von 24 bzw. 28 Wochen einen **Verlust von Response** aufwiesen. Dieser wurde definiert als eine Verschlechterung des PANSS[10]-Gesamtscores um ≥ 20%. Ausgewertet wurden nur Patienten, die innerhalb der ersten 8 Wochen eine Therapieresponse gezeigt hatten.
Die Responseverlustraten der untersuchten Neuroleptika: Olanzapine 4,9-16,9%, Aripiprazol 12,5%, Risperidon 28,7%, Ziprasidon 29,3%, Quetiapin 31,1%.
Es wurden auch die Tage errechnet, die es benötigt um bei 25% der Patienten einen Wirkverlust in dieser Höhe zu beobachten. Ein solcher Wirkverlust trat bei den letzten 3 Atypika innerhalb von 96-111 Tagen ein. Methodisch einschränkend ist die hohe Abbruchquote in allen Studien: unter Olanzapin 46 % und unter anderen Atypika 56 %. Es ist realistisch anzunehmen, dass die Abnahme der Response bei diesen Patienten noch höher war. Anzumerken bleibt, dass die analysierten Studien von Eli Lilly gesponsort wurden und dass alle Autoren dieser Re-Analyse Angestellte der Firma Eli Lilly waren. Lilly produziert Olanzapin (Zyprexa ®).
Die abnehmende Wirksamkeit von Neuroleptika wird nach dem Stand des heutigen Wissens verursacht durch ungünstige **kompensatorischen und sensibilisierenden Rezeptorveränderungen**.
(1) Innerhalb von Wochen bis Monaten entsteht eine kontraproduktive Vermehrung von D2-Rezeptoren (Burt et al 1977) um durchschnittlich 34% (z.B. Abi-Dargham et al 2000), bei einem Teil der Patienten sogar um 100% (z.B. Silvestri et al 2000).
(2) Hinzu kommt eine vermutlich noch ungünstigere zusätzliche Sensibilisierung der Dopamin-Rezeptoren (Dopamin-Supersensitivität), die damit für Dopamin noch sensibler („D2 high state“) werden (Seemann et al 2005 und 2006). Amphetamine, PCP, LSD, Alkoholentzug und spezifische Hirnläsionen haben übrigens denselben Effekt.
Die folgende Abbildung (aus Seeman et al 2006) zeigt den Anstieg des Anteils der D2-high Rezeptoren im Striatum durch Neuroleptika, anderen Substanzen wie Amphetamin oder PCP (‚angel dust’), genetische Veränderungen oder Hirnläsionen im Tierexperiment. THC (Cannabis) liegt im Bereich von Quetiapin, ist jedoch in dieser Tabelle nicht eingetragen.

[10] PANSS= Positive and Negative Symptome Scale zur Symptommessung bei Psychosen.

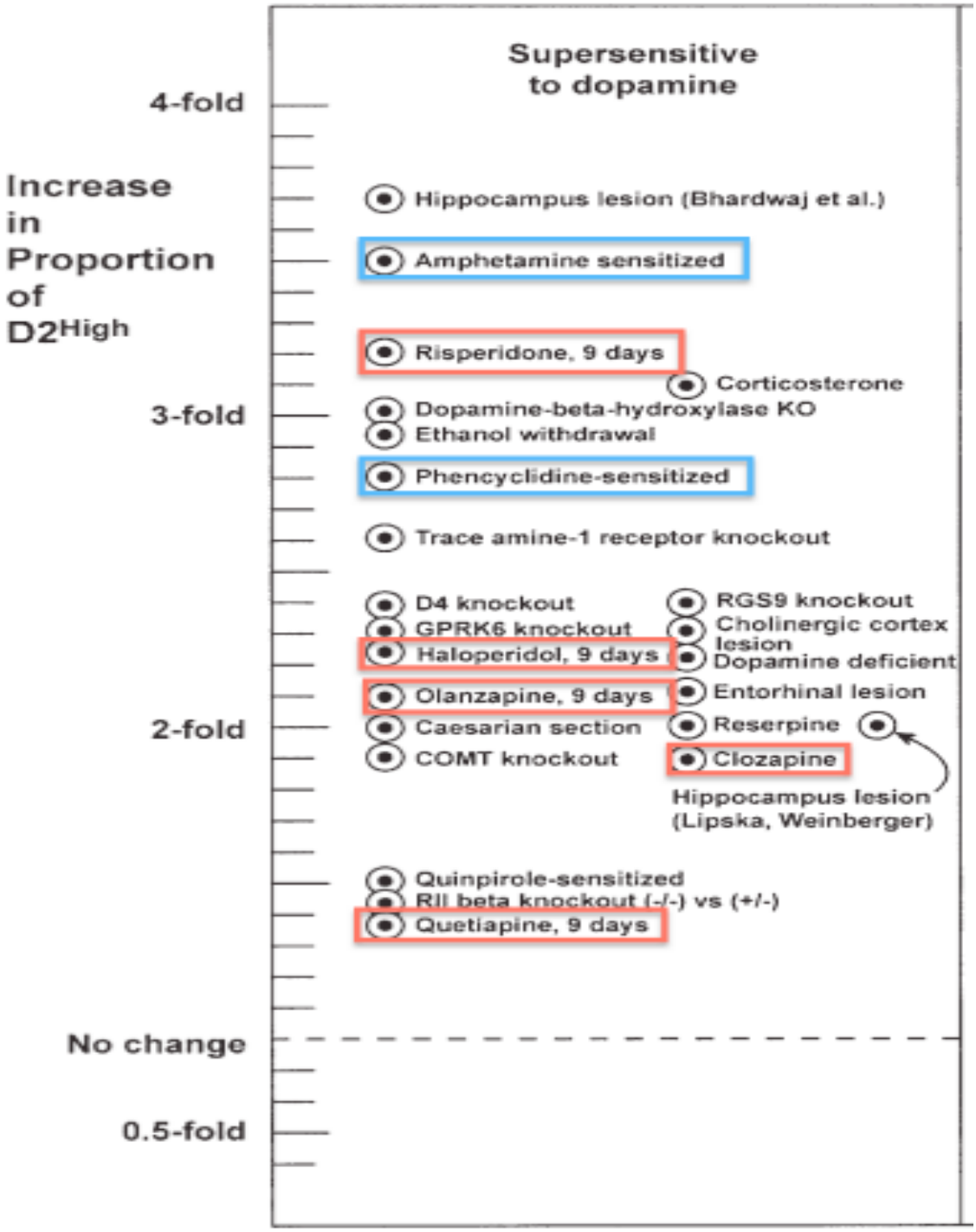


Fig. 10. Summary of elevated $D2^{High}$ receptors in striata from animals made dopamine supersensitive by lesions, drugs, and gene knockouts. $D2^{High}$ receptors were only elevated in striata from animals that had become dopamine supersensitive. The two points indicating "hippocampus lesion" (3.7-fold) and "amphetamine" were done by the method of [^{3}H]raclopride saturation (i.e., Scatchard analysis) with and without guanine nucleotide (Seeman et al., 2005a), and this method tended to reveal very high increases in the proportion of $D2^{High}$ sites. The method used for most of the other types of experiments was the method of competition between dopamine and 2 nM [^{3}H]domperidone. Using this latter method, the bilateral hippocampus lesion data in Figure 4 revealed an increase of 2.5-fold. (From Table II and Seeman et al., 2005a).

(3) Eine durch Neuroleptika verursachte Blockade präsynaptischer D2-Autorezeptoren führt zusätzlich zu einer Erhöhung der Dopamin-Synthese (Howes & Kapur, 2009).

Diese drei Rezeptorveränderungen führen zu:

(a) Dosissteigerungen im Verlauf (Seeman et al 2006),

(b) kurzfristigen Rebound-Phänomenen (Gardos et al 1978, Tranter et al 1998, Moncrief 2006, Margolese et al 2002)

(c) einer 3-fach erhöhten Rückfallrate nach plötzlichem Absetzen (Gilbert et al 1995, Baldessarini et al 1995, Viguera et al 1997, Moncrief et al 2006, Seeman et al 1999). Eine kleine bis heute nicht replizierte Pilotstudie fand sogar 6-fach geringere Rückfallraten, wenn das Neuroleptikum über 8 Wochen ausgeschlichen statt abrupt abgesetzt wurde (Green 1992 in Gilbert 1995),

(d) vermehrter Positiv-Symptomatik bei Rückfällen (Abi-Dargham et al 2000, Gur et al 1998, Grace 1991),

(e) einer erhöhten Vulnerabilität für akute Psychosen (Chouinard et al 1978 u. 1980, Schooler et al 1967),

(f) schweren tardiven Dyskinesien bei Patienten mit der höchsten Upregulation (Rezeptorvermehrung)

(g) einem partiellen Wirkverlust der Neuroleptika, d. h. vermehrtem Auftreten von psychotischen, Restsymptomen im Behandlungsverlauf (= Neuroleptika bedingte partielle Non-Response auf Neuroleptika). In diesen Fällen können die Rezeptorveränderungen trotz Dosiserhöhung durch die postsynaptische Dopaminrezeptorblockade nicht mehr vollständig kompensiert bzw. supprimiert werden,

(h) bei einem geringen Prozentsatz von Patienten kann es sogar zu Neuroleptika induzierten Supersensitivitätspsychosen, d.h. zu sog. „Durchbruchspsychosen“ durch die Neuroleptika selbst kommen (Samaha et al 2007, Weinberger et al 1981).

Daher ist es für Patienten, die ohne Neuroleptika behandelt werden können, nachweislich günstiger, gar nicht erst mit einer neuroleptischen Behandlung zu beginnen (z.B. Lehtinen 2000, Seikkula et al 2006, Bola et al 2009 Übersicht). Weil diese Veränderungen auch dosisabhängig sind, ist dies auch ein weiteres Argument für Niedrigdosierung.

Zugleich werden Strategien, die mit neuroleptischer Medikation bereits im Prodromalstadium psychotischer Erkrankungen beginnen noch fragwürdiger, weil sie spätestens nach dem im Verlauf erforderlichen oder durch die Patienten selbstständig praktizierten und dann oft abrupten Absetzen die Rückfallrate und Vulnerabilität noch weiter erhöhen.

6. Non-Responder

20-30% Prozent der schizophren diagnostizierten Patienten sind weitgehend Non-Responder auf Neuroleptika (Conley & Buchanan 1997, Kane 1999). Werden diese therapieresistenten Patienten mit Clozapin behandelt, kommt es allenfalls in 20 % der Fälle zu einer partiellen und z.T. nur vorübergehenden Remission zumeist nur der Positiv-Symptomatik bei oft erheblichen Nebenwirkungen (Schäfer et al 2004). 5-10% der Patienten erfahren keinerlei Symptomveränderung durch jede Form der neuroleptischen Behandlung (Pantelis et al 2003a). Positiv-Symptome entwickeln sich auch infolge nicht-dopaminerger Mechanismen. Bei zunächst partieller Remission lässt sich daher auch durch Höherdosierung meist keine bessere Remission erzwingen. Sie ist mehr zeit- als dosisabhängig. Hohe Akutdosierungen über 12 mg Haloperidol/Tag (Geddes et al 2000) oder von 50 mg Haloperidol/Tag (Coryell et al 1998) bewirken darüber hinaus eine schlechtere Remission als niedrigere.

7. Effektivität der Neuroleptika

Wie effektiv sind nun Neuroleptika und insbesondere **Atypika im Langzeitverlauf** und im Lichte dieser kontraproduktiven Rezeptorveränderungen?

Hierzu ist eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse („How effective are second-generation antipsychotic drugs?“) von 38 randomisierten Studien zu Atypika vs. Placebo mit insgesamt 7323 Patienten besonders aufschlussreich (Leucht et al 2009a). Es handelt sich dabei weitgehend um Zulassungsstudien der Pharmaindustrie.

Grundsätzlich sind die Studienergebnisse ernüchternd. Es ergeben sich insgesamt gepoolte Effektstärken bei den **Responseraten** von - 51% (ES= - 0.51), d.h. moderate Wirkeffekte. 41% der Patienten reagierten auf die Neuroleptika („responded to drugs“) verglichen mit 24% unter Placebo. Der Unterschied beträgt also 17%, bzw. sechs Patienten müssen behandelt werden, um einen signifikanten therapeutischen Effekt bei einem Patienten zu erzielen. (100/17 = 6. Dies ist die NNT= number needed to treat.) Gemessen mit der PANSS, einer psychosespezifischen Symptomskala, beträgt die Differenz gegenüber Placebo nur 10 Punkte. Jedoch erst 15 Punkte kennzeichnen, wie eine andere Publikation errechnete (Leucht et al 2006), eine minimale Verbesserung (1 Stufe) im Clinical Global Interview (CGI) mit insgesamt 7 Stufen. ***Demnach sind die Veränderungen der Akutsymptomatik durch Neuroleptika gegenüber Placebo minimal.*** Da bei der klinischen Reaktion auf Neuroleptika eine Varianz (Streuung) besteht, kann man mit weitgehender Sicherheit davon ausgehen, dass ein Anteil der Patienten auch gleich gut mit Placebo behandelt werden könnte, insbesondere in dafür geeigneten Settings.

In den ausgewerteten Studien findet sich eine Abbrecherquote von insgesamt 47%. Berücksichtigt man sie, fällt die relative Differenz der auf die Behandlung mit Atypika ansprechenden Patienten im Vergleich zur Placebogruppe auf noch geringere – 14%. (Demnach eine NNT von 7 = 100/14).

Bei den **Rückfallraten** für alle Atypika über 6-12 Monate zeigte sich – verglichen mit Placebo – nur eine relative Differenz (RD) von - 0.20, d.h. 20%. Die NNT beträgt demnach 5. Summarisch werden also 4 von 5 Patienten ohne Effekt auf die Rückfallrate behandelt, aber sehr wohl durch die Behandlung beeinträchtigt oder geschädigt.

Alle nun folgenden weiteren Einschränkungen werden auch in dem Artikel selbst dargestellt. Es besteht eine abnehmende Differenz in der Wirksamkeit zwischen Medikament und Placebo im längeren Behandlungsverlauf (Trikalinos et al 2004), die in der oben zitierten Effektstärkenkalkulation noch nicht berücksichtigt ist.

Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass nur 10-15% der „geeigneten“ Patienten mit Schizophrenie in diese klinischen Studien einbezogen wurden. Es ist mit relativer Sicherheit anzunehmen, dass sich durch den selektiven Patienteneinschluss für die nicht untersuchten Patientengruppen noch schlechtere Ergebnisse gezeigt hätten.

Die Drop Out Rate lag insgesamt bei 47%. Im Gegensatz dazu zeigt eine Metaanalyse, dass die Drop Out Rate in Studien zu psychosozialen Behandlungen bei schizophren diagnostizierten Menschen durchschnittlich bei 13% liegt, was eine zusätzliche langfristige Überlegenheit deutlich macht (Villeneuve et al 2009).

Hinzu kommt noch, dass weitere Studien mit negativen Ergebnisse nicht oder selektiv, d.h. „geschönt“ publiziert wurden, um den ökonomischen Erfolg des Medikaments nicht zu gefährden. Weil fast alle Studien industrieabhängig waren, und der Zulassung dieser Substanzen dienten, ist hier von einem hohen Publikationsbias (keine Veröffentlichung negativer Studienergebnisse) auszugehen. Die neuen Metaanalysen zu Antidepressiva haben gezeigt, wie bedeutsam dieses Nicht-Publizieren von Studien mit negativen Ergebnissen für die Bewertung von Medikamenteffekten ist. Eine Metaanalyse unter Einschluss der nicht publizierten Studien steht noch aus. In den USA besteht erst seit 2008 eine Registrierungspflicht für begonnene Studien.

Weitere Einschränkungen: Responder-Raten von Sertindol sind nicht signifikant. Für diese Substanz bestand also keine bessere Symptomreduktion als Placebo. Die von Quetiapin und Zotepin sind offensichtlich nur sehr geringgradig, werden jedoch nicht weiter quantifiziert. Für Amisulprid besteht in der Rückfallprophylaxe keine Überlegenheit gegenüber Placebo. Für Clozapin, Risperidon und Sertindol gibt es dazu keine Daten.
Nicht erwähnt wird, dass die Qualität des therapeutischen Milieus in den Studien nicht berücksichtigt bzw. nicht gemessen wurde. Es ist anzunehmen, dass es insbesondere für Placebo-Patienten nicht optimal war. Von seiner Qualität hängt jedoch auch das Ausmaß der Placebo-Response ab.
So weit sind die Ergebnisse mäßig genug.
Eine weitere bedeutsame Einschränkung kommt jedoch hinzu, die von der Autorengruppe nicht benannt wird. Die **Placebo-Kontrollgruppen** dieser Studien bestanden immer aus neuroleptisch vorbehandelten Patienten. In *allen* Studien zur Positiv-Symptomatik wurden diese Neuroleptika meist innerhalb von 2-4 Tagen und in nur in einer Studie über 8 Tage abgesetzt. Aus Absetzstudien sind jedoch – wie bereits erwähnt - um das 3-fache erhöhte Rückfallraten nach abruptem Absetzen bekannt. Die Krankheitsdauer in der Metaanalyse betrug – bis auf Ausnahmen - 10-16 Jahre oder wurde nicht angegeben. Auch die Dauer der neuroleptischen Vorbehandlung wurde in den meisten Studien offensichtlich gar nicht erfasst. Sie wäre jedoch zusätzlich relevant für die Abschätzung des Absetzeffektes. Diese methodische Problematik muss unzweifelhaft den Symptomverlauf in der Placebogruppe negativ beeinflussen. Demnach wären die ermittelten Effektstärkendifferenzen zwischen Placebo und Neuroleptika hochwahrscheinlich noch deutlich geringer als 17%. Da es sich in den meisten Studien um sog. Zulassungsstudien für ein Neuroleptikum handelte, erstaunt dieser durchgängige Designmangel umso mehr. Es ist kaum anzunehmen, dass den Zulassungsbehörden der Unterschied zwischen Placebo-Kontrollgruppen und Kontrollgruppen nach abruptem Neuroleptikaentzug nicht bekannt ist.
Verharmlosend fassen die Autoren zusammen: „Es gibt viel Spielraum für wirksamere Präparate.“[11]
Diese ausgeprägte Entwicklung einer nur partiellen Response auf Neuroleptika ist einerseits bedingt durch die oben beschriebenen neuroleptikabedingten Veränderungen des Dopaminrezeptors (und andere noch unbekannte Mechanismen) und durch den längeren Krankheitsverlauf. Langzeitstudien vor der Neuroleptika-Ära zeigen jedoch, dass dieser bei 50-60% der Patienten günstig verläuft.
Seit Einführung der Neuroleptika hat sich an diesem Verlauf auch nichts Wesentliches geändert. Für die leichteren Syndrome hat er sich sogar verschlechtert (Hegarty et al 1994).

8. Überdosierung und Polypharmazie

Im klinischen Alltag werden Patient wegen bleibender Positiv-Symptome häufig mit exzessiven Dosierungen (ca. 30%) und/oder einer **Kombination aus mehreren Neuroleptika** (Polypharmazie) behandelt, in den meisten Fällen jedoch ohne dadurch die Positiv-Symptome tatsächlich bedeutsam und anhaltend zu vermindern. In den USA erhalten ein Drittel der Patienten mit „Schizophrenie“ zwei und 10% mehr als zwei Neuroleptika (Correll 2008). Ein Survey im United Kingdom ermittelt Polypharmazie mit Neuroleptika von 48% (Harrington et al 2004). 40% der stationären Patienten erhalten Haloperidoldosierungen von über 15mg/Tag (Paton et al 2003). Verlässliche Daten für Deutschland existieren nicht. Dieses Vorgehen verstärkt jedoch oft die Nebenwirkungen. Eine wissenschaftliche Evidenz für den Einsatz von zwei oder mehr Neuroleptika (außer Kombinationen mit Clozapin) gibt es jedoch nicht.

[11] „..that there is much room for more efficacious compounds.“

Insbesondere ist eine frühe Kombination vollkommen unsinnig. Zwei im Rezeptorprofil auch noch möglichst unterschiedliche Neuroleptika haben meist umso mehr Nebenwirkungen und - sofern nicht auch reduziert wird - eine höhere Gesamtdosis. Insbesondere erhöht sich das Risiko für Diabetes (Citrome et al 2004), Bewegungsstörungen, Krampfanfälle, malignes neuroleptisches Syndrom, QTc Verlängerung, sexuelle Funktionsstörungen und verstärkte (!) Positiv-Symptomatik (Messer et al 2006). Hinzu kommt oft eine weitere Verschlechterung der Neurokognition (*siehe dort*). In 2 von 4 prospektiven Verlaufsstudien wurde unter Polypharmazie eine erhöhte Mortalität ermittelt (Joukamaa et al 2004, Waddington et al 1998, Weinmann et al 2009 Review). In einer retrospektiven Studie zu Patienten zwischen 18 bis 53 Jahre findet sich nach Kontrolle diverser Kovariablen keine erhöhte Mortalität (Baandrup et al 2010). Das kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko steigt allerdings über dem 53 Lebensjahr noch deutlich an und die diesbezügliche Mortalität wird nicht erfasst.

Einzig **Clozapin** - und geringfügiger Olanzapin - ist bekannt für seine etwas besseren Wirkeffekte im Vergleich mit anderen Neuroleptika: eine um 22% bessere Wirkung auf Symptome insgesamt in industrieunabhängigen Studien (Leucht et al 2009b).

Hat auch Clozapin eine unvollständige Wirkung, rechtfertigt die nur sehr unzureichende Studienlage möglicherweise einen Behandlungsversuch mit einer Kombination von Sulpirid oder Amisulprid; dann vermutlich sinnvoll in einer Dosierung von 600 mg (Assion et al 2008, jedoch kleine Studie). Die wissenschaftliche Evidenz für eine tatsächliche Symptomverbesserung ist jedoch schwach, allenfalls um 18% in den Symptomskalen BPRS und PANSS und betrifft nur einen Minderheit von Patienten (Taylor et al 2009). Die Daten zu einer Kombination von Clozapin mit Risperidon sind widersprüchlich. Die Effekte sind immer gering und müssen sehr kritisch gegen eine Zunahme von Nebenwirkungen abgewogen werden. Die Wirksamkeit einer Kombination wird spätestens nach 12 Wochen deutlich. Ist die klinisch bedeutsam, dürfen ihr jedoch keine zusätzlichen gesundheits-schädlichen Nebenwirkungen (z.B. Gewichtszunahme, Lipiderhöhungen) entgegenstehen. Treten sie ein, muss der Patient die Entscheidung über Fortsetzung oder Rückkehr zur Monotherapie treffen. Unter einer Kombination von Clozapin mit Aripiprazol wurde eine Gewichtsreduktion beobachtet. Ob es sich dabei um eine längerfristig sinnvolle Kombination handelt, ist derzeit nicht zu entscheiden. (Henderson et al 2006, Karunakaran et al 2007).

Vor allem eine Veränderung von metabolischen Parametern und eine Verlängerung der QTc-Zeit muss durch Laboruntersuchungen und EKG vor dem Beginn der Kombination, dann vier und spätestens 12 Wochen danach erfasst bzw. ausgeschlossen werden. Am besten sollte auch die Neurokognition durch neuropsychologische Tests verglichen werden. Hat die Kombination nach diesem Zeitraum keine klinisch relevanten Effekte ergeben, sollte sie unbedingt wieder rückgängig gemacht werden. Die Entscheidung sollte möglichst der Patient gemeinsam mit Bezugspersonen treffen, die ihn gut kennen.

Einzelstudien zeigen zudem, dass auch eine **Reduktion der Dosis** keine vermehrten Rückfälle zur Folge hat (Inderbitzen et al 1994, Faraone et al 1989) und mit einer Verringerung (!) fortbestehender Positiv-Symptome einhergehen kann (Liberman et al 1994, Lerner et al 1995, van Putten et al 1993), dies auch bei Wechsel von Polypharmazie in Monotherapie (Zuzuki et al 2003, 2004).

Bei Gesamtdosierungen oberhalb von 1000 mg CPZE/Tag war eine langsame Dosisreduktion auf 40% der Ausgangsdosis möglich. In 56% der Patienten kam es zu klinischen Verbesserungen, in 32% blieb der klinische Zustand unverändert. Die kurzfristige Verschlechterung bei 12% bildete sich durch erneute Höherdosierung auf das Ausgangniveau zurück (Suzuki et al 2003, 2004).

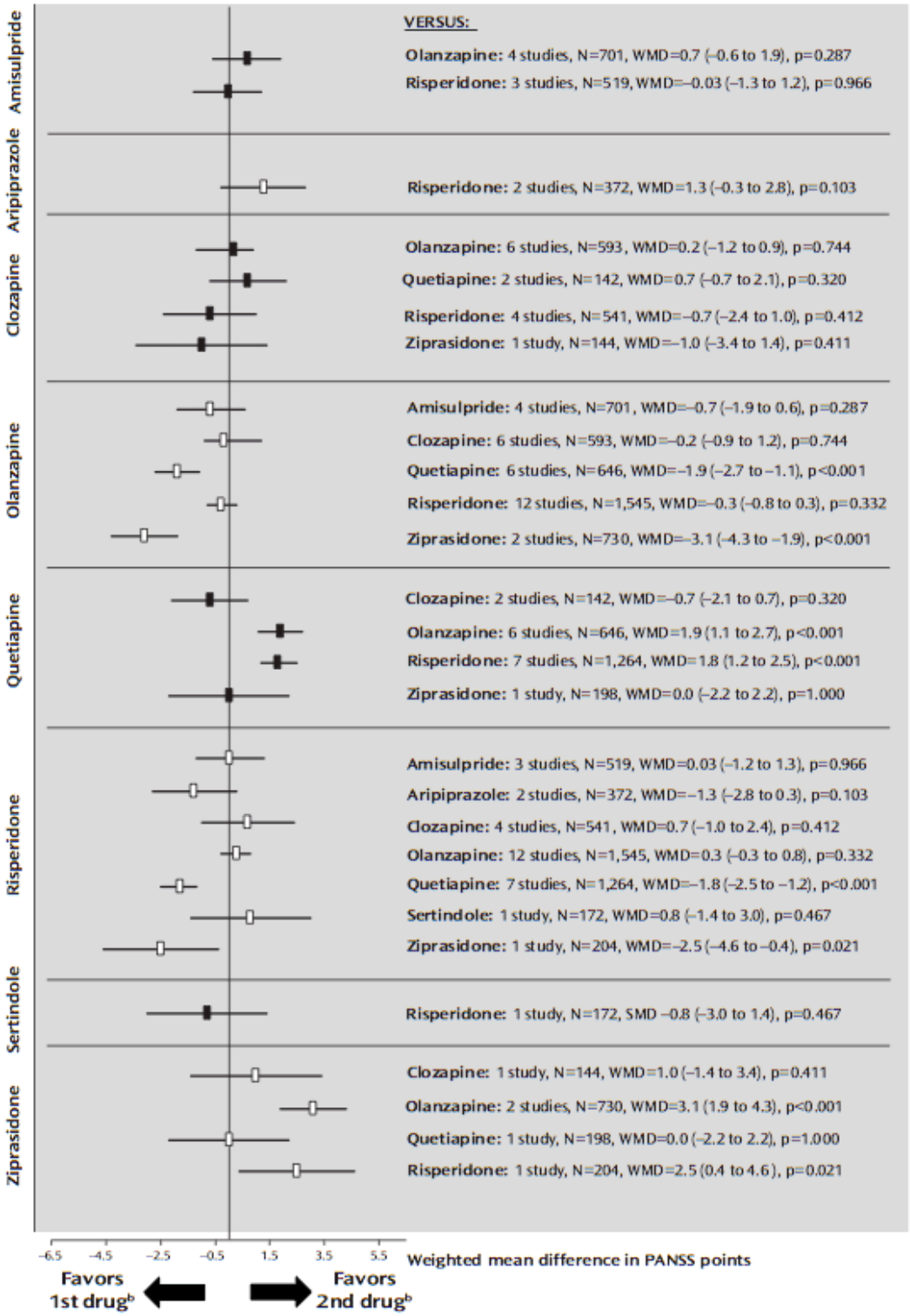
Auch für die Kombination von **Neuroleptika mit Lithium und Antiepileptika** gibt es laut Cochrane-Metanalysen keine wissenschaftliche Evidenz. Dies betrifft Lithium (Leucht et al 2007a), Valproinsäure (Schwarz et al 2008), Carbamazepin (Leucht et al 2007b), Lamotrigin (Premukar et al 2006). Lamotrigin jedoch möglicherweise bei Clozapin-resistenter Schizophrenie als Zusatz (Augmenation) von Clozapin (OR 0.19) (Tiihonen et al 2009). Auch diese Substanzen können erhebliche Nebenwirkungen haben und interferieren metabolisch mit den Neuroleptka.

9. Wirksamkeitsunterschiede zwischen typischen und atypischen Neuroleptika

In einer sehr beachteten Metaanalyse formulieren Leucht et al 2009b **im Abstract**, dass bezüglich der Gesamtwirksamkeit Clozapin (Leponex®) um 52 %, Amisulprid (Solian®) um 31%, Olanzapin (Zyprexa®) um 28 % und Risperidon (Risperdal®) um 13 % den Typika (Haloperidol ist meist die Vergleichsubstanz) überlegen wären. Alle anderen Atypika - Quetiapin (Seroquel®), Ziprasidon (Zeldox®), Sertindol (Serdolect®), Zotepin (Nipolept®) und Aripiprazol (Abilify®) seien nicht wirksamer als Typika. Eine Korrektur des Ergebnisses durch Ausschluss von industrieabhängigen Studien sei nicht sinnvoll, weil ihr Einfluss nicht „konsistent“ sei. Tatsächlich jedoch zeigt sich **im Volltext** des Artikels, dass Clozapin nach einer solchen Korrektur dann nur noch eine Überlegenheit von 22% besitzt, hingegen die Wirksamkeit von Olanzapin durch diese Korrektur unverändert bei 28% bleibt. Dies würde jedoch bedeuten, dass Olanzapin dem Clozapin überlegen wäre. Dies deckt sich mit keinem direkten Vergleich beider Substanzen in Studien. Clozapin ist dabei immer die überlegene Substanz. Demnach ist von einem fälschlich zu guten Ergebnis für Olanzapin auszugehen. Risperdal verliert nach Ausschluss industrieabhängiger Studien seine Überlegenheit vollständig und für Amisulprid gibt es nicht eine industrie**un**abhängige Studie. Alle anderen Atypika sind gleich wirksam wie die mit ihnen verglichenen Typika. Es gibt für sie - Zotepin, Ziprasidon, Sertindole, Aripiprazol - jedoch nicht genügend industrieunabhängige Studien. Leider zirkulieren in der Regel nur die Abstracts durch die kostenlos zugänglichen Informationssysteme. Gelingt es, wichtige Informationen einer Studie aus dem Abstract herauszuhalten, finden diese auch nur selten den Weg in die fachöffentliche Diskussion.

Aus einer anderen Publikation von Leucht et al (2009c) ist die folgende Übersicht entnommen, in der die Wirkeffekte der Atypika auf die Positiv-Symptomatik verglichen werden. Die Unterschiede sind gering. Es geht um eine Differenz von 0.5 bis 1 und maximal 2.5 Punkte auf der PANSS Positiv-Skala (7- 42 Punkte). Das sind Unterschiede ohne bedeutsame klinische Relevanz (siehe dazu Abschnitt zu Leucht et al 2009a). Die Wirkunterschiede auf Negativ-Symptomatik und kognitive Störungen sind noch geringer. Ausgewertet wurden industrieunabhängige und verblindete industrieabhängige Studien, die gemäß der durchgeführten Sensitivitätsanalyse nur geringfügige Unterschiede aufwiesen.

FIGURE 2. Results of Comparisons of PANSS Positive Symptom Subscore in Meta-Analysis of Second-Generation Antipsychotics[a]



[a] Numbers in parentheses are 95% confidence intervals. WMD=weighted mean difference.
[b] The first drug is the one written vertically on the left side, and the second is the one written horizontally on the right side of the graph.

Vermutlich lassen sich 3 Gruppen von geringfügig unterschiedlich wirksamen Atypika unterscheiden (absteigende Wirksamkeit): (1) Clozapin und Olanzapin, (2) Risperdal, Amisulprid, (Serdolect), (3) Aripiprazol, Ziprasidon, Quetiapin. Die Unterschiede sind jedoch klinisch ausgesprochen gering.

Aus dieser Datenlage lasst sich nun mit hoher Wahrscheinlichkeit die Schlussfolgerung ziehen, dass die **Wahl eines Neuroleptikums** fast ausschließlich aufgrund seiner Nebenwirkungen erfolgen sollte, die jedoch leider nicht (sicher) vorausgesagt werden können. Nur von Clozapin und Olanzapin kann man aus Erfahrung und gemäß der Studienlage ein etwas größere Wirksamkeit erwarten, um den Preis oft erheblicher metabolischer Effekte und eingeschränkter Neurokogniton in höheren Dosierungen. (*siehe nachfolgenden Abschnitt dazu*)

Das ist also von dem milliardenschweren Hype der Atypika übrig geblieben. Für diese Erkenntnis hat die wissenschaftliche Psychiatrie mehr als 10 Jahre gebraucht. Bis wissenschaftliche Erkenntnisse in der Praxis wirksam werden, soll es oft weitere 10 Jahre benötigen. Können wir uns auf Dauer damit zufrieden geben? Unterstellt man den wissenschaftlich arbeitenden Psychiatern keine besondere Methoden**in**kompetenz, muss man von extern bedingten Beeinflussungen der intellektuellen Fähigkeiten ausgehen. Es bedarf schon besonderer Naivität, darin nicht die Wirkkräfte einer in Marktkonkurrenz stehenden und profitorientiert um Absatzmärkte ringenden Pharmaindustrie zu vermuten. Mittlerweile ist es gelungen, Atypika zu der Medikamentengruppe mit den höchsten Umsätzen in den USA werden zu lassen. Dort wurden 2009 14.9 Milliarden Dollar für sie ausgegeben. Sie haben damit den Blockbuster Lipostatine (Lipidsenker) überholt (Wilson NYT 27.4.2010). Wer hätte das vor 10 Jahre gedacht. Daran mit verdient haben ausgesprochen viele Psychiater, auch in Deutschland. Vor allem die universitär tätigen. Welch bessere psychosoziale Versorgung hätte sich in dieser Zeit mit diesem Geld und mit größerer Konzentration der Energien auf diesen weit bedeutsameren und bis heute vernachlässigten Aspekt aufbauen lassen. Und kaum etwas spricht dafür, dass sich ähnliches nicht mit neuen Substanzen in absehbarer Zeit wiederholt. Die Pharmaindustrie hat diesen Markt entdeckt und wird weiterhin nicht wirksam reguliert und kontrolliert

Ebenso wird sie wissenschaftliche und behandelnde Psychiatrie weiterhin nur unzureichend unabhängig.

10. Das heterogene Spektrum der Neuroleptikaanwendung

Berücksichtigt man nun das ausgesprochen heterogene Spektrum der schizophrenen und anderer Psychosen, so ergibt sich ein ebenso **heterogenes Spektrum** von unterschiedlichen Formen der Pharmakotherapie:

a) **„Schizophrenie“ insgesamt**

- Pat die keine Neuroleptika benötigen: ca. **40%** (evtl. mehr[12])
- Pat die insgesamt von Neuroleptika profitieren: **40% - 50%**
- Pat die Neuroleptika nur kurzfristig benötigen: **10%** - 30%
- Pat die nicht/kaum auf NL: ansprechen **10 %** - 15%

b) andere Psychosen:

Schizoaffektive Psychosen: bis zu 75% ohne Neuroleptika

kurze sog. akute vorübergehende Psychosen: ca. 90 % ohne Neuroleptika

Zu diesen psychotischen Störungen liegt m.W. nur eine Kohortenstudie vor. Das relativ höhere Potential für neuroleptikafreie Behandlung erschließt sich jedoch bereits mit klinischer Logik.

[12] Anstieg des Anteils mit zunehmender Erfahrung in den existierenden Studien

Für die **Prophylaxe mit Neuroleptika** ergibt sich ebenfalls ein **Spektrum unterschiedlicher Medikationsstrategien.**

- Pat ganz ohne Medikation und seltenen kürzeren psychotischen Krisen
- Pat mit ausschließlich Benzodiazepinen während einer psychotischen Krise
- Pat mit Neuroleptika nur mit dem Beginn von psychotischen Krisen und befristet (= intermittierende Therapie)
- Pat mit sehr reduzierter neuroleptischer Dosis + Benzodiazepinen in Krisen
- Pat mit sehr reduzierter neuroleptischer Dosis + mehr Neuroleptika in Krisen
- Pat mit reduzierter Erhaltungsdosis
- Pat mit höherer Erhaltungsdosis

Dies Umsetzbarkeit hängt auch davon ab, wie der Patient (initial) akut behandelt wurde: am besten mit niedrigen Dosierungen bzw. ohne Neuroleptika wenn möglich.
Warum ist die Orientierung an einem solchen Kontinuum bei der prophylaktischen Medikation so wichtig?
Die subjektive Lebensqualität und die z.T. erheblichen Nebenwirkungen der Medikamente sind hier entscheidend. *Erhöhte Rückfallraten nach abruptem Absetzen, neuroleptikainduzierte Defizit-Syndrome, neuropsychologische Defizite, Neurodegeneration, erhöhtes Mortalitätsrisiko unter Neuroleptika durch plötzlichen Herztod, metabolisches Syndrom, Diabetes, Spätdyskinesien, sexuelle Funktionsstörungen und diverse andere neuroleptikainduzierten somatische Nebenwirkungen verpflichten uns dazu, Neuroleptika so wenig und so gering dosiert wie möglich einzusetzen.*

11. Die Rolle des präfrontalen Kortex (Teil des Frontalhirns)

Die Präfrontalregion wird als das neurobiologische Substrat für Negativ-Symptome, herabgesetzte kognitive Funktionen und für die besondere Stressanfälligkeit des dopaminergen Systems aufgefasst. Die Unterfunktion des präfrontalen Kortex wirkt sich – so wird angenommen – als mangelhafte Hemmung des mesolimbischen Dopaminsystems mit folglich erhöhter Dopamin-Ausschüttung im ventralen Striatum dort aus. Die Überaktivität des mesolimbischen Systems hat umgekehrt vermutlich auch eine beeinträchtigende Wirkung auf die Präfrontalregion. D.h. in akuten Psychosen sind die Funktionen der Präfrontalregion (siehe weiter unten) vorübergehend geschwächt. Hinzu kommt eine – vermutlich übergeordnete – Störung des Glutamatsystems und Acetycholinsystems. Ungeklärt ist dabei noch, wie es bei etwa 60 bis 70 % der Schizophrenien zu einer nur episodischen dopaminergen mesolimbischer Überaktivität bei dauerhafter präfrontaler Unterfunktion kommt.

12. Negativ-Symptomatik

Es herrscht weitgehend Konsens, dass sich die krankheitsimmanenten primären Negativ-Symptome wie vermindertes Sprechen, verringerte Gefühlen, Einschränkung von Antrieb und Motivation und sozialer Rückzug ***nicht*** durch Neuroleptika in günstiger Weise beeinflussen lassen. Sie sind jedoch auch nicht irreversibel, denn Langzeitstudien zeigen relativ häufige eine Besserung nach Jahren bis zur vollständigen Genesung bei einer kleinen Gruppen von Patienten (Ciompi & Müller 1976: 15 % Vollheilung, 25 % leichter Endzustand).
E gibt jedoch ein **neuroleptikainduziertes Defizitsyndrom,** das seit langem bekannt ist und von vielen Patienten subjektiv erlebt und erlitten wird. Symptome sind Bewegungsstarre, Depressivität, emotionale Einschränkungen bis

zur Indifferenz, Sedierung, Energieverlust, verminderte Kreativität, erschwertes gerichtetes Denken und Gedankenverarmung. Folgen können ein vermindertes Lernpotential durch die Affektarmut, ein erschwertes Recovery (Erholung, Gesundung) oder auch ein gesundheitsschädlicher Lebensstil durch z.B. Bewegungsmangel sein.

Dass dies unter Neuroleptika eintritt, ist auch keineswegs erstaunlich, wenn man sich die bereits erwähnte Funktion des mesolimbischen dopaminergen Systems vergegenwärtigt.

Experimentell ließ sich nachweisen, dass diese Negativ-Symptome durch eine Zunahme der D2-Blockade, z.B. unter Risperidon und Olanzapin, linear zunehmen (Heinz et al 1998). Die Negativ-Symptomatik stabilisierter Patienten korreliert mit dem Ausmaß der neuroleptischen D2 Blockade (de Haan et al 2000).

