

Innovation bei der Therapie der Schizophrenie

Peter Falkai ¹, Alkomiet Hasan ¹, Andrea Schmitt ¹

Zusammenfassung

Die Schizophrenie ist eine schwere neuropsychiatrische Erkrankung, bei der über die Hälfte der Patienten nach der akuten Episode an residualen Symptomen, vor allem kognitiven Defiziten und Negativsymptomatik leiden. Die Behandlung mit Antipsychotika ist notwendig um die Symptome der akuten Krankheitsphase zu behandeln und einem Rezidiv vorzubeugen. Dennoch sprechen Negativsymptomatik und kognitive Defizite nur unzulänglich auf diese Behandlung an. Neue, innovative Therapieansätze sind deshalb notwendig und wurden in den letzten Jahren in klinischen Studien vor allem als Zusatztherapie geprüft. Das körperliche Ausdauertraining zeigte sich effektiv in Hinblick auf Leistungen im verbales Gedächtnis und Arbeitsgedächtnis sowie einem regenerativen Effekt auf regionale Gehirnvolumina. Dem zugrunde liegen können neuroplastische Effekte, die auch Ziel nicht-invasiver Gehirnstimulation sind. Neben der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation verspricht insbesondere die transkranielle Gleichstrom-Stimulation Effekte auf die Symptomatik der Schizophrenie, die in weiteren Studien geprüft werden muss. Auch die Untersuchung der Therapie mit Substanzen, die nicht primär im dopaminergen und serotonergen System wirken, sondern Angriffspunkte im glutamatergen und cholinergen System besitzen oder anti-inflammatorische, anti-oxidative und

neuroprotektive Eigenschaften besitzen und somit in pathophysiologische Prozesse bei der Schizophrenie eingreifen, ist in den Anfängen und sollte in den nächsten Jahren weitere Erkenntnisse über Therapie-Alternativen liefern.

Einleitung

Die Schizophrenien sind eine Gruppe von schweren neuropsychiatrischen Erkrankungen mit einer weltweiten Prävalenz von ca. 1% und einer Erstmanifestation im Alter von 20 bis 35 Jahren (Jablensky 1992, 2000). Bezüglich des Krankheitsverlaufs ist die Prognose heterogen, wobei ca. 20% der Patienten nur eine Episode erleben und vollständig remittieren. Dagegen haben ca. 30% der Patienten mehrere Episoden mit einer geringen Residualsymptomatik, 10% haben mehrere Episoden mit stabilem Residuum und 40% der Patienten einen chronischen Verlauf mit mehreren Episoden und zunehmender Residualsymptomatik (Watt et al. 1983). Dieser ungünstige Verlauf mit einer starken psychosozialen Beeinträchtigung für mehr als die Hälfte der Patienten führt dazu, dass nur 20% auf dem primären Arbeitsmarkt beschäftigt sind und nur 30% eine stabile Partnerschaft führen (Häfner et al. 2003).

Die Einführung der Therapie mit dem Neuroleptikum Chlorpromazin durch De-

lay und Deniker im Jahr 1953 erbrachte große Fortschritte in der Behandlung der Akutsymptomatik und der Rückfallprävention von akuten Episoden. Dennoch haben trotz der Entwicklung typischer Neuroleptika wie Haloperidol im Jahr 1959 und Clozapin, dem Prototypen atypischer Antipsychotika im Jahr 1966, sowie der weiteren Entwicklung moderner Antipsychotika der zweiten Generation immer noch über 50% der Patienten Residualsymptome von funktioneller Relevanz und erreichen keine Vollremission (Marengo 1994, Lambert et al. 2010). Diese problematische Residualsymptomatik setzt sich zusammen aus kognitiven Defiziten, Negativsymptomatik mit Antriebsschwäche und sozialem Rückzug, depressiver Symptome und nicht weiter definierbarer Restsymptomatik (Häfner 2003, Falkai et al. 2013). Die gesellschaftlichen Gesamtkosten sind zusammengesetzt aus direkten Krankheitskosten sowie indirekten Kosten aufgrund von Erwerbsunfähigkeit, Frühberentung und vorzeitiger Mortalität. Sie lassen sich nicht konkret beziffern, neue Schätzungen veranschlagen sie jedoch auf 2-4% der Gesamtkosten für Gesundheitsleistungen in Deutschland, womit die Schizophrenie gleichauf liegt mit somatischen Erkrankungen wie Herz-Kreislauferkrankungen oder Diabetes mellitus (Gaebel 2010, Falkai et al. 2013). Auf den individuellen Einzelfall gerechnet ist die Schizophrenie somit die teuerste psychiatrische Erkrankung (Gustavsson et al. 2010).

Zusammengefasst lässt sich feststellen, dass die traditionelle Therapie der Schi-

zophrenie mit Antipsychotika an ihre Grenzen stößt. Nicht nur die nur teilweise bestehende und vor allem auf Positivsymptomatik wie Wahn und Halluzinationen zielende Wirksamkeit bei nicht zufriedenstellender Wirkung auf Negativsymptomatik und kognitive Defizite (Hasan et al. 2012), sondern auch das breite Nebenwirkungsspektrum von extrapyramidal-motorischen Symptomen bis zur erheblichen Gewichtszunahme und einem erhöhten Risiko der Entstehung des metabolischen Syndroms (Hasan et al. 2013) lassen den Schluss zu, dass die Entwicklung neuer, innovativer Therapiestrategien notwendig ist um die erhebliche Last der Erkrankung für unsere Patienten und nicht zuletzt die Gesellschaft zu verringern und die Versorgung von Menschen mit psychotischen Erkrankungen weiter zu verbessern.

