

Frontale Hirnvolumenminderung durch Antipsychotika?

Seit Jahrzehnten sind strukturelle Auffälligkeiten im Gehirn von Menschen mit der Diagnose Schizophrenie bekannt. Wie ältere und neuere Studien zeigen, sind diese teilweise auch schon vor Beginn einer antipsychotischen Medikation sichtbar [1, 2]. Insbesondere Untersuchungen mittels Magnetresonanztomographie (MRT) des Gehirns haben Befunde ergeben, die zu verschiedenen Erklärungshypothesen zur Pathogenese der Schizophrenie beigetragen haben: Eine Hypothese besagt, dass Schizophrenien in Folge einer Störung der neuronalen Entwicklung auftreten („neurodevelopmental model“; [3, 4]): Vorbestehende hirnstrukturelle Veränderungen werden meist auf entwicklungsgeschichtlich frühe, aber auch spätere adoleszente neuronale Störungen zurückgeführt [3, 5]. So weisen metaanalytische Befunde auch auf ein vermindertes intrakranielles (knöchernes) Volumen und damit eine Hirnvolumenminderung weit vor der Pubertät hin [6]. Eine weitere Zunahme im Sinne einer progredienten degenerativen Störung wird bei der Entwicklungshypothese als nicht wahrscheinlich angesehen [3]. Damit sollten nach Krankheitsmanifestation eigentlich keine weiteren zentralnervösen Degenerationsvorgänge ablaufen. Tatsächlich konnte aber in mehreren Studien im Verlauf eine zunehmende Volumminderung gefunden werden [3, 7].

Während bis vor einigen Jahren vor allem genetisch/biologische Faktoren und der „natürliche“ Krankheitsverlauf als ursächlich für diese Befunde erachtet wurden, werden in den letzten Jahren ver-

stärkt Umwelteinflüsse auf den Krankheitsverlauf und die hirnstrukturellen Veränderungen bei Menschen mit einer Schizophrenie untersucht; dazu zählen Geburtskomplikationen, Cannabis- und Nikotinkonsum sowie Traumata und andere Einflüsse in der Kindheit und Adoleszenz [8]. In den Blickpunkt rückte insbesondere auch die Rolle der antipsychotischen Medikation, welche vor allem wegen ihrer Wirkung auf Positivsymptome weiterhin als der entscheidende Behandlungspfeiler bei der Schizophrenie angesehen wird [9].

Antipsychotika, insbesondere diejenigen der sog. 2. Generation („Atypika“, „second generation antipsychotics“ [SGA]), wurden zunächst als Substanzen angesehen, die pathomorphologische Veränderungen bei Schizophrenien verhindern oder abschwächen können. Andererseits stehen Antipsychotika der 1. Generation (FGA, „first generation antipsychotics“) – spätestens seit 1998 [10] – in dem Verdacht, selbst einen Abbau grauer Substanz des Frontalhirns zu verursachen. Die vorliegenden Hinweise rechtfertigen eine Untersuchung der Rolle der Antipsychotika in der Entwicklung hirnstruktureller Veränderungen. Hierzu liegt eine aktuelle Metaanalyse zur Frage fortschreitender Hirnveränderungen unter Antipsychotika vor [11]. Diese Analyse schloss Studien zu folgenden Variablen ein: Gesamtes Hirnvolumen, Volumen der grauen Substanz insgesamt, Volumen der weißen Substanz insgesamt, Nucleus caudatus, Seitenventrikel und zerebrospinale Flüssig-

keit. In den 30 in diese Metaanalyse eingeschlossenen Langzeitstudien mit insgesamt 1046 Patienten und einer durchschnittlichen Beobachtungsdauer von 72 Wochen zeigte sich – auch nach Kontrolle anderer Einflussfaktoren wie der Dauer der Erkrankung und der Schwere psychotischer Symptome – eine Korrelation der Abnahme des Volumens der grauen Substanz insgesamt mit der Einnahme höherer kumulativer Dosen von Antipsychotika.