Geringst mögliche Dosierungen führen demnach zu der geringsten Ausprägung von Negativ-Symptomen. Bei Patienten mit „Schizophrenie“ ohne Neuroleptikabehandlung sind Depressivität und Anhedonie am geringsten ausgeprägt (Harrow et al 1994). Es erstaunt, dass diese neuroleptikabedingten Effekte auf die Negativ-Symptomatik sich in den Medikamentenstudien kaum abbildet. Eine Studie (Artaloytia et al 2006) konnte zeigen, dass das übliche Vorgehen zu kurz greift, alle Negativ-Symptome, die (durch Rating eines Beobachters) nicht als Folge positiver, depressiver oder motorischer Symptome erklärt werden können (z.B. Möller 1995, Tollefson et al 1997, Peralta et al 2000), als primär und damit krankheitsimmanent zu definieren. Weitere medikamenteninduzierte Negativ-Symptome wie Sedierung, Energieverlust, Affektverflachung, verändertes Denken, Konzentrationsminderung bleiben so unberücksichtigt und werden den primären Negativ-Symptomen zugerechnet, so dass Veränderungen dieser Symptome als positive Medikamenteneffekte interpretiert werden. In der vorgelegten Studie an Gesunden wurde jedoch deutlich, dass auch diese Symptome neuroleptikainduziert sind (Artaloytia et al 2006).

Aufgrund einer Metaanalyse der vorhandenen Vergleichsstudien wissen wir, dass im Vergleich mit Haloperidol einzig eine Monotherapie mit 5 mg Olanzapin (- 8%) oder 50 – 100 mg Amisulprid (-14%) im Mittel zu geringfügig weniger Negativ-Symptomen führt (Leucht et al 2002).

Jedes andere Atypikum oder höhere Dosierung von Olanzapin und Amisulprid ist Haloperidol diesbezüglich nicht überlegen. Für Aripiprazol existieren bisher keine industrieunabhängigen Studien; es ist daher in Bezug auf Negativ-Symptomatik nicht sicher beurteilbar.

Weil es sich bei Negativ-Symptomen durchaus auch um psychische sog. Abwehrprozesse handelt, erstaunt es nicht, dass Einzel- und Familientherapie wirksamer sind als jedes Medikament.

13. Kognitive Störungen

Studien, die komplexe neuropsychologische Testuntersuchungen verwenden, ermitteln bei ca. 75% der Menschen mit Schizophrenie-Diagnose leichte bis moderate kognitive Defizite (Palmer et al 1997, Kemmen et al 2000). Sie leiden – individuell recht unterschiedlich - unter Einschränkungen des Arbeitsgedächtnisses, des verbalen Gedächtnisses, der Exekutivfunktionen (abstraktes Denken, Handlungen planen, initiieren und kontrollieren, kognitive Flexibilität) (dies sind die drei Wichtigsten), und der selektiven Aufmerksamkeit, der Verarbeitungsgeschwindigkeit, des Problemlösens der motorischen und psychomotorischen Funktionen. Diese sind weitgehend Funktionen des präfrontalen Kortex. Derzeit wird die Störung des Arbeitsgedächtnisses als zentral erachtet und ist vermutlich die Folge einer eingeschränkten Kapazität. Es besteht eine große Varianz (breite Streuung) der Arbeitsgedächtnisfunktion bei Gesunden und „schizophren“ Diagnostizierten. Dabei bleibt bisher

hypothetisch, ob „Schizophrene“ bei einfachen Testaufgaben normale Funktionen aufweisen und ihre Testleistung bei zunehmender Belastung schneller abfällt oder ob die Funktion des Arbeitsgedächtnisses insgesamt pathologisch vermindert ist. Ein Studiendesign bei dem jeweils Patienten und Gesunde mit guten oder schlechten Leistungen des Arbeitsgedächtnisses verglichen wurden, unterstützte die 2. Hypothese (Callicot et al 2003). Da auch bei Gesunden eine große Varianz in der Leistungsfähigkeit ihres Arbeitsgedächtnisses besteht, können daher „Schizophrene“ in ihrer Gedächtnisfunktion deutlich besser sein als Gesunde. Damit sind die Befunde sehr abhängig von den jeweils selektierten gesunden und „schizophrenen“ Probanden. Dies ist gerade für kleine Fallzahlen sehr bedeutsam. Ein Kapazitätsvergleich zeigt innerhalb der leistungstarken Subgruppe für „Schizophrene“ einen Kapazitätsunterschied zu Gesunden leistungsstarken Gesunden von weniger als 10% und in der leistungsschwachen Gruppe einen Unterschied von 16%. Die Patienten hatten eine stabile Erhaltungsdosis typischer und atypischer Neuroleptika (Callicott et al 2003). Die Unterschiede wären ohne Neuroleptika vermutlich noch geringer. Studien zeigen eine weitere Einschränkung des Arbeitsgedächtnisses durch Neuroleptika (z.B. Rund et al 2007). *Mehr dazu weiter unten.*
Man führt diese Einschränkungen im Wesentlichen auf einen dauerhaft hypodopaminergen Zustand und auf Veränderungen des Glutamatsystems im präfrontalen Kortex zurück. Die Dauer der unbehandelten Psychose hat *keinen* Einfluss auf die Ausprägung der neurokognitiven Einschränkungen, so dass die unterstellten neurotoxischen Effekte akuter Psychosen sich hier (und auch sonst) nicht bestätigen (Perkins et al 2005 Review, Rund et al 2007, Goldberg et al 2009). *Dies bedeutet, dass eine neuroleptische Frühmedikation bei Ersterkrankten die Neurokognition nicht verbessert.* Auch eine Olanzapinmedikation im der prodromalen Phase verbessert nicht die Neurokognition im Verlauf im Vergleich mit Patienten ohne Neuroleptikum, die eine Psychose entwickeln (Hawkins et al 2008). Meist geht man davon aus, dass kognitive Störungen weitgehend von der Positiv-Symptomatik unabhängig sind, stärker jedoch mit Negativ-Symptomen (z.B. Mohamed et al 1999, Heydebrand et al 2004) interferieren. Unterscheidet man jedoch bei der Positiv-Symptomatik zwischen veränderter Realitätswahrnehmung (Wahn und Halluzination) einerseits und Desorganisation (formale Denkstörungen, Manierismus, bizarres Verhalten) andererseits, so hat erstere kaum einen Einfluss (r[13]$= -0.04$, $p = .03$). Für letztere besteht jedoch ein moderater Zusammenhang mit der Neurokognition ($r = -0.23$, $p < .01$) (Ventura et al 1010).
Es gibt jedoch zu jedem dieser Zusammenhänge auch immer davon abweichende Studienergebnisse (Lucas et al 2004, für Positiv-Symptome z.B. Hoff et al 1999).
Nach akuten Psychosen bilden sich Wahn, Halluzination aber auch Desorganisation und Negativ-Symptome (anteilig) zurück. Dies muss daher auch zu einer verbesserten Neurokognition führen. Da üblicherweise jedoch unterstellt wird, dass es sich bei psychotischen Symptomen und neurokognitiven Defiziten um zwei voneinander weitgehend unabhängige Domänen handelt,
wird in den Studien unterstellt, dass alle neurokognitiven Veränderungen mit dem Abklingen bzw. der Reduktion psychotischer Symptomatik einen Wirkeffekt der Neuroleptika darstellen.
Bezieht man neuroleptikainduzierte Negativ-Symptome mit ein, so ist die remissionsbedingte Verbesserung der Neurokognition noch größer.

[13] r = Korrelationskoeffizient (=Pearson-Korrelation) über lineare Zusammenhänge. Bei +1 ist der Zusammenhang vollständig, bei z.B. + 0.23 liegt er bei einem Drittel.

Unterstellt wird: Verbessert sich die Neurokognition, haben die Neuroleptika vorteilhaft gewirkt, bleibt sie gleich, haben Neuroleptika nicht geschadet. Aufgrund der Annahme dieser Unabhängigkeit kontrollieren die meisten Studien den Einfluss von Akutsymptomen auf die Kognition gar nicht oder nicht angemessen.

Insgesamt ist die Qualität der vorhandenen Studien mäßig. Es gibt nur wenige randomisierte, gut kontrollierte Studien von ausreichender Grösse, die den Einfluss der Akutsymptomatik, der Medikation und des Übungseffektes ausreichend kontrollieren. Blyler & Gold (2000) finden in einem viel beachteten Review über neurokognitive Effekte von Typika im Jahre 2000 gerade mal 5 Studien von annähernd guter Qualität. Dennoch belegen in dieser insgesamt mangelhaften Studienlage diverse Studien eine Abhängigkeit der kognitiven Leistungsfähigkeit von der Ausprägung der akut psychotischen Symptomatik (Strauss 1993 (Review), Pigache 1993, Servan-Schreiber et al 1996, Censits et al 1997). Auch neuere Bildgebungsstudien zeigen eine signifikante Korrelation zwischen der Ausprägung von Akutsymptomatik und einer präfrontalen Dysfunktion: bei Desorganisation (Perlstein et al 2001), bei formalen Denkstörungen (Assaf et al 2006), bei Wahn (Menon et al 2001) und bei Halluzinationen (Fu et al 2005). Es ist also durchaus von einer Verbesserung der Neurokognition mit dem Abklingen der Akutsymptomatik auszugehen.

Blyler & Gold (2000) zeigen in ihrem methodisch anspruchsvollen Review zu Typika eine ausgebliebene Verbesserung (no effect) oder sogar Verschlechterung einzelner Parameter der Neurokognition in den meisten der selektierten qualitativ guten Studien. Die Autoren kommentieren: Obwohl die meisten dieser Studien „einige Symptomerfassungen berichten, nutzen die meisten diese Daten nicht angemessen, um den Einfluss der Symptome auf den Zusammenhang zwischen Medikation und Kognition zu kontrollieren." (S. 261)

Fast alle einbezogenen Studien zeigen mit und ohne Medikation keine veränderte Neurokognition (WCST, verbal fluency, Stroop Test, Trail Making Test, Maze, Reaktionszeit).

Wird die Neurokognition nach der Remission nicht besser, kann oder müsste man einen negativen Effekt der Neuroleptika vermuten, der jedoch maskiert wird. Findet sich eine Verbesserung der Neurokognition mit zunehmender Rückbildung der Akutsymptome, ist zunächst von einem zustandsabhängigen (state) Remissionseffekt auszugehen.

Die meisten Tests weisen zudem **Übungseffekte** auf, d.h. bei Mehrfachtestung verbessert sich das Ergebnis, was jedoch kein Zeichen verbesserter Neurokognition ist. Solche Übungseffekte müssen bei Verbesserungen des Testergebnisses abgezogen werden bzw. stellen sich trotz Übungseffekten keine Verbesserungen ein, muss eine faktische Verschlechterung der übungssensiblen Neurokognition als neuroleptische Nebenwirkung unterstellt werden. Tatsächlich zeigen viele Studien einen Ausfall solcher Übungseffekte oder keine neurokognitive Verbesserung nach Symptomremission oder sie kontrollieren Übungseffekte nicht durch geeignete Kontrollgruppen. Findet sich eine Verbesserung der Neurokognition - wie neuere Publikationen zu Atypika interpretieren – ist dies meist schlicht als Ausdruck eines Übungseffektes aufzufassen (Goldberg et al 2007, Gonzalez-Blanche et al 2008). Bleibt die Neurokognition auch bei Symptomverbesserung stabil, wird dies üblicherweise als Ausdruck der Unabhängigkeit der Bereiche Positiv-Symptomatik und Neurokognition interpretiert. Blyer & Gold (2000) hingegen formulieren die Hypothese, dass der indirekte positive Effekt der Medikation auf die Kognition durch Symptomverbesserung durch den direkten negativen Effekt der Medikation auf die Kognition wieder aufgehoben wird.

Auch ohne Berücksichtigung dieser grundsätzlichen Problematik ermitteln diverse Studien direkt messbare **negative Effekte der Typika** auf die Neurokognition, die über die störungsbedingten hinausgehen (Cleghorn et al 1990,

Cutmore et al 1990, Medalia et al 1988, Sweeney et al 1991b, Strauss et al 1990, Seidman et al 1993, Bedard et al 1996, Levin et al 1996, Gilbertson et al 1997, Bilder et al 2000, Gilbertson et al 1997, Cassens et al 1990).

Viele kognitive Beeinträchtigungen nehmen mit ansteigenden Dosierungen zu (Cassens et al 1990, Bilder et al 2000, Sweeny et al 1991a und 1991b, Harvey et al 2001, Albus et al 2002, Moritz et al 2002 nur bei Typika, Green et al 2002, Sponheim et al 2010). Der Nachweis von Dosiseffekten hängt auch ab von der Studiengrösse (die meisten Studien haben kleine Fallzahlen) und von der Unterschiedlichkeit der angewandten Dosierungen.

Verbesserungen unter Medikation zeigten sich für visuelle Ablenkbarkeit (Harvey & Pedley 1989), selektive Aufmerksamkeit des Hörens (Serper et al 1994), Erinnerung von Textumschreibungen (Cleghorn et al 1990).

Die Einschränkung der komplexen Reaktionszeit und des Gedächtnisses durch Haloperidol können durch Nicotin/Rauchen in dosisabhängiger Weise rückgängig gemacht werden (Levin et al 1996).

Hinzu kommen anticholinerge Effekte einer möglichen Zusatzmedikation gegen extrapyramidal-motorische Störungen.

Eine Forschergruppe (Bilder et al 2000) z.B. fand bei Ersterkrankten unter Typika (mittlere Dosis 11,8 mg Haloperidoläquivalente, Median 8,3 mg, Maximum 64,5 mg Haloperidoläquivalente - Ersterkrankte!) eine dosisabhängige Beinträchtigung der globalen Neurokognition. Die antipsychotische Dosis zum Testzeitpunkt erklärte 28% der Abnahme dieses Testscores ($r = - 0.28$; $p=0.009$) nach Kontrolle des Einflusses klinischer Variablen. Insbesondere Exekutivfunktionen ($r = - 0.26$; $p > 0.02$), Gedächtnis ($r = - 0.30$; $p < 0.005$) und Aufmerksamkeit ($r = - 0.14$; $p > 0.02$) waren betroffen. Auch die Antiparkinsonmedikation korrelierte mit 25% ($r = - 0.25$; $p < 0.04$) des Gedächtnisscores. Diese Werte sind korrigiert für den Einfluss der Schwere der Erkrankung (CGI) und der Schwere der Halluzinationen. In der Diskussion der Befunde erörtern die Autoren zusätzlich noch die Möglichkeit, dass neuropsychologische Defizite auch eine Dosiserhöhung veranlasst haben könnten. Dies wäre allerdings ein erstaunlicher Grund, die neuroleptische Dosis zu erhöhen. In jedem Falle wäre dies gegen alle wissenschaftliche Evidenz. Kann dies jedoch von den behandelnden Ärzte einer prospektiven Studie zur Psychobiologie der ersten Episode einer Schizophrenie am Hillside Hospital in Glen Oaks angenommen werden? Kaum zu glauben.

Die Studie zeigt auch, wie Patienten durch hohe Dosierungen – wenn auch hoffentlich heute nicht mehr so wie in den zurückliegenden Jahrezehnten - beeinträchtigt und geschädigt wurden und werden.

Bekannte Mechanismen der neuroleptikabedingten Einschränkung der Neurokognition sind:

(1) die direkte Blockade der frontalen D1 Rezeptoren.[14]
    Amisulprid als selektiver D2 Antagonist und Clozapin als partieller D1 Agonist bilden hier eine Ausnahme. Letzteres könnte die besonderen Effekte von Clozapin (z.T.) erklären (Abi-Dargham et al 2003).

(2) die Verminderung (Downregulation) der D1 Rezeptoren infolge einer chronischen mesolimbischen D2 Blockade (Lidow et al 1994 u. 1997, Hirvonen et al 2006) und daher vermutlich durch alle Neuroleptika,

[14] Experimentell konnte man zeigen, dass D1-Agonisten mit einem umgekehrten (stimulierenden) Wirkmechanismus am D1 Rezeptor als Neuroleptika die Neurokognition verbessern (z.B. Castner et al 2000)

(3) die anticholinergen Effekte vieler Neuroleptika (z.B. Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, niederpotente Typika) und Anticholinergika gegen Parkinsonoid und Frühdyskinesien (Biperiden (Akineton®) wie auch diverser Antidepressiva (TZA mehr als SSRI),

(4) Neurodegeneration (*dazu nächster Abschnitt*)

(5) die Abnahme des frontalen Metabolismus unter Neuroleptika (Holocomb et al 1996, Keedy et al 2009).

Diese negativen Effekte der Neuroleptika sind oft dosisabhängig (Cew et al 2006), d.h. je höher die Dosis desto größer die Einschränkungen.

Hinzu kommen:

(6) die bedeutende Rolle des dopaminergen Systems für Belohnung und das Lernen neuer Inhalte (Cohen et al 1992, Schultz et al 1993, Montague et al 1996),

(7) das subjektive Erleben von neurokognitiven Einschränkung unter Neuroleptika von vielen Patienten.

Tierexperimentell zeigen einzelne **Atypika** eine (wünschenswerte) erhöhte Ausschüttung von Dopamin und Acetylcholin im präfrontalen Kortex, die man u.a. auf ihre serotonerge Wirkung (Blockade von 5-HT-2A und Stimulation von 5-HT-1A Rezeptoren) zurückführt, Dies soll die negativen Effekte der Dopaminblockade modulieren (Metzer et al 2003). So kam es zu der Annahme besserer neurokognitiver Effekte der Atypika. Diverse **industrieabhängige Studien** versuchten dies zu belegen. Schwerwiegende Designmängel (vor allem wieder hohe nicht-äquivalente Dosierungen der Typika in der Vergleichsgruppe) erzeugten Befunde, die diese These zu belegen schienen. Atypika haben diese serotonergen Effekte jedoch nur bei niedrigen Dosierungen und vermutlich nicht auf Dauer (Abi-Dargham et al 2005). Eine 2005 veröffentlichte Metaanalyse errechnet noch insgesamt bessere Ergebnisse unter Atypika (Effektstärke von 0.24) vor allem in Aufmerksamkeit und Wortflüssigkeit (Woodward et al 2005).

Spätere Vergleichsstudien zeigten jedoch, dass eine zusätzliche kognitive Einschränkung v.a. auch des Arbeitsgedächtnisses - diese Funktion wird spezifisch dem dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) zugeschrieben - auch durch atypische Neuroleptika verursacht wird (Reilly et al 2006, Broerse et al 2002, Honer et al 2006, Rund et al 2007, Vinogradov et al 2008). Eine spätere Metaanalyse zum Arbeitsgedächtnis bei Schizophrenie (Forbes et al 2009) ermittelte einen auch dosisabhängigen Zusammenhang zwischen Neuroleptika und Einschränkungen des verbalen Lernens. Hervorzuheben ist dabei, dass gerade der List Learning Test als dynamisches Erhebungsinstrument potentieller Lernfähigkeit in besonderer Weise die Anwendung im täglichen Leben vorherzusagen vermag. Diese neurokognitiven Kompentenzen sind für die soziale und berufliche Integration von erheblicher Bedeutung (Green et al 2000). (*Dazu mehr weiter unten.*)

Erstmals 2002 widerlegte eine randomisierte Vergleichsstudie zwischen äquivalent dosiertem **Haloperidol** (5 mg) und **Risperdal** (6 mg) den unterstellten Vorteil der Atypika. Sie ermittelte keine signifikanten Unterschiede über 2 Jahre, jedoch eine etwas unterschiedliche Verlaufsdynamik (Green et al 2002). Eine spätere Vergleichstudie mit äquivalenten Dosierungen von **Olanzapin** (11.3 mg) und **Haloperidol** (4.9 mg) kam dann zu einem ähnlichen Ergebnis: ein signifikanter geringfügiger Unterschied zugunsten von Olanzapin findet sich nur nach 12 und 24 Wochen, jedoch nicht mehr nach einem und zwei Jahren (Keefe et al 2006). Bei neuroleptisch nicht vorbehandelten Patienten findet sich sogar durchgängig kein signifikanter Unterschied. Diese Studie wurde von Lilly gesponsort.

Die zuerst erwähnte Studie von Green et al 2002 nahmen Carpenter & Gold (2002) zum Anlass, den Mythos,

Neuroleptika würden die Neurokognition grundsätzlich verbessern (pro-kognitiver Effekt), in Frage zu stellen. Ihre Kernaussage besteht darin, dass Neuroleptika die bereits eingeschränkte Neurokognition zusätzlich beeinträchtigen und dass diese Effekte vermutlich dosisabhängig sind und durch anticholinerge Zusatzmedikation v.a. bei Typika verstärkt werden. Dieser Negativ-Effekt ließe sich recht gut verbergen, weil neurokognitive Tests vor und nach akuten Psychosen allein durch den besseren Realitätsbezug, die geringere Desorganisation und infolge des Übungseffektes besser ausfielen. In dieser Besserung maskierten sich die Beeinträchtigungen durch Neuroleptika. Neuroleptika verschlechterten die Neurokognition durch die Beeinträchtigung von Motivation, Affekten, Aufmerksamkeit, Energieniveau und motorische Verlangsamung. Hinzu kämen die Einschränkungen des Arbeitsgedächtnisses und anticholinerge Effekte. Sind Atypika bezüglich dieser Faktoren weniger beeinträchtigend, erscheine dies als Verbesserung der Neurokognition oder würde als solche interpretiert. Einen die Neurokognition tatsächlich verbessernden Effekt der Atypika sehen die Autoren nicht. Sie halten weitere Versuche, die Chemie von Neuroletika zu verändern für einen fruchtlosen Versuch und erwarten dies nur von neuen Denkansätzen und Vorgehensweisen. Am Ende fragen die Autoren, ob es irgendeinen Zweifel daran gibt, welchen Effekt Haloperidol auf die eigene Leistungsfähigkeit bei einem Test hätte.

Auch die spätere industrieunabhängige CATIE-Studie zeigte, dass kaum Unterschiede zwischen Typika und Atypika bestehen und das der anfänglich geringfügige Vorteil von Atypika bezüglich der Neurokognition bei einem Vergleich mit Perphenazin (Decentan ®) nach 18 Monaten nicht mehr besteht. Perphenazin war in der Studie dann sogar um 11 % besser (Keefe et al 2007).

Eine neue Studie (N=49) bestätigt nun auch die bedeutsamen negativen Folgen der **anticholinergen Wirkung einiger Atypika** (Clozapin, Olanzapin, Quetiapin), Typika in hoher Dosierung und weiterer Psychopharmaka. Allein diese anticholinergen Effekte unterschiedlicher Psychopharmaka mindern das Gesamtergebnis eines computergestützen kognitiven Trainingsprogramms um 20% (Vinogradov 2009). Sie verschlechterten das verbale Arbeitsgedächtnis, verbales Lernen und weitere Gedächtnisaspekte der gemessenen Domänen (MATRICS). Die Autoren kommentieren zusätzlich, dass sich möglicherweise für das nicht-verbale Arbeitsgedächtnis kein negativer Befund ergab, weil die Sensibilität dieser Messung gering war. Umgekehrt zeigten Patienten unter typischen Neuroleptika, die mehr Positiv-Symptome aufwiesen, eine um 20% bessere Reaktion auf das kognitive Trainingsprogramm (50 Stunden) als diejenigen unter Medikamenten mit ausgeprägten anticholinergen Nebenwirkungen. Dosierungen in der Patientengruppe mit der höchsten anticholinergen Aktivität im Serum waren: Clozapin 800 mg, Olanzapin 20 mg, Quetiapin 800 mg, Haloperidol 20 mg Valproinsäure 1000 mg, Lithium 450 mg, Gabapentin 600 mg, Lamotrigine 100 mg, Olanzapine 20 mg, Mirtazapin 30 mg, Trazodon 150 mg. Die Autoren betonen, dass Patienten mit den geringsten anticholinergen Nebenwirkungen aufgrund einer „mehr konservativen“ Medikation (d.h. Behandlung mit Typika), zwar mehr Positiv-Symptome zeigten jedoch im kognitiven Training bessere Ergebnisse erzielten als Patienten mit den größten anticholinergen Nebenwirkungen. Und je eingeschränkter die störungsbedingte Neurokognition der Patienten bereits ist, umso größer sind die zusätzlichen anticholinerg bedingten Einschränkungen (Minzenberg et al 2004). Nur 6 % der untersuchten Patienten hatte keinerlei anticholinerge Aktivität im Serum.

Die Autoren heben hervor, dass die Teilnehmer aufgrund der Studienanforderungen sicher eine Selektion von Patienten mit besseren kognitiven Funktionen darstellen. Bei Patienten, die aufgrund von Therapieresistenz noch höhere Dosierungen erhalten sind die Einschränkungen vermutlich noch ausgeprägter. Darüber hinaus betonen sie,

dass für die Integration in Arbeit das kognitive Funktionsniveau von erheblicher Bedeutung ist (McGurk et al 2004), auch die Wirksamkeit rehabilitativer Angebote hängt entscheidend davon ab (Brekke et al 2007). Zur Bedeutung für die Wirksamkeit psychotherapeutischer Verfahren gäbe es keine Studien.

Da es äußerst schwierig ist, Studien zur Neurokognition zu finden in denen remittierte **Patienten mit und ohne Neuroleptika verglichen** und die Daten mitgeteilt werden, ist die folgende mündlich Mitteilung zu einer Studie ausgesprochen interessant. In einer Übersichtsarbeit berichtet M. Dose mündlich mitgeteilte Ergebnisse einer 2-Jahres-Verlaufsstudie zur Neurokognition von Ersterkrankten Patienten mit Schizophrenie-Diagnose (Albus et al 2002). Als Beleg für die These, dass neuropsychologische Defizite auch dosisabhängige neuroleptische Nebenwirkungen darstellen (je mehr Neuroleptikum, desto schlechter die Neurokognition), berichtet Matthias Dose: „Bei der 2-Jahres Katamnese im Rahmen der oben dargestellten Studie hatten sich die gegenüber der Kontrollgruppe zunächst signifikanten neuropsychologischen Defizite bei einigen schizophrenen Patienten fast bis auf das Niveau der Kontrollpersonen zurückgebildet. Die Analyse ergab, dass es sich dabei um Patienten handelte, die Wochen bis Monaten vor der Nachuntersuchung keine Neuroleptika mehr eingenommen hatten. Im Vergleich zu dieser medikamentenfreien Gruppe wiesen sowohl die zum Zeitpunkt der 2-Jahres-Katamnese mit herkömmlichen, als auch mit „atypischen“ Neuroleptika behandelten Patienten ausgeprägte neuropsychologische Defizite auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten, die herkömmliche Neuroleptika und „atypische“ Neuroleptika einnahmen, ergab sich bei dieser Untersuchung nicht (Albus, pers. Mitt.).“

Der Publikationstext der Studie (Albus et al 2002) verschweigt diese Befunde. Die mit ansteigender Dosis aufgetretene Verschlechterung der Neurokognition wird im Text kaum verständlich und das besonders gute Ergebnis der Neurokognition in der neuroleptikafreien Gruppe (N=9) bleibt völlig unerwähnt: „On the other hand, a strong impact of medication on VIM (= visual memory), VSM (= visual motor processing and attention) and ABS (= abstraction/flexibility) was found. *Because treatment was not controlled,* it is possible that other confounding variables compromise the results, e. g. some patients might receive high potent typical NLs or higher NL dosages because their treating psychiatrists consider them to be more severely ill.“ (S. 266) Die Behauptung, dass die medikamentöse Behandlung in der Studie nicht kontrolliert worden sei, steht im Widerspruch zur Mitteilung von M. Dose.

In analoger Weise werden auch in den Studien von Bilder et al (2000), Fitzgerald et al (2004) und Lucas et al (2004), die Testergebnisse vergleichbarer Patientengruppen mit und ohne Neuroleptika nicht angegeben. Dass dies auch klinisch bedeutsam ist zeigen Studien, bei denen die Patienten der Experimentalgruppe ohne Neuroleptika eine signifikant häufigere **Integration in Arbeit** oder Ausbildung erreichen als die der Kontrollgruppe (Herz et al 1991, Johnstone et al 1990, Seikkula et al 2006, Wundering et al 2007 nur tendenziell).

In der der Verlaufsstudie von Albus et al (2006) zeigen die 5-Jahres-Ergebnisse in der Gruppe der Patienten ohne Neuroleptika (21%) signifikant bessere Ergebnisse in der Wortflüssigkeit. Andere gemessene Parameter waren nicht signifikant unterschiedlich. Es finden sich jedoch keine Angaben über die Dauer der Zeit ohne Neuroleptika. In der Untergruppe mit Neuroleptka sind die mittleren Neuroleptikadosierungen im Vergleich niedrig (Typika: 4.4 mg Haloperidoläquivalente, Atypika: 3.8 mg Haloperidoläquivalente). Vermutlich sind deshalb keine Dosiseffekte mehr nachweisbar. Nur 5% der Patienten hatten Anticholinergika. Insgesamt stellten die Patienten der Studie eine Untergruppe mit relativ guter Neurokognition dar.

Ein analoger Befund findet sich auch bei Fitzgerald et al (2004). In dieser Studie sind jedoch zusätzlich die Exekutivfunktionen und die Verarbeitungsgeschwindigkeit durch Atypika dosisabhängig beeinträchtigt. Die mittlere Dosis betrug 4.3 mg Haloperidoläquivalente.

Zusammenfassung

- Für sog. „pro-kognitive" Effekte von Neuroleptika, die nicht auf eine Besserung der Positiv- und Negativ-Symptomatik zurückgehen, gibt es keine sicheren Belege.
- Bei Patienten, die ohne Neuroleptika behandelt werden können, treten keine zusätzlichen Einschränkungen der Neurokognition durch Neuroleptika auf.
- Für Patienten, die mit Neuroleptika behandelt werden (müssen), gilt das Prinizp der möglichst niedrigen Dosis, um dosisabhängige weitere Einschränkungen der Neurokognition durch Neuroleptika zu vermeiden.
- Atypika sind vermutlich nicht besser als Typika, beide sollten auch diesbezüglich mit der minimal wirksamen Dosis angewendet werden.
- Viele Atypika bewirken in höheren Dosierungen und Kombinationsbehandlungen ausgeprägte anticholinerge Effekte, die ihren möglicherweise geringfügigen Vorteil in eine Verschlechterung der Neurokognition verkehren.

14. Langzeitentwicklung kognitiver Defizite bei der „Schizophrenie"

Neurokognitive Defizite sind über Zeiträume von 5 – 10 Jahren bei Menschen mit Schizophrenie-Diagnose, die nicht in Institutionen leben weitgehend stabil (Rund 1998, Kurtz 2005). Alte und neuere Studien an Ersterkrankten finden zunächst sogar eine Verbesserung der Neurokognition und des IQ in den ersten 1-2 Jahren (Rund 1998 (Review), Kurtz 2005 (Review update), Rund et al 2007, Zipparo et al 2008).

Szöke et al (2008) bestätigen in ihrer Metaanalyse vor allem von kurzfristigen Verlaufsstudien (ein Monat und länger) die Verbesserung neurokognitiver Funktionen vor allem durch Übungseffekte. Dies ist bedeutsam für rehabilitative Konzepte. Es ist demnach sinnvoll, Patienten früh angemessen kognitiv zu fordern. Es existiert jedoch eine **Untergruppe** bei Menschen mit Schizophrenie-Diagnose), die **in Institutionen** leben. Sie erleiden bereits innerhalb von 2.5 Jahren eine messbare Verschlechterung kognitiver Funktionen, die dann noch weiter fortschreitet, und dies trotz oder aufgrund der Einnahme von Neuroleptika (Kurtz 2005). Es sind vor allem Patienten mit orofazialen Dyskinesien (unwillkürliche Bewegungen im Mundbereich), die in den ersten Jahren nach dem Auftreten dieser Nebenwirkung eine signifikante Verschlechterung auch grober neurokognitiver Parameter (Fragebogenmethode) erleiden. Vor dem Auftreten der Dyskinesien sind ihre neurokognitiven Funktionen identisch mit denen der Patientengruppe, die keine Dyskinesien unter den Neuroleptika entwickelt. Die Schwere der Dyskinesien korreliert mit der Schwere der neurokognitiven Verschlechterung. Diese bleibt dann längere Zeit stabil, d.h. sie verschlechtert sich nicht weiter (Waddington et al 1990 u. 1996). Später - vor allem bei Männern nach dem 55. Lebensjahr – tritt erneut eine fortschreitende Verschlechterung in dieser Untergruppe von institutionalisierten Patienten auf (Waddington et al 1996).

Man geht daher insgesamt von der Existenz zweier verschiedener Verlaufsformen bzw. neurokognitiver Trajektorien aus. Eine mögliche kausale Rolle der Neuroleptika, z.B. durch Vorliegen einer Supersensitivität ist zu vermuten, jedoch nicht wissenschaftlich nachgewiesen.

Die Heterogenität ist sicher weit größer, eine anerkannte weitere Differenzierung existiert jedoch nicht (z.B. Ammari et al 2010).

2008 erschien ein **systematisches Review** zum Verlauf kognitiver Funktionen bei Menschen mit Schizophrenie(-Diagnose) im höheren Lebensalter mit 23 vergleichenden Kohortenstudien mit gesunden Kontrollgruppen und 19 Langzeitstudien, davon 2 über 10 Jahre und 6 über 4-6 Jahre (Rajji et al 2008).

In den **Vergleichsstudien** zeigen sich spezifische Defizite in den Exekutivfunktionen, den visuell räumlichen Fähigkeiten und in der Wortflüssigkeit, weniger konsistent in Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis. Untersuchte ambulante Patienten waren allerdings für diese Fragestellung relativ jung (ca. 60 Jahre) bei geringer Fallzahl.

Nur in 4 dieser 23 Studien wurde die tägliche neuroleptische Dosis (= CPZE) erhoben, in keiner Studie die kumulative Gesamtdosis an Neuroleptika.

Alle Studien bis auf eine (Moore et al 2004) sind klein. **Jeste et al 1995** vergleicht früh (EOS=early onset schizophrenia) (N=39, CPZE=189 mg/Tag) mit spät Erkrankten (late onset schizophrenia) (N=25, CPZE=695 mg/Tag) mit komplexer Testbatterie. Die Ergebnisse beider Gruppen sind weitgehend identisch, die statistische Kontrolle der Höhe der täglichen neuroleptischen Dosis als Einflussfaktor verändert das Ergebnis „nicht merkbar“. Möglicherweise ergeben sich aufgrund der geringen Gruppengröße keine Signifikanzen.

Evans et al 1999 verwenden den Demenzfragebogen DRS (dementia rating scale) bei
25 institutionalisierten (CPZE=750mg/Tag) und 25 ambulanten (CPZE=225mg/Tag) Patienten.
Kumulative CPZE werden nicht angegeben. CPZE und der DRS-Punktwert für Initiierung/Perseveration waren fast vollständige Prädiktoren für die Zugehörigkeit zu der jeweiligen Patientengruppe. Die kausale Bedeutung der Neuroleptika daran kann durch die Methodik nicht geklärt werden, so die Autoren.

Moore et al 2004 untersuchten 161 Menschen mit Schizophrenie-Diagnose (36% lebten in psychiatrischen Strukturen) und vergleichen sie mit 86 Kontrollpersonen mit dem Demenzfragebogen Mini-Mental State Exam (MMSE). 20% der Patienten waren ohne Neuroleptika, die tägliche neuroleptische Dosis betrug 270 mg CPZE, 28% nahmen Atypika. Gestört waren vor allem Worterinnerung und Aufmerksamkeit. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne Neuroleptika und keine signifikanten Korrelationen zwischen der insgesamt geringen Tagesdosis und den Testergebnissen (r –0.12; p 0.13).

Fucetola et al 2000 untersuchten 23 junge, 38 mittleren Alters und 16 ältere Menschen mit Schizophrenie-Diagnose und in Alter wie Anzahl vergleichbare Gesunden mit einer komplexen Testbatterie. Für die meisten Parameter bestand ein altersbedingter Abbau. Eine darüber hinausgehende Verschlechterung zeigte sich nur bei der Abstraktionsfähigkeit (ein Aspekt der Exekutivfunktionen) gemessen mit dem Wisconsin Card Sorting Test (WCST) und Visual Verbal Test (VVT) [F(2,161) = 3.29; p .040]. Diese blieb auch nach statistischer Kontrolle der neuroleptischen Dosis noch signifikant. Welchen Einfluß die neuroleptische Dosis auf die Abstraktionsfähigkeit hat, wird nicht angegeben. Auch kumulative CPZE wurden nicht erhoben. Gemäß den Autoren könnte eine Verschlechterung des frontalen Netzwerksystems bei älteren Patienten mit Schizophrenie ursächlich dafür sein.

Die Studie von **Sponheim et al 2009** ist erst nach dem Review von Rajii et al 2008 erschienen.

In dieser Multicenter-Studie wurden zwei Kohorten untersucht und verglichen:

(a) 41 kurz Erkrankte (Neuroleptika insgesamt weniger als 12 Wochen bzw. 6 Monate je nach Symptomdauer),

(b) 106 chronische Patienten (mit einer um 11 Jahre längeren Erkrankungsdauer als Gruppe (a),

mit einer Testbatterie in acht neuropsychologischen Domänen untersucht und verglichen. Die Studie hat zwei nach Alter gematchte Kontrollgruppen von gesunden Probanden, ist jedoch keine Verlaufsstudie.

Ergebnisse:

- Die Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen lagen grundsätzlich im Bereich des altersbedingt zu Erwartenden. Diese Studie lässt demnach eine weitgehende Stabilität der Störungen der Neurokognition nach Ausbruch einer akuten Psychose über einen 11-Jahres Zeitraum vermuten.
- Eine Ausnahme bildeten lediglich die Verlangsamung von Planung und Problemlösen, gemessen mit den Tower of London Test (TOL). Chronische Klienten zeigten hier eine marginal schlechtere als altersbedingte Veränderung. Nach statistischen Korrekturen für multiple Vergleiche war dieser Befund jedoch nicht mehr signifikant. Trotzdem wird er im Abstract als zentrales Studienergebnis benannt. Es entspricht im Prinzip den Ergebnissen von Fucetola et al 2000.

Methodische Einschränkungen:

Unklar bleibt, welche Variablen bzw. Korrekturen die Signifikanz beeinflussten. Art und Dosis der Medikation waren in dieser Studie von wesentlicher Bedeutung. Es könnte sich demnach auch um einen Medikationseffekt handeln. Bei 25% der chronischen Patienten lagen keine Messergebnisse zum TOL vor aufgrund fehlender Daten einer Untergruppe (‚subset') der Patienten. Die Messung der Exekutivfunktionen erfolgte mit dem Tower of London Test (TOL) (Fokus: zeitabhängiges Planen beim Problemlösen, spezifisch für die linke Präfrontalregion) und nicht mit dem WCST-Test (Fokus: Fähigkeit abstrakten Schlussfolgerns und des Änderns kognitiver Strategien als Antwort auf sich verändernde Umgebungsbedingungen. Er setzt strategisches Planen, organisiertes Suchen, das Nutzen von Umweltinformationen, um kognitive Sets zu ändern, zielgerichtetes Verhalten und Impulskontrolle voraus. Eine breitere Testung dieser zentralen Dimension wäre der Fragestellung angemessener gewesen.

Unterschiede mit und ohne Neuroleptika:

Tendenziell schlechtere Leistungen ohne Neuroleptika ($F_{6.2,828} = 2.13$, $p = .04$).

Methodische Einschränkungen: keine Angaben über Anzahl bzw. Anteil dieser Klienten, ob kurz oder langfristig Erkrankte, über die Werte in der PANSS positiv Skala. Offensichtlich wurden hier keine statistischen Korrekturen für multiple Vergleiche durchgeführt. Gründe für die Neuroleptikafreiheit werden nicht angegeben.

Unterschiede zwischen Typika und Atypika:

Nur chronische Patienten erhielten anteilig Typika und konnten diesbezüglich verglichen werden. Unter Typika zeigte diese Patientengruppe ein signifikant schlechteres Leseverhalten, schlechteres Arbeitsgedächtnis, herabgesetztes Planungsverhalten, verminderte verbale intellektuelle Funktionen und Feinmotorik.

Methodische Einschränkung:

Die Indikation und Selektion für die Behandlung mit Typika oder Atypika wird nicht dargestellt.

Negative Effekte unter höheren Dosierungen

Es fanden sich folgende signifikanten korrelativen Zusammenhänge mit der Dosishöhe: mehr Fehler des visuellen Gedächtnisses (BVRT) ($r^{15} = .27$; $p = .02$); schlechteres Erinnern von verbalem Material ($r = .25$; $p = .04$); schlechteres Arbeitsgedächtnis ($r = .30$; $p = .01$); schlechteres visuell räumliches Gedächtnis ($r = .41$; $p < .0005$);

[15] r = Korrelationskoeffizient (=Pearson-Korrelation) über lineare Zusammenhänge. Bei +1 ist der Zusammenhang vollständig, bei z.B. + 0.33 liegt er bei einem Drittel.

langsamere Verarbeitungsgeschwindigkeit (r = .31; p = .009); verlangsamte Reaktionszeit (r = .37; p = .004) und Feinmotorik der dominanten Hand (r = .43; p < .0005).

Methodische Einschränkung:

Das Ausmaß der Unterschiede in den Dosierungen wird nicht angegeben. Die erschwerte Suppression der Positiv-Symptomatik könnte eine Ursache der höheren Dosierungen sein. Der SAPS total score für Positiv-Symptome ist allerdings sehr gering, es handelt sich demnach weitgehend um stabile Patienten. Auch erklären die gemessenen Symptomdimensionen (positiv, negativ, desorganisiert) der weitgehend stabilen Patienten insgesamt nur 4.8% der Varianz der neurokognitiven Funktionen.