Bewertung der Therapie mit Antipsychotika

Die Therapie mit Antipsychotika, die vorwiegend auf dopaminerge und serotonerge Rezeptoren wirken, ist Methode der Wahl zur Behandlung von Akutsymptomen sowie der Rückfallprophylaxe und sollte in ein Behandlungskonzept zusammen mit Psychotherapie, Soziotherapie und Ergotherapie eingebunden sein. Nationale und internationale Leitlinien (LL) (Hasan et al. 2013) wie der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) bewerten den Einsatz dieser Medikamente mit Evidenzkriterien (Hasan et al. 2012). Die höchste Evidenz von A basiert auf dem

Vorliegen von 2 oder mehr doppelblinden, randomisierten kontrollierten (RCT) Studien, die eine erhöhte Wirksamkeit gegenüber Placebo zeigen und eine oder mehr positive RCT Studien, die einen Vorteil oder Gleichwertigkeit gegenüber einer Vergleichssubstanz zeigen. Kategorie B fordert eine oder mehr RCT Studien, die eine Überlegenheit gegenüber Placebo oder einer Standardbehandlung nachweisen und dass bei der betreffenden Substanz keine negativen Studien vorliegen. Die Kategorie F beinhaltet dagegen, dass es keine Studien bezüglich einer Wirksamkeit existieren. Für die Ersterkrankung mit Schizophrenie wurden im Rahmen der LL der WSFBP (Hasan et al 2012) die Substanzen Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Clozapin und Haloperidol mit Evidenz A und Amisulprid, Aripiradol, und Ziprasidon mit Evidenz B bewertet, während Asenapin, Iloperidon, Paliperidon, Lurasidon, Sertindol und Zotepin mit Kategorie F bewertet wurden. Bei multiplen Episoden und Rückfällen der Erkrankung wurden dagegen mit Evidenz A Amisulprid, Asenapin, Aripirazol, Clozapin, Haloperidol, Iloperidon, Olanzapin, Paliperidon, Quetiapin, Risperidon, Sertindol und Ziprasidon und mit Kategorie B Lurasidon und Zotepin bewertet (Hasan et al. 2012).

In Meta-Analysen, die die Wirkung von verschiedenen Antipsychotika auf Positivsymptomatik, Negativsymptomatik und depressive Symptome untersuchten, war die ältere atypische Substanz Clozapin diejenige mit den stärksten Effekten (Leucht et al. 2013). Insgesamt kann davon ausgegangen werden, dass die Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen

den Präparaten geringer ausfallen als die Unterschiede in der Verträglichkeit (Leucht et al. 2013). Bezüglich der schwer zu behandelnden Negativsymptomatik erbrachte nur Amisulprid und Olanzapin eine Einstufung in Evidenzkategorie A (Hasan et al. 2012).

Momentan wird darüber hinaus die Frage intensiv diskutiert, ob eine kontinuierliche Erhaltungstherapie mit Antipsychotika notwendig ist oder ob aufgrund der Nebenwirkungen der Medikation diese schrittweise reduziert und bei drohendem Rückfall und Frühwarnsymptomen in Form einer intermittierenden Therapie wieder angesetzt werden sollte. Nach Ersterkrankung besteht die Leitlinien-Empfehlung, die Therapie mit Antipsychotika zunächst ein Jahr lang kontinuierlich fortzusetzen (Hasan et al. 2013). Die Erhaltungstherapie reduziert das Risiko für einen Rückfall deutlich und ihr Ziel ist die Verbesserung von Symptomen bis hin zur Vollremission, sowie Wiederherstellung des sozialen Funktionsniveaus und der Lebensqualität (Hasan et al. 2013). Jeder Rückfall ist mit erheblichen Belastungen für den Patienten und seine Umwelt verbunden und beinhaltet das Risiko einer nur incompletten Remission und einem ungünstigen Verlauf der Erkrankung (Lieberman et al. 2001, Kane 2007). So zeigten auch prospektive RCT Studien höhere Rückfallraten für die intermittierende Therapie verglichen mit der kontinuierlichen Erhaltungstherapie (Wunderink et al. 2007, Gaebel et al. 2011, Boonstra et al. 2011, Zipursky et al. 2014). Allerdings fand eine aktuelle, methodisch jedoch kritisierte (Hui et al.

2013, Undurraga et al. 2014) post-hoc Untersuchung höhere Remissionsraten in der Patientengruppe, die nicht kontinuierlich behandelt wurde (Wunderink et al. 2013). Hier werden weitere Studien zeigen, welches Behandlungsintervall das Beste ist.

Betrachtet man als nächstes die therapieresistente Schizophrenie, so wird diese als eine Situation mit fehlender Verbesserung von psychopathologischen Symptomen trotz Behandlung mit zwei verschiedenen Antipsychotika aus unterschiedlichen chemischen Klassen definiert. Davon sollte mindestens eine Substanz ein atypisches Antipsychotikum sein, bei einer ausreichenden Dosierung und einer Behandlungsdauer von mindestens 2 Wochen pro Substanz (Hasan et al. 2012). Selbst wenn ein Placebo-Effekt in Betracht gezogen wird, kann doch eine Verbesserung der Symptomatik nach 2 Behandlungswochen erwartet werden (Agid et al. 2003). Dabei zeigte sich ein Abbruch der medikamentösen Monotherapie-Behandlung häufiger bei Patienten, die von Polypharmazie auf Monotherapie umgestellt wurden, allerdings wiesen diejenigen Patienten, die auf Monotherapie verblieben, keinen Unterschied in dem Schweregrad der Symptomatik zur Polypharmazie auf und hatten eine signifikante Gewichtsabnahme (Essock et al. 2011), so dass diese Behandlungsform zunächst vorzuziehen ist und Behandler auch mehr Mut haben sollten von der Polypharmazie zu einer Monotherapie zu wechseln.