Das vorliegende systematische Review stellt die Evidenz zum möglichen Einfluss einer antipsychotischen Behandlung auf das Volumen des Frontalhirns dar. Der Fokus auf die Veränderung des Frontalhirns begründet sich aus der zentralen Bedeutung dieser Hirnregion für die kognitiven Beeinträchtigungen, die Negativsymptomatik und die Regulation der mesolimbischen dopaminergen Aktivität [4, 12, 13, 14].

Methodik

Ziel dieses systematischen Reviews war es, zu untersuchen, ob eine antipsychotische Behandlung bei Menschen mit einer Schizophrenie zu Veränderungen der frontalen Hirnstruktur beiträgt, und ob es eine Korrelation der Veränderungen mit der Dosis und der Dauer der Einnahme dieser Medikamente gibt. Wir wählten Studien aus, bei denen an einer größeren Population von Menschen mit einer Schizophrenie Ergebnisse bildgebender Diagnostik zur Veränderung spezifischer Hirnstrukturen im Langzeitverlauf mit Daten zur

antipsychotischen Behandlung und zur Schwere der Erkrankung in Beziehung gesetzt wurden.

Suchstrategie und Einschlusskriterien

Wir schlossen Studien ein, in denen (1.) die graue und weiße Hirnsubstanz bzw. das Volumen des Frontalhirns (2.) mindestens 2-mal mit einem Mindestabstand von 4 Wochen (3.) mittels MRT-Bildgebung untersucht wurde und (4.) in denen die hirnstrukturellen Veränderungen mit der Dosis bzw. Dauer der antipsychotischen Medikation in Beziehung gesetzt wurden. Mit diesen Kriterien wurden auch diejenigen Studien einbezogen, in denen sonstige Einflussfaktoren wie Krankheitsschwere und -dauer oder zusätzlicher Substanzmissbrauch erfasst wurden; eine statistische Kontrolle dieser konfundierenden Faktoren war jedoch nicht Einschlusskriterium.

Die Literatursuche erfolgte in PUBMED mit den folgenden Stichworten:

1. *schizophrenia, psychotic, paranoid* oder *schizophreni** für die Erkrankung,
2. *neurodegeneration, structural brain change, brain volume, progressive brain, brain morph** oder *frontal* für die Hirnvolumenminderung und Lokalisation,
3. *longitudinal* für Verlaufsstudien und
4. *antipsychotic, neuroleptic* oder *medication* für die Korrelation mit der Medikation.

Für die Suche wurden alle vier Gruppen kombiniert. Der Suchzeitraum in PUBMED umfasste die Jahre 1995 bis Mitte 2013, da erst ab etwa 1995 moderne Verfahren der Bildgebung in der Lage waren, spezifische Veränderungen der Hirnstruktur im Zeitverlauf ausreichend genau abzubilden. Zusätzlich überprüften wir die Literaturverzeichnisse wichtiger einschlägiger Reviews zum Thema [11, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23] sowie weiterer Übersichtsarbeiten [24] und der erfassten Publikationen nach Studien, welche die oben genannten Einschlusskriterien erfüllten.

Auswertung der Studien

Die eingeschlossenen Studien wurden folgendermaßen ausgewertet: Es wurde erfasst, ob und wie die Diagnose der Schizophrenie erfolgte, ob Ersterkrankte oder Mehrfacherkrankte eingeschlossen wurden und wie die sonstige Auswahl der Patienten erfolgte, welche MRT-Technik angewandt wurde, welche Hirnareale untersucht wurden („regions of interest“) und in welchen Scan-Intervallen untersucht wurde. Außerdem erfassten wir, wie hoch der Anteil der Patienten war, die in den Follow-up-Erhebungen untersucht werden konnten (Drop-out-Raten), die Art der Vormedikation, wie lange mit welcher Dosis vor und während der Untersuchungszeit behandelt wurde, wie die Krankheitsschwere erfasst wurde und die Verteilung der Krankheitsschwere in der Patientenpopulation, ob und welche möglichen sonstigen Einflussfaktoren („confounder“, Störfaktoren; z. B. Alter, Tabakkonsum etc.) kontrolliert wurden und welche statistischen Verfahren zur Anwendung kamen, um eine Korrelation zwischen hirnstrukturellen Veränderungen und antipsychotischer Medikation mit und ohne Kontrolle von Störfaktoren zu erfassen.