Dauer der Behandlung in Tagen vs. kumulative CPZE:

Die in der Studie erhobene Dauer der neuroleptischen Behandlung - berechnet in Tagen - korrelierte nach Alterskorrektur nicht mit den kognitiven Störungen. Aufgrund der offensichtlichen Dosisabhängigkeit müssten jedoch die kumulativen CPZE erhoben werden, insbesondere wenn man neuroleptikabedingte, kumulativ dosisabhängige frontale Neurodegeneration mit zusätzlicher Schädigung frontaler neuronaler Netzwerke in Betracht zieht. (*Mehr dazu weiter unten im Text*.)

Einfluss der Dauer der Erkrankung

Eine längere Erkrankungsdauer korrelierte relativ gering, aber signifikant mit Einschränkungen des episodischen Gedächtnisses (r = -.21, p < .01), schlechterer Speicherung von verbalem Material im logischen Gedächtnis (r = -.26, p < 01) und herabgesetztem Erlernen von Wörtern (r = -.23, p < .01). Insgesamt wurde die Leistungsfähigkeit durch diesen Faktor jedoch nur um maximal 6.7% weiter eingeschränkt.

Methodische Einschränkungen:

Überlagernde Effekte der Medikation wurden durch Varianzanalyse mit den Dosierungen der Antipsychotika angeblich ausgeschlossen. Jedoch erst kumulative CPZE könnten dies leisten.

Diverse dosisabhängige Einschränkungen der Gedächtnisfunktionen wurden ebenfalls ermittelt (siehe oben).

Bewertung

Wie ist diese weitgehende Stabilität neurokognitiver Funktionen zu verstehen? Bedeutet dies, dass auch die Anzahl der Rezidive keinen wesentlichen negativen Einfluss auf die Neurokognition haben?

Spricht dies zusätzlich gegen eine Neurotoxizität der akuten Psychose?

Was bedeutet dieser Befund für das zunehmende Residuum bei einem Anteil von ca. 40% der Patienten im Verlauf und in Abhängigkeit von Rezidiven? Sind Residuen nicht wesentlich gekennzeichnet von kognitiven Störungen, sondern eher motivationaler und affektiver Art?

Zu einem abweichenden Ergebnis über mehrjährigen Langzeitverlauf neu erkrankter Menschen mit Schizophrenie-Diagnose kommt eine Vergleichsstudie mit relativ kleiner Fallzahl, die ebenfalls nach dem Erscheinen des Reviews von Rajji et al 2008 publiziert wurde. **Braw et al 2008** vergleichen 44 Patienten mit erster Episode (FE: weniger als 12 Wochen Neuroleptika insgesamt) mit 39 Patienten mit mehreren Episoden (ME) einer nicht-affektiven psychotischen Störung (DSM IV) nach Stabilisierung (PANSS total ≤ 20) und unter Atypika (+ Typikum bei 22% bzw. 30%) und mit einer Kontrollgruppe von 44 Gesunden mittels einer Testbatterie (CANTAB), u.a. mit umfassender Testung der Exekutivfunktionen (Arbeitsgedächtnis, kognitive Flexibilität, Planung/Problemlösung).

Die Patienten unterscheiden sich nicht in der DUP (18.5 Monate). Die FE-Patienten erkrankten durchschnittlich 2 Jahre später mit 22 Jahren, haben 2 Jahre Krankheitsdauer statt 5,3 Jahre bei den ME-Patienten. FE-Patienten werden durchschnittlich 5 Monate nach der Ersthospitalisierung eingeschlossen, die ME-Patienten 4,5 Jahre danach und haben dann zumeist 2 (N=26) und 3 (N=9) Hospitalisierungen (= Proxy für psychotische Episoden) erlebt. Ihre Symptomatik (PANSS, SANS, Calgary Depression Skale) ist nicht signifikant unterschiedlich. Die CPZE der täglichen Dosis betragen für FE=245 ± 172 mg und für ME=282 ± 143 mg, sind nicht signifikant unterschiedlich und insgesamt relativ niedrig. Ein Selektionsbias wurde durch Rekrutierung aller Neuerkrankten einer Versorgungsregion mit nur 20% ablehnenden Patienten verringert.

Neurokognitive Ergebnisse:

a.) Signikante Unterschiede zwischen Gesunden und FE-Patienten ohne eine weitere Zunahme der Unterschiede bei ME-Patienten: Aufmerksamkeit (ES[16]=0.3) und räumliches Gedächtnis (ES=0.3)

b.) Signikante Unterschiede zwischen Gesunden und FE-Patienten mit weiterer Zunahme bei ME-Patienten: Gedächnis für Mustererkennung (ES=0.38) und Arbeitsgedächtnis für schwerere Aufgaben (ES=0.42).

c.) Weitgehend identisch zwischen Gesunden und FE-Patienten jedoch signifikanter Verschlechterung zwischen FE und ME-Patienen: Psychomotorische Geschwindigkeit (ES=0.44) und 2 Dimensionen der Exekutivfunktionen: Flexibilität (ES=0.29), Planen, Geschwindigkeit (ES=0.55) und Problemslösen (ES=0.22).

Für c. wurde demnach im Wesentlichen eine Einschränkung erst nach der ersten Episode und zunehmend im weiteren mehrjährigen Verlauf gemessen. Für b. wurde demnach ein signifikanter weiterer Abfall zwischen FE-Patienten und ME-Patienten gemessen.

In der Faktorenanalyse ergaben sich folgende *Prädiktoren* für die kognitiven Funktionen:

(a) Dauer der Erkrankung für psychomotorische Geschwindigkeit, Gedächtnis (Muster), Flexibilität, Planung.

(b) Anzahl der Hospitalisierungen für Arbeitsgedächtnis und Flexibilität, jedoch mit geringerem prädiktiven Potential..

Methodische Einschränkungen:

Kein Vergleich unterschiedlicher Dosierungen, kein Vergleich Typika/Atypika (die meisten Patienten hatten auch Atypika als Hauptmedikation), keine Erfassung des prämorbiden Funktionsniveaus.

Die Autoren diskutieren nicht einmal die Bedeutung der kumulativen neuroleptischen Medikation für die Ergebnisse, obwohl Krankheitsdauer und Hospitalisierungen unzweifelhaft auch einen Indikator für diese Variable darstellen können.

Bewertung der vergleichenden Kohortenstudien: Aufgrund der konfundierenden Einflüsse bei diesen Vergleichsstudien können definitive Antworten nur Langzeituntersuchungen mit wiederholten neurokognitiven Testungen geben (Savla et al 2006).

Aber auch die **longitudinalen Studien** haben meist andere methodische Schwächen. Auch sie untersuchen selektive Patientengruppen wie spät Erkrankte oder institutionalisierte Patienten, haben kleine Fallzahlen, oft relativ kurze Beobachtungszeiträume, Übungseffekte, hohe drop out Rate, Medikationsveränderungen und verwenden meist nur Fragebogen-Testdiagnostik für dementielle Störungen. Damit erfassen sie z.B. keine Exekutivfunktionen.

[16] ES=Effektstärke: ein Maß für die (relative) Grösse eines Effektes.
ES von 0.2-0.29 = niedrig; ES von 0.3-0.49 = mittel; ES ≥ 0.5 = hoch.

Dementielle Symptome beginnen - so eine 6-Jahres-Verlaufsstudie - mit ca. 65 Jahren und zeigen sich ab einem Alter von 70-75 Jahren bei 75% der Patienten (Friedman et al 2001). Es wurden jedoch in dieser Studie nur institutionalisierte Patienten untersucht. Es fehlen insgesamt ausreichend große und lange Studien mit komplexerer Testung.

Hier einen Übersicht der vier von 19 Studien, die überhaupt Medikation als tägliche neuroleptische Dosis statistisch kontrollieren. Keine Studie erhebt die kumulative neuroleptische Gesamtdosis.

Meagher et al 2004 untersuchen 82 langzeithospitalisierte Patienten, viele Aufnahmen noch vor Einführung der Neuroleptika. Die DUP betrug im Durchschnitt 9.3 Jahre und war ein Prädiktor für Negativ-Symptomatik vor allem bei Frauen. Obwohl die Autoren eine genaue Dokumentation der gesamten Medikation betonen, werden aber keine kumulativen Gesamtdosierungen errechnet und in die Auswertung einbezogen. Auch die errechneten täglichen CPZE werden nicht für die Auswertung herangezogen. Warum nicht?

Harvey et al 1999a untersuchen 326 Menschen mit Schizophrenie-Diagnose über 30 Monate mit dem Demenz-Fragebogen DRS. 30% der Klienten verschlechtern sich, 7% verbessern sich.

Die tägliche neuroleptische Dosis in CPZE hat keinen Einfluss auf die kognitive Verschlechterung. In der Einleitung stellen die Autoren fest, dass die lebenslange neuroleptische Dosierung ohne Bezug zur Schwere der kognitiven Störung sei. Die zwei als Beleg zitierten Publikationen (Davidson et al 1995; Harvey et al 1993) enthalten jedoch keinerlei diesbezügliche Daten oder Aussagen (!).

Harvey et al 1999b untersuchen 57 chronisch erkrankte institutionalisierte Patienten mit Schizophrenie-Diagnose mit dem MMSE[17]. Das Durchschnittsalter zu Beginn der Studie betrug 77.8 Jahre, die zweite Untersuchung erfolgte nach 2.5 Jahren. Die tägliche durchschnittlich Neuroleptikadosis wird in der Tab 1 mit 60,4 CPZE angegeben, das würde 1 mg Haloperidol entsprechen, ist jedoch kaum anzunehmen. Alle Patienten wurden mit Neuroleptika behandelt. Der MMSE fällt in dem Untersuchungszeitraum signifikant von 9,7 auf 5.9. Der PANSS verändert sich nicht signifikant. Eine Korrelation zwischen neurokognitivem Abbau und der neuroleptischen Dosis wird nicht angegeben. Zwischen der neuroleptischen Dosis und dem Abfall des adaptiven Funktionsniveaus - erhoben mit dem Erhebungsinstrument Social-Adaptive Functioning Evaluation (SAFE) - besteht keine Korrelation.

Heaton et al 2001 untersuchen 142 ambulante Patienten und eine gesunde Vergleichsgruppe über 16 Monate und 5 Jahre mit einer Testbatterie. Das Durchschnittsalter betrug für 120 Pat 44 Jahre und für 22 Patienten 69 Jahre. Die drop out Quote war relativ hoch, nur 89 Patienten vollendeten zumindest 2 Untersuchungen. Bei den untersuchten Patienten zeigte sich eine hohe Stabilität der neurokognitiven Parameter. Alle Patienten zeigten zunächst eine Verbesserung durch Übungsffekte, am meisten die Jüngeren. Die durchschnittliche tägliche neuroleptische Dosis betrug 993 mg CPZE, die Rate von Patienten ohne Neuroleptika wird nicht angegeben. Korrelationen zwischen der neuroleptischen Dosis und neuropsychologischen Parametern werden nicht angegeben. Kaum vorstellbar, dass sie nicht errechnet wurden. Kumulative CPZE über Zeiträume werden nicht erhoben.

Patienten mit neu aufgetretener tardiver Dyskinesie (13 Patienten einer Untergruppe von 33 Patienten bei insgesamt 142 ursprünglichen Patienten) zeigen in dem Untersuchungszeitraum keinen unterschiedlichen Verlauf in der Neurokognition. Mängel der Studie sind das Nicht-Berücksichtigen des großen Anteils an Studienabbrechern und der unterschiedlich langen Untersuchungsintervalle aufgrund der Abbrüche (Savla et al 2006). Aus der Darstellung lässt sich nicht entnehmen, für wie viele Patienten und für welche Zeiträume die gemachten Aussagen gelten.

[17] MMSE = Mini Mental State Examination (Fragebogen)

Bewertung der Studien:

Rajii et al 2008 fassen folgendermaßen zusammen:

- Keine signifikanten Unterschiede zwischen früh und spät Erkrankten Menschen mit Schizophrenie-Diagnose in den kognitiven Funktionen. Wie kann dieser Zusammenhang zwischen Symptomdauer und kognitiven Störungen erklärt werden?
- **Erklärungsmodell A**: Es sind kompensatorische kognitive Mechanismen anzunehmen, die oft einen Abbau vor dem 65. Lebensjahr verhindern. Patienten mit Späterkrankung hätten in diesem Modell dann bereits eine geringere kognitive Reserve bei Störungsbeginn.
- **Erklärungsmodell B**: Ein anderes Erklärungsmodell nimmt Effekte zusätzlicher Faktoren an: Wirkung der Psychose, Medikation, Hospitalisierung, Substanzmissbrauch, Komorbidität.
- Modell A und B schließen sich nicht aus.

Ich füge hinzu:

- Die Konkurrenz eines „**neurodevelopmental**“ und „**neurodegenerative** models“ scheint sich zunehmend zu relativieren und zu kombinieren (z.B. de Haan et al 2004).
- Der spezifische Beitrag der **Neuroleptika** zu dieser Neurodegeneration wurde bisher nur sehr unzureichend untersucht und dies vermutlich aus systematischen (s.u.) Gründen.

Savla et al 2006 schlussfolgern in ihrer Studie (die selbst Neuroleptika nicht erhebt), dass zukünftige Studien eine umfassende Testbatterie insbesondere für Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, Exekutivfunktionen, verbalem und visuellem Gedächtnis statt Screening-Instrumente wie den MMSE und die DRS[18] verwenden sollten, um die spezifischen und mittelgradigen neurokognitiven Störungen von Menschen mit Schizophrenie-Diagnose zu erfassen. Hinzuzufügen ist, dass die Ergebnisse mit kumulativen Dosierungen von Neuroleptika korreliert werden sollten.

In diesem Zusammenhang ist noch eine weitere Langzeitstudie von Bedeutung.

In einer Studie von **Andreasen et al 2005** wurden 84 kurz erkrankten Patienten (45 initial neuroleptika-naiv) mittels komplexer Testung über einen Zeitraum von 9 Jahren nach Erkrankungsbeginn untersucht. Es fehlte jedoch eine Kontrollgruppe gesunder Probanden, daher ist diese Studie in dem Review von Rajii et al 2008 nicht enthalten.

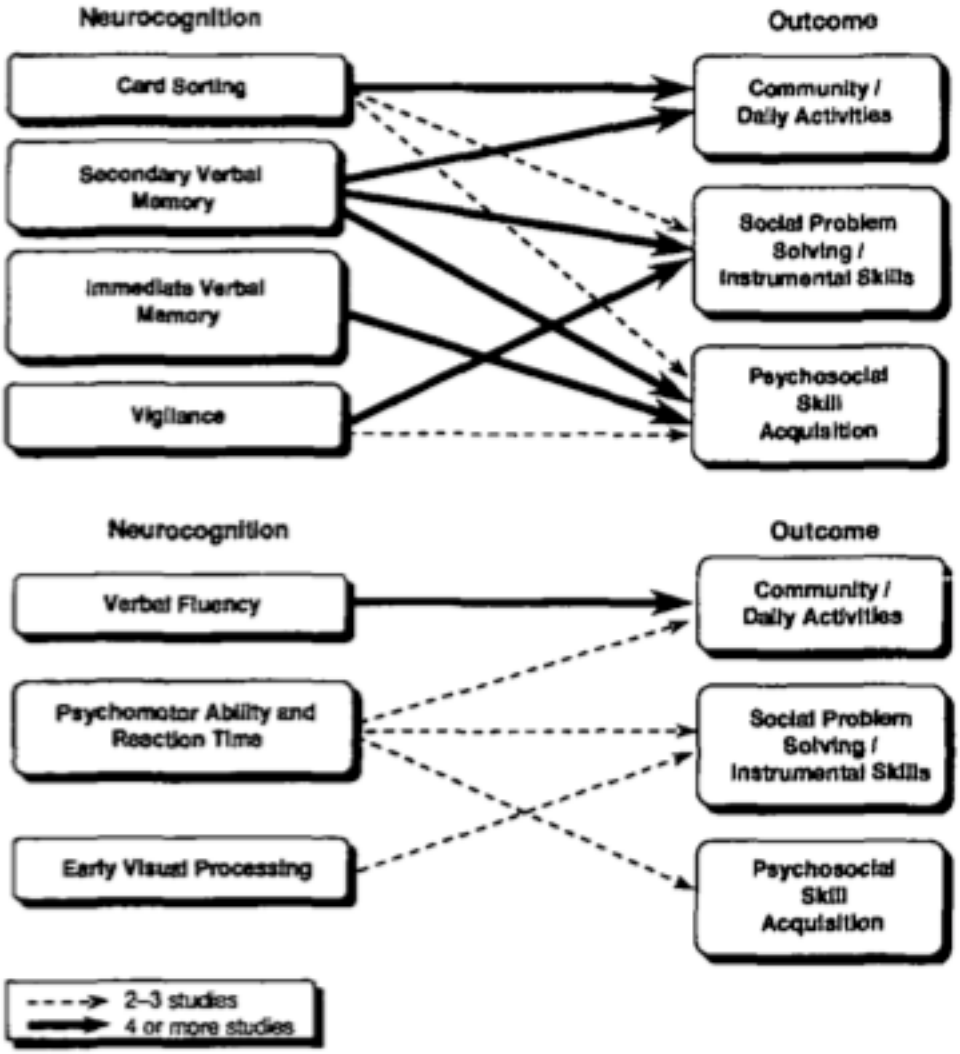
Bis zur 2. Testung nach 2 Jahren zeigten sich Verbesserungen des verbalen Gedächtnisses, der Geschwindigkeit/Aufmerksamkeit, des Problemlösens, der Sprache, der visuell räumlichen Fähigkeiten. Danach bis zur Testung im 5. Jahr bestand weitgehende Stabilität. Ab dem 5. bis zum 9. Jahr erfolgt jedoch eine langsame zunehmende Verschlechterung des verbalen Gedächtnisses und der Problemlösefähigkeiten. Mit den Neuroleptika werden die Parameter nicht korreliert, obwohl die Studiengrösse ausreichend groß wäre.

Die Bedeutsamkeit neurokognitiver Störungen für das **Alltagsleben, soziale und berufliche Integration** ist in dieser Übersicht aus einem Review zu entnehmen (Green et al 2000). Bei dem Einfluss auf diesen sog. funktionellen Outcome geht man von Effektstärken von 20-60% aus. Kognitive Störungen beeinflussen das Ergebnis dabei deutlich stärker als die Symptomatik. Darüber hinaus existiert eine Untergruppe von Patienten mit Schizophrenie-Diagnose, die in der Neurokognition identische Testergebnisse im Vergleich mit Gesunden zeigt. Dies sind ca. 20-30% der Patienten (abhängig von den Kriterien), ihre Symptomatik ist meist auch geringer ausgeprägt. Trotzdem zeigen auch diese Menschen deutliche Beeinträchtigungen im Alltagsleben (Ammari et al 2010). Es stellt sich damit zusätzlich die Frage, ob mit den üblichen Testverfahren eigentlich „das Richtige“ gemessen wird („are we measuring

[18] DRS= Dementia Rating Scale (Fragebogen)

the ‚right stuff'" - Green et al 2000) oder ob es nicht zur Messung frontal degenerativer Effekte anderer Testparadigmen bedarf.

Figure 1. Neurocognitive prediction of functional outcome



aus: Green et al (2000): Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? Schizophr Bull. 26: 119-36

Zusammenfassung der Studienergebnisse zur langfristigen Neurokognition

- Es existiert eine Subgruppe mit relativ rasch fortschreitendem Abbau, der aufgrund des Zusammenhangs mit tardiven Dyskinesien mit hoher Wahrscheinlichkeit auch durch Neuroleptika bedingt ist.
- Die angeblich langfristige neurokognitive Stabilität der meisten Patienten beruht auf Studien an selektiven Patientengruppen und grober Erhebung dementieller Symptome mittels MMSE.
- Werden frontalhirnsensible neurokognitiver Parameter wie die fortschreitende Leistungsminderung von Exekutivfunktionen, Planen und Problemlösen, Abstraktionsfähigkeit, Flexibilität, Arbeitsgedächtnis,

verbales und räumliches Gedächtnis getestet, findet sich auch in dieser Gruppe eine über die Zeit zunehmende Verschlechterung. Die Bedeutung für das Alltagsleben ist noch höher einzuschätzen als das Testergebnis.

- Atypika scheinen langfristig einen geringen Vorteil zu besitzen. Für eine endgültige Bewertung sind die Studien jedoch methodisch unzureichend.
- Entscheidender jedoch sind die negativen Effekte höherer Dosierungen. Werden sie routinemäßig verordnet, ist dies unzweifelhaft falsch. Werden sie verwendet, um relativ geringfügige Suppressionseffekte auf Positiv-Symptome zu erzielen, ist die dadurch verursachte Verschlechterung in der Neurokognition für das Alltagsleben oft viel bedeutsamer.

Auffällig ist das weitgehende Fehlen der Erhebung von kumulativen CPZE. Diesbezüglich existiert vermutlich nicht eine Langzeitstudie. Die methodischen Probleme sind nicht so unlösbar, als dass eine Erhebung nicht versucht werden könnte. Angesichts der besonderen Aussagekraft kumulativer CPZE ist von einem systematischen Designmangel auszugehen, der vermutlich auf der weitgehend alternativlos erlebten oder propagierten Dauereinname von Neuroleptika beruht.

15. Neurodegeneration

Menschen mit Psychosen, vor allem mit Schizophrenie-Diagnosen, zeigen in der Bildgebung (MRT) eine langsame Reduktion von Grauer Substanz, die schon vor dem Beginn der akut psychotischen Symptomatik nachweisbar ist (Wood et al 2001, Pantelis et al 2005, Whitford et al 2006).

Langzeitstudien zur Reduktion kortikaler Grauer Substanz bei Schizophrenie im Kindesalter zeigen dynamische Veränderungen: parietale Regionen bei Krankheitsbeginn, temporale und frontale Regionen im Verlauf (Thompson et al 2001). Im Übergang von der Prodromalphase zur akuten Psychose zeigen sich Reduktionen Grauer Substanz in der inferioren Frontalregion und temporal (Job et al 2005, Pantelis et al 2003b). Die Dauer der unbehandelten Psychose (DUP) korreliert nach den vorliegenden Studien nur mit einer Volumenminderung des linken superioren temporalen Gyrus (STG) bei Männern (N=12) (Keshevan et al 1998) bzw. der Grauen Substanz des linken Planum Temporale (= Teil des STG) (Takahashi et al 2007) jedoch *nicht* Veränderungen der Hemisphären insgesamt (Hoff et al 2000), der kortikalen Grauen Substanz (Fannon et al 2000), frontaler Regionen (Takahashi et al 2007, Hietala et al 2003, Ho et al 2003a), des Temporallappen insgesamt (Fannon et al 2000, Hoff et al 2000), des Hippocampus und der Amygdala (Ho et al 2005, Takahashi et al 2007), des Ventrikelsystem (Malla et al 2002, Fannon et al 2000, Hoff et al 2000). Diese Befunde widersprechen demnach der Hypothese einer Neurotoxizität akuter Symptomatik für alle Regionen außer möglicherweise dem linken Planum temporale.

Aufgrund dieser Ergebnisse schlussfolgern daher Ho et al 2003a:

„Der Mangel an überzeugenden Korrelationen legt nahe, dass die unbehandelte initiale Psychose keinen direkten toxischen neuralen Effekt hat. Diese Ergebnisse legen nahe, dass groß angelegte Initiativen, die entwickelt wurden, um neurale Schädigungen durch Frühintervention in der präpsychotischen und früh psychotischen Phase zu vermeiden, auf der inkorrekten Annahme beruhen könnten, dass Neurotoxizität oder kognitive Verschlechterung vermieden werden könnten. Trotz allem ist Frühintervention gerechtfertigt, um leiden zu vermindern.“[19]

[19] „The absence of strong correlations suggests that untreated initial psychosis has no direct toxic neural effects. These results suggest that large-scale initiatives designed to prevent neural injury through early intervention in the prepsychotic or early

Nach der ersten psychotischen Episode kommt es innerhalb der ersten vier Jahre zur Reduktion frontaler Grauer Substanz (Farrow et al 2005, Mathalon et al 2001, Reig et al 2009, Whitford et al 2006, van Haren et al 2007, Zipparo et al 2008, Ho et al 2003b, Sun et al 2003) und frontaler Reduktion Weißer Substanz (Ho et al 2003b, Hulshoff et al 2002) und Verminderung temporaler Grauer Substanz (Honea et al 2005, Mathalon et al 2001, van Haren 2007). Da die Dauer des Bestehens von akut psychotischer Symptomatik vor der Behandlung (DUP) offensichtlich keinen nachweisbaren Einfluss auf die Volumenminderung aller frontalen Regionen hat, stellt sich nachdrücklich die Frage, wie die dort fortschreitende Reduktion nach dem Beginn der Behandlung zu erklären ist. Die Reduktion Grauer Substanz ist in den ersten Monaten und mit Beginn der Behandlung ausgeprägter. Eine Studie errechnete eine Volumenminderung des gesamten Gehirns um 1.2 % im ersten Jahr nach der Behandlung einer Ersterkrankung (Cahn et al 2002).

Basierend auf drei Studien (van Haren et al 2008, DeLisi et al 2004, Gur et al 1998a) über 2,5 bis 5 Jahre berechnen Hulshoff et al (2008) eine Volumenminderung des gesamten Gehirns von – 0.5% bis - 0.3% pro Jahr bei Patienten mit Schizophrenie-Diagnose und - 0.2% - 0.15% pro Jahr bei Gesunden. Frontal und temporal beträgt die jährliche Veränderungsrate – 0.9% bei Patienten und + 0.3 % (sic!) bei Gesunden. Die Variabilität zwischen den einzelnen Studien ist jedoch – vor allem durch Patientenselektion und Methodenunterschiede - hoch. Eine Abnahme der Reduktionsrate im weiteren Verlauf ist wahrscheinlich. Die krankheits- und behandlungsbedingte kumulative Volumenminderung des Gehirns über 20 Jahre würde dann 3% betragen (Hulshoff Pol et al 2008, Wright et al 2000). Von heterogenen Subgruppen ist auszugehen.

Eine Korrelation mit klinischen Parametern wird relativ selten berechnet. Häufiger korreliert der Hirnabbau mit ausgeprägterer Symptomatik und längeren Hospitalisierungen (Staal et al 1999, Saiijo et al 2001, Mathalon et al 2001, Hartz et al 2010). Eine Studie ermittelt bei Ersterkrankten eine korrelative Verschlechterung von Negativ-Symptomen und einigen Positiv-Symptomen, jedoch eine Verbesserung von Wahn und Denkstörungen bei temporaler Volumenminderung (Gur et al 1998a). Diesbezüglich sind die Befunde demnach nicht schlüssig. Relativierend bleibt festzustellen, dass eine relativ große Variabilität der Befunde zwischen den einzelnen Studien besteht und dass progressive strukturelle Gehirnveränderungen nicht durchgängig mit klinischen Veränderungen verbunden sind (van Haren et al 2008, DeLisi et al 2004, Weinberger et al 2002).

Diverse Studien erheben einen korrelativen Zusammenhang zwischen frontaler und temporaler Reduktion und kognitiven Störungen (Exekutivfunktionen, Gedächtnis). Je größer die Reduktion desto ausgeprägter die kognitiven Störungen (Antonova et al 2005, Baaré et al 1999, Gur et al 1998a, 1999, Ho et al 2003b, Lieberman et al 2005, Premukar et al 2008a, 2008b, Seidmann et al 1994, Sanfilipo et al 2002, Sullivan et al 1996, Zipparo et al 2008,).

Als Ursachen werden Reifungsstörung, kindliche Traumatisierung, Stress, Dysregulation der HPA-Achse, Körpergewicht, Alkohol, Drogen, Rauchen, Hormonveränderungen, über oder unterstimulierende Umwelt, Arbeitslosigkeit und Genetik diskutiert (Weinberger & McClure 2002). Genetik kann jedoch aufgrund der erwiesenen Substanzunterschiede in MRT-Studien an monozygoten Zwillingen mit nur einem erkrankten Zwilling nicht die zentrale Erklärung sein (Baaré et al 2001, Brans et al 2008). Neuere vor allem epidemiologische Studien belegen darüber hinaus die bedeutsame Rolle von Gen-Umwelt-Interaktionen (Epigenetik) für die Entwicklung einer

---

psychosis phase may be based on incorrect assumptions that neurotoxicity or cognitive deterioration may be avoided. Nevertheless, early treatment is justified because it reduces suffering.“

psychotischen Störung (Aderhold & Borst 2010). Analysemethoden führen zu Artefakten und Durchblutung und Stoffwechsel zu nur vorübergehenden Veränderungen (Weinberger & McClure 2002).

16. Neuroleptika und frontale Neurodegeneration

Neuroleptika sind seit 1998 zusätzlich in den Verdacht geraten, einen Abbau Grauer Substanz des Frontalhirns zu verursachen. Durch systematische Literatur Recherche findet man insgesamt 9 Verlaufsstudien (mindestens 2 Messzeitpunkte) zu dieser Fragestellung (Weinmann et al 2010). Zwei ältere Studien fanden keinen Abbau im Beobachtungszeitraum. Eine Studie ist jedoch klein (N=11) und ohne Kontrollgruppe (Keshavan et al 1994), die zweite hatte eine unzureichende Vergleichsgruppe von älteren Patienten und eine noch unzureichende Bildgebung, die eine Unterscheidung in Graue und Weiße Substanz nicht zuließ (Lieberman et al. 2001).

In 9 von insgesamt 11 Verlaufsstudien finden sich in unterschiedlichen Gruppenvergleichen signifikante Belege für den zusätzlichen Abbau frontaler Grauer Substanz durch Neuroleptika bei Menschen mit Schizophrenie(diagnose).

Madsen et al 1998 und 1999: Eine frontale Atrophie unter überwiegend Typika in Korrelation mit der kumulativen Gesamtdosis. Die Schwere des Krankheitsverlaufs wurde als Einflussfaktor kontrolliert und ausgeschlossen.

Gur et al 1998: Sie finden bei Ersterkrankten mehr frontale Atrophie unter höheren Dosierungen. Die anfängliche Schwere der Erkrankung wird als Einflussfaktor auf die Medikation kontrolliert. Mehrjährig vorbehandelte Patienten zeigen über 32 Monate keinen solchen Abbau mehr.

Cahn et al 2002: Abbau von Grauer Substanz insgesamt bei Ersterkrankten. Positive Korrelation mit höheren Dosierungen, für Typika und Atypika gleich ausgeprägt. Die Schwere der Symptomatik und Erkrankung wurde als Einflussfaktor auch wieder kontrolliert. „Conclusion: The loss of global gray matter in schizophrenia is progressive, occurs at an early stage of illness, and is related to the disease process and psychotic medication."

Dazzan et al 2005: Die einzige Studie mit einer Subgruppe von 22 Patienten ohne Neuroleptika, jedoch nur über 12 Wochen. Alle Patienten waren mit der ersten psychotischen Episode über ca. 12 Wochen vorbehandelt.

Bei 32 Patienten unter Typika nach 8 Wochen Reduktion von Grauer Substanz des superioren und medialen und inferioren frontaler Gyrus, der Insula und weiterer Regionen und eine Zunahme der Basalganglien im Vergleich mit Patienten ohne Neuroleptika. Je höher die Dosis desto grösser die frontale Reduktion.

Ein Vergleich zwischen Patienten unter Typika mit denen unter Atypika (N=30) ergab keine Differenz in den frontalen Regionen, jedoch eine zusätzliche temporale Reduktion Grauer Substanz unter Typika. Patienten ohne Neuroleptika zeigten tendenziell die geringste Reduktion. Die Autoren gehen daher von einer nur quantitativen Differenz zwischen Typika und Atypika bezüglich der frontalen Reduktion Grauer Substanz aus. Sie diskutieren regionale Durchblutung, Stoffwechsel oder Hydratation als Ursache.

Lieberman et al 2005: Bei einem Vergleich von Haloperidol und Olanzapin in nicht äquivalenten Dosierungen zeigt sich bei Ersterkrankten unter Haloperidol eine frontale Reduktion grauer Substanz um 2.4% und unter Olanzapin um 1.0% nach einem Jahr. Unter Olanzapin zeigte sich anfangs eine Zunahme Grauer Substanz, was jedoch nicht als Zeichen von Neuroprotektion interpretiert werden kann. Die Studie wurde von Lilly gesponsort.

Thompson et al 2009: Erneute Analyse der Daten von Lieberman et al 2005, jedoch nur der Patienten von einem bildgebenden Zentrum aus der sonst multizentrische Studie, um methodische Fehler durch verschiedene Scanner zu vermeiden. Die Dosierungen der Patienten dieses Zentrums waren äquivalenter, der Symptomverlauf gleich. Der Verlust Grauer Substanz entwickelte sich bei beiden Substanzen unterschiedlich: Unter Haloperidol zunächst

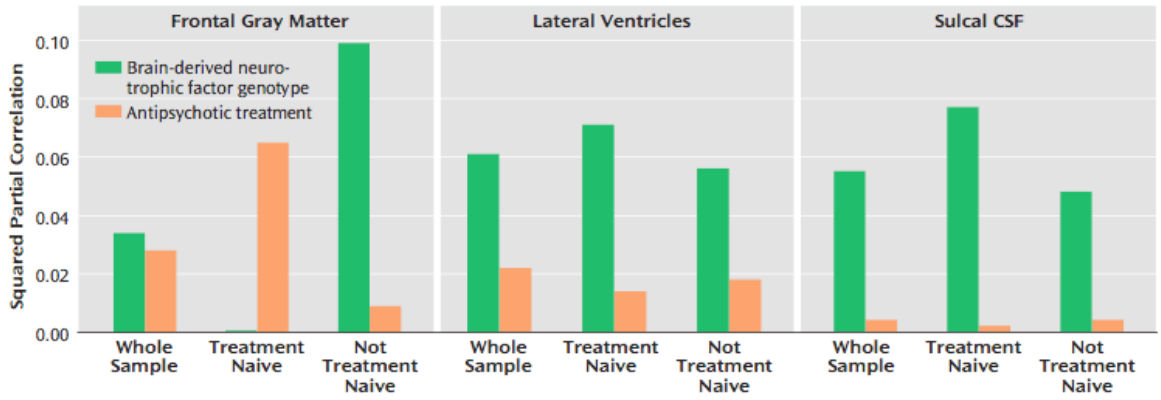
parietal, dann frontal, unter Olanzapin anatomisch mehr begrenzt. Nach einem Jahr bestand jedoch zwischen Haloperidol und Olanzapin kein signifikanter Unterschied mehr „nach Korrektur durch stringente mehrfache Vergleiche“. Im Abstract wird nur formuliert “Dieser Verlauf wurde unter Olanzapin nicht beobachtet."[20] Dass nach einem Jahr die Reduktion der Grauen Substanz nicht mehr signifikant unterschiedlich war, wird dort nicht erwähnt. Dies erfährt man erst nach 8 Seiten im Text: “Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nach 12 Monaten nicht mehr significant.”[21] Und in der Diskussion: “Es kann nicht gesagt werden, dass die Medikation das letzte Muster der Gehirnstruktur am Ende der Studie verändert hat.”[22] Unter beiden Substanzen war der Abbau auch *nach* einem Jahr fortschreitend, jedoch in geringerem Ausmaß. Dosiseffekte waren aufgrund der ziemlich einheitlichen Dosierungen nicht zu berechnen.

Ho, Andreasen et al 2007:

Studie im Rahmen der Iowa Longitudinal Study of Recent-Onset Psychoses (Flaum et al 1992).
Untersuchung von 119 Ersterkrankten (58% vorbehandelt mit Neuroleptika über durchschnittlich 9.2 Monate) mittels MRI der frontalen, temporalen, parietalen und occipitalen Grauen Substanz im Abstand von durchschnittlich 3 Jahren unter Berücksichtigung von Genotypvarianten des BNDF[23] als konfundierender Variabler (Unterscheidung von 2 Gruppen: Met Allel Träger und Val Allel homozygote Träger). Signifikante Unterschiede in der Symptomatik bestanden zwischen beiden Gruppen nicht. Die Medikation betrug zwischen 484 und 541 CPZE täglich in den untersuchten genotypischen Subgruppen.
Met-Allel Träger (37% der Untersuchten) zeigten eine signifikante Reduktion frontaler Grauer Substanz, Val Homozygote jedoch keine über den Zeitraum von 3 Jahren. „Unabhängig vom BNDF Genotyp korrelierte mehr Aufnahme von Antipsychotika zwischen den MRI-Scans mit größerer Volumenreduktion der frontalen Grauen Substanz insbesondere bei Patienten, die zuvor nie mit Antipsychotika behandelt worden waren.“[24]
Bei zuvor unbehandelten Patienten neuroleptische Behandlung erklären 6.5% der Varianz der Veränderung frontaler Grauer Substanz und der BDNF Genotyp hat keinen eigenen Effekt auf diese Veränderung. Bei vorbehandelten Patienten beträgt der Beitrag des BDNF Genotyps zur Varianz der Veränderung frontaler Grauer Substanz 9.9 % und der Beitrag neuroleptischer Behandlung 0.9%. Insgesamt erklärt der BDNF Genotyp 3.4% der Varianz der Veränderung frontaler Grauer Substanz, neuroleptische Behandlung 2,8%.

[20] „This trajectory was not seen with OLZ.“
[21] „The differences between the treatment arms were no longer significant by 12 months.“
[22] „it cannot be said that the medication alters the final pattern of brain structure at the end of the study.“
[23] BNDF = brain derived neurotropic factor. Protein, wirksam in der neuralen Entwicklung und synaptischen Plastizität reifer Neurone insbesondere des Neokortex und Hippocampus.
[24] „Independent of BDNF genotype, more antipsychotic exposure between MRI scans correlated with greater volume reductions in frontal gray matter, particularly among patients who were initially treatment naive.“

FIGURE 1. Variance in MRI Brain Volume Changes Associated With BDNF Genotype Status and Antipsychotic Treatment in 119 Schizophrenia Patients



aus: Ho et al 2007

Die Reduktion der frontalen Grauer Substanz zeigte signifikante Effekte auf die Neurokognition.

Kommentar:

a.) Val homozygote Patienten zeigen keine Reduktion Grauer Substanz in allen Regionen über einen Zeitraum von 3 Jahren. Sie machen 62% des Gesamtsamples aus. Nur 38% des Samples sind Met-Allel Träger, die eine vor allem frontale Reduktion Grauer Substanz zeigen. Ist dies eine repräsentative Verteilung? Wie ist dieser Befund im Vergleich mit anderen Studien zu bewerten, die eine eher breitere Verteilung bei der Reduktion Grauer Substanz ermitteln?

b.) Der Beitrag der Neuroleptika an der Substanzreduktion wird bezogen das Gesamtsample berechnet. Wie hoch wäre er, wenn er nur für die Met-Allel Untergruppe mit tatsächlichen Reduktionseffekten berechnet würde?

c.) Die Effekte sind dosisabhängig. Wie hoch ist der Anteil bei höheren Dosierungen? Auch dies wurde nicht berechnet. Zusätzlich sind die durchschnittlichen CPZE in dieser Studie relativ niedrig im Vergleich mit dem üblichen Versorgungsalltag.

d.) Reduktion frontaler Grauer Substanz durch Neuroleptika ensteht bei den dafür sensiblen Individuen von Beginn an, und in den ersten 3 Jahren nach Beginn der Medikation der dominantere Faktor im Vergleich zum untersuchten Genotyp. Die Frage entsteht, welcher Faktor über einen längeren Verlauf von 10 bis 30 Jahren dominant bleibt bzw. wird.

e.) Was bedeutet die Tatsache, dass der BNDF Genotyp erst nach Vorbehandlung durch Neuroleptika einen Anteil an der Neurodegeneration frontaler Grauer Substanz aufweist? Entsteht dieser Effekt möglicherweise (z.T.) erst durch neuroleptische Behandlung?

f.) Es werden keine unterschiedlichen Effekte von Typika, Atypika und speziell Clozapin angegeben. Diese werden jedoch erfasst. Man kann daher davon ausgehen, dass sie nicht (bedeutsam) existieren.

Van Haren et al 2007: Bei länger Erkrankten unter kumulativen Dosierungen von Olanzapin und Clozapin findet sich ein geringerer Abbau grauer Substanz links superior frontal (Brodman 9/10) als bei Patienten unter typischen Neuroleptika (N=10) oder Typika und Atypika im Wechsel (N=43). Ohne Umrechnung in Haloperidoläquivalente – weil für diese Umrechnung keine allgemein akzeptierte Relation existiere - war dies Ergebnis jedoch nur noch

gerade signifikant (p 0.05), „dies bedeutet, das Vorliegen eines Fehlers 1. Art nicht ausgeschlossen werden kann.“[25], d.h. es würde ein Zusammenhang angenommen, obwohl gar keiner besteht.

Die Vormedikation und tatsächliche Compliance blieb unberücksichtigt.