Das metabolische Syndrom als Nebenwirkung der Therapie mit Antipsychotika

Antipsychotika wirken auch auf eine Reihe grundlegender metabolischer Funktionen im gesamten Organismus wie Fett- und Glukosehaushalt (Rettenbacher 2005, Wu et al. 2006, Wu et al. 2007). Eine gravierende Nebenwirkung der Behandlung mit allen Antipsychotika ist die Entwicklung einer Gewichtszunahme und im weiteren Verlauf eines metabolischen Syndroms. Das metabolische Syndrom ist eine Multisystem-Erkrankung und wird als ein entscheidender Risikofaktor für Erkrankungen der arteriellen Gefäße, insbesondere der koronaren Herzkrankheit diskutiert. Eine Untersuchung von Patienten mit Schizophrenie unter Therapie mit Antipsychotika zeigt Prävalenzraten des metabolischen Syndroms von ca. 30% (de Hert et al. 2006). Bei mit Clozapin behandelten Patienten fand sich eine Häufigkeit von 54%, im Vergleich zu 21% in der Allgemeinbevölkerung (Lamberti et al. 2006). Insbesondere atypische Antipsychotika induzieren dabei zugrundeliegende Mechanismen wie die Entwicklung eines Diabetes mellitus und einer Insulinresistenz (Bergman und Ader 2005). So hatten mit Clozapin oder Olanzapin behandelte Patienten häufig eine Insulinresistenz und Störungen im Glukosemetabolismus (Henderson et al., 2005). Olanzapin und Clozapin verursachen dabei im Vergleich zu Neuroleptika wie Haloperidol oder Ziprasidon eine höhere Gewichtszunahme (Leucht et al. 2013). Dies ist klinisch von großer Be-

deutung, da die Mortalität bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung um das ca. 2 bis 2,5 fache erhöht und die durchschnittliche Lebenserwartung um ca. 20 Jahre verringert ist (Laursen und Nordentoft 2014). Hohe Prävalenzraten für kardiovaskuläre Störungen aber auch die Neigung zur Adipositas und ein erhöhtes Risiko für Diabetes mellitus spielen dabei eine wichtige Rolle (Guo et al. 2006, Laursen 2011, Stubbs et al. 2015), wobei Patienten mit dem metabolischen Syndrom auch eine verminderte körperliche Fitness aufweisen (Vancampfort et al. 2015). Eine therapeutische Maßnahme gegen ein Auftreten des metabolischen Syndroms ist der Wechsel des Antipsychotikums, zum Beispiel auf Aripirazol oder Ziprasidon oder eine Zusatz-Therapie mit Topiramid, das jedoch auch depressive Symptome induzieren kann (Hasan et al. 2013). In den Blickpunkt gerückt ist weiterhin auch ein körperliches Ausdauertraining, das auch bei Patienten mit Schizophrenie hilfreich sein kann um die kardiovaskuläre Fitness zu verbessern (Scheewe et al. 2013).

Körperliches Ausdauertraining zur Behandlung der Schizophrenie

Auf der Basis einer stabilen antipsychotischen Medikation sind Zusatztherapien wichtig, um auch bei chronischer Erkrankung die Symptomatik weiter zu verbessern. Ein erfolgreiches Beispiel hierfür ist das zusätzlich durchgeführte körperliche aerobe Ausdauertraining, das in den letzten Jahren bei Patienten mit Schizophrenie genauer untersucht wurde (Malchow

et al. 2013). Eine kürzlich publizierte Meta-Analyse der Effekte von körperlichem Fitnesstraining bei Patienten mit Schizophrenie untersuchte insgesamt 20 randomisierte, kontrollierte Studien und betrachtete sowohl physische Effekte als auch Symptome der Schizophrenie. Dabei zeigte sich, dass körperliches Training zwar keine Effekte auf den Body Mass Index (BMI) hatte, aber die körperliche Fitness und kardiovaskuläre Risikofaktoren verbessert wurden. Symptome der Schizophrenie wie Positiv- und Negativsymptomatik wurden durch ein mindestens 90-minütiges Training pro Woche vermindert, wobei auch Effekte auf die kognitiven Fähigkeiten wie dem verbalen Kurzzeitgedächtnis und Alltagsfunktion verzeichnet werden konnten. Dabei war eine stärkere Intensität des Trainings hilfreich, um Verbesserungen zu erzielen (Firth et al. 2015). In zwei unabhängigen Studien haben wir den Einfluss von aerobem Ausdauertraining auf das Volumen von Gehirnregionen untersucht. In der ersten Studie (Pajonk et al. 2010) fanden wir sowohl bei schizophrenen Patienten als auch bei gesunden Kontrollprobanden eine Zunahme des Hippocampusvolumens nach 3-monatigem Training. Dies ist insbesondere bedeutsam, da die Patienten in dieser Region eine Volumenabnahme aufweisen und der Hippocampus eine bedeutende Rolle bei der kognitiven Leistungsfähigkeit, insbesondere dem verbalen und Arbeitsgedächtnis spielt, also in einem Bereich, in dem die Patienten Defizite aufweisen. In einer zweiten Studie, in der wir Ausdauertraining mit einem kognitiven Training kom-

binieren konnten wir diesen Befund zwar nicht replizieren, aber eine Volumenzunahme im temporalen Kortex finden, und auch diese Region weist bei schizophrenen Patienten eine Volumenabnahme auf (Malchow et al. 2015). Damit kann die Hypothese aufgestellt werden, dass aerobes Ausdauertraining einen regenerierenden Effekt auf Gehirnvolumen hat, dem neuroplastische Veränderungen wie synaptische Plastizität oder verbesserte Neurogenese zugrunde liegen. Diese Mechanismen wurden bislang in Tiermodellen eines physischen Ausdauertrainings bestätigt (van Praag et al. 1999, Morroni et al. 2011), wobei auch in Mäusen das Hippocampusvolumen nach Training erhöht war (Biedermann et al. 2012).