Ergebnisse

Die Literatursuche ergab 436 Treffer, die unter Anwendung der Einschlusskriterien zunächst gescreent wurden. Nach der Auswahl von 42 Volltexten und der Durchsicht der Literaturverzeichnisse wurden 15 Publikationen von 10 Studien ausgewählt, in denen die Ergebnisse bildgebender MRT-Diagnostik mit Variablen antipsychotischer Medikation im Zeitverlauf korreliert werden konnten [25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39]. Eine Studie wurde dreifach [30, 31, 32], eine weitere Studie doppelt publiziert [33, 34]. Zu einer weiteren [38] erschien eine zweite Publikation mit fast identischer Studienpopulation [39]. Eine Studie [29] ist eine Reanalyse der Daten eines Studienzentrums aus einer multizentrischen Studie [28]. Die Ergebnisse sind in **Tab. 1** dargestellt.

Die breiteren Einschlusskriterien der Metaanalyse von Fusar-Poli et al.

[11] durch Einbezug weiterer Hirnareale (außerhalb des frontalen Kortex) begründen die höhere Anzahl der dort einbezogenen Studien; alle bei Fusar-Poli et al. angeführten Studien mit Bezug zum frontalen Kortex wurden in den vorliegenden Review eingeschlossen.

In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse nach Erkrankungsstatus (Erst- vs. Mehrfacherkrankung) und Art der antipsychotischen Medikation (SGA vs. FGA) dargestellt, wobei nach pharmakologischen und bildgebenden Studien diese beiden Substanzgruppen nicht einheitlich aufzufassen sind und vergleichbare antipsychotische Effekte besitzen [40]. Dabei werden die 15 Publikationen gegebenenfalls unter den verschiedenen Unterüberschriften mehrfach erwähnt, wenn sie beispielsweise über Ersterkrankte und chronisch Erkrankte berichten.

Ersterkrankte, Behandlung mit Antipsychotika der 1. Generation

Von den insgesamt sieben Studien zur Behandlung von Menschen mit einer Ersterkrankung des Schizophreniespektrums (Schizophrenie sowie in geringem Umfang auch schizoaffektive Störungen) mit FGA [25, 26, 27, 28, 36, 37, 38] findet sich bei drei Studien eine signifikante Korrelation der Veränderungen frontaler grauer Substanz mit der kumulativen antipsychotischen Dosis [27, 37, 38]:

Cahn et al. [27] berechneten die kumulativen Dosen in Haloperidol-Äquivalenten; sie fanden eine signifikante Korrelation zwischen der kumulativen Dosis der Antipsychotika – unabhängig von der Substanzklasse – und einer Volumenminderung der zerebralen grauen Substanz ($r_{31} = -0,45$; $p = 0,009$). Ho et al. [37, 38] berechneten die kumulative Dosis in Chlorpromazin-Äquivalenten (CPZE). Jahre mit höherer Dosis korrelierten signifikant mit Volumenminderungen der frontalen grauen Substanz (Spearman $r = -0,32$, $df = 48$, $p = 0,03$; [37]), bzw. waren höhere Dosen antipsychotischer Medikation mit kleineren Volumina der gesamten und frontalen grauen Substanz assoziiert ($F \geq 4,82$, $p \leq 0,03$; [38]). Zwei Studien finden keine solche Korrelation [26, 36]. Ho et al. [36] berichteten, dass die kumulative Dosis in CPZE in der Kova-

rianalyse keine unabhängige Einflussvariable auf die individuellen Volumenänderungen ($F_{1,65} \leq 2,64$, $p \geq 0,11$) darstellte. In dieser Studie wurde allerdings hervorgehoben, dass die Vorbehandlung mit Antipsychotika über 8 Monate bei 44% der Patienten bei der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt wurde [36]. Dies ist relevant, da eine Volumenabnahme der grauen Substanz unter Antipsychotika zu Beginn der Therapie stärker sein kann als im weiteren Verlauf [22, 29, 38], sodass die Dauer der Vorbehandlung idealerweise erfasst und kontrolliert werden sollte. Die andere Studie beinhaltete eine Messung des frontalen Volumens, jedoch nicht der frontalen grauen Substanz [26]. In einer Studie ohne Erhebung der *kumulativen* Dosis zeigte sich eine signifikant stärkere Volumenreduktion in Korrelation mit der *täglichen* Dosis [25]. Eine weitere Studie beschreibt Hirnvolumenminderungen unter FGA im generellen Vergleich zu Patienten unter SGA, jedoch nicht in Korrelation mit der täglichen oder kumulativen Dosis (bei engem Dosierungsbereich; [28]).