Das Ausmaß der Reduktion Grauer Substanz links superior frontal wird jedoch nicht mit den kumulativen CPZE[26] der Neuroleptika korreliert sondern lediglich mit der Anzahl der Hospitalisierungen. Öftere Hospitalisierung korreliert mit mehr Abbau frontaler Grauer Substanz.

Die Autoren interpretieren eine Abschwächung der Neurodegeneration unter Atypika. Das Studiendesign zeigt jedoch nur weniger frontale Neurodegeneration unter Atypika (von grenzwertiger Signifikanz) als unter Typika. Die Autoren diskutieren auch, ob es sich wesentlich nur um einen Entzugseffekt (‚release’) von Typika handeln könnte, mit denen die meisten Patienten zuvor behandelt worden waren.

Das Ergebnis ist dem der Studie von Lieberman et al 2005 analog. Die hier untersuchte Patientengruppe war jedoch schon länger erkrankt und behandelt.

Zwei Studien finden ***keine*** **signifikanten Unterschiede** zwischen Patienten mit und ohne Neuroleptika und keine Korrelationen zwischen einer Reduktion frontaler Grauer Substanz und der täglichen bzw. kumulativen neuroleptischen Dosis:

Ho, Andreasen et al 2003: 73 Ersterkrankte, davon 45% neuroleptisch nicht vorbehandelt. 83,5% der Patienten wurden im Untersuchungszeitraum von 3 Jahren durchgehend neuroleptisch - meist mit Atypika - behandelt. Es findet sich keine Reduktion der frontalen Grauen, jedoch der Weißen Substanz.

Nakamura et al 2007: Insgesamt 17 Patienten. 5 Patienten waren ohne Neuroleptika über > 3 Monate und 12 Patienten unter Neuroleptika bei einem Untersuchuchungszeitraum von 18 Monaten. 4 Patienten waren zusätzlich unter Lithium und 3 unter Valproat über den gesamten Zeitraum.

Für die Fragestellung ist die Studie vermutlich zu klein. Unter Lithium wurde eine Zunahme Grauer Substanz nachgewiesen. Trotzdem gibt es für eine Kombinationsbehandlung mit Lithium bei Schizophrenie keine wissenschaftliche Evidenz (Leucht et al 2007a). Lithium kann auch neurokognitive Störungen verursachen: Verbales Lernen und Gedächtnis (ES=0.24) und Kreativität (ES=0.33) und langfristig erhebliche psychomotorische Nebenwirkungen (ES=0.62) (Wingo et al 2009) sowie erhebliche, auch irreversibel schädigende somatische Komplikationen.

Eine MRI-Studie an 62 Patienten in Indien mit medikamentös unbehandelter „Schizophrenie“ seit durchschnittlich 10 Jahren keine Volumendifferenz beider Hemisphären im Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe (McCreadie et al 2002).

Bildgebende Studien sprechen **nicht** für eine **Neurotoxizität akuter Psychosen**: Bei akuten psychotischen Exacerbationen ohne Neuroleptika wurde eine *Zunahme* grauer Substanz frontal sowie temporal und insgesamt (McClure et al 2006) und eine Abnahme der Ventrikelgröße (Garver et al 2000) ermittelt. Unter anschließender Neuroleptikatherapie traten dann umgekehrte Effekte auf. Dieser Befund wurde von der Autorengruppe um Weinberger als „gegen die Intuition und einem neurodegenerativen und toxischen Prozess widersprechend und als vermutlich weitgehend physiologisch“ eingeschätzt.

[25] „that is, the presence of type-1 errors cannot be excluded.“
[26] CPZE = Chlorpromazinäquivalente: 1 mg Haloperidol = 45 mg Chlorpromazin (siehe auch S. 2)

Es gibt auch keine experimentelle Evidenz für eine stabile Neurogenesis (Entstehung neuer Nervenzellen) durch Atypika. In Neuronen von Ratten überlebte die möglicherweise durch Clozapin induzierte Zellteilung nicht länger als 3 Wochen (Halim et al 2004).

Die zentrale Frage bei der Neurodegeneration lautet: Ist die Reduktion der frontalen Grauen Substanz störungsbedingt, Folge der Neuroleptika oder beides? M.E kann angesichts der Daten kaum ein Zweifel bestehen, dass es beides ist.

Das Ergebnis einer Langzeitstudie mit anfänglich 538 Patienten und nach 18 Jahren noch 305 habe ihr – so die verantwortliche Wissenschaftlerin Nancy Andreasen – die absolute Sicherheit gegeben, dass es eine frontale Atrophie durch Neuroleptika gäbe. Und zwar in Anhängigkeit von der Gesamtmenge der eingenommenen Medikamente. Sie hält die mesolimbische D2 Blockade und das damit induzierte Herunterfahren der Aktivität des frontalen Kortex für die Ursache. Der Substanzverlust betrage bei einem Teil der Patienten 1% pro Jahr. Diese Information entstammt einem Interview mit der New York Times vom 16. 9. 2008. Bis heute ist die Studie jedoch nicht publiziert. Frau Andreasen antwortet nicht auf Nachfragen via Email. Die größte Befürchtung von Frau Andreasen war auch, dass Patienten, die die Medikamente benötigen, aufhören sie zu nehmen. Sie äußert sich nicht zu einem möglichen Unterschied zwischen Typika und Atypika.

Aus heutiger Sicht lässt sich zusammenfassend sagen: Die neuroleptikabedingte frontale Neurodegenration ist vermutlich abhängig von der kumulativen Gesamtdosis jedoch möglicherweise initial – im ersten Jahr – stärker. Eine bedeutende Gruppe von Patienten mit Schizophrenie-Diagnose zeigt eine Reduktion von 1% pro Jahr.

2010 erscheint eine Publikation mit N. Andreasen als Koautor (**Hartz et al 2010**).

Der Einfluss unterschiedlicher Polymorphismen des Gens G72 auf Veränderungen des Frontalhirns im Behandlungsverlauf wird untersucht. Das G72-Gen beeinflusst die Gehirnentwicklung und –aktivität. Der Mechanismus ist unbekannt. Es existieren in der Untersuchungsgruppe 4 Polymorphismen[27] durch SNPs[28] in diesem Gen. Diese einzelnen SNPs kombinieren sich wiederum zu 3 verschiedenen Haplotypen[29] in diesem Gen, die ungefähr gleich häufig vorkommen, also in jeweils ca. einem Drittel des Samples Jeder Haplotyp besitzt zwei Allele[30], so dass 3 Varianten jedes Haplotyps mit keinem, einem oder zwei dieser Allelen existieren. Jedes Individuum besitzt jeden Haplotyp in einer der drei möglichen Ausprägungen.

Die Studie untersucht insgesamt 110 initial Ersterkrankte schizophren (N=99) und schizoaffektiv (N=11) diagnostizierte Patienten mit mindestens zwei MRI im Abstand von durchschnittlich 3 Jahren (min. 1.1 Jahren und max. 9 Jahre). Der Anteil schizoaffektiver Patienten beeinflusste die Resultate nicht.

Zur Medikation: 35% der Patienten waren mit low dose Neuroleptika vor Studienbeginn vorbehandelt.

Die Medikation während der Studie wurde als durchschnittliche tägliche CPZE-Dosis aus den erfassten täglichen Einzeldosen errechnet. Es wurden 4 Gruppen gebildet: (1) no antipsychotic, (2) low dose = 1 - 400 CPZE täglich, (3) medium dose = 401 – 800 mg CPZE täglich, (4) high dose =801 mg CPZE täglich. Für die 9 genetischen Untergruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Häufigkeit des Vorkommens dieser

[27] Das Bestehen mehrerer Genvarianten
[28] SNP= Single Nucleotid Polymorphism = Punktmutation eines einzelnen Basenpaares der DNA
[29] Haplotypen = unterschiedliche Möglichkeiten von Basenpaarsequenzen in einem Gen
[30] Allele = 2 parallele Abschnitte eines Gens aufgrund des doppelten Chromosomensatzes
Diese zwei Allele können grundsätzlich gleich (= homozygot) oder unterschiedlich (=heterozygot) sein.

einzelnen Dosisgruppen. Die Haplotypen wurde als Prädiktorvariable, Hirnvolumenveränderungen als abhängige Variable und neuroleptische Dosisbereiche als Kovariable untersucht.

Ergebnisse:

Haplotyp 1: Signifikante Reduktion des Gesamtvolumens des Frontallappens bei homozygoten (gleichen) Allelen. Sowohl Graue und Weiße Substanz sind reduziert, diesbezüglich sind die Werte jedoch nicht signifikant. Damit zeigt sich bei den Homozygoten für Haplotyp 1 eine Volumenreduktion des Frontallappen um 4.1 % in 3 Jahren, jedoch keine signifikante Reduktion der frontalen Grauen Substanz. Dies sind 16 von 110 untersuchten Individuen. Bei den Heterozygoten zeigt sich geringfügige Zunahme im Frontalbereich. Dies sind 57 von 110 Individuen. Keine Veränderung findet sich bei Individuen ohne dieses Allel. Dies sind 37 von 110 Individuen. Die Homozygoten zeigen auch eine signifikant stärkere Ausprägung psychotischer Symptome. Ein direkter signifikanter Zusammenhang zwischen frontaler Volumenminderung und psychotischer Symptomatik bestand jedoch nicht.

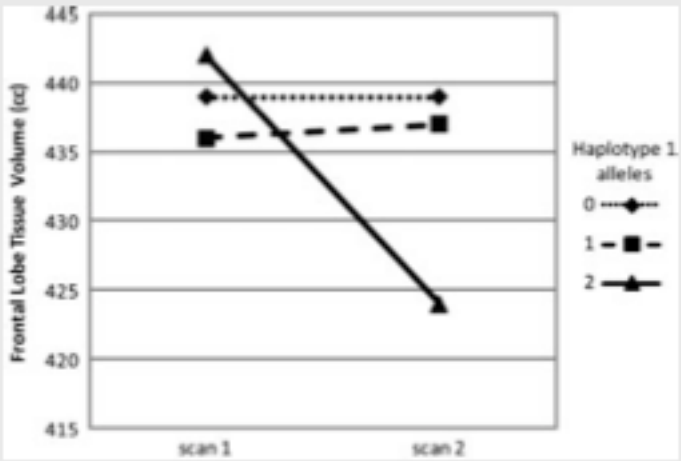


FIG. 1. Average frontal lobe volumes at time 1 and time 2 MRI scans for haplotype 1 genotype groups. Scans were obtained a minimum of 2 and an average of 3.0 ± 1.5 years apart. Linear regression was performed with haplotype as the independent variable and change in brain volume between the two scans as the dependent variable. The regression was adjusted for age at onset, age at first MRI scan, years between scans, gender, neuroleptic dose range prior to first scan, and neuroleptic dose range between scans. The decrease in frontal volume over time for haplotype 1 homozygotes is significantly different than for the other groups. In fact, the *P*-value for the estimated slope of the remaining subjects is 0.49, suggesting that there is no change in frontal lobe volumes for the subjects who are not haplotype 1 homozygotes.

aus: Hartz et al 2010

Haplotyp 2: Bezogen auf diesen Haplotyp, in jeder der drei möglichen Ausprägungen zeigte sich kein Zusammenhang mit Gehirnvolumenveränderungen und Symptomausprägungen.

Haplotyp 3: Bei Homozygotie für diesen Haplotyp (bei 8% des Samples) zeigte sich eine signifikante Zunahme der Weißen Substanz des cerebralen Kortex insgesamt und des Frontal-, Parietal- und Occipitallappens. Es findet sich kein signifikanter Zusammenhang mit Symptomausprägungen. Die Autoren diskutieren eine mögliche verstärkte Myelinisierung als Ursache und einen „protektiven Effekt“.

Medikation: Nach Kontrolle der Medikation – und von Alter und Geschlecht - als konfundierenden Variablen ergab sich weiterhin eine signifikante frontale Volumenreduktion um 4.1% für Homozypote des Haplotyps 1 in 3±1.5 Jahren. Für die zwei anderen Allelkombinationen zeigt sich dann keinerlei Volumenveränderung.

Kommentar:

a.) Homozygotie für Haplotyp 1 bei 14% der untersuchten Individuen korreliert signifikant mit frontaler Volumenreduktion über den Zeitraum von durchschnittlich drei Jahren, jedoch nicht signifikant mit der Reduktion Grauer Substanz frontal, temporal, parietal, occipital und Kortex insgesamt. Auch kein weiterer untersuchter Haplotyp des Gen G72 korreliert signifikant mit Reduktion von Grauer Substanz in allen untersuchten Regionen. Damit leistet das Gen G72 keinen signifikanten Beitrag zur Erklärung des Abbaus Grauer Substanz.

Wie kann die in anderen Studien relativ durchgängig beobachtete frontale Volumenreduktion erklärt werden durch 14% eines ethnisch und in der Geschlechtsverteilung repräsentativen Gesamtsamples, wenn sogar 52% des Samples eine geringfügige Volumenzunahme zeigen? Die jährliche frontale Reduktionsrate wird sonst mit 0.9% durchschnittlich für alle Untersuchten berechnet (Hulshoff et al 2007). Die Reduktion Grauer Substanz wird durch keinen Polymorphismus des Gens G72 erklärt, und muss daher auf andere Faktoren zurückgeführt werden.

Im Text wird diese Problematik weder verständlich dargestellt noch diskutiert. Sie ist jedoch der Tabelle III und der Fig. 1 zu entnehmen.

TABLE III. Changes in Brain Structure Volumes During Inter-Scan Interval (cc ± SD)

		Haplotype 1 alleles, MANCOVA $P = 0.01$				Haplotype 2 alleles, MANCOVA $P = 0.59$				Haplotype 3 alleles, MANCOVA $P = 0.04$			
Region	Baseline volume	0 (n = 37)	1 (n = 57)	2 (n = 16)	*P*-value	0 (n = 45)	1 (n = 58)	2 (n = 7)	*P*-value	0 (n = 60)	1 (n = 41)	2 (n = 9)	*P*-value
Cerebral cortex	1143 ± 130	−11 ± 6.5	1.7 ± 5.2	−27 ± 9.9	0.03	−9.8 ± 6.0	−7.8 ± 5.3	19 ± 15	0.21	−2.9 ± 5.3	−14 ± 6.4	0.8 ± 14	0.33
Gray	684 ± 79.5	−12 ± 6.8	3.7 ± 5.5	−16 ± 10	0.11	−11 ± 6.2	−1.9 ± 5.5	15 ± 16	0.26	0.1 ± 5.4	−5.3 ± 6.6	−30 ± 14	0.13
White	458 ± 64.7	0.3 ± 4.8	−2.0 ± 3.9	−11 ± 7.4	0.46	0.8 ± 4.3	−5.8 ± 3.8	4.2 ± 11	0.44	−3.0 ± 3.6	−9.1 ± 4.4	31 ± 9.2	0.0008
Frontal lobe	438 ± 56.4	−2.5 ± 3.4	0.8 ± 2.8	−18 ± 5.3	0.008	−7.3 ± 3.2	−1.4 ± 2.8	10 ± 8.2	0.10	−2.3 ± 2.86	−5.0 ± 3.5	0.3 ± 7.4	0.75
Gray	264 ± 35.9	−0.6 ± 3.1	−0.1 ± 2.5	−12 ± 4.8	0.10	−6.3 ± 2.8	0.3 ± 2.5	7.0 ± 7.2	0.10	−2.2 ± 2.5	−0.1 ± 3.1	−8.8 ± 6.5	0.48
White	175 ± 26.4	−1.9 ± 2.0	0.9 ± 1.6	−6.8 ± 3.0	0.07	−1.1 ± 1.8	−1.7 ± 1.6	3.1 ± 4.6	0.61	−0.1 ± 1.5	−4.9 ± 1.8	9.1 ± 3.9	0.005
Temporal lobe	226 ± 25.5	−1.3 ± 2.5	1.5 ± 2.0	−4.1 ± 3.8	0.38	−1.2 ± 2.3	1.2 ± 2.30	2.4 ± 5.8	0.81	0.6 ± 20	−1.7 ± 2.4	0.8 ± 5.1	0.75
Gray	154 ± 18.1	−2.8 ± 2.2	1.2 ± 1.7	−4.5 ± 3.3	0.20	−2.5 ± 2.0	−0.3 ± 1.7	3.0 ± 5.0	0.52	0.3 ± 1.7	−2.0 ± 2.1	−4.7 ± 4.5	0.49
White	372 ± 10.1	1.5 ± 1.0	0.3 ± 0.8	0.3 ± 1.5	0.64	1.2 ± 0.9	0.5 ± 0.8	−0.7 ± 2.3	0.70	0.3 ± 0.8	0.3 ± 0.9	5.5 ± 2.0	0.05
Parietal lobe	251 ± 29.6	−1.3 ± 2.2	3.4 ± 1.8	−2.3 ± 3.3	0.14	2.6 ± 2.0	−1.0 ± 1.8	7.2 ± 5.1	0.20	2.1 ± 1.7	−2.0 ± 2.1	7.1 ± 4.5	0.13
Gray	137 ± 17.1	−2.9 ± 1.6	2.3 ± 1.3	−0.4 ± 2.5	0.05	0.6 ± 1.5	−0.7 ± 1.3	4.0 ± 3.9	0.49	0.7 ± 1.3	−1.0 ± 1.6	−3.8 ± 3.4	0.25
White	114 ± 16.2	1.6 ± 1.4	1.1 ± 1.2	−1.9 ± 2.2	0.40	1.9 ± 1.3	−0.3 ± 1.1	3.2 ± 3.3	0.35	0.6 ± 1.1	−1.0 ± 1.3	11 ± 2.8	0.0009
Occipital lobe	124 ± 18.1	−1.0 ± 1.2	−1.9 ± 1.0	−0.8 ± 1.8	0.82	−1.4 ± 1.1	−1.7 ± 1.0	0.5 ± 2.8	0.76	−1.2 ± 1.0	−1.9 ± 1.2	−0.6 ± 2.5	0.84
Gray	69 ± 11.2	−1.4 ± 1.4	1.6 ± 1.1	2.4 ± 2.1	0.15	1.0 ± 1.3	0.3 ± 1.1	2.7 ± 3.2	0.75	2.0 ± 1.1	−0.2 ± 1.3	−3.5 ± 2.8	0.13
White	55 ± 11.4	0.4 ± 1.1	−3.5 ± 0.9	−3.3 ± 1.7	0.03	−2.3 ± 1.1	−2.0 ± 0.9	−2.2 ± 2.7	0.97	−3.2 ± 0.9	−1.7 ± 1.1	2.9 ± 2.3	0.05

Average change in brain structure volumes between time 1 and time 2 MRI brain scans for various haplotype based groups of subjects. The effects of the three haplotypes on the brain structure volumes (taken together) were first tested with MANCOVAs. The independent predictor was number of haplotype alleles, treated as a categorical variable, and covariates included total intra-cranial volume, age, gender, inter-scan interval, antipsychotic treatment prior to first scan, and antipsychotic treatment during the inter-scan interval. The group-level *P*-value is given above the columns and the univariate *P* values are given for each region and haplotype.

b.) Medikation wird als konfundierende Variable kontrolliert. Als Prädiktorvariable – unter Kontrolle der Homozypotie für Haplotyp 1 des Gens G72 als konfundierender Variabler - wird sie jedoch nicht untersucht. Gerade weil kein G72-Haplotyp die Reduktion Grauer Substanz aufklären konnte, wäre dies jedoch von großer Bedeutung.

c. Interessant sind die in dieser Publikation zitierten Referenzen zur Bedeutung der Neuroleptika.

Zum Beleg eines protektiven Einflusses der Antipsychotika werden insgesamt zwei Studien zitiert. Styner et al 2005 ermitteln eine weitgehende genetische Determination der Form (nicht des Volumens) der lateralen Ventrikel. In der Studie wird jedoch die neuroleptische Medikation nicht erhoben und daher auch keine Korrelationen berechnet. Zudem sind die lateralen Ventrikel auch *keine* Hirnstruktur, die als besonders sensibel für den Einfluss von Neuroleptika erachtet wird.

Des Weiteren wird die bereits erwähnte Studie von Takahashi et al 2007 zitiert.

Sie zeigt keinen nachweisbaren Einfluss der DUP auf alle Regionen des Frontalhirns (und weitere Regionen). Die Bildgebung mit MRI erfolgt zu *einem* Messzeitpunkt mit vorausgehendem Zeitraum ohne (6.6 Monate) und mit (11.8 Monate) neuroleptischer Behandlung und ohne gesunde Kontrollgruppe. Zusätzlich wurden Kontrollvariablen

mit potentiellem Einfluss auf Veränderungen des Frontalhirns untersucht. Dabei ergab sich keine Korrelation mit den täglichen Dosierungen und der Dauer der neuroleptischen Medikation als Kontrollvariablen für die DUP zum Ausschluss eines konfundierenden Einflusses. Einerseits wurden jedoch nicht die kumulativen CPZE bzw. Haloperidol-Äquivalente untersucht. Andererseits ist das Gesamtdesign zur Klärung eines direkten Einflusses der Medikation unzureichend. Insgesamt fand sich auch keine Korrelation mit allen weiteren untersuchten potentiellen Einflussfaktoren wie Art der neuroleptischen Medikation (typisch/atypisch) Dauer der Erkrankung, und Alter.
In der Publikation von Hartz wird hingegen keine der hier dargestellten Studien mit zwei Messzeitpunkten zitiert, bis auf Gur et al 1998 und Ho et al 2003b, Ho et al 2007, diese jedoch ohne die Befunde zur Medikation zu erwähnen.
Zusätzlich erstaunt, dass ein Review von Perkins et al mit einer gegenteiliger Aussage als der darin tatsächlich gemachten zitiert wird: der Verlust kortikalen Volumens würde direkt assoziieren mit der Dauer der unbehandelten Psychose. Tatsächlich sagen diese Autoren, dass alle 4 zitierten MRI-Studien keine solche Korrelation finden. Und alle von Ihnen zusammengefassten Studien kommen tatsächlich auch zu einem diesbezüglich negativen Ergebnis.
Eine wichtige dieser zitierten Studien entstand ebenfalls unter Koautorenschaft von N. Andreasen. So erstaunt dieses falsche Zitat umso mehr. Und was bedeutet dies in dem hier angesprochenen Zusammenhang?
Die in Hartz et al 2010 untersuchte Patientengruppe (N=110) ist Teil der bereits erwähnten Iowa-Langzeitstudie. Wie ist diese Publikation im Zusammenhang mit dem zitierten Interview zu verstehen?
Keinesfalls wird die im Interview gemachte Aussage mit dieser Studie korrigiert. Es wird hingegen ein weitere Einflussfaktor, nämlich der Rolle einer Genvariante untersucht. Die Reduktion der Grauen Substanz in unterschiedlichen Regionen wird durch diesen genetischen Faktor nicht erklärt.
Das Kollektiv ist eine Selektion aus einem größeren Sample.
Zum zusätzlichen Beitrag der Neuroleptika bei der Neurodegenration wird in dieser Studie keine Aussage gemacht.
Vergleicht man die Publikation von Ho et al 2007 mit Hartz et al 2010 – an beiden wirkte N. Andreasen mit – ist eine eindrucksvolle Verschleierungstendenz in letzterer feststellbar.
Sind also noch weitere diesbezügliche Publikationen von Frau Andreasen zu erwarten? Das Verschweigen bereits vorliegendes Studien zu dieser Fragestellung und die durchaus verschleiernde Weise des Zitierens anderer Studien mit unzureichender Aussage zu dieser Fragstellung lasst dies nicht vermuten. Was ist seit dem Interview in 1998 geschehen? Diese Studie widerlegt zumindest nicht die damals gemachten Aussagen. Gibt es externe Einflussfaktoren, die nicht auf neuen Studiendaten beruhen?

17. Beziehung zwischen Neurokognition und frontaler Hirnreduktion

In der Vergleichstudie **Spohnheim et al 2009** diskutieren die Autoren das Missverhältnis von erhöhter frontaler Neurodegeration bei Menschen mit Schizophrenie-Diagnose über die ersten 20 Jahre in doppelt so hohem Maße wie in der Allgemeinbevölkerung einerseits und der relativen Stabilität der mit den Tests gemessenen Neurokognition. Sie verschweigen, dass dieser Abbau sehr wahrscheinlich anteilig durch Neuroleptika mitbedingt ist, was N. Andreasen – Koautorin des Artikels - bereits 2008 in der NYT als ihre sichere Einschätzung formuliert hat. Die Autorengruppe formuliert, dass beide Störungsbereiche nicht in einem Zusammenhang zu stehen scheinen mit dem Medikationsstatus, also der aktuellen Einnahme bzw. Nicht-Einnahme von Neuroleptika. Sie formulieren jedoch nicht, dass andere Einflüsse der Medikation damit keineswegs ausgeschlossen sind. Immerhin führten höhere

Dosierungen zu schlechteren Testergebnissen. Für die Fragestellung wesentlich wären natürlich die kumulativen CPZE über die gesamten Behandlungszeiträume.

Es erstaunt zusätzlich, dass Frau N. Andreasen Koautorin dieser Publikation ist und trotzdem dieser Mangel mit keinem Wort erwähnt wird, obwohl sie ja in dem NYT-Interview die kumulative Menge der eingenommenen Neuroleptika für das entscheidende Agens der beobachteten Neurodegeneration erklärt hat. Ist die Publikation dieser Daten noch zu erwarten?

Die Autoren erörtern, dass das Gewebsvolumen nicht die primäre Begrenzung der neurokognitiven Funktionen darstellt. Dieses Argument ist wenig plausibel, weil es sich ja vor allem um einen Abbau Grauer Substanz handelt. Eine Ausnahme bildet die über den altersbedingten Abbau hinausgehende fortschreitende Einschränkung des episodischen Gedächtnisses und des Problemlösens. Wenn frontaler Hirnabbau die üblicherweise gemessenen neurokognitiven Parameter über viele Jahre nur geringfügig beeinflusst, wo ist dann das neuropsychologische Korrelat für ihn zu suchen, was sind seine neuropsychologischen, affektiven, motivationalen und persönlichkeitsspezifischen Folgen? Wird mit den neurokognitiven Tests das Richtige gemessen?

Zusammenfassung

- Die Dauer der unbehandelten Psychose hat keinen Einfluss auf die Reduktion der frontalen Grauen Substanz. Mit dem Beginn der Behandlung nimmt sie zu.
- Die Studienlage ist begrenzt, auch zwölf Jahre nach dem ersten Befund in einer Bildgebungsstudie (Madsen et al 1998). Die vorhandenen Studien sprechen relativ eindeutig für eine Neurodegeneration unter Haloperidol (siehe Lieberman et al 2005). Dies hat jedoch m.E. keinerlei spürbare Folgen in der Akutbehandlung.
- Für eine anhaltende Neurogenese durch Atypika spricht kein experimenteller Befund.
- Zusätzliche genetische Einflüsse auf die frontale Volumenminderung ist als konfundiernder Faktor zu berücksichtigen. Sie betrifft vermutlich einen kleineren Prozentsatz der Patienten, und schließt neurodegenerative Effekte der Neuroleptika nicht aus.
- Für eine geringere Neurodegeneration unter Atypika als ohne Neuroleptika spricht keine Studie, die auch vorübergehend nicht neuroleptisch behandelte Patienten untersucht hat (Dazzan et al 2002, McClure et al 2006, Garver et al 2000).
- Dass eine abgeschwächtere Neurodegeneration unter Atypika als unter Typika besteht, ist möglich, derzeit jedoch nicht mit Sicherheit zu entscheiden. Möglicherweise besteht sie nur vorübergehend.
- Möglicherweise sind die Atypika auch diesbezüglich nicht als einheitliche Substanzgruppe aufzufassen sondern besitzen den Typika mehr oder weniger vergleichbare Effekte.
- Bei Typika und vermutlich auch den meisten Atypika treten anfänglich möglicherweise stärkere Effekte auf als bei Olanzapin und Clozapin. Nach einem Jahr sind die Effekte jedoch vermutlich ähnlich (siehe Thompson et al 2009).
- Neurodegeneration durch Neuroleptika ist vermutlich auch abhängig von der kumulativen Gesamtdosis.
- Möglicherweise bestehen initial (im ersten Jahr) stärkere Effekte bzw. verlangsamt sich der Prozess im Verlauf. Eine langfristig vollständige Unempfindlichkeit gegenüber neuleptikabedingter Neurodegeneration ist wenig wahrscheinlich und widerspricht den Aussagen des Interviews von N. Andreasen.

- Die initial deutlich ausgeprägtere Neurodegeneration macht Neuroleptika vermeidende Behandlungsformen – wenn möglich – noch dringlicher. Prodromale neuroleptische Medikation wird deshalb zusätzlich fragwürdiger.
- Frontale Degeneration verursacht neurokognitive Defizite.
- Es fehlen langfristige Studien unter Kontrolle der kumulativen Gesamtmenge der eingenommenen Neuroleptika. Vorhandene Daten werden offensichtlich nicht publiziert.
- Viele im Alltag vermutlich bedeutsame Effekte werden durch die Testuntersuchungen nicht erfasst.
- Das Frontalhirn ist das Substrat der höchsten und subtilsten mentalen menschlichen Fähigkeiten.
- Die Neurodegeneration ist vermutlich nutzungsabhängig (‚use it or loose it') und entsteht durch die Diskonnektion des Frontalhirns infolge der mesolimbischen und frontalen D2 und D1 Blockade.
- Dosisminderung würde die anhaltenden Effekte vermutlich abschwächen.
- Welchen Einfluss eine Dosisreduktion tatsächlich besitzt, kann jedoch nicht eingeschätzt werden. Ein plötzliches Absetzen wäre jedoch fatal aufgrund der dann zusätzlich 3-fach erhöhten Rückfallrate. Eine erneute Akutdosis würde dem möglichen Einspareffekt wieder rückgängig machen.
- Neuroleptika besitzen auch **neurotoxische Effekte**. Die Tabellen 1-3 sind **Dean et al 2006** entnommen:

Table 1
Reviews of antipsychotic-induced neuroplasticity

Study and principal APs	Cellular changes	Comments
Jeste et al. (1988); CAPs	Loss of striatal neurons, increases in neuronal size and perforated synapses.	Age-related neuronal loss apparent in controls and treated rats. Evidence for adverse effects other than TD unimpressive.
Harrison (1999a); CAPs, largely HP	10–20% decrease in neuronal density in striatum; increase in inhibitory synapses; loss of dendritic spines. Enlarged neurons, gliosis in caudate.	Firm conclusions on clinical–pathologic relationships difficult; cellular changes indicate a response to deficits in synaptic organization.
Konradi and Heckers (2001); HP	Increased numbers of axon terminals, double synapses, vesicles, synaptic densities in striatum. Changes in dendritic spine density, shape. Increases in regional brain volume, glutamatergic synapses.	Delayed neuroplastic changes are in part responsible for delayed therapeutic action of APs. Changes mediated by HP-activation of cyclic AMP, protein kinase A, possible increases in NGF.

Table 2
Studies on neurotoxicity

Study and principal APs	Cellular changes	Comments
Jellinger (1977); CAPs and exposure to tricyclic antidepressants and reserpine	Neuronal loss, gliosis in striatum, hypothalamus, brainstem, limbic system, cortex in animal studies. Humans: neuronal swelling, gliosis primarily in anterior caudate.	Changes appear to be nonspecific but more pronounced if TD present, but no correlation between clinical syndromes and severity of cellular changes.
Munyon et al. (1987); CAPs	Withdrawal of cytoplasmic processes, rounding of cells; failure of membrane permeability; decreased cell growth and protein synthesis; increased LD50 in chick embryos.	Thioridazine most toxic; haloperidol, loxatine and molindone least toxic.
Gil-Ad et al. (2001); CAPs and AAPs	Decrease in cell viability varied with the drug. Perphenazine increased DNA fragmentation. (Seen with HP as well [Behl et al. (1995)].	Changes occurred in 24–48 h in culture. Clozapine about equal to HP in neurotoxicity.
Sram et al. (1990); HP	Loss of cell viability, retraction of cell extensions in hippocampal cells. DNA repair impeded.	Occurred in 24 h.
Maklyakov et al. (1993); HP	Injury to dendritic microtubules.	Cellular changes occurred within 24 h but were reversible.
Andreassen et al. (2001); HP	Increased release of glutamate, increase in size of glutamatergic terminals with increase in vacuous chewing movements.	Glutamatergic terminals increased in size by week 8 but normalized after 2 years. Movements persisted.

Table 3
Studies on AP-induced apoptosis

Study and AP	Cellular changes	Comments
Noh et al. (2000); HP.	Cell death without gliosis within 24 h in cortical cell cultures with prominent DNA fragmentation, nuclear membrane disintegration.	Not prevented by antioxidants. Process is dependent on activation of p38 mitogen-activated protein kinase.
Karmakar et al. (2001); CAPs	DNA fragmentation and apoptosis in hamster lung fibroblasts.	Apoptosis occurred within 4 h.
Mitchell et al. (2002); HP	In vivo administration of HP led to 50% increase in GABAnergic apoptotic neurons in substantia nigra; apoptosis also seen in the caudate/putamen.	HP at only 1 mg/kg induced a microglial response. For apoptosis: 4 and 12 mg/kg doses were used.
Hieronymus et al., 2003; CPZ	DNA fragmentation, cell death in human lymphoblasts.	? induction of autoimmunity in drug-induced lupus.
Brent et al. (1996); reduced HP	DNA fragmentation, condensed chromatin.	Increase in intracellular free calcium may act as a trigger for apoptosis.
Loeffler et al. (2003); clozapine	Apoptosis of neutrophiles.	Clozapine increased expression of pro-apoptotic proteins.

Auch Postmortem-Studien von Verstorbenen zeigen eine Reduktion der Neuropili (Selemon et al. 1995), in einzelnen Hirnregionen eine Reduktion der Zellgröße (Arnold et al 1995) und einen verstärkten Zelluntergang (Pakkenberg 1990, Benes et al 1991). Dies alles ist kompatibel mit Volumenminderung.

18. Tardive Dyskinesien/Spätdyskinesien

Es handelt sich dabei um irreversible Bewegungsstörungen, oftmals im Mund und Gesichtsbereich.
Sie treten oft erst nach vielen Jahren auf, daher sind neu eingeführte Medikamente zunächst über viele Jahre nicht sicher zu beurteilen. Man erfasst Spätdyskinesien zum Beispiel als Rate der jährlichen Inzidenz (neu aufgetretene Fälle in jedem Jahr). Eine neuere Metaanalyse findet 3.9% für Atypika und 5.5% für Typika. Vergleicht man nur die 6 Studien, die Typika und Atypika direkt vergleichen, beträgt der Unterschied sogar nur 4.2% vs. 5.5% (Correll & Schenk 2008).
Vermutlich sind Atypika diesbezüglich jedoch auch unterschiedlich, weil sie eine recht heterogene Gruppe von Substanzen dastellen. Spätdyskinesien treten auch dosisabhängig auf, so dass die verschriebenen Dosierungen ebenfalls relevant sind.
Spätdyskinesien werden in drei Studien auch mit erhöhter Frühsterblichkeit in Zusammenhang gebracht (Metha et al 1978, Ballesteros et al 2000, Modestin et al 2009: OR=1.4) Eine weitere Studie findet diesen Zusammenhang nach methodischen Korrekturen nicht (Dean & Thuras 2009).

19. Mortalität der Menschen mit „Schizophrenie“

Eine aktuelle finnische Registerstudie (Tiihionen et al 2009) ermittelt für Menschen mit Schizophrenie-Diagnose und mindestens einmaligem Krankenhausaufenthalt eine um 22.5 Jahre verkürzte Lebenserwartung. Es gibt keinen erkennbaren Grund anzunehmen, dass ihre verkürzte Lebenserwartung in Deutschland geringer wäre. Genaue Zahlen gibt es nicht. Mortalitätsangaben des statistischen Bundesamtes werten lediglich die diagnostischen Angaben auf Totenscheinen aus.
Auch die Differenz zur Normalbevölkerung wird bisher immer größer. Erstmals in dieser finnischen Studie hat sie sich zwischen 1996-2006 geringfügig um 2.5 Jahre verkürzt. In allen anderen vorliegenden Studien jedoch noch nicht.
Haupttodesursache von Menschen mit Psychosen bzw. schweren psychischen Erkrankungen (SMI)
sind wie auch in der Allgemeinbevölkerung kardiovaskuläre Erkrankungen. Sie entwickeln sich jedoch deutlich früher und sind fast doppelt so häufig (50-70%). In der Altersgruppe zwischen 25-44 Jahren ist die kardiovaskuläre Mortalität um mehr als 600% erhöht.
Die wissenschaftlich anerkannten Haupteinflussfaktoren der erhöhten Frühsterblichkeit sind die Folgenden.
Diese Reihenfolge wird als Rangfolge aufgefasst. Vermutlich ist der Suizid dabei zu hoch bewertet (Auquier et al 2006). Natürliche Todesursachen und insbesondere kardiovaskuläre Erkrankungen sind die Hauptodesursache.

1. Suizid: gemäss eines neueren Reviews erfolgt er seltener als erwartet: bei 4,8% der Menschen mit Schizophrenie(-diagnose) über die gesamte Lebenszeit. Vor allem nach der ersten und zweiten Episode, häufig nach dem Absetzen der Neuroleptika, demnach auch im Rahmen von Absetzpsychosen, nach depressiogenen Effekten der Neuroleptika, infolge der Diskontinuität therapeutischer Beziehungen, durch

Verlust von Hoffnung und Vertrauen, Enttäuschungen, Stigmatisierung, sozialer Zurückweisung und Isolation sowie sexueller Traumatierung in Kindheit und Jugend mit erhöhter Suizidalität in Folge. Clozapin hat nachgewiesene positive Effekte auf die Suizidrate. Zugleich ermittelte jedoch eine historische Vergleichstudie eine 20-fach angestiegene Suizidrate im Krankenhaus bei einem Vergleich der Daten von 1875-1924 mit denen von 1994-1998 in Wales (Healy et al 2006). Es ist unmöglich, den Anteil der Neuroleptika darin zu quantifizieren, aber es ist mit hoher Wahrscheinlichkeit anzunehmen, dass es ihn gibt.

2. Ernährung: sie ist auch abhängig von den sozioökonomische Bedingungen und dem Essverhalten im Rahmen von Übergewicht induzierenden Neuroleptika
3. Bewegungsmangel: Er ist auch durch ein neuroleptikainduziertes Defizit-Syndrom und extrapyramidalmotorische Störungen mitbedingt.
4. Rauchen: Es korreliert bei Rauchern mit der Höhe der D2 Blockade durch Neuroleptika, ist also auch dosisabhängig (de Haan et al 2006, Poirier et al 2002). Rauchen erhöht das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen in 10 Jahren um 70% (RR=1.7) (Correll et al 2006).
5. Unfälle: Die Angaben über das Ausmaß sind sehr unterschiedlich.
6. Substanzmissbrauch
7. Lungenerkrankungen. Es kann unter Neuroleptika zu Lungenembolien und tödlichem Asthma kommen.
8. Schlechtere medizinische Versorgung und ihre geringere in Anspruchnahme

Direkte pathologische Folgen der Neuroleptika, die zu Frühsterblichkeit führen können, sind:

a. **der plötzliche Herztod** durch Verlängerung der Erregungsüberleitung, meßbar als QTc-Zeit im EGK, der zu Tachyarrhythmien der Herzkammer (Torsades de Pointes) führt. Als Schwellenwert des Risikos, der eine Veränderung der Medikation erfordert, gilt eine QTc-Zeit > 500 msec. Atypika und Typika haben als Substanzklassen diesbezüglich das gleiche Risiko (Ray et al 2009). Einzelsubstanzen haben jedoch unterschiedliche Risiken. Bei einer Einnahme über 30 Jahre kann man eine Rate von 4.5 % durch Neuroleptika bedingter plötzlicher Todesfälle aus dieser Studie hochrechnen, obwohl die jährliche Inzidenz klein ist. Das Risiko für das Auftreten eines plötzlichen Herztodes erhöht sich mit höheren Dosierungen (Haddad et al 2002, Hennessy et al 2002, Ray et al 2001, Ray et al 2009). Schwere kardiovaskuläre Erkrankungen steigern das Risiko in einer Studie um den Faktor 95 (Ray et al 2001). Polypharmazie mit Neuroleptika oder anderen Substanzen wie Antidepressiva (trizyklische, tetrazyklische, SSRI, Venlafaxin), Lithium sowie Antibiotika, Antiarrhythmika, Antihistaminika erhöhen das Risiko und erfordern zusätzliche EKG-Kontrollen bei Risikopatienten. EKG-Kontrollen sind grundsätzlich in Abständen gemäß der Leitlinien erforderlich (*siehe unten*), bei erhöhtem Risiko auch öfter.
b. **das metabolische Syndrom** einschließlich Diabetes mit Ketoazidose und nekrotisierender Pankreatitis, jedoch auch schon erhöhte Werte der Nüchternglucose (> 100mg/dl). Das metabolische Syndrom wird definiert als (IDF 2005):
    - abdominelles Übergewicht: Bauchumfang Männer > 94 cm, Frauen > 80 cm
    - HDL-Erniedrigung (ist von besonderer Bedeutung)
    - Triglyceriderhöhung
    - Hypertonus

- erhöhter Nüchtern-Blutzucker oder Diabetes mellitus

Drei dieser Faktoren müssen erfüllt sein, abdominelles Übergewicht ist obligat.