In unserer Studie in der wir körperliches Ausdauertraining mit kognitivem Training kombinierten um einen maximalen Effekt auf die Symptomatik zu erzielen, und diese Gruppe mit einem Tischfußball-Training verglichen, konnten wir in der Gruppe mit 3-monatigem Ausdauertraining bei Patienten mit Schizophrenie einen signifikanten Effekt auf das globale Funktionsniveau gemessen mit der Global Assessment of Function Skala (GAF) um 10 Punkte nachweisen. Dieser Effekt war gekoppelt an eine Verbesserung der Alltagsfunktion gemessen mit der Social Adjustment Scale (SAS), insbesondere in den Domänen Freizeitaktivitäten und Haushaltsführung, so dass die Verbesserung für die Patienten in ganz konkreten Funktionsbereichen nachweisbar waren (Malchow et al. 2015). Allerdings waren diese positiven Auswirkungen nach Beendigung der Trainingsphase wieder

rückläufig und nach 3 Monaten nicht mehr nachweisbar. Die Effekte bei schizophrenen Patienten sind sehr wahrscheinlich auch nicht Diagnose-spezifisch, da auch bei Patienten mit Depression eine positive Wirkung von körperlichem Training auf die Symptomatik gezeigt werden konnte (Malchow et al. 2013, Örtel-Knöchel et al. 2014). Zukünftige Studien werden bei größeren Patientenstichproben durchgeführt und untersuchen neben Patienten mit chronischer Schizophrenie auch Patienten in einem frühen Stadium der Erkrankung.

Zusatztherapie mit nicht-invasiver Neurostimulation

In letzter Zeit gewinnen Studien zur zusätzlichen nicht-invasiven Gehirnstimulation, zum Beispiel durch transkranielle Magnetstimulation bei der Schizophrenie an Bedeutung. Dem Behandlungsansatz zugrunde liegt die aus post-mortem Studien generierte Hypothese, dass der Schizophrenie eine verminderte neuronale Plastizität im Sinne von verminderten synaptischen Kontakten, verkleinerten Dendriten und Defiziten der Neurogenese zugrundeliegt (Schmitt et al. 2011). Diese Veränderungen synaptischer Aktivität führen übereinstimmend mit der Glutamat-Hypothese der Schizophrenie (Hasan et al. 2015) zu einer dysfunktionalen glutamatergen Neurotransmission am N-methyl-D-Aspartat (NMDA) Rezeptor, verminderter Hemmung Gamma-Amino-Butyric Acid (GABA)erger Interneurone und daraus folgender verminderter Langzeit-Potenzierung (LTP). rTMS regt dabei

über die Applikation magnetischer Impulse die Ausbildung kortikaler Plastizität an und hat somit das Potential, Lern- und Gedächtnisprozesse auch bei schizophrenen Patienten günstig zu beeinflussen. Dabei zeigte sich in dieser Patientengruppe ein positiver Effekt auf Positiv- und Negativsymptomatik sowie kognitive Defizite (Hasan et al. 2013). Eine aktuelle Meta-Analyse, die insgesamt 19 Interventionsstudien berücksichtigte, konnte die hohen Effektstärken für akustische Halluzinationen nicht bestätigen (Slotema et al. 2014). Auch bezüglich anderer Symptomatik waren die Ergebnisse teilweise inkonsistent und die einzige multizentrische Studie war negativ (Wobrock et al. 2015). Eine andere Gehirnstimulations-Methode, die transkranielle Gleichstrom-Stimulation (englisch: transcranial direct current stimulation: tDCS) ist eine weitere, vielversprechende Therapieoption, bei der spontane neuronale Aktivität durch tonische Depolarisation (anodale tDCS) oder Hyperpolarisation (kathodale tDCS) moduliert wird. Sie verursacht langanhaltende und Polaritäts-abhängige Modulation kortikaler Erregbarkeit wie LTP und LTD, Beeinflusst die neuronale Plastizität und ist abhängig von der Funktion von Kalziumströmen und der Aktivität des glutamatergen NMDA Rezeptors. Verglichen mit rTMS erscheint die tDCS kosteneffizienter und kann auch besser ambulant angewendet werden (Hasan et al. 2013). Erste Studien bei Schizophrenie ergaben positive Effekte auf akustische Halluzinationen und Negativsymptomatik. Auch Effekte bei Therapieresistenter Schizophrenie sind erstmals berichtet worden (Mondino et al. 2015), wobei für

den Einfluss auf kognitive Symptome bislang Ergebnisse aus klinischen Studien für eine therapeutische Empfehlung fehlen.

Substanzen, die das glutamaterge System beeinflussen

Wie oben beschrieben, liefert die Glutathypothese der Schizophrenie eine grundsätzliche Erklärung für pathophysiologische Veränderungen bei der Erkrankung. Insbesondere die Gabe von Antagonisten des NMDA Rezeptors wie Phencyclidin (PCP) verursacht sowohl beim Menschen als auch im Tiermodell Symptome, die denen der Schizophrenie gleichen wie Positiv und Negativsymptomatik und kognitive Störungen (Hasan et al. 2015). Dabei wurde in den letzten Jahren deutlich, dass auch Antipsychotika zum Beispiel über serotonerge 5HT1A Rezeptoren oder Interaktion zwischen Dopamin- und Glutamatrezeptoren das glutamaterge System, inklusive der Expression des NMDA Rezeptors oder von Glutamattransportern, die den Glutamatspiegel im synaptischen Spalt regulieren, beeinflussen (Zink et al. 2015). Auf der Suche nach glutamaterg wirksamen Substanzen, die antipsychotische Eigenschaften besitzen, wurden Ko-Agonisten des NMDA Rezeptor stimulierenden glial produzierten Glyzins wie Glyzin, D-Serin, Sarcosin (ein endogener Glyzin Transporter Inhibitor) und D-Cycloserin in klinischen Studien als Zusatzmedikation eingesetzt und konnten Positiv-, Negativ- und kognitive Symptome verbessern. Die Effekte waren jedoch nur geringgradig und