Ersterkrankte, Behandlung mit Antipsychotika der 2. Generation

Von den insgesamt sieben Studien zur Behandlung mit SGA bei Ersterkrankten [27, 28, 33, 35, 36, 37, 38] berichten vier die kumulative antipsychotische Dosis, in den sonstigen Studien wurde die tägliche Dosis oder nur die Medikationsdauer erfasst. Dabei findet sich bei drei [27, 37, 38] von vier Studien mit Berücksichtigung der kumulativen Dosis eine signifikante Reduktion frontaler und sonstiger lobarer grauer Substanz, welche mit der kumulativen Dosis korrelierte (detaillierte Ergebnisse siehe unter „Ersterkrankte, Behandlung mit Antipsychotika der 1. Generation“). Unter diesen gab es in zwei Studien [27, 38] keine wesentlichen Unterschiede zwischen FGA und SGA, und in einer Studie erfolgte keine differenzierte Darstellung nach beiden Substanzgruppen [37]. Die vierte Studie mit Erhebung der kumulativen Dosis im Untersuchungsintervall fand demgegenüber für SGA wie auch für FGA keine solche Korrelation [36].

In der Studie von Lieberman et al. [28], welche die kumulative Dosis nicht erfass-

Nervenarzt 2014 · [jvn]:[afp]–[alp] DOI 10.1007/s00115-014-4027-5
© The Author(s) 2014

V. Aderhold · S. Weinmann · C. Hägele · A. Heinz

Frontale Hirnvolumenminderung durch Antipsychotika?

Zusammenfassung

In dieser Übersicht werden die Ergebnisse longitudinaler Studien zur frontalen Hirnvolumenminderung bei Menschen mit einer Erkrankung aus dem Spektrum schizophrener Psychosen dargestellt und zur Behandlung mit Antipsychotika in Beziehung gesetzt. Nach einer systematischen Literaturrecherche wurden alle Studien ausgewertet, in denen an einer größeren Population Ergebnisse bildgebender Diagnostik zur Veränderung der Hirnstruktur im Langzeitverlauf mit Daten zur antipsychotischen Behandlung und zur Schwere der Erkrankung korreliert wurden. Die Ergebnisse zeigen, dass es eine Evidenz für eine Volumenminderung grauer und weißer Substanz des Frontalhirns gibt, die sich nicht alleine durch die Erkrankung selbst und ihre Krankheitsschwere erklären lässt, sondern mit hoher Wahrscheinlichkeit auch Ausdruck einer langfristigen Antipsychotikawirkung auf das Gehirn ist. Ob sog. „Second-generation“-Antipsychotika hier einen mittel- bis längerfristigen Vorteil gegenüber „First-generation“-Antipsychotika besitzen, ist derzeit unklar. Angesichts des Beitrags von Antipsychotika zu den hirnstruk-

turellen Veränderungen, die offenbar kumulativ dosisabhängig sind und negative Auswirkungen für die Neurokognition, die Positiv- und Negativsymptomatik und das soziale Anpassungsniveau mit sich bringen können, sollten die Empfehlungen zur antipsychotischen Langzeitbehandlung neu überdacht werden. Vor dem Hintergrund der neurobiologischen Befunde empfehlen wir und andere, möglichst niedrige antipsychotische Dosierungen zur Symptomkontrolle einzusetzen. Bei psychiatrischen Störungen außerhalb des Schizophreniespektrums sollten Antipsychotika ebenfalls nur mit Vorsicht und nach sorgfältiger Abwägung von Risiken und Nutzen angewandt werden. In diesem Kontext werden zunehmend auch Behandlungsansätze relevant, welche die antipsychotische Medikation minimieren oder sogar einen nur selektiven Einsatz erlauben.

Schlüsselwörter

Schizophrenie · Antipsychotika · Hirnvolumenminderung · Graue Substanz · Weiße Substanz

Frontal brain volume reduction due to antipsychotic drugs?