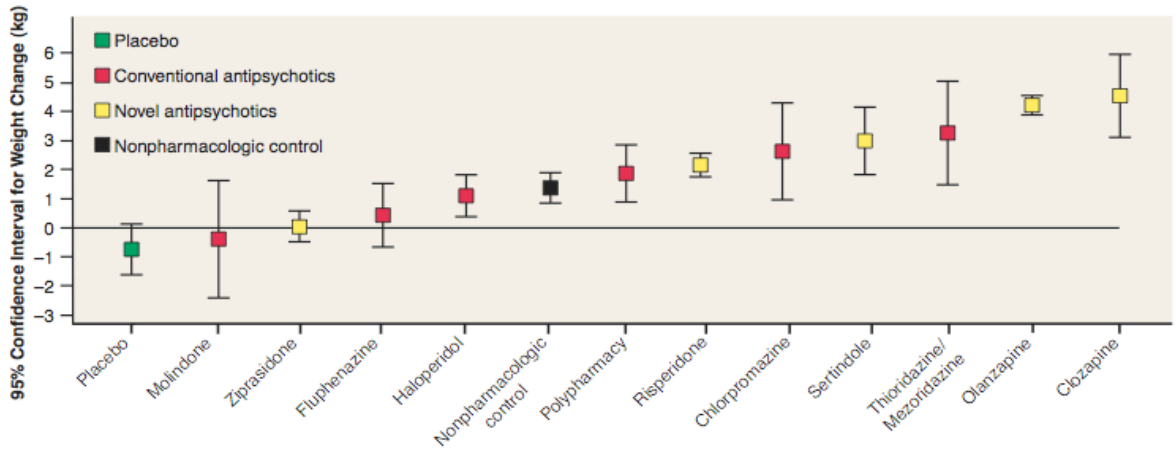
40-50% der Menschen unter langfristiger neuroleptischer Medikation leiden unter einem metabolischen Syndrom (Correll et al 2006). Im Vergleich leiden 24% der US-amerikanischen und 20% der deutschen Bevölkerung an einem metabolischen Syndrom. Diese Differenz zwischen Gesunden und neuroleptisch Behandelten ist durch die Neuroleptika mit verursacht (Stahl et al 2009, Holt et al 2004). Hinzu kommt vor allem ein ungesunder Lebensstil.

Zu Beginn ihrer Erkrankung haben Menschen mit Psychosen keinen pathologischen Body-Mass-Index (BMI) (Weiser et al. 2004). Auch Menschen mit einer langjährigen jedoch nicht neuroleptisch behandelten Schizophrenie haben einen geringeren BMI und sehr niedrige Raten eines metabolischen Syndroms in einer kleinen Studie an 51 Patienten mit einer Kontrollgruppe Gesunder (Ramachandran et al 2010).

Unbehandelte ersterkrankte Menschen mit Schizophrenie(-diagnose) haben keine anderen Lipid- oder Glucosestoffwechselparameter als die Allgemeinbevölkerung (Sengupta et al 2008). Im Verlauf und unter der Behandlung leiden gemäß einer finnischen Studie 22% der Menschen mit Schizophrenie aber nur 6,1% der Allgemeinbevölkerung an einem Typ 2 Diabetes (Suvisaari et al. 2008).

Raten der Gewichtszunahme einzelner Neuroleptika (Allison et al 1999)

FIGURE 1. 95% Confidence Intervals for Weight Change After 10 Weeks on Standard Drug Doses, Estimated From a Random Effects Model



CATIE Studie: Gewichtszunahme über 7% nach 18 Monaten (Meyer et al 2005):

Anteil der Patienten: unter Olanzapin 30%, unter Quetiapin 16%, unter Risperidon 14%, unter Perphenazin 12%, unter Ziprasidon 7%.

Die Entstehung eines metabolischen Syndroms ist also vorwiegend substanzabhängig und oft durch Polypharmazie mit Neuroleptika erhöht (Correll et al 2007, Tirupati et al 2007), die Sterblichkeitsrate für kardiovaskuläre Erkrankungen steigt jedoch auch dosisabhängig an (Osborn et al 2007).

Bei Vorliegen eines metabolischen Syndroms verdoppelt sich (200%) das kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko nach 10 Jahren (Correll et al 2006).

c. **Diabetes:** Atypika, jedoch auch in geringerem Ausmaß hoch und niederpotente Typika können einen gestörten Glucosestoffwechsel, Neuerkrankung an Typ 2 Diabetes und eine Verschlechterung von vorbestehendem Typ 1 und Typ 2 Diabetes und möglicherweise tödliche Ketoacidose verursachen können (Jin et al 2004, Newcomer et al 2006, Gianfrancesco et al 2002, Buse et al 2003). Atypika erhöhen – gemäß

einer großen Registerstudie an 38.632 Patienten - die Diabetesrate bei Patienten unter 40 Jahre um insgesamt 9%. Insbesondere Clozapin, Olanzapin, Quetiapin und möglicherweise auch Risperidon sind dafür verantwortlich (Sernyak et al 2002). Diabetesraten unter Clozapin gemäß einer retrospektiven Kohortenstudie über 10 Jahre (Henderson et al 2005): Neu entwickelter Diabetes bei 34% der Patienten. Bei Schätzung nach Kaplan-Meier (Einnahme von Clozapin für alle Patienten auf 10 Jahre hochgerechnet) wären es 43%. Auch das Diabetesrisiko steigt z.T. dosisabhängig und bei Polypharmazie (Citrome et al 2004, Enger et al 2004, Correll et al 2007, Honer et al 2006). Diabetes wird in der Mehrzahl der Fälle durch Übergewicht induziert. Daher kommen als Ursache für Diabetes alle Faktoren in Betracht, die das Übergewicht verursacht haben. In ca. ¼ der Fälle entsteht der Diabetes ohne Übergewicht durch direkte Wirkung der Neuroleptika auf den Insulinstoffwechsel (Jin et al 2004), auch muss keine Gewichtszunahme vorausgegangen sein (Jin et al 2002). Ein Diabetes entwickelt sich oft schon in den ersten 6 Monaten der Medikation, in 60% d. Fälle gemäß Koller et al 2001, 2002, 2003. Eine regelmäßige und initial engmaschige Laborkontrolle des Nüchternblutzuckers bei allen Patienten vor allem unter bekannter Risikomedikation ist daher erforderlich, insbesondere weil ein beginnender Diabetes durch Umstellung der Medikation reversibel sein kann.

Bei 30% der Patienten unter Atypika, bei denen kein Diabetes bekannt ist, findet sich ein erhöhter Nüchternblutzucker (Sernyak et al 2005), der bereits mit einem erhöhten kardiovaskulären Erkrankungsrisiko einhergeht (Gerstein et al 1999, Coutinho et al 1999). Bei einem metabolischen Syndrom mit Diabetes entsteht ein 7.7-fach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (770%) (Correll et al 2006). Das Risiko zur Entwicklung einer Glucose-Intoleranz erhöht sich - laut einer WHO-Studie – zusätzlich durch gleichzeitige Einnahme von Valproat (OR= 1.97), SSRI-Antidepressiva (OR=1.63) und Buspiron (or=2.24) (Hedenmalm et al 2002).

d. **weitere Erkrankungen mit Todesfolge** können durch Neuroleptika verstärkt werden oder verursacht sein: Demenz, pulmo**nale Embolien, Kardiomyopathie, Ast**hma, Asphyxie, Ileus, malignes neuroleptisches Syndrom.

Ein Review (Weinmann et al 2009) fasst die vorhandenen **12 Mortalitätsstudien** mit angemessenen Kontrollgruppen zur Neuroleptikaanwendung bei Menschen mit Schizophrenie zusammen. Alle Studien untersuchen **nur Typika**, da sie historisch früher gemacht wurden. Drei von fünf prospektiven Studien belegen einen signifikanten Zusammenhang zwischen antipsychotischer Dosis (Loas et al 2008) oder Polypharmazie (Joukamaa et al 2006, Waddington et al 1998) und erhöhter Frühsterblichkeit, zwei Studien jedoch nicht (Montout et al 2002, Morgan et al 2003). Retrospektive Studien ergaben widersprüchliche Befunde mit erhöhter Mortalität mit oder ohne Neuroleptika, vermutlich weil eine ausreichende Kontrolle konfundierender Faktoren nicht gelungen ist (Ray 2005). Früherer Gebrauch von Neuroleptika war mit erhöhter Mortalität verbunden, möglicherweise auch weil Neuroleptika infolge somatischer Erkrankungen Wochen bis Monate vor dem Tod abgesetzt worden waren (Haukka et al 2008). Es kommt hinzu, dass in dieser Studie 16% der Todesfälle bei der Analyse nicht berücksichtigt wurden (de Hert et al 2010).

Zu langfristigen Mortalitätseffekten von **Atypika** existieren noch keine prospektiven Verlaufsstudien.

Eine kürzliche veröffentlichte prospektive Kohortenstudie an Menschen mit Schizophrenie-Diagnose über 25 Jahre (Brown et al 2010) findet zwar den größten Anstieg kardiovaskulärer Mortalität zeitgleich mit der Einführung der

Atypika ab Mitte der 90-er Jahre bei einem deutlichen Absinken dieser Mortalitätsursache in der Allgemeinbevölkerung. Die Autoren selbst beurteilen diesen Befund jedoch als keineswegs schlüssig auf die Atypika zu beziehen und messen dem Rauchen einen höheren Stellenwert bei.

20. Die FIN 11 Studie (Tiihonen et al 2009) und Methodenkritik

Mitte 2009 wurde eine viel diskutierte **finnische Studie** publiziert (Tiihonen et al 2009).

Erstmals wurden in dieser Studie wichtige Atypika über einen Zeitraum von maximal 11 Jahren im Vergleich mit Perphenazin (ein typisches Neuroleptikum und Referenzsubstanz der CATIE-Studie) bezüglich des Mortalitätsrisikos ausgewertet. Die durchschnittliche Einnahmedauer in dem Zeitraum betrug 8.6 Jahre. Der Anteil der Atypika an den verordneten Neuroleptika stieg in diesem Zeitraum von 13% auf 64%. 21% der Patienten starben vor dem 50. Lebensjahr.

Die zentralen Aussagen der Studie sind:

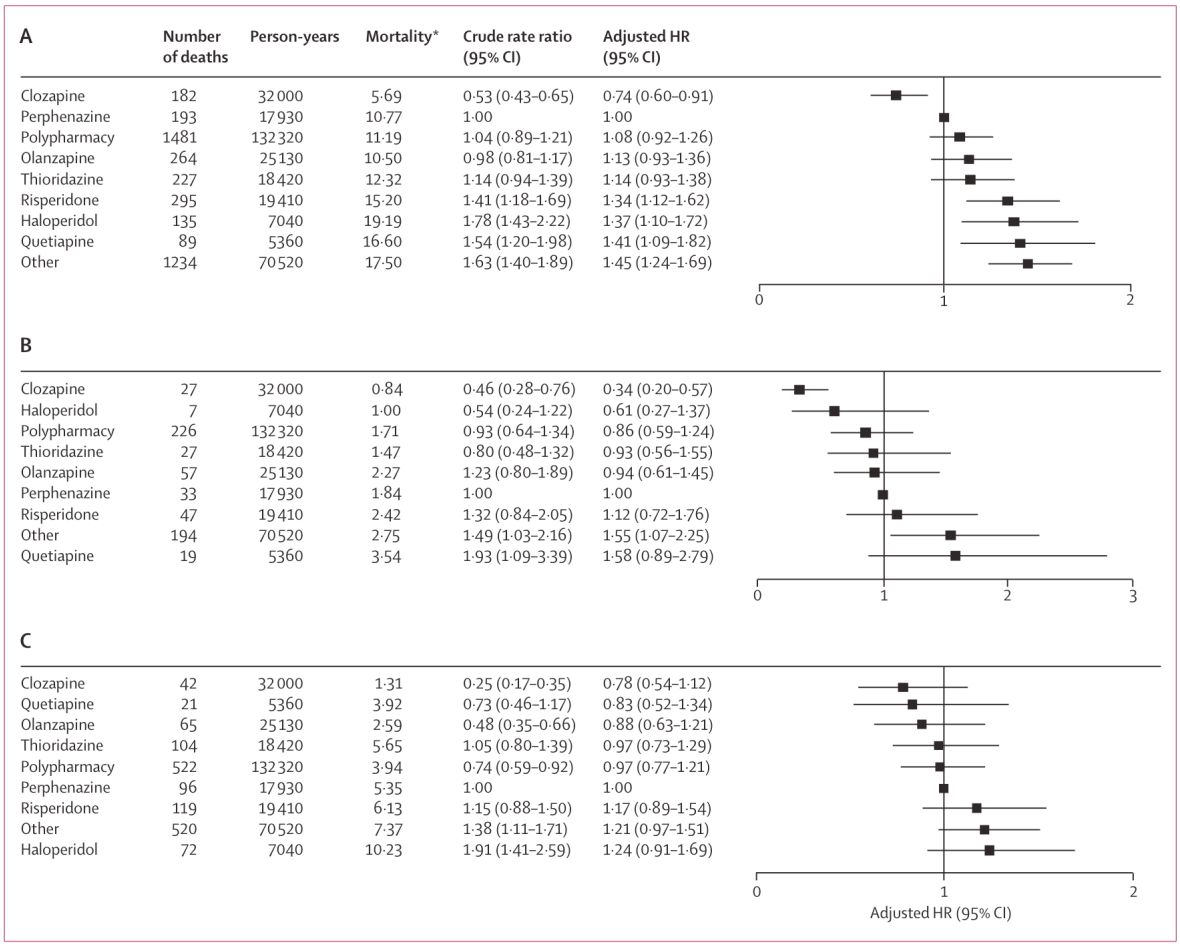
1. Bei einem Vergleich der Mortalitätsrate unter Neuroleptika mit einer Untergruppe von 28% der Patienten, die sich im Studienzeitraum ambulant keine Neuroleptika verordnen ließen (Non-Compliance) bzw. denen keine verordnet wurden, ergab eine um 32% reduzierte Mortalität (HR= 0.68 CI 0.65-0.71) bei den neuroleptisch behandelten Patienten.
2. Ein Vergleich der Mortalitätsraten unter den zum Todeszeitpunkt verordneten Neuroleptika („current use“) mit der Referenzsubstanz Perphenazin ergab eine große Differenz: – 36% für Clozapin, keinen signifikanten Unterschied für Olanzapin und Polypharmazie, + 34 % für Risperidon, + 37% für Haloperidol, + 41 % für Quetiapin + 45% für andere Antipsychotika. Clozapin war demnach das Neuroleptikum mit der geringsten Mortalität.
3. Die Patientengruppe mit der herausragend geringsten Mortalität von – 51% waren 10% der Patienten, die im gesamten Zeitraum nur kurzfristig ambulant Neuroleptika für weniger als 6 Monate eingenommen hatten.
4. Mit zunehmender Einnahmedauer senkt sich die Mortalität in dem untersuchten Zeitraum im dritten bis siebten Jahr der Einnahme mit einem statistischen Wiederanstieg danach.
5. Zwischen den einzelnen Neuroleptika ergab sich kein signifikanter Unterschied für das Auftreten von Tod durch kardiovaskuläre Erkrankungen.

Diese Ergebnisse der Studie wurden vielfach unkritisch wiedergegeben, obwohl methodische Mängel dem geübten Leser bereits hätten auffallen müssen.

7 Monate später ist (endlich) eine ebenfalls hochrangig publizierte Methodenkritik erschienen (de Hert et al 2010). Die Publikation einer ausführlichen Methodenkritik in einem anderen Journal ist ausgesprochen ungewöhnlich. Ihre Autoren kritisieren unvollständige Darstellung der Daten, fragwürdige Gruppenvergleiche, wichtige unberücksichtigte Risikofaktoren für Mortalität, unzureichende Kontrolle potentieller konfundierender Faktoren, Ausschluss von Todesfällen während der stationären Behandlungen und damit Nicht-Berücksichtigen von 64% der Todesfälle bei gegenwärtigem Gebrauch von Neuroleptika, Verzerrung der unterschiedlichen Überlebensraten durch große systematische Unterschiede in der Krankheitsdauer zwischen den verglichenen Gruppen. Ebenso wurde die Vormedikation vor 1996 nicht erfasst.

Es folgt nun eine ausführliche Darstellung der Studie und ihrer Methodenkritik, weil sie die Mortalitätsproblematik der Neuroleptika ungerechtfertigt verharmlost hat.

Für ein Verständnis des Gesamttextes kann dieser Abschnitt jedoch ausgelassen werden.



A	Number of deaths	Person-years	Mortality*	Crude rate ratio (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)
Clozapine	182	32 000	5·69	0·53 (0·43–0·65)	0·74 (0·60–0·91)
Perphenazine	193	17 930	10·77	1·00	1·00
Polypharmacy	1481	132 320	11·19	1·04 (0·89–1·21)	1·08 (0·92–1·26)
Olanzapine	264	25 130	10·50	0·98 (0·81–1·17)	1·13 (0·93–1·36)
Thioridazine	227	18 420	12·32	1·14 (0·94–1·39)	1·14 (0·93–1·38)
Risperidone	295	19 410	15·20	1·41 (1·18–1·69)	1·34 (1·12–1·62)
Haloperidol	135	7040	19·19	1·78 (1·43–2·22)	1·37 (1·10–1·72)
Quetiapine	89	5360	16·60	1·54 (1·20–1·98)	1·41 (1·09–1·82)
Other	1234	70 520	17·50	1·63 (1·40–1·89)	1·45 (1·24–1·69)

B					
Clozapine	27	32 000	0·84	0·46 (0·28–0·76)	0·34 (0·20–0·57)
Haloperidol	7	7040	1·00	0·54 (0·24–1·22)	0·61 (0·27–1·37)
Polypharmacy	226	132 320	1·71	0·93 (0·64–1·34)	0·86 (0·59–1·24)
Thioridazine	27	18 420	1·47	0·80 (0·48–1·32)	0·93 (0·56–1·55)
Olanzapine	57	25 130	2·27	1·23 (0·80–1·89)	0·94 (0·61–1·45)
Perphenazine	33	17 930	1·84	1·00	1·00
Risperidone	47	19 410	2·42	1·32 (0·84–2·05)	1·12 (0·72–1·76)
Other	194	70 520	2·75	1·49 (1·03–2·16)	1·55 (1·07–2·25)
Quetiapine	19	5360	3·54	1·93 (1·09–3·39)	1·58 (0·89–2·79)

C					
Clozapine	42	32 000	1·31	0·25 (0·17–0·35)	0·78 (0·54–1·12)
Quetiapine	21	5360	3·92	0·73 (0·46–1·17)	0·83 (0·52–1·34)
Olanzapine	65	25 130	2·59	0·48 (0·35–0·66)	0·88 (0·63–1·21)
Thioridazine	104	18 420	5·65	1·05 (0·80–1·39)	0·97 (0·73–1·29)
Polypharmacy	522	132 320	3·94	0·74 (0·59–0·92)	0·97 (0·77–1·21)
Perphenazine	96	17 930	5·35	1·00	1·00
Risperidone	119	19 410	6·13	1·15 (0·88–1·50)	1·17 (0·89–1·54)
Other	520	70 520	7·37	1·38 (1·11–1·71)	1·21 (0·97–1·51)
Haloperidol	72	7040	10·23	1·91 (1·41–2·59)	1·24 (0·91–1·69)

Figure 1: **Risk of death during current monotherapies**
(A) Risk of death from any cause. (B) Risk of death from suicide. CIs for haloperidol and quetiapine are wide because of the low number of incidents in patients using these drugs. (C) Risk of death from ischaemic heart disease. *Mortality=unadjusted absolute risk per 1000 person-years. HR=hazard ratio. Other=rarely used antipsychotic drugs.

Zu 1. (dazu auch Fig. 1 A)

Vergleich der unterschiedlichen Neuroleptika

Ein Vergleich der unterschiedlichen Gruppen ist immer problematisch, wenn es sich nicht um einen Studie mit Randomisierung (Zuweisung in eine der untersuchten Gruppen per Zufall) handelt. Es können sog. konfundierende Faktoren für die Unterschiede zwischen den Gruppen verantwortlich sein, die in der Studie nicht erfasst und auch durch die statistischen Prozeduren auch nicht ausreichend kontrolliert werden können. In dieser Weise berücksichtigt wurden Alter, Geschlecht, Dauer der Erkrankung, Suizidversuche mit Krankenhausaufenthalten, Krebs, Herzerkrankungen (soweit ermittelbar) im Untersuchungszeitraum. Nicht jedoch Substanzmissbrauch, sozioökonomischer Status, ‚life style' (Ernährung, Bewegung), Vorgeschichte kardiovaskulärer Erkrankungen, Risikoverhalten. Auch könnte z.B. die Verordnung von metabolisch schädigenden Neuroleptika eher bei Patienten erfolgt sein, die ein geringeres kardiovaskuläres Erkrankungsrisiko haben und umgekehrt. Diese Faktoren kann die Studie nicht ausschließen.

Die Kritiker bezweifeln, dass die verwendeten statistischen Modelle diese Einflussfaktoren ausreichend kontrollieren (De Hert et al 2010). Es fehlen auch die tabellarischen Angaben darüber.

Atypika wurden vorzugsweise Patienten mit kurzer Krankheitsdauer von 1-4 Jahren verordnet. Typika und Clozapin vorzugsweise bei Patienten mit 10 und mehr Jahren Krankheitsdauer. Suizide ereignen sich überwiegend in den

ersten Jahren nach dem Beginn der Behandlung. Der statistisch günstige Effekt von Clozapin auf die Suizidalität könnte daher auch ein Effekt der zumeist späteren Verordnung sein (sog. survivor bias).

Daher sind die endgültigen Mortalitätseffekte einzelner Neuroleptika durch diese Studie nicht sicher zu beurteilen. Es werden auch keine absoluten Zahlen der Todesfälle in den Behandlungsgruppen angegeben. Die Auswertung der Mortalität durch kumulierte Personenjahren der Anwendung verschleiert die tatsächliche Bedeutung medikamentöser Toxizität (De Hert 2010). Für die Bewertung metabolischer Risiken ist die Studiendauer zu kurz, vor allem angesichts der erst langsam über Jahre ansteigenden Verordnung von Atypika. Die Autoren selbst urteilen, dass aufgrund des Designs die Mortalität unter Typika vermutlich unterbewertet wurde, weil vor 1996 Verstorbene nicht berücksichtigt wurden. Insofern ist die tatsächliche langfristige Mortalität unter beiden Substanzgruppen in dieser Studie wahrscheinlich unterbewertet.

Die Spekulation der Autoren, dass Clozapin zu einem gesünderen Lebensstil führen würde, wird durch keine andere Studie gestützt. Zu Clozapin gibt es z.B. eine retrospektive Kohortenstudie über 10 Jahre (Henderson et al 2005), in der der sog. antisuizidale Effekt nach 10 Jahren durch eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität kompensiert wird. Und dies trotz zusätzlicher diätetischer und sportlicher Betreuung. Zu einem identischen Ergebnis kommt auch eine weitere US-amerikanische Registerstudie ebenfalls über 10 Jahre (Fontaine et al 2001). Die bereits oben erwähnte hohe Rate zusätzlicher Diabeteserkrankungen wird die medikamentös bedingte Frühmortalität in späteren Jahren noch weiter erhöhen. In der finnischen Population mag zusätzlich ein ethnischer Effekt positiv wirksam werden, weil eine weitere finnische Kohortenstudie (Saari et al 2006) bei 32-jährigen Patienten zwar ein 3.7-fach erhöhtes Metabolisches Syndrom jedoch nur bei 19% der Patienten ermittelte, ein international vergleichsweise niedriger Wert. Die jährliche Mortalitätsrate für Clozapin in dieser Studie beträgt 5.69 pro 1000 Personenjahre. In anderen Studien jedoch liegt sie für Clozapin zwischen 8.5 – 12.5 (De Hert et al 2009) und steigt über dem 55. Lebensjahr auf 45.6 an (Walker et al 1997).

Der ausgeprägte antisuizidale Effekt von Clozapin müsste logischerweise auch Fragen nach den suizidalen Effekten anderer Neuroleptika aufwerfen, was jedoch nicht geschieht. Immerhin belegt eine historische Vergleichstudie (Healy at al 2006) eine Zunahme der Suizide zwischen 1924 und 1994 um das 20-fache. Und das errechnete Suizidrisiko unter den einzelnen Substanzen (Fig. 1B) zeigt eine erhebliche Streuung: von – 66% unter Clozapin (HR = 0.34) bis + 58% unter Quetiapin (HR = 1.58). Korrelation ist nicht Kausalität, und nicht alle konfundierenden Faktoren sind berücksichtigt. Aber die Unterschiede sind erklärungsbedürftig, über die spezifischen Effekte von Clozapin hinaus.

Auch Clozapin-Patienten stellen aufgrund der regelmäßig erforderlichen Kontrolluntersuchungen aufgrund der dazu erforderlichen Compliance eine durchaus positive Selektion in dem Spektrum der Schizophrenie-Patienten dar. Über Medikationswechsel z.B. aufgrund metabolischer Nebenwirkungen macht die Studie keine Aussage. Dann eintretende spätere Todesfälle würden nicht unter Clozapin registriert.

Ein besonderes methodisches Problem der Studie besteht darin, dass alle Todesfälle im Krankenhaus 48 h nach Beginn einer stationären psychiatrischen oder somatischen (!) Behandlung nicht mehr als Todesfälle unter der zuletzt verordneten Substanz („current use“) erfasst wurden.

Es finden sich keine Angaben über die Häufigkeit solcher Todesfälle im Krankenhaus nach 48 Stunden. De Hert et al haben jedoch aus den Tabellen errechnet, dass dadurch 7.358 von 11.458 Todesfällen unter Neuroleptika (= **64,2%**)

bei der Auswertung des „current use“ **unberücksichtigt** blieben. Sowohl kardiovaskuläre Erkrankungen aber auch Suizide sind jedoch als häufige Todesursachen unter diesen Todesfällen im Krankenhaus anzunehmen.
Damit wurden die Todesursachen unter gegenwärtiger Neuroleptikabehandlung weitreichend unterschätzt. Diese Gruppe wurde jedoch mit den Patienten ohne Neuroleptika verglichen, für die damit eine höhere Mortalitätsrate errechnet wurde.
Diese stationären Todesfälle wurden in der Studie nur den kumulierten Behandlungszeiten der im Untersuchungszeitraum verordneten Substanzen („cumulativ use“) vermutlich anteilig zugerechnet. Dies führt zu einer Verdünnung der Mortalitätsrate in der Gruppe gegenwärtig angewendeter Neuroleptika. Durch die historisch bedingte verzögerte Zunahme der Verordnung von Atypika (1996 erst 13%) ist mit dieser Berechnung auch verbunden, dass die Todesfälle mehr den typischen Neuroleptika zugeordnet werden und die Mortalität unter Atypika rechnerisch vermindert wird. Mögliche mortalitätsfördernde Medikamenteneffekte vor 1996 bleiben bei dieser Methode vollkommen unberücksichtigt. Sie betreffen von allem die Personengruppe ohne Neuroleptika.
Grundsätzlich könnte der bedeutsame Unterschied in den Mortalitätsraten unter den verschiedenen Neuroleptika erhebliche Zweifel an der gegenwärtigen Praxis aufkommen lassen. Die meisten Atypika befinden sich dabei auf der negativen Seite des Spektrums. Dieser Aspekt wird in der Studie und ihrer Rezeption kaum aufgegriffen.

Zu 2.
Bei einem Vergleich von „no use“ mit dem „cumulative use“ ist der Unterschied der Todesraten über die einzelnen Jahre deutlich weniger markant (0-20%) (dazu Fig. 2 - *siehe unten*). Die Adjustrierung der Daten ist erheblich. Das dafür verwendete statistische Modell wird von den Kritikern in Zweifel gezogen (De Hert et al 2010). In die Studie eingeschlossen wurden alle Patienten, bei denen seit 1973 im Rahmen eines stationären Aufenthaltes eine Schizophrenie-Diagnose gestellt wurde. Die Neuroleptika-Einnahme von 1973-1995 (also potentiell 23 Jahre) war jedoch nicht bekannt und konnte nicht berücksichtigt werden. Das Durchschnittsalter zu Beginn der Studie betrug 51 Jahre. Es ist also von oft langer, in der Studie nicht ausgewerteter Vormedikation auszugehen.
Die Gruppe „no use“ ist noch einmal deutlich älter als der Studiendurchschnitt mit 51 Jahren. Dies lässt sich indirekt ableiten, eine Tabelle mit exakten Angaben dazu findet sich jedoch in der gesamten Publikation nicht, jedoch für *jede andere* untersuchte Gruppe. Zu Beginn der Studie muss das Durchschnittsalter dieser Gruppe also deutlich über 51 Jahre gelegen haben. Auch in dieser Gruppe ist daher von einer längeren neuroleptischen Vormedikation vor 1996 auszugehen. Zugleich kommt es ab der 6. Lebensdekade bei der gesamten Studienpopulation zu einer sprunghaften Verdopplung des Mortalitätsrisikos. Numerisch sterben in dieser Subgruppe von 18.914 Patienten 8277 in den beobachteten 11 Jahren. Die Aussage der Studie suggeriert jedoch, bei der „no use“- Gruppe handele es sich um einen Subgruppe nicht-komplianter Patienten, die 5 Monate in 11 Jahren (Patienten unter Neuroleptika 3.6 Monate) im Krankenhaus (es bleibt unklar ob in der Psychiatrie oder Somatik) behandelt werden, jedoch ambulante keinerlei Neuroleptika einnehmen und infolge dessen früher sterben. Für eine Gruppe von Non-Compliance-Patienten erstaunt auch der geringe Unterschied in der Inanspruchnahme des Krankenhauses. De Hert et al (2009) bezweifeln sogar anhand anderer Studien der Autorengruppe, dass für eine so große Gruppe über einen Zeitraum von 7.8 Jahren keinerlei neuroleptische Medikation erfolgte. Eine finnische Studie zur Enthospitalisierung konstatiert für 1994 eine psychiatrische Versorgung für 96% aller Patienten (Solokangas 2002).

Wenn also in dieser Gruppe die Frühsterblichkeit insgesamt erhöht ist, erstaunt es, dass diese Gruppe deutlich älter ist als der Studiendurchschnitt. Es fehlen bedeutsame Daten zur Beurteilung.
Diese älteren Patienten waren mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht dauerhaft ambulant unmediziert. Vermutlich wurden sie zumindest vor 1996 zeitweise neuroleptisch behandelt und starben in höherem Alter ohne ambulante Medikation. Möglicherweise erfolgte bei einem Teil eine Auslassung der Medikation bei erhöhter Multimorbidität? So wäre das Auslassen der Medikation auch eine Folge der Medikation.
Nicht das Auslassen der Medikation ist vermutlich als kausal zu betrachten, sondern andere selektive Mechanismen. Die Gruppe wird auch von den Autoren als heterogen beschrieben. Welche Heterogenität sagen sie jedoch nicht. Es gibt also in der Studie keine systematische Vergleichsgruppe, die vollständig ohne neuroleptische Medikation ist.

Zu 3.
Im Unterschied zu dieser Gruppe wird die geringste Mortalität (-51%) einer Patientengruppe von 10% mit weniger als 6 Monaten neuroleptischer Behandlung im Studienzeitraum nicht als Folge dieser kurzen Medikation interpretiert, also kurze Medikation als kausal für geringste Mortalität. Vielmehr werden *hier* andere Selektionseffekte angenommen wie milde Symptomatik und Recovery von der akuten Episode. Man könnte dann auch analog argumentieren, dass diese Patientengruppe prinzipiell deutlich größer sein könnte (bis zu 40% - auch abhängig vom therapeutischen Setting) und dass eine längere Medikation dieser Gruppe, wie es üblicherweise geschieht, die Mortalität in dieser Gruppe verdoppelt.

Zu 4.
Die Autoren interpretieren die Daten so, dass mit der Dauer der Behandlung die Mortalität sinke, möglicherweise dadurch, dass sich in dieser Zeit der „lifestyle“ verbessere.
Hierzu zunächst die Tabelle:

	Person-years	Number of deaths	Mortality*	Crude rate ratio (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)
No antipsychotic drugs†	146 930	8277	56·33	1·00	1·00
0–0·5 years	59 920	1183	19·74	0·35 (0·33–0·37)	0·49 (0·46–0·52)
≥0·5–1·0 years	14 400	591	41·03	0·73 (0·67–0·79)	1·05 (0·96–1·15)
≥1·0–2·0 years	33 700	1272	37·74	0·67 (0·63–0·71)	0·99 (0·93–1·05)
≥2·0–3·0 years	34 030	1111	32·65	0·58 (0·54–0·62)	0·89 (0·84–0·95)
≥3·0–4·0 years	31 990	891	27·85	0·49 (0·46–0·53)	0·81 (0·76–0·87)
≥4·0–5·0 years	29 920	797	26·63	0·47 (0·44–0·51)	0·79 (0·73–0·85)
≥5·0–7·0 years	57 620	1359	23·59	0·42 (0·40–0·44)	0·73 (0·69–0·77)
≥7·0–11·0 years	165 360	4254	25·73	0·46 (0·44–0·47)	0·81 (0·77–0·84)

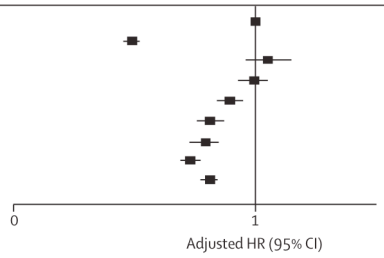


Figure 2: **Risk of death from any cause versus cumulative use of any antipsychotic drug**
*Mortality=unadjusted absolute risk per 1000 person-years. †No antipsychotic drug=patients (18 914) who had not used any antipsychotic drugs during follow-up.

Zunächst zeigt sich hier, bei einem Vergleich mit der kumulativen Neuroleptikaverordnung, die (wie bereits erwähnt) deutlich geringere Differenz zwischen den verglichenen Gruppen als bei einem Vergleich mit dem „current use“. Mit den Jahren steigt die Differenz. Es bleibt natürlich die Frage offen, wer die sog. „no antipsychotic drugs“ Patienten mit oft hohem Alter sind, mit denen verglichen wird. Angesichts des hohen Alters dieser Patienten muss die Differenz im Laufe der Zeit zunehmen. Ist das angewandte biomathematische Modell (marginal structural model) bei der Adjustierung der verdoppelten Mortalität ab dem 60. Lebensjahr verlässlich? Es wurden dabei wie bereits erwähnt nicht alle, möglicherweise bedeutungsvollen Einflussfaktoren berücksichtigt.

Ist diese Zunahme der Differenz ein Effekt der Dauer der neuroleptischen Behandlung wie die Autoren interpretieren oder/und auch ein Selektionseffekt? Hierbei müsste man insbesondere die Selektion durch die erhöhte Suizidrate vorwiegend in den ersten Jahren (nach der ersten und zweiten Episode) berücksichtigen. Bezüglich der Suizide wurden die Daten jedoch nicht korrigiert.
Auch die Altersselektion ist bedeutsam. Längere Neuroleptikaeinnahme kann jüngeres Alter zu Beginn, kürzere kann höheres Alter, aber längere Vorbehandlung vor 1996 bedeuten. Bedeutsam ist also das Alter der Patienten zu Beginn der berechneten Perioden. Dies wird jedoch nicht angegeben.
Die Daten bilden nur einen Zeitabschnitt ab. Eine Aussage über den längerfristigen Verlauf lässt sich also nicht machen.

Zu 5.
Clozapin und Olanzapin hatten in der Studie keine im Vergleich erhöhte kardiovaskuläre Mortalität. Tatsächlich wurden jedoch nur 36% der Todesfälle von Patienten unter Neuroleptika in die Auswertung einbezogen. (Ausschluss aller Todesfälle 2 Tage nach Aufnahme bei „current use“)
In den meisten anderen Studien findet sich konsistent ein höheres kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko in Verbindung mit der Neuroleptikabehandlung (Weinmann et al 2009).

Weitere methodische Einschränkungen
Ebenfalls unberücksichtigt blieben andere zusätzlich eingenommene Substanzgruppen. Die verordneten Neuroleptika wurden in standardisierte Tagesdosen (DDD = defined daily dose) umgerechnet, so dass die tatsächlich eingenommene Dosis nicht berücksichtigt wurde und deshalb dosisabhängige Effekte nicht berechnet werden konnten. Dosisabhängigkeit von erhöhter Mortalität stellt jedoch einen wichtigen Befund in anderen Mortalitätsstudien dar. Todesfälle wurden nicht absolut sondern umgerechnet auf Einnahmejahre („person years“) erfasst. Diese Methode hat bei Medikamenten einen Abschwächungseffekt bezüglich der akuten Toxizität zur Folge. Auch die tatsächliche Einnahme konnte nicht erfasst werden. Auch das Einlösen eines Rezeptes ist erfahrungsgemäß nicht notwendig mit einer tatsächlichen Einnahme verbunden.
Die Mortalitätsraten unter **Polypharmazie** (38% der Patienten) sind – im Unterschied zu anderen Mortalitätsstudien - nicht signifikant erhöht. Polypharmazie machte 40% der Patientenjahre aus.

Zunahme der Lebenserwartung
Wie bereits erwähnt, sank im Laufe des Untersuchungszeitraumes die Frühmortalität um insgesamt 2.5 Jahre. Auch hier könnten möglicherweise nicht (zentral) die Neuroleptika verantwortlich sein für die etwas verlängerte Lebenserwartung, sondern andere „konfundierende“ Faktoren, die mit weiteren Aspekten der psychiatrischen Versorgung oder den verbesserten Lebensbedingungen insgesamt zu tun haben. Insbesondere sind die Suizidraten auch für Menschen mit Schizophrenie gesunken (De Hert 2009). Es könnte also die kardiovaskuläre Mortalität sogar angestiegen, jedoch durch Abfall der Suizide mehr als kompensiert worden sein.
Soweit die Kritik der Studie von Tiihonen et al 2009.

21. Weitere Nebenwirkungen der Neuroleptika

Über die bereits genannten Nebenwirkungen hinaus, sollen hier noch wesentliche weitere erwähnt, jedoch nicht genauer ausgeführt werden.

Depressivität, Sedierung, Frühdyskinesien, Akathisie, Parkinsonsyndrom, anticholinerge Symptome bis hin zum Delir, Hypersalivation, Transaminasenanstieg, Agranulozytose/Leukopenie, Epileptische Krampfanfälle (insbes. Clozapin), Prolaktinerhöhung, sexuelle Störungen, Menstruationsstörungen, Gynäkomastie, Galakthorroe, Osteoporose, Schlaganfall, Dysorthostase mit Sturzfolge, malignes neuroleptisches Syndrom.

22. Geschlechtsspezifität von Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen bzw. Gesundheitsrisiken unter Neuroleptika sind bei Frauen stärker ausgeprägt.

(a) **Prolaktinerhöhung**

Sie findet sich vor allem unter vielen Typika zwischen 33-87%, z.B. unter Haloperidol bei 49,8% der Patienten (Schooler et al 2005) und unter Risperidon bei 80-100% mit hohen Spiegeln und unter Amisulprid bei 89-100% mit besonders hohen Spiegeln. Sie kann aber auch bei allen anderen Neuroleptika vorkommen: z.B. Clozapin 5-11%, Olanzapin 6-40%, Quetiapin 0-29% (Montgomery et al 2004, Bushe et al 2008). Oft entwickelt sich eine bis zu zehnfache Erhöhung des Hormons. Prolaktinerhöhungen können häufig asymptomatisch sein (z.B. bei 38% ambulanter Patienten (Bushe & Shaw 2007). Frauen haben aufgrund des höheren Prolaktin-Ausgangswertes mehr Nebenwirkungen, z.B. vermehrte sexuelle Dysfunktion: Männer: OR 3.7 – Frauen: OR 15.2. Auftretende Nebenwirkungen sind: sexuelle Dysfunktion, Oligomenorrhoe, Amenorrhoe, Libidoverlust, ovarielle Dysfunktion, relative Unfruchtbarkeit, Gynäkomastie, Galaktorrhoe, atrophische Veränderungen der Urethra und der vaginalen Schleimhaut.

Ein Drittel der Frauen mit Prolaktinerhöhung haben postmenopausale verminderte Östradiolspiegel (≤ 19.8 pg/ml). Daraus resultiert eine Verschiebung des Androgen/Östradiol Verhältnisses und Symptome wie Akne und Hirsutismus können auftreten (Seeman 2009).