widersprüchlich, wobei interessanterweise Clozapin selbst ein intrinsischer Aktivator von D-Serin ist und somit hier die Zusatzmedikation keinen Effekt erbrachte (Zink et al. 2015, Hashimoto et al. 2013). Nach initial positiven Ergebnissen des ersten spezifischen Inhibitor des Glyzin-Transporters 1 Bitopertin (Umbricht et al. 2014) zeigte sich in zwei Phase III klinischen Studien jedoch keine Wirksamkeit hinsichtlich von Negativsymptomatik, so dass dieser Behandlungsansatz wieder aufgegeben wurde. Auch ein Agonist am metabotropen Glutamat Rezeptor 2/3 war in Phase II und III klinischen Studien bei Patienten mit Schizophrenie nicht erfolgreich und die Zulassungsbemühungen wurden eingeschränkt, wengleich erste klinische Untersuchungen Anlass zu Hoffnungen gaben (Patil et al. 2007). Weitere das glutamaterge System beeinflussende Substanzen werden derzeit untersucht, so ein allosterischer Modulator von Gruppe II metabotropen Glutamatrezeptoren (Hashimoto et al. 2013), oder N-Acetylcystein, einem Vorläufer von Glutathion das den NMDA Rezeptor moduliert. Diesem Wirkmechanismus liegt zugrunde, dass in der Pathophysiologie der Schizophrenie oxidativer Stress und eine Dysfunktion des antioxidativ wirkenden Glutathion angenommen wird (Hashimoto 2014).

Neue Wirkprinzipien in der Entwicklung

Neben den oben genannten glutamatergen Substanzen befinden sich weitere Therapieansätze mit neuen Wirkprinzi-

pien in der Entwicklung und in ersten klinischen Studien. Da bei der Schizophrenie das $\alpha 7$ neuronale nicotinerge Acetylcholin-Rezeptor Risikogen eine Rolle spielt, und mit kognitiven Defiziten vergesellschaftet ist (Sinkus et al. 2015), wurden Agonisten und positive allosterische Modulatoren dieser Rezeptorgruppe entwickelt um die kognitiven Defizite bei Schizophrenie zu behandeln. Erste klinische Studien zeigten eine Verbesserung von Arbeitsgedächtnis und Aufmerksamkeit sowie von Negativsymptomatik (Freedman 2014), wobei die Ergebnisse aber noch uneinheitlich sind (Rowe et al. 2015). Da jedoch viele Patienten mit Schizophrenie auch Zigaretten rauchen, und dies als ein Versuch der Selbstmedikation angesehen wird, ist eine Interaktion damit nicht auszuschließen.

Mit Cannabidiol, einem Endocannabinoid-Modulator am CB1 Rezeptor, der Bestandteil von Marihuana ist, aber nicht die Psychose-auslösenden und Kognition verschlechternden Effekte von $\Delta 9$ -Tetrahydrocannabinol (THC) teilt, ist eine Substanz derzeit in klinischer Prüfung, die möglicherweise antipsychotische Effekte bei geringen Nebenwirkungen besitzt (Iseger und Bossong 2015). Die Datenlage lässt jedoch eine Beurteilung dieses Wirkprinzips noch nicht zu. Die Schizophrenie geht möglicherweise mit einem leichten inflammatorischen Prozess in Gehirnregionen und resultierendem oxidativen Stress einher (Leza et al. 2015). Eine Gruppe von antiinflammatorischen Substanzen wie Celecoxib und Minocyclin wurde in ersten Studien als Zusatztherapie zu Antipsy-

chotika untersucht und eine Wirkung auf Positiv- und Negativsymptomatik beobachtet, dennoch ist die Datenlage noch uneinheitlich und größere Patientengruppen sollten hier untersucht werden um eine Wirksamkeit vorhersagen zu können (Müller et al. 2010, Ghanizadeh et al. 2014, Kelly et al. 2015). Das anti-inflammatorisch wirkende Cytokin Erythropoietin (EPO) wirkt neuroprotektiv, anti-oxidativ, reguliert die dopaminerge und glutamaterge Neurotransmission und Stammzellproliferation (Neurogenese) und greift somit in die pathophysiologische Prozesse der Schizophrenie ein (Fond et al. 2012). In klinischen Studien bei Patienten mit Schizophrenie und Depression verbesserte EPO die kognitiven Fähigkeiten und bringt eine progressive Volumenabnahme in Hippocampus und kortikalen Arealen zum Stillstand (Ehrenreich et al. 2004, Wüstenberg et al. 2011, Schmitt et al. 2015).

Nach ersten erfolgreichen Anwendungen von mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFAs) bei Schizophrenie, einem Ansatz, der in Einklang steht mit der Membranhypothese der Erkrankung und einem Mangel an ungesättigten Fettsäuren (Gattaz et al. 2012), konnte eine Wirkung doch eher bei Patienten mit Depression nachgewiesen werden (Fond et al. 2014). Eine weitere vielversprechende Substanzgruppe sind Hormone wie Oxytocin, das bei Patienten mit Schizophrenie die soziale Kognition verbesserte (Guastella et al. 2015, Bartholomeusz et al. 2015). Da Geschlechtsunterschiede beim Ausbruch der Schizophrenie eine bedeutende Rolle spielen und Männer früher erkranken als Frauen, wurde dem Östrogen

eine protektive und antidopaminerge Wirkung zugeschrieben (Häfner et al. 1991, Gattaz et al. 1992). Der selektive Östrogen Rezeptor Modulator Raloxifen reduzierte nach einer 6-wöchigen Therapie bei Patienten mit Schizophrenie kognitive Defizite, besonders im Arbeitsgedächtnis und der Aufmerksamkeit wobei diese Effekte länger anhaltend waren (Weickert et al. 2015). In Patientinnen nach der Menopause wirkte Raloxifen auch gegen Negativ- und die Gesamtsymptomatik, während bei Männern Testosteron nur eine Verbesserung der Negativsymptomatik erbrachte (Heringa et al. 2015).