Summary

This article reviews the results of longitudinal studies on frontal brain volume reduction in patients with schizophrenia spectrum disorders and focuses on the relationship with antipsychotic treatment. Based on a systematic literature search all studies were included in which results on changes of brain volumes over a longer period of time were correlated with antipsychotic treatment dose and disease severity. The findings indicate that there is evidence for grey and white matter volume changes of the frontal brain, which cannot be explained by the severity of the disease alone but are also very likely a manifestation of long-term effects of antipsychotics. Whether second generation antipsychotics have an advantage compared to first generation antipsychotics is currently unclear. Considering the contribution of antipsychotics to the changes in brain structure, which seem

to depend on cumulative dosage and can exert adverse effects on neurocognition, negative and positive symptoms and psychosocial functioning, the guidelines for antipsychotic long-term drug treatment should be reconsidered. This is the reason why we and others recommend prescribing the lowest dose necessary to control symptoms. In non-schizophrenic psychiatric disorders, antipsychotics should be used only with great caution after a careful risk-benefit assessment. Moreover, treatment approaches which can help to minimize antipsychotic medication or even administer them only selectively are of increasing importance.

Keywords

Schizophrenia · Antipsychotic drugs · Brain atrophy · Grey matter · White matter

te, zeigte sich eine zunehmende Volumenminderung der grauen Substanz im Frontallappen im Verlauf unter Haloperidol; unter SGA (Olanzapin) wurde nach 12 Wochen eine vorübergehende Volumen-

zunahme beobachtet. Nach 24 Wochen und einem Jahr war eine Volumenminderung eingetreten, die nach einem Jahr zwischen beiden Substanzen nicht mehr signifikant unterschiedlich war [29].

Tab. 1 Ergebnisse der Literaturrecherche zur frontalen Hirnvolumenminderung durch Antipsychotika

Studie	Ersterkrankte /mehrfach chronisch Erkrankte / Kontrolle/ Diagnose und Auswahl Patienten	a. Gesamtzahl (weiblich [%]) b. AP-naiv c. AP-frei (Dauer in Wochen vor Scan)	Art der AP: a. SGA (%) einschließlich Cliz b. Cliz (%) c. SGA oder FGA d. FGA + SGA Dosis AP (nach FE, CE): a. CPZE b. kumulativ	AP-Behandlungsdauer a. vor Studie b. in Studie Compliance	Methode Bildgebung Region Scan-Inter-valle (Durchschnitt, minimal und maximal) Anzahl Scans	Outcome bez. frontalem Volumen (nach Ersterkrankten und Mehrfacherkrankten)	Weitere wichtige Befunde (nach Ersterkrankten und Mehrfacherkrankten)	Korrektur Schwere der Erkrankung	Methodische Besonderheiten/ Limitationen
Gur et al. [25]	FE: n=20 CE: n=20 (DOI 8.5 J.) K: n=17 D: DSM IV, naturalistisch, Auswahl unklar	a. 40 (42) b. 20 FE c. 20 CE (2 Wo.)	Art AP (FE + CE) a. 27% b. 12,5% c. k. A. d. „some“ Dosis AP FE: a. 260 CPZE b. k. A. CE: a. 515 CPZE b. nein	AP-Dauer FE a. keine b. 17,4 Mo. CE a. 2,7 J. b. 19,7 Mo. Compliance: kontrolliert	MRT 1,5 T 5 mm ROI: Volumen Frontal-, Temporalappen Intervall: Ø 30 Mo., max 63 Mo. 2 Scans	FE: Tägliche AP-Dosis ↑ → Volumen Frontallappen ↓ (li 4,2% > re 2,8%) (R=-0,75, p<0,001) CE: keine Korrelation AP-Dosis mit frontalem Volumen; keine Unterschiede im Vergleich SGA-FGA	Je geringer frontale und temporale Volumina, umso geringere Verbesserung von Affektverarmung, Sprachverarmung, Antriebs-, Halluzination, bizarres Verhalten und umso stärkere Verbesserung Wahn, Denkstörungen; Abnahme des frontalen Volumens korreliert mit Verschlechterung der Neurokognition	Ja, Kontrolle initialer Krankheitsschwere mittels linearer Regression; wiederholte multiple Varianzanalysen (MANOVAs)	Keine Abgrenzung von GM und WM; Vorklärung bei CE nur retrospektiv ermittelt; CE: vor Studie 2,7 J. Medikation bei Krankheitsdauer von 8,5 J.; keine Angabe, ob FGA auch unabhängig von SGA ausgewertet wurden
Lieberman et al. [26]	FE: n=53 CE: n=0 K: n=13 D: DSM IV (RDC), naturalistisch	a. 107 (46) b. keine c. keine	Art AP a. k. A., meist FGA b. bei Therapiepersistenz Dosis AP a. k. A. b. ja	AP-Dauer a. <12 Wo. b. 20–22 Mo., (597–671 T. zwischen den Scans) Compliance: kontrolliert	MRT 1,0 T halbautomatisch, 3,1 m ROI: Kortex, Ncl. caudatus, Hippokampus, Ventrikel Intervall: Ø 664 T Follow-up 18 Mo. 2 Scans	Keine Korrelationen Dauer AP oder kumulative Dosis AP mit kortikalen Volumina	Nur kortikale Gesamtvolumina erfasst Keine sign. Abnahme kortikaler Volumina Zunahme des kortikalen Volumens bei Patienten mit gutem Verlauf, keine Veränderung bei Patienten mit schlechtem Verlauf; Abnahme kortikaler Volumina in K; Korrelation Dauer AP mit insgesamt kleinerem Ventrikelvolumen zu Beginn und bei Follow-up; Zunahme Ventrikelvolumina bei Patienten mit schlechtem Verlauf (36%) F=9,13, p=0,0037 auch nach Kontrolle von AP	Ja, kein sign. Unterschied in der AP-Dosis von Patienten mit gutem und schlechtem Outcome; mixed model	Keine Abgrenzung von GM und WM, Bildgebungsmethode aus Mitte 1980er Jahre Kleine Kontrollgruppe (5 J. älter → stärkere Alterungseffekte), bis zu 3 Monate nicht kontrollierte AP-Vorbehandlung