(b) **Osteoporose**

Hyperprolaktinämie durch Neuroleptika kann durch die verminderte Sekretion des Gonadotropin-Releasing-Hormons zu einer Erniedrigung von Östrogen und Testosteron (Unterfunktion der Keimdrüsen = Hypogonadismus) und damit auch zu einer Abnahme der Knochendichte (= Osteoporose) führen (O'Keane et al 2005, Meaney et al 2007). Verstärkt durch diese verfrühte Menopause haben ca. 30% der Frauen über dem 50. Lebensjahr unter Prolaktin erhöhenden Neuroleptika eine Osteoporose. Aber auch bei Männern tritt sie auf, sogar häufiger: 40-72% (Meyer et al 2006). Das Ausmaß ist abhängig von der Dosishöhe und Dauer der Prolaktin erhöhenden Medikation (O'Keane 2008). Mögliche Folgen sind Schmerzen und eine um 160% erhöhte Rate (OR=2.6) an Spontanfrakturen (Howard et al 2007) sein. Nach Spontanfrakturen ist die nachfolgende Morbidität und Mortalität deutlich erhöht (Hummer et al 2005). Ein Drittel des Menschen mit spontanen Beckenfrakturen verstirbt innerhalb eines Jahres (Naidoo et al. 2003).

Auch bei sonst asymptomatischer Hyperprolaktinämie sollte daher regelmäßig die Kochendichte bestimmt werden (Riecher-Rössler et al 2009). Ein Wechsel zu einem Prolactin nicht/geringer erhöhenden Neuroleptikum ist anzuraten, kann jedoch mit anderen Nebenwirkungen verbunden sein, z.B. metabolischem Syndrom, kognitiven Störungen und Sedierung.

Auch Bewegungsmangel, Übergewicht, geringe Sonnenexposition, geringe Ca- und Vitamin-D-Aufnahme, Rauchen und Alkohol sind Risikofaktoren für Osteoporose. Ebenso Antiepileptika, Lithium, Antidepressiva (SSRI) (Halbreich 2007).

Anstieg der Kochendichte kann durch Bewegung, Sonne, Calcium, Vitamin D, transdermales Östradiol und Biphosphonate erreicht werden. Diesbezügliche Forschung fehlt weitgehend (Halbreich 2007).

(c) **Brustkrebs**

Erhöhte Prolaktinspiegel sind mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko verbunden (Elisasen et al 2006).

Ein ansteigendes Risiko für Brustkrebs bei gesunden Frauen besteht ab 500mIU/L (Tworoger et al 2007). Trotzdem ist das Brustkrebsrisiko von Frauen unter Prolaktin erhöhenden Neuroleptika vermutlich nicht sehr bedeutsam erhöht. Wang et al (2002) ermitteln eine um 16% erhöhte Brustkrebsrate (HR=1.16), höhere kumulative Dosierungen gehen dabei mit einem erhöhten Risiko einher (Dosis-Wirkungs-Beziehung). Gering erhöhte Raten fanden auch 2 weitere Studien (Halbreich et al 1996; Gulbinat et al 1992). Dalton et al 2005 finden in einer Kohortenstudie von 1969-1993 aller Frauen mit Schizophrenie in Dänemark eine um 20% erhöhte Brustkrebsrate, angesichts des höheren Anteils von kinderlosen Frauen sei der Befund jedoch mit Vorsicht zu interpretieren. In der späteren Kohorte von 1989-2002 findet sich jedoch kein vermehrtes Auftreten von Brustkrebs (Dalton et al 2006). Zu diesem Ergebnis kommen auch drei weitere Studien (Lichtermann et al 2001; Mortensen et al 1994; Goldacre et al 2005). Eine weitere Kohortenvergleichsstudie (1960-2005) von langfristig in psychiatrischen Institutionen lebenden Frauen mit Schizophrenie und Frauen mit schweren psychischen Erkrankungen und Frauen der Normalbevölkerung zeigt für die erste Gruppe eine um 37% verminderte Inzidenz (Anzahl von Neuerkrankungen) (SIR 0.63), für die zweite Gruppe war sie um 46% geringer (SIR=0.54) (Barak et al 2008). Einer neueren Fallkontrollstudie an Frauen mit Schizophrenie-Diagnose in hausärztlicher Versorgung im UK zufolge ist wiederum das Risiko für Brustkrebs um 52% erhöht (OR=1.52) (Hippisley-Cox et al 2007). Die Erhöhung ist mit und ohne Neuroleptika identisch. Möglicherweise spielt also der Lebenskontext eine Rolle.

Vorsorglich sollte jedoch bei einem familiär erhöhten Risiko für Brustkrebs eine anhaltende Prolaktinerhöhung vermieden werden (Bushe et al 2008). Bei einem Medikamentenwechsel muss jedoch berücksichtigt werden, dass Neuroleptika mit fehlender oder geringer Prolaktinerhöhung oft Übergewicht verursachen und auch bei Übergewicht das Brustkrebsrisiko ansteigt. *(Siehe i. und k.)*

(d) **Hypophysentumore**

Eine retrospektive Pharmacovigilanzstudie wertete die Daten des Nebenwirkungsberichtssystems der amerikanischen Arzneimittelbehörde (FDA) aus und fand vor allem unter Risperidon aber auch Haloperidol (aufgrund der hohen Bindung an den D2 Rezeptor) eine deutlich höhere Rate an gemeldeten Hypophysentumoren, dabei eine höhere Rate bei Frauen. Mögliche Komplikationen waren Gesichtsfeldausfälle, Blutungen, Krampfanfälle Operationen. Aufgrund des systematischen Underreportings von Nebenwirkungen und der erschwerten Diagnostik dieser Tumore kann eine Inzidenzrate nicht errechnet werden (Szarfman et al 2006).

(e) **Kolon-Karzinome**

Hier besteht in zwei Studien eine Risikoverminderung für Frauen und Männer (Wang et al 2002) bzw. eine

Risikominderung nur für Frauen um 22% (Dalton et al 2006). In einer jüngeren Fallkontrollstudie jedoch war das Risiko für Kolon-Karzinome um 190% erhöht (OR=2.90). Bei Einnahme von Neuroleptika war es um 308% höher (OR=4.08), ohne Neuroleptika um 3% erniedrigt (OR=0.97) (Hippisley-Cox et al 2007). Konfundierende Faktoren wie Alkohol, Ernährung und Anzahl der Geburten wurden jedoch nicht kontrolliert. Abdominelles Übergewicht scheint das Risiko auch für diese Karzinome zu erhöhen (Larsson et al 2007).

(f) **Rektum-Karzinome**

Es besteht ein um ca. 35% vermindertes Risiko bei Frauen und Männern (Dalton et al 2005, 2006; Mortensen 1989,1994; Lichtermann et al 2001)

(g) **Prostata Karzinome**

Es besteht ein vermindertes Risiko (Mortensen 1989,1994; Dalton et al 2005, Lichterman et al 2001). Neuroleptika wird dabei eine antiproliferative und damit antikarzinogene Wirkung zugeschrieben Nordenberg et al 1999). In der Studie von Hippisley-Cox et al (2007) bestätigt sich auch ein um 28% geringeres Risiko unter Einnahme von Neuroleptika (OR=0.47) im Vergleich zur Nicht-Einnahme (OR= 0.75) bei Menschen mit Schizophrenie-Diagnose.

(h) **Lungen-Karzinome**

Insgesamt ein um 14% vermindertes Risiko (Dalton et al 2005). Für Raucher mit Schizophrenie-Diagnose scheint ein geringer erhöhtes Risiko zu bestehen als für Raucher in der Normalbevölkerung. Das gilt auch für ihre nicht erkrankten Angehörigen (Lichtermann et al 2001). Einer weiteren Fallkontrollstudie zufolge ist das Risiko für Lungenkrebs bei Menschen mit Schizophrenie-Diagnose ohne Neuroleptika um 86% vermindert (OR=0.14), bei denen mit Neuroleptika lediglich um 28% (OR=0.72) (Hippisley-Cox et al 2007).

(i) **Gewichtszunahme**

Frauen entwickeln unter Neuroleptika eine ausgeprägtere Gewichtszunahme (OR=4.94) (Koga 2003).
Ein Hüftumfang über 102 cm bei Frauen und über 88 cm bei Männern gilt als Übergewicht (Seeman 2009). Frauen haben bei der Gewichtszunahme eine höhere Schwelle, bevor metabolische Veränderungen entstehen. Wenn jedoch ein Diabetes entstanden ist, haben Frauen ein höheres Risiko für weitere kardiovaskuläre Komplikationen (Regis-Vagrozek et al 2006).
Frauen sind auch bei der Gewichtsreduktion durch Diät benachteiligt, weil sich bei ihnen durch Diät eher das subcutane als das intraabdominelle Fettgewebe reduziert (Wirth et al 1998). Nur letzteres ist ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen.

(k) **Übergewicht und Krebs**

Durch Übergewicht entsteht ein höheres Krebsrisiko, vermutlich indem Fettgewebe ein größeres Reservoir für fettlösliche Karzinogene bildet (Irigaray et al 2007).
In einer prospektiven Studie bestand für postmenopausale Frauen ohne Hormonersatztherapie mit abdominellem Übergewicht ein um 115% erhöhtes Risiko für Brustkrebs (RR=2.15). Ist die Menarche erst nach dem 15. Lebensjahr

eingetreten, ist das Risiko sogar um 320% erhöht (RR=4.2) (Ahn et al 2007). Eine Studie zum Krebsrisiko durch Übergewicht infolge Neuroleptikaeinnahme bei Schizophrenie-Diagnose liegt jedoch nicht vor.

(l) **venöse Thromboembolien**

Vor allem sedierende Neuroleptika (Clozapin, Olanzapin Sertindol, Zuclopentixol (Ciatyl ®) sind mit einem erhöhten Risiko für Thromboembolien verbunden. Insgesamt ist das Risiko jedoch gering. Die Datenbank der WHO weist von 2001-2003 754 Meldungen auf (Hägg et al 2008). Die Hälfte dieser Patienten wurde mit Clozapin behandelt. Im Vergleich mit der Normalbevölkerung ermittelten Fallkontrollstudien zu Typika bei Patienten unter 60 Jahren eine 6-fach erhöhte Rate (OR=7.1) venöser Thromboembolien (Zornberg et al 2000), eine 12-fach erhöhte Rate (OR=13.3) tödlicher pulmonaler Embolien (Parkin et al 2003), und für die Gruppe der niederpotenten typische Neuroleptika ein diesbezüglich 20-fach erhöhtes tödliches Risiko (OR= 20.8) vor allem in den ersten 3 Monaten der Einnahme (Parkin et al 2003). Es besteht kein Dosiseffekt. Es scheinen Menschen mit einer besonderen – noch unbekannten – Anfälligkeit betroffen zu sein. In einer Fallkontrollstudie zu typischen Neuroleptika betrug die Inzidenz 0.14% (1,4 Fälle pro 1000 Behandelte) über einen Zeitraum von 7 Jahren bei Patienten unter 60 Jahre und ohne das Risiko erhöhende Vorerkrankungen (Zornberg et al 2000). Bei Menschen über 70 fand eine retrospektive Kohortenstudie über 6 Monate bei 19.940 Patienten unter Typika und Atypika folgende erhöhte Hospitalisierungsraten aufgrund venöser Thrombosen im Vergleich zu Patienten ohne Neuroleptika: Risperidon + 98% (HR=1.98), Olanzapin + 87% (HR=1.87), Clozapin und Quetiapin je + 168% (HR=2.68), jedoch kein zusätzliches Risiko unter Phenothiazinen (HR=0.98) (Liperoti et al 2005).
In einer Fallkontrollstudie an institutionalisierten Patienten über 65 Jahre traten 0.91 thromboembolische Ereignisse in 100 Patientenjahren auf (9 Fälle bei 1000 Patienten pro Jahr).
Das Risiko war für Atypika und unter Kombinationsbehandlungen höher. Das Risiko dafür war in dieser Studie unter Neuroleptika insgesamt 13-fach erhöht (Anonymous 2006). Venöse Thromboembolien können als pulmonale Embolien in ca. 25% der Fälle tödlich sein (Anonymous 2006). Die Diagnose wird häufig jedoch erst durch Autopsie gestellt. Es besteht *keine* Risikoerhöhung durch Einnahme von Östrogenen. Für Rauchen und Östrogen-Einnahme besteht ein eigenes Risiko, das jedoch durch Neuroleptika nicht erhöht wird. Es besteht kein Geschlechtsunterschied bezüglich der Häufigkeit (Zornberg et al 2000).

(m) **QT-Verlängerung im EKG**

Zweidrittel der plötzlichen Todesfälle unter Neuroleptika ereignen sich bei Frauen. Frauen haben eine von Natur aus längere QT-Zeit.

(n) **Übergewicht und Schwangerschaft**

Schwangere Frauen mit Übergewicht haben vermehrt Störungen des Kindes bei der Organentwicklung (Seeman 2009). Nicht diagnostizierter Diabetes könnte dabei eine Rolle spielen. Ein direkter Zusammenhang mit Übergewicht verursachenden Neuroleptika wurde jedoch durch Studien bisher nicht belegt.

(o) **Diabetes**

Bei Vorliegen eines Diabetes gibt es Geschlechtsunterschiede bezüglich des Verlaufs. Frauen haben dann ein erhöhtes Risiko für Hypertonien, ausgeprägtere Lipidstörungen (HDL geringer, Triglyceride höher) und eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für koronare Herzerkrankungen (Seeman 2009).

Bei Vorliegen eines Diabetes ist – gemäß einer Studie - das Brustkrebsrisiko mit Todesfolge innerhalb von 5 Jahren um 40% erhöht (Lipscombe et al 2007).

(p) **Blutspiegel der Neuroleptika**

Bei identischen oralen Dosierungen haben Frauen häufiger höhere Blutspiegel als Männer. Dies kann zu verstärkten Nebenwirkungen führen. Dies ist nachgewiesen für Risperidon (Aichhorn et al 2005, 2007; Leon et al 2007), Quetiapin (insbesondere bei Kombination mit Valproat) (Aichhorn et al 2006), Olanzapin und Clozapin (Weiss et al 2005; Aichhorn et al 2007).

23. Anwendung von Psychopharmaka bei Kindern und Jugendlichen

Die Verordnung von Neuroleptika bei Kindern und Jugendlichen steigt in Deutschland und in anderen westlichen Ländern kontinuierlich an.

Laut AOK stieg vor allem die Verordnung von Risperidon von 2001 bis 2006 für 10-15 Jährige um das 36-fache und für 15-20 Jährige um das 2,7-fache an. Der Verbrauch von Typika blieb in dem Zeitraum unverändert.

Eine Versichertenstichprobe der AOK-Hessen zeigt eine Zunahme der Verordnung von Neuroleptika bei Kindern und Jugendlichen zwischen 2000 und 2006 von 6864 auf 28.100, demnach um 409% (Schwabe et al 2009).

Eine randomisierte Studie zu Atypika bei 505 **Kindern und Jugendlichen (Correll et al 2009)** belegt eine Zunahme des Körpergewichtes um 8-15% innerhalb von nur 11 Wochen durch Olanzapin, Risperidon, Quetiapin. Unter Aripiprazol erfolgte in diesem Zeitraum ebenfalls ein Anstieg des Körpergewichtes, jedoch (noch?) nicht signifikant. Hinzu kommen pathologisch veränderte Insulinparameter. Insgesamt entwickelten 10% bis 36% der Patienten Übergewicht und Adipositas innerhalb von 11 Wochen. Aufgrund der Kontrollgruppe ist nicht wahrscheinlich, dass die beobachteten Veränderungen Folge einer neu entwickelten psychiatrischen Störung oder der Hospitalisierung waren. In der Studie wird hervorgehoben: „Abnormales Gewicht und Stoffwechsel während der Kindheit verändern den kardiovaskulären Status als Erwachsener durch Fortbestehen dieses Risikofaktors oder davon unabhängige oder verstärkte Mechanismen." D.h. auch nach der Normalisierung des Gewichtes kann dieser entstandene Risikofaktor für spätere kardiovaskuläre Erkrankungen weiter fortbestehen.

Correll selbst kommentiert in einem Interview: „Jeder sollte zweimal nachdenken, bevor er tatsächlich diese Medikamente verordnet." Das JAMA Editorial formuliert: „Diese Ergebnisse stellen den weit verbreiteten Gebrauch atypischer antipsychotischer Medikation in der Jugend in Frage."

Eine weitere randomisierte Studie an Jugendlichen mit psychotische Störungen **(Sickich et an 2008)** findet nur bescheidene (modest) Wirkeffekte auf die Positiv-Symptomatik (20%–34% gemessen mit der PANSS) und kommentiert: „Nebenwirkungen waren häufig jedoch zwischen den Medikamenten unterschiedlich. Die Ergebnisse stellen die fast ausschließliche Anwendung von Antipsychotika der 2. Generation in Frage, um Früherkrankungen mit schizophrenen und schizoaffektiven Störungen zu behandeln. Durch die Befunde zu Gewichtszunahme und metabolischen Problemen ergeben sich wichtige Bedenken für die öffentliche Gesundheit aufgrund des weit

verbreiteten Gebrauchs von Antipsychotika der 2. Generation für nicht psychotische Störungen bei Jugendlichen."
Tatsächlich werden jedoch in den USA Neuroleptika in 70% der Fälle bei nicht-psychotischen Störungen verordnet: ADHD, PTSD, Aggressives Verhalten und sog. Bipolare Störungen, oft schon im Kindesalter.
Mädchen haben unter Neuroleptika ausgeprägtere Nebenwirkungen (Gewichtszunahme, Typ II Diabetes, Dyslipidämien, ureogenitale und gastrointestinale Störungen, neurologische Symptome) als Jungen (Jerrell et al 2008).

24. Neuroleptika in der Geriatrie

Die als problematisch anzusehende Verordnung von Neuroleptika bei älteren (geriatrischen) Patienten erfolgt aus unterschiedlichen Gründen, meist zur Verhaltenssteuerung und betrifft häufig multimorbide Patienten. Das Mortalitätsrisiko, Risiko von Herzversagen, Schlaganfällen und schweren Zwischenfällen ist bei älteren Patienten im Zusammenhang mit der Einnahme konventioneller und atypischer Antipsychotika deutlich erhöht. Die Ursachen dafür sind nicht eindeutig. Da auch die Anwendung von älteren typischen Antipsychotika mit erhöhter Sterblichkeit verbunden ist, besteht zunehmend Konsens, dass Antipsychotika insgesamt bei dieser Patientengruppe sehr zurückhaltend eingesetzt werden sollen (Wolter 2009, 2010 Reviews).
In einer randomisierten placebokontrollierten Studie an 165 Patienten, die alle bis zum Beginn der Studie mit Neuroleptika behandelt worden waren, zeigte sich bei den Patienten, die weiter mit Risperdal (67%) und Haloperidol (26%) behandelt wurden nach 36 Monaten eine signifikant verdoppelte Todesrate von 59% vs. 30% und nach 42 Monaten von 52 % vs. 26 % im Vergleich zu den Patienten, bei denen nach der Randomisierung für den untersuchen Zeitraum die Neuroleptika abgesetzt wurden (Ballard et al 2009). Die mortalitätsfördernden Effekte zeigen sich jedoch auch schon in der ersten Woche mit einem 10-fach erhöhten Schlaganfallsrisiko (Kleijer et al 2009).
Die verharmlosende Werbung einzelner Hersteller für die Anwendung dieser Substanzen steht im Kontrast zu deren erheblichen Risiken. Dies unterstützt eine leichtfertige Verschreibungspraxis.
Die Firma Lilly wurde im Januar 2009 von dem US-amerikanischen Justizministerium zur Zahlung von 1.415 Mrd. $ für Off Label Marketing seines Antipsychotikums Olanzapin (Zyprexa) bei Demenz verurteilt, die höchste bisher so verhängte Strafe.
Nichtmedikamentöse Therapien finden bei der Behandlung der Demenz einen unzureichenden Einsatz, obwohl Pilotstudien für einzelne Strategien viel versprechende Hinweise auf ihre Wirksamkeit geben. Es ist nicht hinnehmbar, dass hierzu auf einem so bedeutsamen Gebiet bisher keine relevante Forschung erfolgt (ist). Das IQWiG hat auf den eklatanten Mangel an hochwertiger Forschung zu dieser Thematik kritisch hingewiesen.

25. Therapeutische Konsequenzen

1. Bewusstwerdung der unzureichenden und schädigenden Effekte der aktuell praktizierten Pharmakotherapie. Es besteht bereits ausreichendes Wissen, um gemäß dem Prinzip des „**nihil nocere**" (Schade nicht) der Medizin Konsequenzen zum Schutze der Patienten zu ergreifen. Gehandelt werden muss - gemäß diesem Prinzip - auch dann, wenn die Datenlage hinreichend, aber eventuell noch nicht vollständig ist.

2. Kontrolle somatischer Nebenwirkungen

Folgende sind besonders zu beachten: Gewichtszunahme und Übergewicht, Diabetes, Hyperlipidämie, QT-Intervall-Verlängerung im EKG, Prolaktinerhöhung und sexuelle Nebenwirkungen, extrapyramidale Störungen, Akathisie, tardive Dyskinesien, Katarakt, Myokarditis.

Zur Verminderung langfristiger Schädigungen von Patienten gibt es einen internationalen Konsens über folgende **regelmäßige Untersuchungen**: Body-Mass-Index (+ Hüftumfang), Plasmaglucosespiegel, Lipidprofil, Prolaktinerhöhung und sexuelle Dysfunktion, QTc-Bestimmung, Zeichen von Myokarditis bei Clozapin, Anzeichen von Spätdyskinesien, Augenuntersuchung. Sie sollen in relativ eng definierten Zeitabständen erfolgen. Hier die Empfehlungen der aktuellen S 3 Leitlinien der DGPPN für Schizophrenie (derzeit in Überarbeitung).

Tabelle 4.4a. Metabolische Untersuchungen unter Antipsychotikatherapie

Bestimmungen	Beginn	erste 4 Wochen	erste 3 Monate	alle 3 Monate	jährlich
Körpergewicht (BMI)	×	×	×	×	
Hüftumfang	×	×	×	×	
Blutdruck	×	×	×	×	
Nüchternserumglukose	×	×	×		×
Nüchternblutfette	×	×	×		×

(in Anlehnung an: Consensus Statement der American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity 2004)

Tabelle 4.4b. Weitere Kontrolluntersuchungen unter Antipsychotikatherapie

Bestimmungen	Beginn	erste 4 Wochen	erste 3 Monate	alle 3 Monate	halbjährlich
Blutbild [a]	×	×	×	×	
Kreatinin	×	×	×		×
Leberenzyme	×	×	×	×	
Blutdruck/Puls	×	×	×	×	×
EKG [b]	×	×			×
EEG (nur bei Clozapin/ Zotepin)	×		×		×

[a] unter Clozapin in den ersten 18 Wochen wöchentlich, danach monatlich, bei Thioridazin und trizyklischen Antipsychotika ebenfalls häufiger empfohlen

[b] unter Clozapin, Thioridazin, Pimozid, Perazin sowie Ziprasidon häufiger empfohlen

aus: S 3 Behandlungsleitlinie Schizophrenie (Kurzversion) der DGPPN.

Eine Bestimmung des **Prolaktinspiegels** vor und spätestens im Verlauf der Behandlung müsste man hinzufügen.

3. Direkte therapeutische Konsequenzen bei metabolischem Syndrom

Im Allgemeinen soll das **LDL**-Cholesterin unter **130** mg/dL, bei besonderen Risiken wie Diabetes und peripheren arteriellen Gefäßerkrankungen jedoch sogar unter **100** mg/dL liegen. Werte darüber bedingen eine Erhöhung des Mortalitätsrisikos.

4. Minimierung von Kombinationstherapien

Es gibt keine wissenschaftliche Evidenz und eine völlig unzureichende Datenlage, um in den meisten Fällen eine Kombinationsbehandlung zu rechtfertigen. Kombinationen von typischen und atypischen Neuroleptika werden z.B. in den britischen Leitlinien von NICE 2009 grundsätzlich **nicht** „empfohlen. Zu **Kombinationstherapien** existieren nur **fünf doppelblinde randomisierte Studien:** zu Clozapin und Sulpirid, zur Kombination mit Risperidon und Amisulprid. Allein in einer Kombinationstherapie mit Clozapin bei Behandlungsresistenz scheint unter **Risikoabwägung** ein gewisses Rational zu liegen. Sie ist bei Verträglichkeit nur ohne weitere Verschlechterung metabolischer Parameter gerechtfertigt. Bei fehlenden oder unwesentlichen zusätzlichen Effekten ist die **Rückkehr zur Monotherapie** nach ca. 3 Monaten wichtig, unterbleibt jedoch häufig. Bei unzureichender Response und **Kontraindikation für Clozapin** könnte eine wirksame Kombinationsbehandlung dann gerechtfertigt sein, wenn sich kardiale, diabetische und metabolische Parameter darunter nicht weiter verschlechtern, ein für den Patienten bedeutsamer anhaltender klinischer Effekt zu beobachten ist und regelmäßig alle Kontrolluntersuchungen erfolgen.

5. Hochdosierungen mit strengster Indikation

Es gibt für sie (kaum) ein therapeutisches Rational, es sein denn, es liegt die schnell metabolisierende Genvariante des CYP 450 Enzyms vor.

Das Royal College of Psychiatrists in London hat 2005 in einen Report zusammenfassend festgestellt: „Die Ergebnisse der veröffentlichten Studien zur Hochdosisbehandlung mit Antipsychotika bei therapieresistenter Schizophrenie liefern keinen überzeugenden Nachweis für ihre Wirksamkeit.“ (Übersetzung V.A.)

6. Niedrigdosierung (in einem geeigneten therapeutischen Milieu)

Es ist von einer **durchschnittlichen Akutbehandlungsdosis von 2-6 mg Haloperidol (-äquivalenten)** pro Tag auszugehen. Additive Effekte bei Polypharmazie sind zu berücksichtigen.

Ausnahmen sind z.B.: CYP 450 Schnellmetabolisierer; vorbehandelte Patienten mit überhöhter Vormedikation, die nur langsam herunterdosiert werden können.

Patienten sind nach genauer Aufklärung über alle relevanten Nebenwirkungen so weit wie möglich an diesen Entscheidungen zu beteiligen.

Bei **erstmals mit Neuroleptika** behandelten Patienten liegen die durchschnittlichen Schwellendosen von **Haloperidol mit 1-2 mg** nochmals um die Hälfte niedriger.

Äquivalente Dosen zu 2 mg Haloperidol (= 100 mg Chlorpromazinäquivalente) sind 2 mg Risperidon, 5 mg Olanzapin, 75 mg Quetiapin, 60 mg Ziprasidon und 7.5 mg Aripiprazol.

Spezielle Studien zur Niedrigdosierungen mit Atypika liegen nicht vor.

Es müsste also **von 1 mg Haldoläquivalent – unter der Berücksichtigung einer langsamen Symptomrückbildung über viele Wochen bei unveränderter Dosis - langsam aufdosiert werden**, um einen Teil der Patienten nicht zu überdosieren und geringst mögliche Erhaltungsdosierungen zu erreichen. Motorische, metabolische, neurodegenerative, neurokognitive, depressive und dysphorische Nebenwirkungen sind wie auch die

neuroleptikabedingte Mortalität direkt oder kumulativ dosisabhängig. Symptomremission bzw. Symptom-suppression entwickelt sich über viele Wochen, mit anfänglich stärkeren Effekten. Auch nach 8 Wochen kommt es unter low dose Behandlung mit Haloperidol oder Risperidon auch in 12% der Fälle noch zu einer weiteren signifikanten Symptomreduktion (Emsley 2006). Eine andere Verlaufsstudie an Ersterkrankten bestätigt diese Zeitverzögerung bei der Symptomremission mit einer noch späteren Symptomreduktion nach 26-52 Wochen in mehr als 15% der Fälle (Robinsohn et al 2005). Es bedarf also der Geduld. Symptomremission ist allerdings auch wesentlich abhängig von der Qualität der psychosozialen Behandlung, bei der die Arbeit mit den Familien und sozialen Netzwerken und Einzeltherapie am wirksamsten sind. Eine vorübergehende Gabe von Lorazepam ist häufig sinnvoll und wesentlich unschädlicher als eine Höherdosierung.

7. Bestimmung des CYP 450 Polymorphismus

Neuroleptika und Antidepressiva werden maßgeblich durch einzelne Isoenzyme des **Cytochrom P 450 Systems** (CYP450) in der Leber metabolisiert. Für diese **Isoenzyme** besteht ein genetisch bedingter **Polymorphismus.** Diese Variabilität ist u.a. dafür verantwortlich, dass ein Medikament in gleicher Dosierung bei verschiedenen Menschen sowohl bzgl. der Hauptwirkung als auch Nebenwirkung unterschiedliche Effekte zeigt. Durch eine Bestimmung des individuellen Polymorphismus dieser relevanten Isoenzyme (einmalige Kosten ca. 730-950 €) lässt sich diese individuelle Metabolisierungs-Geschwindigkeit feststellen. Z.B. sind beim gut untersuchten und für den Abbau von Neuroleptika zentralen CYP450-2D6-Polymorphismus ca. 20% der kaukasischen Bevölkerung langsame oder sehr langsame Metabolisierer. „**Poor Metabolizer**“ brauchen deutlich weniger als 4 bzw. 2mg Haldol. Umgekehrt kann **ultraschnelle Metabolisierung** (bei 2-3 % der kaukasischen Bevölkerung) eine Ursache für Therapieresistenz sein. Mich wundert, dass diese Erfolge der Pharmakogenetik den Psychiatriepatienten und meist auch allen anderen vorenthalten werden. Das wäre ein genetischer Aspekt, der wirklich nützlich für sie wäre.

8. Therapeutisch begleitete Reduktion und Absetzversuche

Sie sind nur unter **therapeutischer Begleitung** anzuraten. Ein unterstützendes soziales Netzwerk ist sehr hilfreich. Vorher sollte sich jeder Betroffene gut informieren. Vor Beginn sollte ein **Netzwerkgespräch** mit allen wichtigen therapeutischen und persönlichen Bezugspersonen stattfinden und ein **Krisenplan** erstellt werden. Die individuellen Ängste, Gefahren und Möglichkeiten sollten mit diesen Bezugspersonen auf ihren realistischen Gehalt hin überprüft werden.

Eine **Dosisreduktion muss langsam**, z.B. um **10 %** alle 4-6 Wochen erfolgen. Bei fortgeschrittener Reduktion sind sogar oft noch kleinere Dosisstufen sinnvoll. Je länger die Medikation eingenommen wurde, umso langsamer muss vorgegangen werden. Bei Medikation über mehr als 5 Jahre sollte die Reduktion über 2 Jahre erfolgen. Bei mehreren Medikamenten sollte immer nur eine Substanz reduziert werden und mit der begonnen werden, auf die vermutlich am leichtesten verzichtet werden kann.

Der Beginn sollte unter Bedingungen psychischer und sozialer Stabilität erfolgen. Ein fortlaufendes kurzes **Protokoll** des Verlaufs sollte - evtl. mit einem Begleiter - geschrieben werden.

Gesunde Ernährung, Obst, viel Wasser, körperliche Bewegung und Ruhezeiten und **viel Schlaf** ab 23.00 h (evtl. unterstützend Baldrian) sind wesentlich. Kein Alkohol, keine Drogen, evtl. kein Kaffee.

Stärkere **emotionale Reaktionen** sind zu erwarten und brauchen Unterstützung und evtl. kreativen Ausdruck oder körperliche Abreaktion durch Sport.

Mögliche psychische oder körperliche **Entzugssymptome** stellen sich schnell ein und verändern sich. Sind sie zu ausgeprägt, ist die Reduktion zu groß. Dann ist **Rückkehr auf die letzte Dosis** zuvor - evtl. für einige Tage sogar etwas mehr - richtig. 2 - 4 Wochen sollte da abgewartet werden vor einem erneuten, dann vorsichtigeren Reduktionsversuch. Auf jedem neuen Dosisniveau muss vor weiterer Reduktion eine psychische Stabilisierung erfolgt sein. Kurzfristige psychotische Symptome müssen nicht notwendig eine Dosiserhöhung zur Folge haben. Es könnte auch auf anderem Wege eine Stabilität erreicht werden. **Begleitende psychosoziale Behandlungsformen** sind dabei Entspannungstechniken, die Grundsätze des Recovery, Coping-Techniken bei Stimmenhören, Einzeltherapie, Familientherapie, **Traditionelle Chinesische Kräuter-Medizin.**

Bei psychischer Instabilität geben erst engmaschige Kontakte, 1-2 mal wöchentlich, zu vertrauten therapeutischen Personen die notwendige Sicherheit.

Häufig ist zunächst nur die Behandlung mit einer geringeren Dosis zu erreichen. Weitere längerfristige therapeutische Begleitung ermöglicht später oft eine weitere **Reduktion auf eine sehr geringe Dosis.** In 25 %-60 % der Fälle **ist ein vollständiges Absetzen** möglich (Viguera et al 1997, Baldessarini et al 1995). So liegt in einer Einzelstudie an Ersterkrankten der Anteil erfolgreicher Absetzversuche bei 20% (Wundering et al 2007), in einer weiteren Einzelstudie an voll remittierten Patienten bei 25% (Nishikawa et al 2007) in einer Metaanalyse von 1006 Patienten bei 40% (Viguera et al 1997), und steigt in dieser Metaanalyse bei ambulanten Patienten (N=211) sogar auf 60% (Viguera et al 1997) über einen Zeitraum von 4 Jahren. Öfter sind **mehrfache Versuche** (vier und evtl. sogar mehr) erforderlich (Nishikawa et al 2007). Für die Bewertung ist vor allem die Definition des Rückfalls und der weitere therapeutische Kontext bedeutsam.

Alle Absetzstudien zeigen, dass die Art der möglicherweise entstehenden Rückfälle immer ungefährlich ist, sie oft kürzer und selten länger als vier Wochen andauern, Hospitalisierungen die Ausnahme sind und keine messbaren negativen Veränderungen der Symptomatik oder funktionellen Fähigkeiten danach entstehen (Kane et al 1986, Wunderink et al 2007, Glovinsky 1992, Gilbert 1995).

Die neuen NICE Leitlinien zur Schizophrenie 2009 empfehlen daher dieses Vorgehen auf Wunsch des Patienten. Im Gegensatz dazu ist ein unbegleiteter häufig abrupter Absetzversuch von Patienten, denen die Professionellen eine Begleitung versagen, weitaus risikoreicher.

Psychotische Episoden nach vollständiger Remission können – gemäß einer Pilotstudie – in 50% der Fälle auch erfolgreich allein mit Benzodiazepinen behandelt werden.

9. Neuroleptika partiell vermeidende Behandlungsformen

Neuroleptika lassen sich nicht sinnvoll diskutieren ohne den **Behandlungskontext**, in dem sie angewendet werden. In welchen Dosierungen und ob überhaupt Neuroleptika gegeben werden (müssen), ist maßgeblich abhängig vom pharmakotherapeutischen **Konzept**, dem **therapeutischen Milieu**, von der direkten therapeutischen Arbeit mit dem Patienten sowie seinem **sozialen Kontext** und vom **Zeitpunkt** der Behandlung.

So eröffnen z.B. die psychosebegleitende **Soteria**-Behandlung, das sog. **bedürfnisangepaßte Behandlungsmodell** aus Finnland (hauptsächlich Arbeit mit den Familien und sozialen Netzwerken) und **Frühinterventionen** besonders

gute Möglichkeiten zur Behandlung ***ohne*** Neuroleptika bzw. mit sehr niedrigen Dosierungen, d.h. 1/3 bis 1/5 der sonst üblichen Dosis.

Es gibt unter diesen Bedingungen **3 Gruppen** von ersterkrankten akut schizophren diagnostizierten Patienten:

1. Pat, die **keine NL benötigen** (**40%** - evtl. 60%) - sog. Spontanremission
2. Pat die insgesamt **von NL profitieren** (**40% -** evtl. 30%) - Symptomreduktion
3. Pat, die NL nur kurzfristig benötigen (< 10%) - Intervallbehandlung
4. Pat, die **nicht auf NL ansprechen** (**15% - 20%)** – Non-Responder

Bei schizoaffektiven, wahnhaften und akuten vorübergehenden psychotischen Störungen ist die Möglichkeit zur neuroleptikafreien Behandlung in explorativen Studien weit höher: 75 – 100% der Patienten. Wenn überhaupt, müssen Neuroleptika hier meist nur vorübergehend eingesetzt werden.

Behandlung ohne Neuroleptika für eine Untergruppe

Um zu entscheiden, ob Patienten zur Gruppe 1 gehören, sind Behandlungsformen erforderlich, in denen Patienten 3 – 6 Wochen auf eigenen Wunsch zunächst neuroleptikafrei behandelt werden können, um weitgehend sicher zu sein, welcher Untergruppe sie zugehören. Wegen der beschriebenen raschen Sekundärveränderungen durch Neuroleptika (Upregulation, Neurodegeneration) ist es am besten, bei dieser Patientengruppe gar nicht erst mit einer neuroleptischen Medikation zu beginnen.

Ein **um 4 – 6 Wochen verzögerter Einsatz von Neuroleptika** unter schützenden Behandlungsbedingungen kann für die Patientengruppe 2 gemäß der gesamten gegenwärtigen Datenlage nicht als schädlich oder den Verlauf verschlechternd eingeschätzt werden (Johnstone et al 1999). Insgesamt wird die Neurotoxizität akuter Psychosen zunehmend wieder bezweifelt, erst recht für einen so relativ kurzen Zeitraum und in einem therapeutischen Setting. Selbstverständlich können sich die Patienten jederzeit zur Einnahme eines Neuroleptikums entscheiden.

Wird initial mit Neuroleptika behandelt, liegt der Anteil der ersterkrankten Patienten, die 6 Monate nach vollständiger Remission erfolgreich Neuroleptika wieder absetzen können, bei 20% und ist damit nur etwa halb so groß wie der Anteil der Patienten, die von Anfang an neuroleptikafrei behandelt werden können

9.1 Bedürfnisangepasste Behandlung

In vielen skandinavischen Behandlungssettings erhalten Patienten von Anfang an eine flexible Familien- und Netzwerktherapie und später gegebenenfalls eine Individualtherapie (50% der Patienten). In der akuten Situation gibt es - sofern erforderlich - tägliche Sitzungen, die meist zuhause stattfinden. In zwei Studien mit qualifizierten Teams waren über fünf Jahre durchschnittlich insgesamt nur 40 bzw. 25 Sitzungen erforderlich. Die Hospitalisierung sank auf durchschnittlich 42 bzw. 17 Tage in 5 Jahren.

9.2 Soteria

Soteria ist eine Behandlungsform für akut psychotische Menschen in einer kleinen therapeutischen Gemeinschaft von 6-8 Bewohnern und der vorübergehenden Möglichkeit einer 1:1 Begleitung während des psychotischen Erlebens bzw. durch dieses hindurch. Neuroleptika werden dabei allenfalls verzögert, damit selektiv und nach gemeinsamer Vereinbarung eingesetzt.

9.3 Prädiktoren neuroleptikafreier Behandlung

Zusätzlich gibt es einzelne mehr oder weniger gesicherte Prognosekriterien für eine erfolgreiche neuroleptikafreie Behandlung in begleitenden und unterstützenden therapeutischen Kontexten.

Dabei sind folgende Kriterien recht gut gesichert:

- Gute altersentsprechende psychosoziale Kompetenz vor Beginn der Erkrankung Ausnahme: **nicht** jedoch in der „bedürfnisangepassten Behandlung“ (d.h. deren Erfolg ist von diesem Kriterium unabhängig).
- späteres Manifestationsalter
- keine psychiatrische Behandlung der Eltern

Symptombezogenen Kriterien sind:

- keine Sprachstörungen (sog. “Denkstörungen”)
- akuter Symptombeginn

  Ausnahme: Dies Kriterium war jedoch für eine neuroleptikafreie Soteria-Behandlung **nicht** bedeutsam und darf auch nicht mit der sich dann anschließenden Dauer der Symptomatik verwechselt werden, die durchaus auch länger sein kann.

Denn:

- die Dauer der unbehandelten Psychose (DUP) war **nicht** bedeutsam: D.h. auch nach mehrmonatiger evtl. sogar mehrjähriger Akutsymptomatik ist ein neuroleptikafreier Behandlungsversuch gerechtfertigt.

Lediglich in einzelnen Studien wurden folgende positiven Prädiktoren beobachtet:

- deutliche Auslösefaktoren
- Fehlen schizoider Persönlichkeitszüge
- Todesthematik in Psychose
- Begleitsymptome einer affektiven Erkrankung
- gute familiäre Unterstützung
- Ablösung zulassendes Familiensystem
- frühere kürzere psychotische Episoden bzw. kürzere Hospitalisierungen

10. Integration von adaptierter Traumatherapie

50% der schizophren diagnostizierten Patientinnen und Patienten wurden in Kindheit und/oder Jugend **sexuell und/oder physisch missbraucht**. Emotionale Misshandlung sowie physische und emotionale Vernachlässigung sind dabei noch nicht berücksichtigt.

Vor allem zwischen Stimmenhören und Traumatisierung besteht ein korrelativer Zusammenhang, der in ca. 20 Studien wiederholt belegt wurde.

Daher ist auch die angemessene Integration traumatherapeutischer Konzepte und Methoden, die den therapeutisch begleiteten aktiven Umgang mit Stimmenphänomenen einschließen, in die Psychosenbehandlung erforderlich.