Schlussfolgerung

Aufgrund der eingeschränkten Wirksamkeit auf Negativsymptomatik und kognitive Defizite und dem weiterhin relevanten Nebenwirkungs-Spektrum von Antipsychotika wird von vielen Experten die Meinung geteilt, dass neue, innovative Therapiekonzepte der Schizophrenie entwickelt werden sollten. Neben einer besseren Behandlung von kognitiven Defiziten wäre ein langfristiges Ziel pathophysiologisch orientierte Interventionen zu entwickeln, die gegenüber einer Chronifizierung protektiv wirken. Dazu sind in den letzten Jahren erste Ansätze näher untersucht worden und für eine Zusatztherapie mit körperlichem Ausdauertraining und nicht-invasiver Neurostimulation gibt es schon erste Daten zur Wirksamkeit. Dennoch sind auch auf diesen Gebieten weitere Untersuchungen notwendig um die optimale Dosierung, den Zeitpunkt des Einsatzes und

Wirksamkeit auf therapie-resistente Symptome weiter zu prüfen und bislang eignen sich diese Verfahren nur zur Zusatztherapie bei bestehender antipsychotischer Behandlung. Bezüglich der Wirkung von Substanzklassen, die in pathophysiologischen Prozessen der Schizophrenie eingreifen wie dem glutamatergen und cholinergen System, sowie anti-inflammatorischen, anti-oxidativen, hormonalen und neuroprotektiven Eigenschaften gibt es zwar auch Rückschläge und inkonsistente Ergebnisse, sie sollten uns aber ermutigen weiter auf diesem Weg zu gehen und innovative Therapieansätze bei Schizophrenie weiter zu untersuchen um die erhebliche Belastung durch diese Erkrankung zu bekämpfen.

Literatur

01. Agid O., Kapur S., Arenovich T., Zipursky R.B. (2003). Delayed-onset hypothesis of antipsychotic action: a hypothesis tested and rejected. *Arch Gen Psychiatry*, 60, 1228-1235.
02. Bartholomeusz C.F., Ganella E.P., Labuschagne I., Bousman C., Pantelis C. (2015). Effects of oxytocin and genetic variants on brain and behaviour: Implications for treatment in schizophrenia. *Schizophr Res*, Jun 26 [Epub ahead of print].
03. Bergman R.N., Ader M. (2005). Atypical antipsychotics and glucose homeostasis. *J Clin Psychiatry*, 66, 504-514.
04. Biedermann S., Fuss J., Zheng L., Sartorius A., et al. (2012). In vivo voxel based morphometry: Detection of increased hippocampal volume and decreased glutamate levels in exercising mice. *Neuroimage*, 61, 1206-1212.
05. Boonstra G., Burger H., Grobbee D.E., Kahn R.S. (2011). Antipsychotic prophylaxis is needed after remission from a first psychotic episode in schizophrenia patients: results from an aborted randomized trial. *J Psychiatry Clin Pract*, 15, 128-134.
06. De Hert M., van Winkel R., Van eyck D., Hanssens L. (2006). Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. *Schizophr Res*, 83, 87-93.
07. Ehrenreich H., Degner D., Meller J., Brines M. et al. (2004). Erythropoietin: a candidate compound for neuroprotection in schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 9, 42-54.
08. Essock S.M., Schooler N.R., Stroup T.S., EcEvoy J.P. et al. (2011). Effectiveness of switching from antipsychotic polypharmacy to monotherapy. *Am J Psychiatry*, 168, 702-708.
09. Falkai P., Reich-Erkelenz D., Schmitt A. (2013). [From pathophysiology to the development of guidelines and new therapeutic strategies in schizophrenia]. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie*, 82, 186-190.
10. Falkai P., Schmitt A. (2015). Erythropoietin as an innovative add-on therapy for depression. *Biol Psychiatry*, [Epub ahead of print]
11. Firth J., Cotter J., Elliott R., French P., Yung A.R. (2015). A systematic review and meta-analysis of exercise interventions in schizophrenia patients. *Psychol*

Med 45, 1343-1361.

cov, 8, 211-215.

12. Fond G., Macgregor A., Attal J., Larue A. et al. (2012). Treating patients with schizophrenia deficit with erythropoietin? *Psychiatry Clin Neurosci*, 66, 375-382.
13. Fond G., Hamdani N., Kapczinski F., Boukouaci W. et al. (2014). Effectiveness and tolerance of anti-inflammatory drugs' add-on therapy in major mental disorders: a systematic qualitative review. *Acta Psychiatr Scand*, 129, 163-179.
14. Freedman R. (2014). A7-nicotinic acetylcholine receptor agonists for cognitive enhancement in schizophrenia. *Annu Rev Med*, 65, 245-261.
15. Gaebel W. Wölwer W. (2010). Schizophrenie. Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 50.
16. Gaebel W., Riesback M., Wölwer W., Klimke A. (2011). Relapse prevention in first-episode schizophrenia: maintenance vs. intermittent drug treatment with prodrome-based early intervention. Results of a randomized controlled trial within the German Research Network on schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 72, 205-218.
17. Gattaz W.F., Behrends S., De Vry J., Häfner H. (1992). [Estradiol inhibits dopamine mediated behavior in rats-an animal model of sex-specific differences in schizophrenia]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 60, 8-16.
18. Ghanizadeh A., Dehbozorgi S., Omrani-Sigaroodi M., Rezaei Z. (2014). Minocycline as add-on treatment decreases the negative symptoms of schizophrenia; a randomized placebo-controlled clinical trial. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Dis-*
19. Guastella A.J., Ward P.B., Hickie I.B., Shahrstani S. et al. (2015). A single dose of oxytocin nasal spray improves higher-order social cognition in schizophrenia. *Schizophr Res*, Jul 3 [Epub ahead of print].
20. Guo J.J., Keck P.E. Jr, Corey-Lisle .PK. et al. (2006). Risk of diabetes mellitus associated with atypical antipsychotic use among patients with bipolar disorder: a retrospective, population-based, case-control study. *J Clin Psychiatry*, 67, 1055-1061.
21. Gustavsson A., Svensson M., Jacobi F. et al. (2011). Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*, 21, 718-779.
22. Häfner H., Behrens S., De Vry J., Gattaz W.F. (1991). Oestradiol enhances the vulnerability threshold for schizophrenia in women by an early effect on dopaminergic neurotransmission. Evidence from an epidemiological study and from animal experiments. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 241, 65-68.
23. Häfner H, an der Heiden W. Course and outcome of schizophrenia. In: Hirsch R, Weinberger D (eds). *Schizophrenia*. 2nd ed. Blackwell: Malden, MA, 2003, pp 101-139.
24. Hasan A., Falkai P., Wobrock T., Lieberman J., et al. (2012). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psy-*

- chiatry, 13, 318-178.
25. Hasan A., Falkai P., Wobrock T., Lieberman J., et al. (2013). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry*, 14, 2-44.
 26. Hasan A., Wobrock T., Gaebel W., Jansen B., Zielasek J., Falkai P. (2013). Nationale und internationale Leitlinien zur Schizophrenie. Update 2013 zum Stand der Empfehlungen zur antipsychotischen Medikation. *Nervenarzt*, 84, 1359-1368.
 27. Hasan A., Wobrock T., Rajji T., Malchow B., Daskalakis Z.J. (2013). Modulating neural plasticity with non-invasive brain stimulation in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 263, 621-631.
 28. Hasan A., Malchow B., Falkai P., Schmitt A. (2014). [The glutamate hypothesis of schizophrenia]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 82, 447-456.
 29. Hashimoto K., Malchow B., Falkai P., Schmitt A. (2013). Glutamate modulators as potential therapeutic drugs in schizophrenia and affective disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 263, 367-377.
 30. Hashimoto K. (2014). Targeting of NMDA receptors in new treatments for schizophrenia. *Expert Opin Ther Targets*, 18, 1049-1063.
 31. Heringa S.M., Begemann M.J., Goverde A.J., Sommer I.E. (2015). Sex hormones and oxytocin augmentation strategies in schizophrenia: A quantitative review. *Schizophr Res*, Apr 23 [Epub ahead of print].
 32. Henderson D.C., Cagliero E., Copeland P.M., Borba C.P. et al. (2005). Glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotic agents: a frequently sampled intravenous glucose tolerance test and minimal model analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 62, 19-28.
 33. Hui C.L., Chen E.Y. (2014). Early medication discontinuation on long-term recovery outcome in first-episode psychosis. *JAMA Psychiatry*, 71, 207-208.
 34. Iseger T.A., Bossong M.G. (2015). A systematic review on the antipsychotic properties of cannabidiol in humans. *Schizophr Res*, 162, 153-161.
 35. Jablensky A., Sartorius N., Ernberg G., Anker M. et al. (1992). Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychol Med Monogr Suppl*, 20, 1-97.
 36. Jablensky A. (2000). Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 250, 274-285.
 37. Kane J.M. (2007). Treatment strategies to prevent relapse and encourage remission. *J Clin Psychiatry*, 68(suppl 14), 27-30.
 38. Kelly D.L., Sullivan K.M., McEvoy J.P., MacMahon R.P. et al. (2015). Adjunctive minocycline in clozapine-treated schizophrenia patients with persistent

- symptoms. *J Clin Psychopharmacol*, 35, 374-381.
39. Lambert M., Karow A., Leucht S., Schimmelmann B.G., Naber D. (2010). Remission in schizophrenia: validity, frequency, predictors, and patients' perspective 5 years later. *Dialogues Clin Neurosci*, 12, 393-407.
40. Lamberti J.S., Olson D., Crilly J.F., Olivares T. et al. (2006). Prevalence of the metabolic syndrome among patients receiving clozapine. *Am J Psychiatry*, 163, 1273-1276.
41. Laursen T.M., Nordentoft M. (2011). Heart disease treatment and mortality in schizophrenia and bipolar disorder—changes in the Danish population between 1994 and 2006. *J Psychiatr Res*, 45, 29-35.
42. Laursen T.M., Nordentoft M., Mortensen P.B. (2014). Excess early mortality in schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol*, 10, 425-448.
43. Leucht S., Cipriani A., Spinelli L., Mavridis D, et al. (2013). Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*, 382, 951-962.
44. Leza J.C., Bueno B., Bioque M., Arango C. et al. (2015). Inflammation in schizophrenia: A question of balance. *Neurosci Biobehav Rev*, 55, 612-626.
45. Lieberman J.A., Perkins D., Blegler A., Chakos M. et al. (2001). The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biol Psychiatry*, 50, 884-897.
46. Malchow B., Oertel-Knöchel V., Cahn W., Keller K. et al. (2013): The effects of physical exercise in schizophrenia and affective disorders. *European Arch Psychiatry Clin Neurosci* 263, 451-467.
47. Malchow B., Keller K., Keeser D., Hasan A., et al. (2015): Effects of aerobic exercise on structural plasticity in multi-episode schizophrenia. *Schizophr Res*, Jan 23,[Epub ahead of print].
48. Malchow B., Keller K., Hasan A., Dörfler S. et al. (2015): Effects of endurance training combined with cognitive remediation on everyday functioning, symptoms and cognition in multi-episode schizophrenia patients. *Schizophr Bull*, 41, 847-858.
49. Marengo J. (1994). Classifying the courses of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 20, 519-536.
50. Mondino M., Brunelin J., Palm U., Brunoni A.R. et al. (2015). Transcranial direct current stimulation for the treatment of refractory symptoms of schizophrenia. Current evidence and future directions. *Curr Pharm Des*, Jun 18 [Epub ahead of print]
51. Morroni F. (2011). Repeated physical training and environmental enrichment induce neurogenesis and synaptogenesis following neuronal injury in an inducible mouse model. *Journal of Behavioral and Brain Science*, 01,199-209.
52. Müller N., Krause D., Dehning S., Musil R. et al. (2010). Celecoxib treatment in early stage of schizophrenia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of celecoxib augmentation of amisulpride treatment. *Schizophr*