11. „Non-Compliance“

50% bis 75% (z.B. CATIE) der psychotischen Patienten lehnen mittelfristig die Einnahme von Medikamenten ab (sog. **Non-Compliance**). Dies wird meist als Folge mangelnder Krankheitseinsicht gewertet. Oftmals ist dies aber **auch** Folge eines **berechtigten Misstrauens** gegenüber den erhaltenen Informationen.

Auch die atypischen Neuroleptika haben – ganz im Gegensatz zu den ursprünglichen Erwartungen und Behauptungen – an den hohen Non-Compliance Raten so gut wie nichts geändert. Insgesamt liegen z.B. in der CATIE-Studie die **Abbruchquoten über 18 Monate bei 75 %**, einzelne Atypika schneiden sogar noch schlechter ab als das Typikum Perphenazin. Sog. „**Non-Compliance**“ oder Behandlungsabbruch ist kein reines Naturgesetz oder ein Krankheitsmerkmal sondern wesentlich auch eine **Reaktion auf das Behandlungsangebot**. In den entwickelten finnischen Therapiemodellen mit Familien und sozialen Netzwerken und selektiver Neuroleptika-Behandlung liegt sie für Ersterkrankte über einen 5-Jahres-Zeitraum bei 18 % (1. historische Kohorte) bzw. **5 %** (2. historische Kohorte). Angesichts der nachweislich kaum besseren Prognose der Schizophrenie seit Einführung der Neuroleptika und der wissenschaftlich mehrfach nachgewiesenen erhöhten Mortalität durch Neuroleptika ist es unethisch und ungerechtfertigt, Patienten keine **Wahlalternative** zu geben, zumal diese nach wissenschaftlichen Erkenntnissen möglich wäre.

12. Non-Responder

Patienten, die nachweislich Non-Responder sind, muss spätestens nach einem vorangegangenen Behandlungsversuch mit Clozapin und evtl. mit einem 2. Neuroleptikum die Möglichkeit gegeben werden, unter guter psychosozialer Begleitung die Medikation zu reduzieren und vollständig abzusetzen.

Es bedarf dringend entsprechender randomisierter Studien, die bisher nicht existieren.

Fazit

Das Fundament einer guten Psychosenbehandlung ist ein komplexes und fokussiertes psychosoziales Behandlungsmodell. Neuroleptika müssen in einem solchen Behandlungssystem nur noch selektiv und üblicherweise in niedrigen Dosierungen gegeben werden. Sie ergänzen die psychosoziale Behandlung nur dann, wenn diese allein nicht hinreicht. **Für eine erfolgreiche Implementierung ist es erforderlich, vorhandene Behandlungssysteme auf diese zentralen Interventionen zu fokussieren.**

Folgende Kerninterventionen sollten Priorität haben:

- Arbeit mit den Familien und dem erweiterten sozialen Kontext. Sie erfolgt von Anfang an und kontinuierlich.
- Beziehungskontinuität (nicht nur Behandlungskontinuität)
- Reizschützende, traumasensible, psychosebegleitende Milieus
- Einzeltherapie bei individueller Indikation
- Direkter Lebensfeldbezug und größtmögliche Normalität
- Psychotherapeutische Kompetenz der Professionellen
- Frühestmögliche Integration in Ausbildung und Beruf

Alle weiteren Interventionen sind m. E. nachrangig. Die Rate des Nicht-Einsatzes von Neuroleptika und ihre Dosierungshöhe sind dabei ***ein*** Kriterium für die Behandlungsqualität.

Literatur

Abi-Dargham A, Gil R, Krystal J, Baldwin RM, Seibyl JP, Bowers M, van Dyck CH, Charney DS, Innis RB, Laruelle M (1998) Increased striatal dopamine transmission in schizophrenia: confirmation in a second cohort. Am J Psychiatry 155(6):761-7.

Abi-Dargham A, Kegeles LS, Zea-Ponce Y u. a. (2004): Striatal amphetamine-induced dopamine release in patients with schizotypal personality disorder studied with single photon emission computed tomography and [123I]iodobenzamide. Biol Psychiatry. 55:1001–1006.

Abi-Dargham A, Laruelle M (2005). Mechanisms of action of second generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Insights from brain imaging studies. Eur. Psychiatry 20, 15–27.

Abi-Dargham A, Moore H.(2003): Prefrontal DA transmission at D1 receptors and the pathology of schizophrenia. Neuroscientist. 9(5):404-16.

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

Ahn J, Schatzkin A, Lacey JV Jr, et al.(2007): Adiposity, adult weight change, and postmenopausal breast cancer risk. Arch Intern Med. 167:2091–2102.

Aderhold V, Borst U (2019): Viele Wege in die Psychose. Neue Empirie zur alten Hypothese von Vulnerabilität und Stress. Familiendynamik 14(4): 370-385

Aichhorn W, Marksteiner J, Walch T, Zernig G, Saria A, Kemmler G. (2006): Influence of age, gender, body weight and valproate comedication on quetiapine plasma concentrations. Int Clin Psychopharmacol. 21:81–85

Aichhorn W, Marksteiner J, Walch T, et al. (2007): Age and gender effects on olanzapine and risperidone plasma concentrations in children and adolescents. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2007;17:665–674.

Aichhorn W, Weiss U, Marksteiner J, et al.(2005): Influence of age and gender on risperidone plasma concentrations. J Psychopharmacol. 2005;19:395–401.

Aichhorn W, Whitworth AB, Weiss EM, Hinterhuber H, Marksteiner J.(2007) Differences between men and women in side effects of second-generation antipsychotics. Nervenarzt. 78:45–52.

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

Alanen, Yrjö O.(2009) Towards a more humanistic psychiatry: Development of need-adapted treatment of schizophrenia group psychoses. Psychosis:1(2):156 — 166

Alanen YO, Ugelstad E, Armelius B-Å, Lehtinen K, Rosenbaum B, Sjöström R (1994). Early treatment for schizophrenic patients. Scandinavian Psychotherapeutic Approaches. Oslo: Scandinavian Universities Press.

Albus M, Hubmann W, Scherer J, Dreikorn B, Hecht S, Sobizack N, Mohr F.(2002) A prospective 2-year follow-up study of neurocognitive functioning in patients with first-episode schizophrenia. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 252(6):262-7.

Albus M, Hubmann W, Mohr F, Hecht S, Hinterberger-Weber P, Seitz NN, Küchenhoff H.(2006): Neurocognitive functioning in patients with first-episode schizophrenia : results of a prospective 5-year follow-up study. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 256(7):442-51.

Ammari N, Heinrichs RW, Miles AA (2010): An investigation of 3 neurocognitive subtypes in schizophrenia. Schizophr Res 121(1-3):32-8

Andreassen OA, Meshul CK, Moore C, Jorgenson HA (2001): Oral dyskinesias and morphological changes in rat striatum during long-term haloperidol administration. Psychopharmacology 157: 11–19.

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

Andreasen NC, Pressler M, Nopoulos P, Miller D, Ho BC.(2010): Antipsychotic dose equivalents and dose-years: a standardized method for comparing exposure to different drugs. Biol Psychiatry.67(3):255-62.

Anonymous (2006) Neuroleptics: increased rate of venous thromboembolic events. Prescrire Int.15:224.

Antonova E, Kumari V, Morris R, Halari R, Anilkumar A, Mehrotra R, Sharma T (2005): The relationship of structural alterations to cognitive deficits in schizophrenia: a voxel-based morphometry study. Biological Psychiatry 58: 457–467.

Arnold SE, Franz BR, Gur RE, Shapiro RM, Moberg PJ, Trojanowski JQ (1995): Smaller neuron size in schizophrenia in hippocampal subfields that mediate cortical hippocampal interactions. American Journal of Psychiatry 152:738-748.

Artaloytia JF, Arango C, Lahti A, Sanz J, Pascual A, Cubero P, Prieto D, Palomo T.(2006): Negative signs and symptoms secondary to antipsychotics: a double-blind, randomized trial of a single dose of placebo, haloperidol, and risperidone in healthy volunteers. Am J Psychiatry. 163(3):488-93.

Assaf M, Rivkin PR, Kuzu CH, Calhoun VD, Kraut MA, Groth KM, Yassa MA, Hart J,Pearlson GD.(2006): Abnormal object recall and anterior cingulate overactivation correlate with formal thought disorder in schizophrenia. Biol. Psychiatry. 59(5): 452-9.

Assion HJ, Reinbold H, Lemanski S, Basilowski M, Juckel G.(2008): Amisulpride augmentation in patients with schizophrenia partially responsive or unresponsive to clozapine. A ran- domized, double-blind, placebo-controlled trial. Phar- macopsychiatry 41:24–28.
Auquier P, Lançon C, Rouillon F, Lader M, Holmes C (2006): Mortality in schizophrenia. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 15(12):873-9.

Baaré WF, Hulshoff Pol HE, Hijman R, Mali WP, Viergever MA, Kahn RS (1999): Volumetric analysis of frontal lobe regions in schizophrenia: relation to cognitive function and symptomatology. Biological Psychiatry 45: 1597–1605.

Baaré WF, van Oel CJ, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Durston S, Sitskoorn MM, Kahn RS.(2001): Volumes of brain structures in twins discordant for schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 58(1):33-40.

Baldessarini R.J., Viguera A.C (1995): Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. Arch. Gen. Psychiatry 52(3):189-92.

Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M, Douglas S, McShane R, Kossakowski K, Gill R, Juszczak E, Yu LM, Jacoby R, DART-AD investigators (2009): The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial.Lancet Neurol.8(2):151-7

Ballesteros J, González-Pinto A, Bulbena A. (2000): Tardive dyskinesia associated with higher mortality in psychiatric patients: results of a meta-analysis of seven independent studies. J Clin Psychopharmacol. 20(2):188-94

Baandrup L, Gasse C, Jensen VD, Glenthoj BY, Nordentoft M, Lublin H, Fink-Jensen A, Lindhardt A, Mortensen PB.(2010): Antipsychotic polypharmacy and risk of death from natural causes in patients with schizophrenia: a population-based nested case-control study. J Clin Psychiatry. 71(2):103-8

Barak Y, Levy T, Achiron A, Aizenberg D.(2008): Breast cancer in women suffering from serious mental illness. Schizophr Res.102(1-3):249-53.

Bédard MA, Scherer H, Delorimier J, Stip E, Lalonde P (1996): Differential effects of D2- and D4-blocking neuroleptics on the procedural learning of schizophrenic patients. Can J Psychiatry. 41(7 Suppl 1): 21-4.

Benes FM, McSparren J, Bird ED, San Giovanni JP, Vincent SL (1991): Deficits in small interneurons in pre- frontal and cingulate cortices of schizophrenic andschizoaffective patients. Archives of General Psychiatry 48: 996 - 1001.

Bertelsen M, Jeppesen P, Petersen L, Thorup A, Øhlenschlaeger J, le Quach P, Christensen TØ, Krarup G, Jørgensen P, Nordentoft M.(2008): Five-year follow-up of a randomized multicenter trial of intensive early intervention vs standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness: the OPUS trial. Arch Gen Psychiatry. 65(7):762-71.

Bilder RM, Goldman RS, Robinson D, Reiter G, Bell L, Bates JA, Pappadopulos E, Willson DF, Alvir JM, Woerner MG, Geisler S, Kane JM, Lieberman JA.(2000): Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. Am J Psychiatry 157(4):549-59.

Blyler CR, Gold JM (2000): Cognitive effects of typical antipsychotic treatment: another look. In: Sharma T & Harvey P (Eds): Cognition in schizophrenia: characteristics, correlates and treatment. Oxford University Press, Oxford. ISBN 978-0-19-262993-7

Bola JR, Lehtinen K, Aaltonen J, Räkköläinen V, Syvälahti E, Lehtinen V.(2006): Predicting medication-free treatment response in acute psychosis: cross-validation from the Finnish Need-Adapted Project. J Nerv Ment Dis. 194(10):732-9.

Bola J R., Lehtinen K, Cullberg J, Ciompi L (2009) Psychosocial treatment, antipsychotic postponement, and low-dose medication strategies in first-episode psychosis: A review of the literature. Psychosis 1(1): 4-18

Bola, J.R., & Mosher, L.R. (2003). The treatment of acute psychosis without neuroleptics: Two-year outcomes from the Soteria project. Journal of Nervous and Mental Disease, 191(4), 219–229

Brans RG, van Haren NE, van Baal GC, Schnack HG, Kahn RS, Hulshoff Pol HE (2008): Heritability of changes in brain volume over time in twin pairs discordant for schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 65(11):1259-68.

Brekke JS, Hoe M, Long J, Green MF: How neurocognition and social cognition influence functional change during community-based psychosocial rehabilitation for individuals with schizophrenia. Schizophr Bull 2007; 33:1247–1256

Brent PJ, Pang G, Little G, Dosen PJ, Van Helden DF (1996): The sigma receptor ligand, reduced haloperidol, induces apoptosis and increases intracellular free calcium levels [Ca2+] in colon and mammary adenocar- cinoma cell lines. Biochem. Biophys. Res. Commun. 219: 219–226.

Broerse A, Crawford TJ, Den Boer JA.(2002) Differential effects of olanzapine and risperidone on cognition in schizophrenia? A saccadic eye movement study. J Neuropsychiatry Clin Neuroscience 14:454–460.

Brown S, Kim M, Mitchell C, Inskip H.(2010): Twenty-five year mortality of a community cohort with schizophrenia. Br J Psychiatry. 196(2):116-21

Burt, D. R., Creese, I., and Snyder, S. H. (1977). Antischizophrenic drugs: Chronic treatment elevates dopamine receptor binding in brain. Science 196, 326–328

Buse JB, Cavazzoni P, Hornbuckle K, Hutchins D, Breier A, Jovanovic L (2003): A retrospective cohort study of diabetes mellitus and antipsychotic treatment in the United States. J. Clin. Epidemiol. 56: 164–170.

Bushe C. & Shaw M. (2007) Prevalence of hyperprolacatinaemia in a naturalistic cohort of schizophrenia and bipolar outpatients during treatment with typical and afirst generation antipsy- chotics. Journal of Psychopharmacology 21, 768–773.

Bushe C.M., Shaw M. & Peveler R.C. (2008) A review of the association between antipsychotic use and hyperprolactinaemia. Journal of Psychopharmacology 22, 46–55

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

Callicott JH, Mattay VS, Verchinski BA, Marenco S, Egan MF, Weinberger DR.(2003): Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: more than up or down. Am J Psychiatry 160(12):2209-15.

Carpenter WT, Gold JM (2002): Another view of therapy for cognition in schizophrenia. Biol Psychiatry. 51(12):969-71.

Cassens, G.; Inglis, A. K.; Appelbaum, P. S.; Gotheil, T. G. (1990): Neuroleptics: Effects on neuropsychological function in chronic schizophrenic patients. Schizophr. Bull. 16:477–499; 1990.

Castner SA, Williams GV, Goldman-Rakic PS (2000): Reversal of antipsychotic-induced working memory deficits by short-term dopamine D1 receptor stimulation. Science 287(5460):2020-2.

Censits, D.M., Ragland, J.D., Gur, R.C., Gur, R.E., 1997. Neuropsychological evidence supporting a neurodevelopmental mod-el of schizophrenia: a longitudinal study. Schizophr. Res. 24, 289 – 298.

Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, Lehman ME, Greenspan A, Kirshner MA, Bies RR, Kapur S, Gharabawi G.(2006) A model of anticholinergic activity of atypical antipsychotic medications. Schizophr Res. 88(1-3):63-72

Chouinard G, Jones BD.(1980): Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis: clinical and pharmacologic characteristics. Am J Psychiatry. 137(1):16-21.

Chouinard G, Jones BD.Annable L. (1978): Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. Am J Psychiatry 135 (11):1409-1410

Ciompi L, Dauwalder HP, Maier C et al. (1992) The pilot project “Soteria Berne”. Clinical experiences and results. Br J

Psychiatry 161:145-53.

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

Ciompi L, Müller C (1976): Lebensweg und Alter der Schizophrenen. Eine katamnestische Langzeitstudie bis zum Senium. Berlin (Springer)

Citrome L, Jaffe A, Levine J, Allingham B, Robinson J.(2004): Relationship between antipsychotic medication treatment and new cas of diabetes among psychiatric inpatients. Psychiatr Serv. 55(9):1006-13.

Citrome L, Volavka J(2002): Optimal dosing of atypical antipsychotics in adults: a review of the current evidence. Harv Rev Psychiatry.10(5):280-91.

Cleghorn J M, Kaplan R D, Szechtman B, Szetchman H, Brown G M (1990): Neuroleptic drug effects on cognitive function in schizophrenia. Schizophr. Res. 3:211–219

Cohen JD, Servan-Schreiber D (1992): Contex Cortex and dopamine

Conley R R, Buchanan R W (1997): Evaluation of treatment-resistant schizophrenia. Schizophrenia Bulletin 23: 663-674

Correll, C. U., Frederickson, A. M., Kane, J. M., & Manu, P. (2006). Metabolic syndrome and the risk of coronary heart disease in 367 patients treated with second-generation antipsychotic drugs. Journal of Clinical Psychiatry, 67, 575-583.

Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P (2007): Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome? Schizophr Res. 89(1–3):91–100.

Correll, C.U., Manu, P., Olshanskiy, V., Napolitano, B., Kane, J.M., & Malhotra, A.K.(2009) Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. Journal of the American Medical Association, 28, 1765-73

Correll, C.U. (2008): Antipsychotic polypharmacy, Part 2: why use 2 antipsychotics when 1 is not good enough? J Clin Psychiatry 69(5): 860-861

Correll CU, Schenk EM (2008) Tardive dyskinesia and new antipsychotics. Current Opinion in Psychiatry, 21, 151-156.

Coryell W, Miller D D, Perry P J(1998): Haloperidol plasma levels and dose optimization. Am J Psychiatry 155(1): 48-53.

Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S (1999): The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. Diabetes Care. 22(2):233-40.

Cullberg, J., Levander, S., Holmquist, R., Mattsson, M., & Weiselgren, I.-M. (2002). One- year outcome in first episode psychosis patients in the Swedish Parachute project. Acta Psychiatrica Scandinavica, 106(4), 276–285.

Cullberg, J., Mattsson, M., Levander, S., Holmqvist, R., Tomsmark, L., Elingfors, C., et al. (2006). Treatment costs and clinical outcome for first episode schizophrenia patients: A 3- year follow-up of the Swedish “Parachute Project” and two comparison groups. Acta Psychiatrica Scandinavica, 114(4), 274–281.

Cutmore TR, Beninger RJ (1990): Do neuroleptics impair learning in schizophrenic patients? Schizophr Res. 1990 May-Jun;3(3):173-86.

Dalton SO, Mellemkjær L, Thomassen L, Mortensen PB, Johansen C (2005) Risk for cancer in a cohort of patients hospitalized for schizophrenia in Denmark, 1969–1993. Schizophr Res 75: 315–324

Dalton SO, Johansen C , Poulsen AH , Nørgaard M, Sørensen HT, McLaughlin JK , Mortensen PB, Friis S (2006): Cancer risks among users of neuroleptic medication: a population based cohort study. British journal of cancer 95:934-939

Davidson M, Harvey PD, Powchik P, et al (1995): Severity of symptoms in geriatric chronic schizophrenic patients. Am J Psychiatry 152:197–207.

Davis JM, Chen N (2004): Dose response and dose equivalence of antipsychotics. J Clin Psychopharmacol. 24(2):192-208.

Davis JM, Chen N (2005): Reply to „Dosing equivalents of second-generation antipsychotic medication. J Clin

Psychopharmacol. 25(5): 502-503

Davis JM, Leucht S (2008): Has research informed us on the practical drug treatment of schizophrenia? Schizophr Bull. 34(3):403-5.

Dazzan P, Morgan KD, Orr K, Hutchinson G, Chitnis X, Suckling J, Fearon P, McGuire PK, Mallett RM, Jones PB, Leff J, Murray RM.(2005): Different effects of typical and atypical antipsychotics on grey matter in first episode psychosis: the AESOP study. Neuropsychopharmacology. 30(4):765-74.

de Haan L, Booij J, Lavalaye J, Linszen D.(2006): Occupancy of dopamine D2 receptors by anti-psychotic drugs is related to nicotine addiction in young patients with schizophrenia. Psychopharmacology (Berl). 183(4):500-5.

de Haan L, Lavalaye J, Linszen D, Dingemans PM, Booij J (2000) Subjective experience and striatal dopamine D(2) receptor occupancy in patients with schizophrenia stabilized by olanzapine or risperidone. Am J Psychiatry 157:1019–1020

de Haan L, van Bruggen M, Lavalaye J, Booij J, Dingemans PM, Linszen D (2003): Subjective experience and D2 receptor occupancy in patients with recent-onset schizophrenia treated with low-dose olanzapine or haloperidol: a randomized, double-blind study. Am J Psychiatry 160:303–309

de Haan L & Bakker JM (2004) Overview of neuropathological theories of schizophrenia: From degeneration to progressive developmental disorder. Psychopathology 37:1-7.

De Hert M, Correll UC, Cohen D (2010): Do antipsychotic medications reduce or increase mortality in schizophrenia? A critical appraisal of the FIN-11 study. Schizophrenia Research 117: 68-74

Dean, C.E. (2006) Antipsychotic-associated neuronal changes in the brain: Toxic, therapeutic, or irrelevant to the long-term outcome of schizophrenia? Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry, 30, 174-189.

Dean, CE, Thuras, PD (2009) Mortality and tardive dyskinesia: long-term study using the US National Death Index. British Journal of Psychiatry, 194,360-364

DeLisi LE (1999) Defining the course of brain structural change and plasticity in schizophrenia. Psychiatry Res. Neuroimaging 92: 1–9.

DeLisi LE, Sakuma M, Maurizio AM, Relja M, Hoff AL. (2004): Cerebral ventricular change over the first 10 years after the onset of schizophrenia. Psychiatry Res. 130:57–70.

Dose M (2002): Die schöne neue Welt der neuen Neuroleptika – eine kritische Betrachtung, Schizophrenie, Mitteilungsorgan der gfts 18: 36-55

Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. (206) Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. JAMA. 296:193–201

Emsley R, Rabinowitz J, Medori R; Early Psychosis Global Working Group.(2007): Remission in early psychosis: Rates, predictors, and clinical and functional outcome correlates. Schizophr Res. 89(1-3):129-39.

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

Enger, C., Weatherby, L., Reynolds, R. F., Glasser, D. B., & Walker, A. M. (2004). Serious cardiovascular events and mortality among patients with schizophrenia. Journal of Nervous and Mental Disease, 192, 19-27.

Evans, J.D., Negron, A.E., Palmer, B.W., Paulsen, J.S., Heaton, R.K., Jeste, D.V., 1999. Cognitive deficits and psychopathology in institutionalized versus community-dwelling elderly schizophrenia patients. J. Geriatr. Psychiatry Neurol. 12, 11–15.

Fannon D, Chitnis X, Doku V, Tennakoon L, Ó'Ceallaigh S, Soni W, Sumich A, Lowe J, Santamaria M, Sharma T (2000): Features of structural brain abnormality detected in first-episode psychosis. Am J Psychiatry 157:1829–1834

Faraone SV, Green AI, Brown W, Yin P, Tsuang MT.(1989) Neuroleptic dose reduction in persistently psychotic patients. Hosp Community Psychiatry. 40(11):1193-5.

Farrow TF, Whitford TJ, Williams LM, Gomes L, Harris AW (2005): Diagnosis-related regional gray matter loss over two years in first episode schizophrenia and bipolar disorder. Biol Psychiatry 58: 713–723.

Fitzgerald D, Lucas S, Redoblado MA, Winter V, Brennan J, Anderson J, Harris A (2004): Cognitive functioning in young people with first episode psychosis: relationship to diagnosis and clinical characteristics. Aust N Z J Psychiatry. 38(7):501-10.

Flaum MA, Andreasen NC, Arndt S (1992): The Iowa Prospective Longitudinal Study of Recent-Onset Psychoses. Schizophr Bull 18:481–490

Fontaine KR, Heo M, Harrigan EP, Shear CL, Lakshminarayanan M, Casey DE, Allison DB. (2001): Estimating the consequences of anti-psychotic induced weight gain on health and mortality rate. Psychiatry Res. 101:277-88.

Forbes NF, Carrick LA, McIntosh AM, Lawrie SM (2009): Working memory in schizophrenia: a meta-analysis. Psychol Med. 39(6):889-905.

Friedman J I, Harvey P D, Coleman T, Moriarty P J, Bowie C, Parrella M, White L, Adler D, Davis K L (2001): Six-year follow-up study of cognitive and functional status across the lifespan in schizophrenia: a comparison with Alzheimer's disease and normal aging. Am. J. Psychiatry 158: 1441–1448

Fu, C.H., Suckling J., Williams S.C., Andrew C.M., Vythelingum G.N., McGuire P.K.(2005): Effects of psychotic state and task demand on prefrontal function in schizophrenia: an fMRI study of overt verbal fluency. Am J Psychiatry. 162(3):485-94.

Fucetola, R., Seidman, L.J., Kremen, W.S., Faraone, S.V., Goldstein, J.M., Tsuang, M.T., 2000. Age and neuropsychologic function in schizo- phrenia: a decline in executive abilities beyond that observed in healthy volunteers. Biol. Psychiatry 48, 137–146

Gardos G., Cole J.O., Tarsy D.(1978): Withdrawal syndromes associated with antipsychotic drugs. Am J Psychiatry. 135(11):1321-4.

Garver DL, Nair TR, Christensen JD, Holcomb JA, Kingsbury SJ.(2000): Brain and ventricle instability during psychotic episodes of the schizophrenias. Schizophr Res. 44(1):11-23.

Geddes J, Freemantle N, Harrison P, et al. (2000): The National Schizophrenia Guideline Development Group. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia systematic overview and meta-regression analysis. BMJ. 321:1371–1376

Gerstein HC, Pais P, Pogue J, Yusuf S (1999) Relationship of glucose and insulin levels to the risk of myocardial infarction: a case-control study. J Am Coll Cardiol. 33(3):612-9.

Gianfrancesco FD, Grogg AL, Mahmoud RA, Wang R, Nasrallah HA (2002): Differential effects of risperidone, olanza- pine, clozapine, and conventional antipsychotics on type 2 diabetes: findings from a large health plan database. J. Clin. Psychiatry 63: 920–930.

Gil-Ad I, Shtaif B, Shiloh R, Weizman A (2001): Evaluation of the neurotoxic activity of typical and atypical neuroleptics: relevance to iatrogenic extrapyramidal symptoms. Cell. Mol. Neurobiol. 21: 705 – 716.

Gilbert PL, Harris MJ, McAdams LA, Jeste DV (1995): Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. A review of the literature. Arch Gen Psychiatry. 52(3):173-88.

Gilbertson MW, van Kammen DP.(1997): Recent and remote memory dissociation: medication effects and hippocampal function in schizophrenia. Biol Psychiatry. 42(7):585-95.

Glovinsky D, Kirch DG, Wyatt RJ.(1992): Early antipsychotic response to resumption of neuroleptics in drug-free chronic schizophrenic patients. Biol Psychiatry. 31(9):968-70.

Goldberg TE, Burdick KE, McCormack J, Napolitano B, Patel RC, Sevy SM, Goldman R, Lencz T, Malhotra AK, Kane JM, Robinson DG.(2009): Lack of an inverse relationship between duration of untreated psychosis and cognitive function in first episode schizophrenia. Schizophr Res. 107(2-3):262-6

Goldberg TE, Goldman RS, Burdick KE, Malhotra AK, Lencz T, Patel RC, Woerner MG,Schooler NR, Kane JM, Robinson DG.(2007):Cognitive improvement after treatment with second-generation antipsychotic medications in first-episode schizophrenia: is it a practice effect? Arch Gen Psychiatry. 64(10):1115-22.

González-Blanch C, Crespo-Facorro B, Alvarez-Jiménez M, Rodríguez-Sánchez JM, Pérez-Iglesias R, Pelayo-Terán JM, Martínez-García O, Vázquez-Barquero JL.(2008) Lack of association between clinical and cognitive change in first-episode psychosis: the first 6 weeks of treatment.Can J Psychiatry. 53(12):839-47.

Grace AA.(1991) Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. Neuroscience. 41(1):1-24.

Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J.(2000): Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? Schizophr Bull. 26(1):119-36.

Green MF, Marder SR, Glynn SM, McGurk SR, Wirshin WC, Wirshin DA, Liberman RP, Mintz J (2002) The neurocognitive effects of low-dose haloperidol: a two-year comparison with risperidone. Biol Psychiatry 15:969–971

Guillin O, Abi-Dargham A, Laruelle, M (2007): Neurobiology of dopamine in schizophrenia. Int Rev Neurobiol.78:1-39.

Gulbinat W, Dupont A, Jablensky A, Jensen OM, Marsella A, Nakane Y, Sartorius N (1992) Cancer incidence of schizoprenic patients. Results of record linkage studies in three countries. Br J Psychiatr 161(Suppl 18): 75–85

Gur RE, Cowell P, Turetsky BI, Gallacher F, Cannon T, Bilker W, Gur RC.(1998a): A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia. Relationship of neuroanatomical changes to clinical and neurobehavioral measures. Arch. Gen. Psychiatry. 55(2):145-52.

Gur RE, Maany V., Mozley D., Swanson C., Bilker W., Gur R. (1998b): Subcortical MRI volumes in neuroleotic naive and treated patients with schizophrenia. Am J Psychiatry 155: 1711-7

Gur RE, Turetsky BI, Bilker WB, Gur RC (1999): Reduced gray matter volume in schizophrenia. Archives of General Psychiatry 56: 905–911.

Haddad, P. M. & Anderson, I. M. (2002). Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. Drugs, 62, 1649-1671.

Hägg S, Bate A, Stahl M, Spigset O.(2008): Associations between venous thromboembolism and antipsychotics. A study of the WHO database of adverse drug reactions. Drug Saf. 31(8):685-94.

Halbreich U (2007): Osteoporosis, Schizophrenia and Antipsychotics. CNS Drugs 21(8): 641-657
Halbreich U, Shen J, Panaro V (1996) Are chronic psychiatric patients at increased risk for developing breast cancer? Am J Psychiatr 153: 559–560

Halbreich, U., Shen, J., Panaro, V., 1996. Are chronic psychiatric patients at increased risk for developing breast cancer? Am. J.Psychiatry 153, 559–560.

Halim ND, Weickert CS, McClintock BW, Weinberger DR, Lipska BK.(2004): Effects of chronic haloperidol and clozapine treatment on neurogenesis in the adult rat hippocampus. Neuropsychopharmacology. 29(6):1063-9.

Harrington M, Lelliott P, Paton C, Okacha C, Duffett R, Sensky T (2002). The results of a multi-centre audit of the prescribing of antipsychotic drugs for in-patients in the UK. Psychiatric Bulletin 26, 414–418.

Harrison PJ (1999): The neuropathological effects of antipsychotic drugs. Schizophr. Res. 40, 87–99.

Harrow M & Jobe TH (2007): Factors involved in outcome and recovery in schizophrenia patients not on antipsychotic medications: a 15-year multifollow-up study. J Nerv Ment Dis. 195(5):406-14.

Harrow M, Yonan CA, Sands JR, Marengo J (1994): Depression in schizophrenia: are neuroleptics, akinesia, or anhedonia involved? Schizophr Bull. 20(2):327-38.

Harvey, PD, Mohs, RC, Davidson M (1993): Leukotomy and aging in chronic schizophrenia: A followup study 40 years after psychosurgery. *Schizophr Bull* 19:723–732.

Harvey PD, Keefe RSE (2001) Studies of cognitive change with treatment in schizophrenia. Am J Psychiatry 158:176–184

Harvey, P.D., Parrella, M., White, L., Mohs, R.C., Davidson, M., Davis, K.L., 1999b. Convergence of cognitive and adaptive decline in late-life schizophrenia. Schizophr. Res. 35, 77–84.

Harvey, P.D., Silverman, J.M., Mohs, R.C., Parrella, M., White, L., Powchik, P., Davidson, M., Davis, K.L., 1999a. Cognitive decline in late-life schizophrenia: a longitudinal study of geriatric chronically hospitalized patients. Biol. Psychiatry 45, 32–40.

Hawkins KA, Keefe RS, Christensen BK, Addington J, Woods SW, Callahan J, Zipursky RB, Perkins DO, Tohen M, Breier A,

McGlashan TH (2008): Neuropsychological course in the prodrome and first episode of psychosis: findings from the PRIME North America Double Blind Treatment Study. Schizophr Res.105:1-9.

Haukka J, Tiihonen J, Harkanen T, Lonnqvist J (2008): Association between medication and risk of suicide, attempted suicide and death in nation- wide cohort of suicidal patients with schizophrenia. Pharmacoepide- miology and Drug Safety 17:686–696.

Healy D, Harris M, Tranter R, Gutting P, Austin R, Jones-Edwards G, Roberts AP.(2006) Lifetime suicide rates in treated schizophrenia: 1875-1924 and 1994-1998 cohorts compared. Br J Psychiatry. 2006 Mar;188:223-8.

Heaton, R.K., Gladsjo, J.A., Palmer, B.W., Kuck, J., Marcotte, T.D., Jeste, D.V., 2001. Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry 58, 24–32.

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

Heinz A, Knable MB, Coppola R, Gorey JG, Jones DW, Lee KS, Weinberger DR.(1998): Psychomotor slowing, negative symptoms and dopamine receptor availability—an IBZM SPECT study in neuroleptic-treated and drug-free schizophrenic patients. Schizophr. Res. 31(1):19-26.

Henderson DC, Kunkel L, Nguyen DD, et al.(2006) An exploratory open-label trial of aripiprazole as an adjuvant to clozapine therapy in chronic schizophrenia. Acta Psychiatr Scand. 113(2):142–147.

Henderson, D. C., Nguyen, D. D., Copeland, P. M., Hayden, D. L., Borba, C. P., Louie, P. M. et al. (2005). Clozapine, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and cardiovascular risks and mortality: results of a 10-year naturalistic study. Journal of Clinical Psychiatry, 66, 1116-1121.

Hennessy, S., Bilker, W. B., Knauss, J. S., Margolis, D. J., Kimmel, S. E., Reynolds, R. F. et al. (2002). Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data. British Medical Journal, 325, 1070.

Herz MI, Glazer WM, Mostert MA, et al. Intermittent vs maintenance medication in schizophrenia: two-year results. Arch Gen Psychiatry 1991;48:333–339

Heydenbrand, G., Weiser, M., Rabinowitz, J., Hoff, A.L., DeLisi, L.E., Csernansky, J.G (2004): Correlates of cognitive deficits in first episode schizophrenia. Schizophr. Res. 68: 1–9.

Hieronymus T, Grotsch P, Blank N, Grunke M, Capraru D, Geiler T, Winkler S, Kalden JR, Lorenz HM (2003): Chlorpromazine induces apoptosis in activated human lymphoblasts: a mechanism supporting the induction of drug-induced erythematosus? Arthritis Rheum. 43: 1994–2004.

Hietala J, Cannon TD, van Erp TG, Syvalahti E, Vilkman H, Laakso A, Vahlberg T, Alakare B, Rakkolainen V, Salokangas RK (2003): Regional brain morphology and duration of illness in never-medicated first-episode patients with schizophrenia. Schizophrenia Research 64: 79–81.

Hippisley-Cox J, Vinogradova Y, Coupland C, Parker C (2007): Risk of malignancy in patients with schizophrenia or bipolar disorder: nested case-control study. Arch Gen Psychiatry. 64:1368–1376.

Hirvonen J, van Erp TG, Huttunen J, Aalto S, Någren K, Huttunen M, Lönnqvist J, Kaprio J, Cannon TD, Hietala J.(2006): Brain dopamine d1 receptors in twins discordant for schizophrenia. Am J Psychiatry. 163(10):1747-53.

Ho BC, Alicata D, Mola C, Andreasen NC (2005): Hippocampus volume and treatment delays in first-episode schizophrenia. American Journal of Psychiatry 162: 1527–1529.

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

Ho BC, Andreasen NC, Nopoulos P, Arndt S, Magnotta V, Flaum M (2003b): Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome: a longitudinal magnetic resonance imaging study early in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 60(6):585-94.

Ho BC, Andreasen NC, Dawson JD, Wassink TH (2007): Association between brain-derived neurotrophic factor Val66Met gene polymor- phism and progressive brain volume changes in schizophrenia. Am J Psychiatry 164(12):1890–1899.

Hoff A.L, Sakuma M, Wieneke M, Horon R, Kushner M, Delisi LE, 1999. Longitudinal neuropsychological follow-up study of patients with first-episode schizophrenia. Am. J. Psychiatry 156, 1336–1341.

Hoff AL, Sakuma M, Razi K, Heydebrand G, Csernansky JG, DeLisi LE (2000): Lack of association between duration of untreated illness and severity of cognitive and structural brain deficits at the first episode of schizophrenia. Am J Psychiatry 157: 1824–1828

Hogan TP, Awad AG, Eastwood R (1983): A self-report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: reliability and discrimi- native validity. Psychol Med 1983; 13:177–183

Holt RI, Peveler RC, Byrne CD (2004): Schizophrenia, the metabolic syndrome and diabetes. Diabet Med. 21(6):515-23.

Honea, R., Crow, T.J., Passingham, D., Mackay, C.E. (2005): Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. American Journal of Psychiatry 162, 2233–2245.

Honer WG, Thornton AE, Chen EYH, et al. (2006) Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. N Engl J Med. 354:472–482.

Howard L., Kirkwood G. & Leese M. (2007) Risk of hip fracture in patients with a history of schizophrenia. British Journal of Psychiatry 190, 129–134.

Howes O D & Kapur S (2009). The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: Version III--The Final Common Pathway. Schizophrenia Bulletin 35: 549-562.

Hulshoff Pol HE, Kahn RS (2008): What happens after the first episode? A review of progressive brain changes in chronically ill patinets with schizophrenia. Schizo Bull 34(2): 354-366.

Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Bertens MG et al (2002) Gray matter volume changes in schizophrenia. Am J Psychiatry. 159: 244–250

Hummer M., Malik P., Gasser R.W., et al. (2005) Osteoporosis in patients with Schizophrenia. American Journal of Psychiatry 162, 162–167.

Inderbitzin LB, Lewine RR, Scheller-Gilkey G, Swofford CD, Egan GJ, Gloersen BA, Vidanagama BP, Waternaux C.(1994) A double-blind dose-reduction trial of fluphenazine decanoate for chronic,unstable schizophrenic patients. Am J Psychiatry. 151(12):1753-9.

Irigaray P, Newby JA, Lacomme S, Belpomme D.(2007): Over- weight/obesity and cancer genesis: more than a biological link. Biomed Pharmacother. 61:665–678.

Jerrell JM, McIntyre RS. (2008): Adverse events in children and adolescents treated with antipsychotic medications. Hum Psychopharmacol. 23(4):283-90.

Jellinger K (1977): Neuropathologic findings after neuroleptic long-term therapy. In: Roizin, L., Shiraki, H., Grcevic, N. (Eds.), Neurotoxicology. Raven Press, New York, pp. 25–42.

Jeste DV, Harris MJ, Krull A, Kuck J, Mcadams LA, Heaton R (1995) Clinical and neuropsychological characteristics of patients with late-onset schizophrenia. Am. J. Psychiatry 152: 722–730.

Jeste, D.V., Lohr, J.B., Eastham, J.H., Rockwell, E., Caligiuri, M.P., 1988. Adverse neurobiological effects of long-term use of neuroleptics: human and animal studies. J. Psychiatr. Res. 32, 201–214.

Jin H, Meyer JM, Jeste DV (2004): Atypical antipsychotics and glucose dysregulation: a systematic review. Schizophr Res. 71(2-3):195-212.

Job DE, Whalley HC, Johnstone EC, Lawrie SM (2005): Grey matter changes over time in high risk subjects developing schizo-phrenia. Neuroimage 25: 1023–1030

Johnstone EC, Owens DG, Crow TJ, Davis JM.(1999): Does a four-week delay in the introduction of medication alter the course of functional psychosis? J Psychopharmacol. 1999;13(3):238-44.

Johnstone EC, Macmillan JF, Frith CD, et al. Further investigation of the predictors of outcome following 1st schizophrenic episodes. Br J Psychiatry 1990;157:182–189

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

Kane JM.(1999): Management strategies for the treatment of schizophrenia. J Clin Psychiatry.60 Suppl 12:13-7.

Kane JM, Woerner M, Sarantakos S.(1986): Depot neuroleptics: a comparative review of standard, intermediate, and low-dose regimens. J Clin Psychiatry. 47 Suppl:30-3

Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. (2000) Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. American Journal of Psychiatry 2000;4:514–20.

Karmakar, P., Natarajan, A.T., Poddar, R.K., Dasgupta, U.B., 2001. Induction of apoptosis by phenothiazine derivatives in V79 cells. Toxicol. Lett. 125, 19–28.

Karunakaran K, Tungaraza TE, Harborne GC. (2007) Is clozapine- aripiprazole combination a useful regime in the management of treatment-resistant schizophrenia? J Psychopharmacol. 21(4):453–456.

Keedy SK, Rosen C, Khine T, Rajarethinam R, Janicak PG, Sweeney JA. (2009) An fMRI study of visual attention and sensorimotor function before and after antipsychotic treatment in first-episode schizophrenia. Psychiatry Research: Neuroimaging 172: 16-23

Keefe R.S., Bilder R.M., Davis S.M., Harvey P.D. et al, Neurocognitive Working Group (2007): Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. Arch. Gen. Psychiatry. 64(6):633-47.

Keefe RS, Seidman LJ, Christensen BK, Hamer RM, Sharma T, Sitskoorn MM, Rock SL, Woolson S, Tohen M, Tollefson GD, Sanger TM, Lieberman JA; HGDH Research Grou (2006): Long-term neurocognitive effects of olanzapine or low-dose haloperidol in first-episode psychosis. Biol Psychiatry. 59(2):97-105.

Kegeles LS, Abi-Dargham A, Frankle WG, Gil R, Cooper TB, Slifstein M, Hwang DR, Huang Y, Haber SN, Laruelle M (2010): Increased synaptic dopamine function in associative regions of the striatum in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 67(3):231-9.

Keshavan, M.S., Haas, G.L., Kahn, C.E., Aguilar, E., Dick, E.L., Schooler, N.R., Sweeney, J.A., Pettegrew, J.W (1998): Superior temporal gyrus and the course of early schizophrenia: progressive, static or reversible? Journal of Psychiatric Research 32: 161–167

Konradi C, Heckers S (2001): Antipsychotic drugs and neuroplasticity: insights into the treatment and neurobiology of schizophrenia. Biol. Psychiatry 50: 729–742.

Kremen WS, Seidman LJ, Faraone SV, et al: The paradox of normal neuropsychological function in schizophrenia. J Abnorm Psychol 2000; 109:743–752

Kleijer BC, van Marum RJ, Egberts AC, Jansen PA, Knol W, Heerdink ER.(2009): Risk of cerebrovascular events in elderly users of antipsychotics. J Psychopharmacol. 23:909-14.

Koga M. (2003) Clinical factors related to gains in body mass index (BMI) among patients under long-term antipsychotic treatment. Seishin Shinkeigaku Zasshi. 105:473–488

Koller EA, Doraiswamy PM (2002): Olanzapine-associated diabetes mellitus. Pharmacotherapy 22: 841–852.

Koller E, Schneider B, Bennett K, Dubitsky G (2001): Cloza- pine-associated diabetes. Am. J. Med. 111: 716–723.

Koller E, Cross JT, Doraiswamy PM, Schneider BS (2003): Risperidone-associated diabetes mellitus: a pharmacovigilance study. Pharmacotherapy 23: 735–744.

Kurtz MM (2005): Neurocognitive impairment across the lifespan in schizophrenia: an update. Schizophrenia Research, 74(1): 15–26.

Larsson SC, Wolk A.(2007) Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. Am J Clin Nutr. 86:556–565.

Laruelle M.(2000) The role of endogenous sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: implications from recent brain imaging studies. Brain Res. Brain Res. Rev. 31(2-3):371-84.

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

Levin ED, Wilson W, Rose JE, McEvoy J.(1996): Nicotine-haloperidol interactions and cognitive performance in schizophrenics. Neuropsychopharmacology. 1996 Nov;15(5):429-36.

Leon J, Susce MT, Pan RM, Wedlund PJ, Orrego ML, Diaz FJ.(2007): A study of genetic (CYP2D6 and ABCB1) and environmental (drug inhibitors and inducers) variables that may influence plasma risperidone levels. Pharmacopsychiatry. 40:93–102

Lerner V, Fotyanov M, Liberman M, Shlafman M, Bar-El Y.(1995): Maintenance medication for schizophrenia and schizoaffective patients. Schizophr Bull.21(4):693-701.

Leucht S, Arbter D, Engel RR, Kissling W, Davis JM (2009a) How effective are second-generation antipsychotic drugs? Molecular Psychiatry 14:429-447

Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM (2009b): Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. Lancet 373(9657):31-41

Leucht S, Kissling W, McGrath J.(2007a): Lithium for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jul 18;(3):CD003834.

Leucht S, Kissling W, McGrath J, White P.(2007b): Carbamazepine for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jul 18;(3):CD001258.

Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F, Asenjo Lobos C, Schwarz S, Davis JM.(2009c): A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry.166(2):152-63

Leucht S, Kane JM, Etschel E, Kissling W, Hamann J, Engel RR (2006) Linking the PANSS, BPRS, and CGI: clinical implications. Neuropsychopharmacology 31: 2318–2325.

Leucht S, Pichl-Walz G, Engel RR, Kissling W (2002): Amisulpride, an Unusual "Atypical" Antipsychotic: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Am J Psychiatry 159:180–190

Levin ED, Wilson W, Rose JE, McEvoy J.(1996): Nicotine-haloperidol interactions and cognitive performance in schizophrenics. Neuropsychopharmacology 15(5):429-36.

Liberman RP, Van Putten T, Marshall BD Jr, Mintz J, Bowen L, Kuehnel TG, Aravagiri M, Marder SR.(1994): Optimal drug and behavior therapy for treatment-refractory schizophrenic patients. Am J Psychiatry. 151(5):756-9.

Lichtermann, D., Ekelund, J., Pukkala, E., et al., (2001): Incidence of cancer among persons with schizophrenia and their relatives. Arch. Gen. Psychiatry 58, 573–578

Lidow MS, Goldman-Rakic PS.(1994): A common action of clozapine, haloperidol, and remoxipride on D1- and D2-dopaminergic receptors in the primate cerebral cortex. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 91(10):4353-6.

Lidow MS, Elsworth JD, Goldman-Rakic PS.(1997): Down-regulation of the D1 and D5 dopamine receptors in the primate prefrontal cortex by chronic treatment with antipsychotic drugs. J Pharmacol Exp Ther. 281(1):597-603

Lieberman JA, Tollefson G, Tohen M, et al. (2003): Comparative efficacy and safety of atypical and conventional antipsychotic drugs in first-episode psychosis: a randomized double-blind trial of olanzapine versus haloperidol. Am J Psychiat 160:1396–1404.

Lieberman, J.A., Tollefson, G.D., Charles, C., Zipursky, R., Sharma, T., Kahn, R.S., Keefe R.S, Green A.I., Gur, R.E., McEvoy, J., Perkins, D., Hamer, R.M., Gu, H., Tohen, M.& HGDH Study Group (2005b): Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. Archives of General Psychiatry, 62(4): 361-370

Lieberman J A and the HGDH Study Group (2000) Olanzapine vs. haloperidol in the treatment of first-episode psychosis. Paper presented at the Annual Meeting of the American Psychiatric Association, 13 May 2000

Liperoti R, Pedone C, Lapane K L, Mor V, Bernabei R, Gambassi G (2005) Venous Thromboembolism Among Elderly Patients Treated With Atypical and Conventional Antipsychotic Agents Arch Intern Med. 165:2677-2682

Lipscombe LL, Goodwin PJ, Zinman B, McLaughlin JR, Hux JE.(2007) The impact of diabetes on survival following breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 101(2): 389-95

Loeffler S, Fehse K, Henning U, Fischer J, Agelink M, Kolb-Bachofen V, Klimke A (2003): Increased apoptosis of neutrophiles in a case of clozapine-induced agranulocytosis—a case report. Pharmacopsychiatry 36: 37–41.

Lucas S, Fitzgerald D, Redoblado-Hodge MA, Anderson J, Sanbrook M, Harris A, Brennan J.(2004): Neuropsychological correlates of symptom profiles in first episode schizophrenia. Schizophr Res 71(2-3):323-30

Madsen, A.L., Karle, A., Rubin, P., Cortsen, M., Andersen, H.S., Hemmingsen, R. (1999). Progressive atrophy of the frontal lobes in first-episode schizophrenia: interaction with clinical course and neuroleptic treatment. Acta Psychiatrica Scandinavica, 100(5), 367-74

Madsen A.L., Keidling N, Karle A, Esbjerg S, Hemmingsen R.(1998): Neuroleptics in progressive structural brain abnormalities in psychiatric illness. Lancet. 352(9130):784-5.

Malla AK, Mittal C, Lee M, Scholten DJ, Assis L, Norman RM (2002): Computed tomography of the brain morphology of patients with first-episode schizophrenic psychosis. J Psychiatry Neurosci 27:350–358

Margolese HC, Chouinard G, Beauclair L, Bélanger MC.(2002): Therapeutic tolerance and rebound psychosis during quetiapine maintenance monotherapy in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. J Clin Psychopharmacol. 22(4):347-52.

Mathalon DH, Sullivan EV, Lim KO, Pfefferbaum A.(2001): Progressive brain volume changes and the clinical course of schizophrenia: a longitudinal magnetic resonance imaging study. Arch Gen Psychiat 58:148–157.

Maklyakov Y u.S, Karkishchenko, Bardakhch'yan EA, Kharlanova NV (1993): The ultrastructural basis of the effect of haloperidol on the brain. Neurosci. Behav. Physiol. 23: 382–389.

McClure RK, Phillips I, Jazayerli R, Barnett A, Coppola R, Weinberger DR (2006): Regional change in brain morphometry in schizophrenia associated with antipsychotic treatment. Psychiatry Res. 148(2-3):121-32.

McCormick L, Decker L, Nopoulos P, Ho BC, Andreasen N (2000): Effects of atypical and typical neuroleptics on anterior cingulate volume in schizophrenia. Schizophr Res 80:73–84

McCreadie RG, Thara R, Padmavati R, Srinivasan TN, Jaipurkar SD (2002). Structural brain differences between never-treated patients with schizophrenia, with and without dyskinesia, and normal control subjects : a magnetic resonance imaging study. Archives of General Psychiatry 59: 332–336.

McEvoy, J.P., Hogarty, G.E., Steingard, S. (1991). Optimal Dose of Neuroleptic in Acute Schizophrenia. Archives of General. Psychiatry, 48, 739-745.

McGurk SR, Mueser KT: Cognitive functioning, symptoms, and work in supported employment: a review and heuristic model. Schizophr Res 2004; 70:147–173 34.

Meagher, D.J., Quinn, J.F., Bourke, S., Linehan, S., Murphy, P., Kinsella, A., Mullaney, J., Waddington, J.L., 2004. Longitudinal assessment of psychopathological domains over late-stage schizo- phrenia in relation to duration of initially untreated psychosis: 3-year prospective study in a long-term inpatient population. Psychiatry Res. 126 (3), 217–227.

Meaney A.M. & O'Keane V. (2007) Bone mineral density changes over a year in young females with schizophrenia: relationship to medication and endocrine variables. Schizophrenia Research 93, 136–143.

Medalia A, Gold J M, Merriam A (1988): The effects of neuroleptics on neuropsychological test results of schizophrenics. Arch. Clin. Neuropsychol. 3:249–271

Mehta D, Mallya A, Volavka J (1978). Mortality of patients with tardive dyskinesia. American Journal of Psychiatry, 135, 371-372.

Meltzer H Y, Sumiyoshi T (2003): Atypical Antipsychotic Drugs Improve Cognition in Schizophrenia. Biol Psychiatry 53:265-270

Menon V, Anagnoson RT, Mathalon DH, Glover GH, Pfefferbaum A. (2001): Functional neuroanatomy of auditory working memory in schizophrenia: relation to positive and negative symptoms. Neuroimage.13(3):433-46.

Messer T, Tiltscher C,Schmauss M (2006): Polypharmazie in der Behandlung der Schizophrenie.
Fortschr Neurol Psychiat 74: 377-391

Meyer, J. M. and Lehman, D. (2006). Bone mineral density in male schizophrenic patients: a review. Annals of Clinical Psychiatry, 18, 43–48.

Meyer, J. M., Nasrallah, H. A., McEvoy, J. P., Goff, D. C., Davis, S. M., Chakos, M. et al. (2005).
The Clinical Antipsychotic Trials Of Intervention Effectiveness (CATIE) Schizophrenia Trial: clinical comparison of subgroups with and without the metabolic syndrome. Schizophrenia Research 80: 9-18.

Minzenberg MJ, Poole JH, Benton C, Vinogradov S.(2004): Association of anticholinergic load with impairment of complex attention and memory in schizophrenia. Am J Psychiatry. 161(1):116-24

Mitchell IJ, Cooper AC, Griffiths MR, Cooper AJ, (2002): Acute administration of haloperidol induces apoptosis in the striatum and substantia nigra in the rat. Neuroscience 109: 89–99.

Mizrahi R, Rusjan P, Agid O, Graff A, Mamo DC, Zipursky RB, Kapur S.(2007): Adverse subjective experience with antipsychotics and its relationship to striatal and extrastriatal D2 receptors: a PET study in schizophrenia. Am J Psychiatry. 2007 Apr;164(4):630-7.

Modestin J, Vogt-Wehrli M, Stephan PL & Agarwalla P (2009). Relationship between neuroleptic extrapyramidal syndromes and patients' all-cause mortality. Pharmacopsychiatry, 42, 57-60.

Möller HJ (1995): The negative component in schizophrenia. Acta Psy- chiatr Scand 91(suppl 388):11–14

Mohamed S, Paulsen JS, O'Leary D, Arndt S, Andreasen N.(1999): Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients. Arch Gen Psychiatry. 56(8):749-54

Moncrieff J.(2006): Does antipsychotic withdrawal provoke psychosis? Review of the literature on rapid onset psychosis (supersensitivity psychosis) and withdrawal-related relapse. Acta Psychiatr Scand. 114(1):3-13.

Moncrieff J.(2006): Why is it so difficult to stop psychiatric drug treatment? It may be nothing to do with the original problem. Med Hypotheses. 67(3):517-23. http://lib.bioinfo.pl/pmid:16632226

Montgomery J., Winterbottom E., Jessani M., et al. (2004) Prevalence of hyperprolactinaemia in schizophrenia: association with atypical and typical antipsychotic treatment. Journal of Clinical Psychiatry 65, 1491–1498.

Moore, D.J., Palmer, B.W., Jeste, D.V., 2004. Use of the Mini-Mental State Exam in middle-aged and older outpatients with schizo- phrenia: cognitive impairment and its associations. Am. J. Geriatr. Psychiatry 12, 412–419.

Moritz S, Woodward TS, Krausz M, Naber D; PERSIST Study Group.(2002): Relationship between neuroleptic dosage and subjective cognitive dysfunction in schizophrenic patients treated with either conventional or atypical neuroleptic medication. Int Clin Psychopharmacol. 2002 Jan;17(1):41-4.

Mortensen, P.B., (1989): The incidence of cancer in schizophrenic patients. J. Epidemiol. Community Health 43, 43–47.

Mortensen, P B (1992) Neuroleptic medication and reduced risk of prostate cancer in schizophrenic patients. Acta Psychiatr. Scand. 85, 390–393.

Mortensen, P B (1994): The occurence of cancer in first admitted schizophrenic patients. Schizophr. Res. 12, 185–194.

Mosher LR, Menn AZ (1978): Community residential treatment for schizophrenia: Two-year follow-up. Hosp Community Psy- chiatry 29:715–723

Munyon WH, Salo R, Briones DF (1987): Cytotoxic effects of neuroleptic drugs. Psychopharmacology 91: 182–188.

Naber D: A self-rating to measure subjective effects of neuroleptic drugs: relationships to objective psychopathology, quality of life, compliance and other clinical variables. Int Clin Psychopharmacol 1995; 10:133–138

Nakamura M, Salisbury DF, Hirayasu Y, Bouix S, Pohl KM, Yoshida T, Koo MS, Shenton ME, McCarley RW.(2007): Neocortical gray matter volume in first-episode schizophrenia and first-episode affective psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI study. Biol Psychiatry. 62(7):773-83.

Naidoo U., Goff D.C. & Klibanski A. (2003) Hyperprolactinaemia and bone mineral density: the potential impact of antipsychotic agents. Psychoneuroendocrinology 28, 97–108

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

Nishikawa T, Hayashi T, Koga I, Uchida Y.(2007): Neuroleptic withdrawal with remitted schizophrenics: a naturalistic follow-up study. Psychiatry. 70(1): 68-79.

Noh JS, Kang HJ, Kim EY, Sohn S, Chung UK, Kim SU, Gwag BJ, (2000): Haloperidol-induced neuronal apoptosis: role of p38 and c-Jun- NH(2)-terminal protein kinase. J. Neurochem. 75: 2327–2334.

Nordenberg, J., Fenig, E., Landau, M., et al., 1999. Effects of psychotropic drugs on cell proliferation and differentiation. Biochem. Phamacol. 58, 1229–1236.

O'Keane V.(2008): Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia, hypogonadism and osteoporosis in the treatment of schizophrenia. J Psychopharmacol. 22(2 Suppl):70-5.

O'Keane V. & Meaney A.M. (2005) Antipsychotic drugs: a new risk factor for osteoporosis in young women with schizophrenia? Journal of Clinical Psychiatry 25, 26–31.

Oosthuizen P, Emsley RA, Turner J, Keyter N (2001): Determining the optimal dose of haloperidol in first-episode psychosis. J Psychopharmacol. 15(4):251-5.

Osborn D P, Levy G, Nazareth I, Petersen I, Islam A, & King M B (2007): Relative risk of cardiovascular and cancer mortality in people with severe mental illness from the United Kingdom's General Practice Research Database. Archives of General Psychiatry, 64, 242-249.

Pakkenberg B (1990): Pronounced reduction of total neuron number in mediodorsal thalamic nucleus and nucleus accumbens in schizophrenics. Archives of General Psychiatry 47: 1023-1028.

Palmer BW, Heaton RK, Paulsen JS, et al: Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? Neuropsychology 1997; 11:437–446

Pantelis, C. & Lambert, T.J.R. (2003a): Managing patients with "treatment resistant" schizophrenia. In: Med J Australia 178(5) suppl S.62-66

Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD, Wood SJ, Suckling J, Phillips LJ et al (2003b): Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. Lancet 361: 281–288.

Pantelis, C., Yücel, M., Wood, S.J., Velakoulis, D., Sun, D., Berger, G., Stuart, G.W., Yung, A., Phillips, L,. McGorry, P.D. (2005). Structural brain imaging evidence for multiple pathological processes at different stages of brain development in schizophrenia. Schizophrenia Bulletin, 31(3), 672-96.

Parkin L, Skegg DC, Herbison GP, Paul C.(2003): Psychotropic drugs and fatal pulmonary embolism. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 12:647-652

Paton C, Lelliott P, Harrington M, et al.(2003): Patterns of antipsychotic and anticholinergic prescribing for hospital inpatients. J Psychopharmacol. 17(2):223 – 239

Peralta V, Cuesta MJ, Martinez-Larrea A, Serrano JF (2000) Differenti- ating primary from secondary negative symptoms in schizo- phrenia: a study of neuroleptic-naive patients before and after treatment. Am J Psychiatry 157:1461–1466

Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA.(2005) Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis.Am J Psychiatry. 162(10):1785-804

Perlstein WM, Carter CS, Noll DC, Cohen JD.(2001): Relation of prefrontal cortex dysfunction to working memory and symptoms in schizophrenia. Am J Psychiatry.158(7):1105-13.

Pigache RM.(1993): The clinical relevance of an auditory attention task (PAT) in a longitudinal study of chronic schizophrenia, with placebo substitution for chlorpromazine. Schizophr Res. 10(1): 39-50.

Poirier MF, Canceil O, Baylé F, Millet B, Bourdel MC, Moatti C, Olié JP, Attar-Lévy D.(2002): Prevalence of smoking in psychiatric patients. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 26(3):529-37

Premkumar TS, Pick J. (2006): Lamotrigine for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Oct 18;(4):CD005962.

Premkumar P, Fannon D, Kuipers E, Cooke MA, Simmons A, Kumari V (2008a): Association between a longer duration of illness, age and lower frontal lobe grey matter volume in schizophrenia. Behav Brain Res. 193(1):132-9

Premkumar P, Kumari V, Corr PJ, Fannon D, Sharma T (2008b): Neuropsychological function-brain structure relationships and stage of illness: an investigation into chronic and first-episode schizophrenia. Psychiatry Res. 162(3):195-204.

Rajji TK, Mulsant BH.(2008): Nature and course of cognitive function in late-life schizophrenia: a systematic review. Schizophr Res. 102(1-3):122-40.

Ramachandran P, McCradie RG, Tirupati S (2010): Low prevalence of obesity and metabolic syndrome in never-treated chronic schizophrenia. Schizophrenia Research 121(8):100-202

Rappaport, M., Hopkins, H.K., Hall, K., Belleza, T., & Silverman, J. (1978). Are there schizophenics for whom drugs may be unnecessary or contraindicated? International Pharmacopsychiatry, 13(2), 100–111.

Ray WA (2005) Observational studies of drugs and mortality. New England Journal of Medicine 353: 2319–2321.

Ray, W. A., Chung, C. P., Murray, K. T., Hall, K., & Stein, C. M. (2009). Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. New England Journal of Medicine, 360, 225-235

Regitz-Zagrosek V, Lehmkuhl E, Weickert MO. (2006): Gender differences in the metabolic syndrome and their role for cardiovascular disease. Clin Res Cardiol. 95:136–147.

Reig S, Moreno C, Moreno D, Burdalo M, Janssen J, Parellada M, Zabala A, Desco M, Arango C (2009). Progression of brain volume changes in adolescent-onset psychosis. Schizophrenia Bulletin 35: 233–243.

Reilly JL, Harris MSH, Keshavan MS, Sweeney JA. (2006) Adverse effects of risperidone on spatial working memory in first-episode schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 63:1189–1197.

Riecher-Rössler A, Schmid C, Bleuer S, Birkhäuser M. (2009) Antipsychotika und Hyperprolaktinämie: Pathophysiologie, klinische Relevanz, Diagnose und Therapie. Neuropsychiatr. 23(2):71-83.

Robinson DG, Woerner MG, McMeniman M, Mendelowitz A, Bilder RM.(2004): Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. Am J Psychiatry. 161(3):473-9.

Robinson DG, Woerner MG, Delman HM, Kane JM.(2005) Pharmacological treatments for first-episode schizophrenia. Schizophr Bull. 31(3):705-22.

Rund BR (1998): A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients. Schizophr. Bull. 24: 425–435.

Rund BR, Melle I, Friis S, Johannessen JO, Larsen TK, Midbøe LJ, Opjordsmoen S, Simonsen E, Vaglum P, McGlashan T (2007): The course of neurocognitive functioning in first-episode psychosis and ist relation to premorbid adjustment, duration of untreated psychosis, and relapse. Schizophr Res. 91(1-3):132-40.

Saari KM, Lindeman SM, Viilo KM, Isohanni MK, Järvelin MR, Laurén LH, Savolainen MJ, Koponen HJ.(2005) A 4-fold risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: the Northern Finland 1966 Birth Cohort study. J Clin Psychiatry 2005; 66: 559-63

Saijo T, Abe T, Someya Y, et al.(2001): Ten year progressive ventricular enlargement in schizophrenia: an MRI morphometrical study. Psychiatry Clin Neurosci. 55:41–47.

Salokangas RK, Honkonen T, Stengård E, Koivisto AM (2002): Mortality in chronic schizophrenia during decreasing number of psychiatric beds in Finland. Schizophr Res. 54(3):265-75.

Samaha AN, Seeman P, Stewart J, Rajabi H, Kapur S. (2007): "Breakthrough" dopamine supersensitivity during ongoing antipsychotic treatment leads to treatment failure over time. J Neurosci. 27(11): 2979-86.

Sanfilipo M, Lafargue T, Rusinek H, Arena L, Loneragan C, Lautin A, Rotrosen J, Wolkin A.(2002): Cognitive performance in schizophrenia: relationship to regional brain volumes and psychiatric symptoms. Psychiatry Res. 116(1-2):1-23.

Savla, G.N., Moore, D.J., Roesch, S.C., Heaton, R.K., Jeste, D.V., Palmer, B.W., 2006. An evaluation of longitudinal neurocognitive performance among middle-aged and older schizophrenia patients: use of mixed-model analyses. Schizophr. Res. 83, 215–223

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

Schwabe & Paffrath (2009) Arzneiverordnungsreport (Springer)

Schooler NR, Goldberg SC, Boothe H, Cole JO.(1967): One year after discharge: community adjustment of schizophrenic patients. Am J Psychiatry. 123(8):986-95.

Schooler N., Rabinowitz J., Davidson M., et al. (2005) Risperidone and haloperidol in first-episode psychosis: a long-term randomized trial. The American Journal of Psychiatry 162, 947–953

Schultz W, Apicella P, Ljungberg T.(1993): Responses of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning a delayed response task. J Neurosci. 13(3):900-13.

Schwarz C, Volz A, Li C, Leucht S.(2008): Valproate for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jul 16;(3):CD004028.

Seeman M V (2009): Secondary effects of antipsychotics: women at greater risk than men. Schizophr Bull. 35(5): 937 - 48

Seeman P, Schwarz J, Chen JF, Szechtman H u.a. (2006). Psychosis pathways converge via D2 high dopamine receptors. Synapse 60(4):319-46.

Seeman P, Tallerico T.(1999): Rapid release of antipsychotic drugs from dopamine D2 receptors: an explanation for low receptor occupancy and early clinical relapse upon withdrawal of clozapine or quetiapine. Am J Psychiatry. 156(6):876-84.

Seeman P, Weinshenker D, Quirion R, Srivastava LK u.a. (2005): Dopamine supersensitivity correlates with D2 High states, implying many paths to psychosis. Proc Natl Acad Sci U S A 102(9):3513-8

Seidman LJ, Pepple JR, Faraone SV, Kremen WS, Green AI, Brown WA, Tsuang MT.(1993): Neuropsychological performance in chronic schizophrenia in response to neuroleptic dose reduction. Biol Psychiatry. 33(8-9):575-84.

Seidman L.J, Yurgelun-Todd D, Kremen WS, Woods BT, Goldstein JM, Faraone SV, Tsuang MT (1994): Relationship of prefrontal and temporal lobe MRI measures to neuropsycho- logical performance in chronic schizophrenia. Biological Psychiatry 35: 235–246.

Seikkula, J., Alakare, B., Aaltonen, J., Holma, J., Rasinkangas, A.(2003): Open Dialogue Approach: Treatment Principles and Preliminary Results of a Two-year Follow-up on First Episode Schizophrenia. Ethical and Human Sciences and Services 5(3): 163-182

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

Selemon LD, Rajkowska G, Goldman-Rakic PS (1995) Abnormally high neuronal density in the schizophrenic cortex. A morphometric analysis of prefrontal area 9 and occipital area 17. Archives of General Psychiatry 52: 805-818.

Sengupta, S., Parrilla-Escobar, M. A., Klink, R., Fathalli, F., Ying, K. N., Stip, E. et al. (2008). Are metabolic indices different between drug-naive first-episode psychosis patients and healthy controls? Schizophrenia Research, 102, 329-336.

Sernyak MJ, Gulanski B, Rosenheck R(2005): Undiagnosed hyperglycemia in patients treated with atypical antipsychotics. J Clin Psychiatry. 2005 Nov;66(11):1463-7.

Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, Losonczy MF, Rosenheck R (2002): Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry 159:561-6.

Serper MR, Davidson M, Harvey PD.(1994): Attentional predictors of clinical change during neuroleptic treatment in schizophrenia. Schizophr Res. 13(1): 65-71.

Servan-Schreiber D, Cohen JD, Steingard S. (1996): Schizophrenic deficits in the processing of context. A test of a theoretical model. Arch Gen Psychiatry. 53(12):1105-12.

Silvestri S, Seeman MV, Negrete JC, Houle S, Shammi CM, Remington GJ, Kapur S, Zipursky RB, Wilson AA, Christensen BK, Seeman P.(2000): Increased dopamine D2 receptor binding after long-term treatment with antipsychotics in humans: a clinical PET study. Psychopharmacology (Berl.). 152(2):174-80.

Sponheim SR, Jung RE, Seidman LJ, Mesholam-Gately RI, Manoach DS, O'Leary DS, Ho BC, Andreasen NC, Lauriello J, Schulz SC (2010): Cognitive deficits in recent-onset and chronic schizophrenia. J Psychiatr Res. 44(7): 421-8.

Sram RJ, Binkova B, Topinka J, Fojtikova I (1990): Inhibition of DNA repair synthesis by in vivo exposure to psychotropic drugs and reversal of the effect by co-administration with alpha-tocopherol. Mutat. Res. 244: 331 – 335.

Staal WG, Hulshoff Pol HE, Kahn RS (1999): Outcome of schizophrenia in relation to brain abnormalities. Schizophr Bull. 25:337–348.

Stahl SM, Mignon L, Meyer JM (2009): Which comes first: atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk? Acta Psychiatr Scand. 119(3):171-9.

Stauffer V, Ascher-Svanum H, Liu L, Ball T, Conley R (2009): Maintenance of response with atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a post-hoc analysis of 5 double-blind, randomized clinical trials. BMC Psychiatry 9:13 http://www.biomedcentral.com/1471-244X/9/13

Stirling J, White C, Lewis S, Hopkins R, Tantam D, Huddy A, Montague L (2003 Neurocognitive function and outcome in first-episode schizophrenia: a 10-year follow-up of an epidemiological cohort. Schizophr. Res. 65, 75–86

Stone JM, Davis JM, Leucht S, Pilowsky LS (2009): Cortical dopamine D2/D3 receptors are a common site of action for antipsychotic drugs--an original patient data meta-analysis of the SPECT and PET in vivo receptor imaging literature. Schizophr Bull. 35(4):789-97.

Strauss ME (1993): Relations of symptoms to cogitive deficits in Schizophrenia. Schizophr. Bull. 19:215-231

Strauss WH, Klieser E.(1990): Cognitive disturbances in neuroleptic therapy. Acta Psychiatr Scand Suppl. 358:56-7.

Styner M, Lieberman JA, McClure RK, Weinberger DR, Jones DW, Gerig G. (2005): Morphometric analysis of lateral ventricles in schizophrenia and healthy controls regarding genetic and disease-specific factors. Proc Natl Acad Sci USA 102(13): 4872–4877.

Sullivan EV, Shear PK, Lim KO, Zipursky RB, Pfefferbaum A (1996). Cognitive and motor impairments are related to gray matter volume deficits in schizophrenia. Biological Psychiatry 39: 234–240.

Sun D, Stuart GW, Wood SJ, Velakoulis D, Yücel M, McGorry PD, Pantelis C (2003): Progressive frontal lobe reduction in first episode psychosis. Schizophrenia Research 60: 208.

Suzuki T, Uchida H, Tanaka KF, Tomita M, Tsunoda K, Nomura K, Takano H, Tanabe A, Watanabe K, Yagi G Kashima H (2003): Reducing the dose of antipsychotic medications for those who had been treated with high-dose antipsychotic polypharmacy: an open study of dose reduction for chronic schizophrenia
Int Clin Psychopharmacol 18:323–329

Suzuki T, Uchida H, Tanaka KF, Nomura K, Takano H, Tanabe A, Watanabe K, Yagi G, Kashima H.(2004): Revising polypharmacy to a single antipsychotic regimen for patients with chronic schizophrenia. Int J Neuropsychopharmacol. 7(2):133-42.

Suvisaari, J., Perala, J., Saarni, S. I., Harkanen, T., Pirkola, S., Joukamaa, M. et al. (2008). Type 2 diabetes among persons with schizophrenia and other psychotic disorders in a general population survey. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 258, 129-136.

Sweeney JA, Haas GL, Keilp JG, Long M.(1991a): Evaluation of the stability of neuropsychological functioning after acute episodes of schizophrenia: one-year followup study. Psychiatry Res. 38(1):63-76.

Sweeney J A, Keilp J G, Haas G L, Hill J, Weiden P J (1991b): Relationships between medication treatments and neuropsychological test performance in schizophrenia. Psychiatr Res 37:297–308.

Szarfman A, Tonning J M, Levine J G, Doraiswamy P M (2006): Atypical Antipsychotics and Pituitary Tumors: A Pharmacovigilance Study. Pharmacotherapy 2006;26(6):748–758

Szöke A, Trandafir A, Dupont ME, Méary A, Schürhoff F, Leboyer M (2008): Longitudinal studies of cognition in

schizophrenia: meta-analysis. Br J Psychiatry.192(4):248-57.

Takahashi T, Suzuki M, Tanino R, Zhou SY, Hagino H, Niu L, Kawasaki Y, Seto H, Kurachi M (2007): Volume reduction of the left planum temporale gray matter associated with long duration of untreated psychosis in schizophrenia: A preliminary report. Psychiatry Res 154(3): 209–219.

Taylor DM, Smith L.(2009): Augmentation of clozapine with a second antipsychotic--a meta-analysis of randomized, placebo-controlled studies. Acta Psychiatr Scand. 119(6): 419-25.

Thompson PM, Bartzokis G, Hayashi KM, Klunder AD, Lu PH, Edwards N, et al. (2009): Time-Lapse Mapping of Cortical Changes in Schizophrenia with Different Treatments. Cerebral Cortex, 19(5): 1107-23

Thompson PM, Vidal C, Giedd JN, Gochman P, Blumenthal J, Nicolson R et al (2001): Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. Proc Natl Acad Sci USA 98: 11650–11655.

Thornley B, Adams CE, Awad G.(2000): Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. (2):CD000284.

Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka, T, Niskanen, L et al (2009) 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). Lancet, 374 (9690): 620-7.

Tiihonen J, Wahlbeck K, Kiviniemi V.(2009): The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Schizophr Res. 2009 Apr;109(1-3):10-4.

Tirupati S, Chua LE (2007): Obesity and metabolic syndrome in a psychiatric rehabilitation service. Aust N Z J Psychiatry. 41(7): 606-10.

Tollefson GD, Sanger TM (1997): Negative symptoms: a path analytic approach to a double-blind, placebo- and haloperidol-con- trolled clinical trial with olanzapine. Am J Psychiatry 154: 466–474

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

Trikalinos TA, Churchill R, Ferri M, Leucht S, Tuunainen A u.a.(2004): Effect sizes in cumulative meta-analyses of mental health randomized trials evolved over time. J Clin Epidemiol 57: 1124–1130

Tworoger SS, Eliassen AH, Sluss P, Hankinson SE (2007) A prospec- tive study of plasma prolactin concentrations and risk of premeno- pausal and postmenopausal breast cancer. J Clin Oncol 25: 1482–1488

van Haren NE, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Cahn W, Mandl RC, Collins DL, Evans AC, Kahn RS.(2007): Focal gray matter changes in schizophrenia across the course of the illness: a 5-year follow-up study. Neuropsychopharmacology. 32(10):2057-66.

Van Haren NE, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, et al. (2008): Progressive brain volume loss in schizophrenia over the course of the illness: evidence of maturational abnormalities in early adulthood. Biol Psychiatry. 63:106–113

van Os J, Rutten BP, Poulton R (2008): Gene-environment interactions in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions. Schizophr Bull. 34(6):1066-82.

Van Putten T. (1974) Why do schizophrenic patients refuse to take their drugs? Arch Gen Psychiatry 31:67–72

Van Putten T, Marshall BD, Liberman R, Mintz J, Kuehnel TG, Bowen L, Aravagiri M, Marder SR.(1993): Systemic dosage reduction in treatment resistent schizophrenic patients. Psychopharmacology Bulletin 29: 315-320.

Van Putten T, May PRA, Marder SR. (1981) Subjective response to antipsychotic drugs. Arch Gen Psychiatry 38:187–90.

Ventura J, Thames AD, Wood RC, Guzik LH, Hellemann GS (2010): Disorganization and reality distortion in schizophrenia: a meta-analysis of the relationship between positive symptoms and neurocognitive deficits. Schizophr Res. 121(1-3):1-14.

Viguera AC, Baldessarini RJ, Hegarty JD, van Kammen DP, Tohen M (1997): Clinical risk following abrupt and gradual withdrawal of maintenance neuroleptic treatment. Arch. Gen. Psychiatry. 54(1): 49-55.

Villeneuve, Potvin S, Lesage A, Nicole L (2009): Meta-analysis of rates of drop-out from psychosocial treatment among persons with schizophrenia spectrum disorder. Schizophrenia Research 121: 266–270

Vinogradov S, Fisher M, Warm H, Holland C, Kirshner MA, Pollo (2009): The cognitive cost of anticholinergic burden: decreased response to cognitive training in schizophrenia. Am J Psychiatry 166(9):1055-62

Voruganti L, Slomka P, Zabel P, Costa G, So A, (2001) Mattar A, Awad AG: Subjective effects of AMPT-induced dopamine depletion in schizophrenia: correlation between dysphoric responses and striatal D(2) binding ratios on SPECT imaging. Neuropsycho- pharmacology 25:642–650

Waddington J L, Youssef H A (1996): Cognitive dysfunction in chronic schizophrenia followed prospectively over 10 years and its longitudinal relationship to the emergence of tardive dyskinesia. Psychol. Med. 26, 681–688.

Waddington JL, Youssef HA, Kinsella A (1990): Cognitive dysfunction in schizophrenia followed up over 5 years, and its longitudinal relationship to the emergence of tardive dyskinesia. Psychol. Med. 20, 835–842.

Waddington JL, Youssef HA, Kinsella A (1998): Mortality in schizophrenia. Antipsychotic polypharmacy and absence of adjunctive anticholinergics over the course of a 10-year prospective study. Br J Psychiatry.173:325–329.

Walker AM, Lanza LL, Arellano F, Rothman KJ (1997) Mortality in current and former users of clozapine. Epidemiology 8 (6), 671–677

Wang P S, Walker A M, Tsuang M T, Orav E J, Glynn R J, Levi R, Avorn J (2002) Dopamine antagonists and the development of breast cancer. Arch Gen Psychiatry 59: 1147–1154

Waraich PS, Adams CE, Hamill KM, Marti J, Roqué i Figuls M. (2002) Haloperidol dose for the acute phase of schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 2. Art. No.: CD001951. DOI: 10.1002/ 14651858.CD001951.

Weiser, M., Knobler, H., Lubin, G., Nahon, D., Kravitz, E., Caspi, A. et al. (2004). Body mass index and future schizophrenia in Israeli male adolescents. Journal of Clinical Psychiatry, 65, 1546-1549.

Weinberger DR, Bigelow LB, Klein ST, Wyatt RJ.(1981): Drug withdrawal in chronic schizophrenic patients: in search of neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. J Clin Psychopharmacol.1(3):120-3.

Weinmann S, Read J, Aderhold V (2009). Influence of antipsychotics on mortality in schizophrenia: Systematic review. Schizophrenia Research, 113:1-11

Weinmann S, Aderhold V (2010) Antipsychotic medication, mortality and neurodegeneration: The need for more selective use and lower doses. Psychosis: Psycholological, Social and Integrative Approaches, 2, 50-69

Weiss U, Marksteiner J, Kemmler G, Saria A, Aichhorn W. (2007): Effects of age and sex on olanzapine plasma concentrations. J Clin Psychopharmacol. 25:570–574.

Whitford TJ, Grieve SM, Farrow TFD, Gomes L, Brennan J, Harris AWF, et al. (2006): Progressive grey matter atrophy over the first 2–3 years of illness in first- episode schizophrenia: a tensor-based morphometry study. NeuroImage 32:511–9.

Wilson D (2010): „For $520 Million, AstraZeneca Will Settle Case Over Marketing of a Drug“. New York Times 27.4.2010

Wingo AP, Wingo TS, Harvey PD, Baldessarini RJ.(2009): Effects of lithium on cognitive performance: a meta-analysis. J Clin Psychiatry. 70(11):1588-97.

Wirth A, Steinmetz B.(1998): Gender differences in changes in subcutaneous and intraabdominal fat during weight reduction: an ultrasound study. Obes Res. 6:393–399

Wolter D (2009): Risiken von Antipsychotika im Alter, speziell bei Demenzen. Eine Übersicht Zeitschrift für Gerontopsychologie & -psychiatrie 22: 17–56

Wolter D (2010) Risiken von Antipsychotika im Alter, speziell bei Demenz. Psychopharmakotherapie 17:27–36

Wood SJ, Velakoulis D, Smith DJ, Bond D, Stuart GW, McGorry PD, et al.(2001): A longitudinal study of hippocampal volume in first episode psychosis and chronic schizophrenia. Schizophr Res 52:37–46.

Woodward ND Purdon SE, Meltzer HY, Zald DH (2005): A Meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine and risperidone in schizophrenia. Int J Neuropsychopharmacol 8:457-472

Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET. (2000) Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. Am J Psychiatry. 157:16–25.

Wunderink L, Nienhuis FJ, Sytema S, Slooff CJ, Knegtering R, Wiersma D.(2007): Guided discontinuation versus maintenance treatment in remitted first-episode psychosis: relapse rates and functional outcome. J Clin Psychiatry 68(5):654-61.

Zipparo L, Whitford TJ, Redoblado Hodge MA, Lucas S, Farrow TF, Brennan J, et al. (2008) Investigating the neuropsychological and neuroanatomical changes that occur over the first 2–3 years of illness in patients with first-episode schizophrenia. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry 32:531–8.

Zornberg GL, Jick H. (2000) Antipsychotic drug use and risk of first-time idiopathic venous thromboembolism: a case- control study. Lancet. 356:1219–1223