- Res, 121, 118-124.
53. Oertel-Knöchel V., Mehler P., Thiel C., Steinbrecher K. et al. (2014): Effects of aerobic exercise on cognitive performance and individual psychopathology in depressive and schizophrenia patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 264, 589-604.
54. Pajonk F.G., Wobrock T., Gruber O., Scherk H. et al. (2010). Hippocampal plasticity in response to exercise in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 67, 133-143.
55. Patil S.T., Zhang L., Martenyi F., Lowe S.L. et al. (2007). Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized phase 2 clinical trial. *Nat Med*, 13, 1102-1107.
56. Rettenbacher M.A. (2005). Disturbances of glucose and lipid metabolism during treatment with new generation antipsychotics. *Curr Opin Psychiatry*, 18, 175-179.
57. Rowe A.R., Mercer L., Casetti V., Sendt K.V. et al. (2015). Dementia praecox redux: a systematic review of the nicotinic receptor as a target for cognitive symptoms of schizophrenia. *J Psychopharmacol*, 29, 197-211.
58. Scheewe T.W., Backx f.J., Takken T., Jörg F. et al. (2013). Exercise therapy improves mental and physical health in schizophrenia: a randomized controlled trial. *Acta Psychiatr Scand*, 127, 464-473.
59. Schaeffer E.L., Gattaz W.F., Eckert G.P. (2012). Alterations of brain membranes in schizophrenia. Impact of phospholipase A(2). *Curr Top Med Chem*, 12, 2314-2332.
60. Schmitt A., Hasan A., Gruber O., Falkai P. (2011): Schizophrenia as a disorder of disconnectivity. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 261 (Suppl 2): S150-S154
61. Sinkus M.L., Graw S., Freedman R., Ross R.G. et al. (2015). The human *CHRNA7* and *CHRFAM7A* genes: A review of the genetics, regulation, and function. *Neuropharmacology*, 96, 274-288.
62. Slotema C.W., Blom J.D., van Lutterfeld R., Hoek H.W., Sommer I.E. (2014). Review of the efficacy of transcranial magnetic stimulation for auditory verbal hallucinations. *Biol Psychiatry*, 76, 101-110.
63. Stubbs B., Vancampfort D., De Hert M., Mitchell A.J. (2015). The prevalence and predictors of type two diabetes mellitus in people with schizophrenia: a systematic review and comprehensive meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*, May 5, [Epub ahead of print]
64. Umbricht D., Alberati D., Martin-Facklam M., Borroni E. (2014). Effect of bitopertin, a glycine reuptake inhibitor, on negative symptoms of schizophrenia: a randomized, double-blind, proof-of-concept study. *JAMA Psychiatry*, 71, 637-646.
65. Undurraga J., Murru A., Vieta E. (2014). Early medication discontinuation on long-term recovery outcome in first-episode psychosis. *JAMA Psychiatry*, 71, 206-207.
66. Vancampfort D., Guelinkcx H., Probst M., Stubbs B. et al. (2015). Associations bet-

- ween metabolic and aerobic fitness parameters in patients with schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*, 203, 23-27.
67. van Praag H., Christie B.R., Sejnowski T.J., Gage F.H. (1999). Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96, 13427-13431.
68. Watt D.C., Katz K., Shepherd M. (1983). The natural history of schizophrenia: a 5-year prospective follow-up of a representative sample of schizophrenics by means of a standardized clinical and social assessment. *Psychol Med*, 13, 663-670.
69. Weickert T.W., Weinberg D., Lenroot R., Catts S.V. et al. (2015). Adjunctive raloxifene treatment improves attention and memory in men and women with schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 20, 685-694.
70. Wobrock T., Guse B., Cordes J., Wölwer W. (2015). Left prefrontal high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of schizophrenia with predominant negative symptoms: a sham-controlled, randomized multicenter trial. *Biol Psychiatry*, 77, 979-988.
71. Wu R.R., Zhao J.P., Liu Z.N., Zhai J.G. et al. (2006). Effects of typical and atypical antipsychotics on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism in first-episode schizophrenia. *Psychopharmacology*, 186, 572-578.
72. Wu R.R., Zhao J.P., Zhai J.G., Guo X.F., Guo W.B. (2007). Sex difference in effects of typical and atypical antipsychotics on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism in first-episode schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*, 27, 374-379.
73. Wüstenberg T., Begemann M., Bartels C., Gefeller O et al. (2011). Recombinant human erythropoietin delays loss of grey matter in chronic schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 16, 26-36.
74. Wunderink L., Nienhuis F.J., Sytema S., Slooff C.J. et al. (2007). Guided discontinuation versus maintenance treatment in remitted first-episode psychosis: relapse rates and functional outcome. *J Clin Psychiatry*, 68, 654-661.
75. Wunderink L., Nieboer R.M., Wiersma D, Sytema S. et al. (2013). Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy: long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 70, 9113-920.
76. Zipursky R.B., Menezes N.M., Steiner D.L. (2014). Risk of symptom recurrence with medication discontinuation in first-episode psychosis: a systematic review. *Schizophr Res*, 152, 408-414.
77. Zink M., Englisch S., Schmitt A. (2014). Antipsychotic treatment modulates glutamatergic neurotransmission: From animal models to innovative treatment of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 264 (Suppl1), 67-82.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Andrea Schmitt
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
LMU München, Nußbaumstrasse 7
80336 München
Tel: 089-4400-52761 Fax: 089-4400-55530
Andrea.Schmitt@med.uni-muenchen.de