Tab. 1 Ergebnisse der Literaturrecherche zur frontalen Hirnvolumenminderung durch Antipsychotika (Fortsetzung)

Studie	Ersterkrankte /mehrfach chronisch Erkrankte / Kontrolle/ Diagnose und Auswahl Patienten	a. Gesamtzahl (weiblich [%]) b. AP-naiv c. AP-frei (Dauer in Wochen vor Scan)	Art der AP: a. SGA (%) einschließlich Cliz b. Cliz (%) c. SGA oder FGA d. FGA + SGA Dosis AP (nach FE, CE): a. CPZE b. kumulativ	AP-Behandlungsdauer a. vor Studie b. in Studie Compliance	Methode Bildgebung Region Scan-Inter-valle (Durchschnitt, minimal und maximal) Anzahl Scans	Outcome bez. frontalem Volumen (nach Ersterkrankten und Mehrfacherkrankten)	Weitere wichtige Befunde (nach Ersterkrankten und Mehrfacherkrankten)	Korrektur Schwere der Erkrankung	Methodische Besonderheiten/ Limitationen
Cahn et al. [27]	FE: n=34 CE: n=0 K: n=36 D: DSM IV naturalistisch	a. 34 (17) b. 24 (70%) c. keine	Art AP a. 44% b. k. A. c. 41% d. nein Dosis AP a. k. A. b. ja	AP-Dauer a. <16 Wo. b. 1 J. Compliance: kontrolliert	MRT 1,5 T 1,6 mm ROI: gesamtes Hirnvolumen, Gesamthirn-GM, Gesamthirn-WM, Kleinhirn, lateraler Ventrikel, 3. Intervall: Ø 12,7 Mo.	Kumulative Dosis AP ↑ → zerebrale GM ↓ (r=-0,45, p=0,009); (keine sign. Unterschiede zwischen FGA und SGA)	Nur Gesamtvolumina grauer Substanz erfasst; Abnahme GM im Großhirn -2,9%; keine Korrelation GM ↓ mit PANSS; keine Korrelation GM ↓ mit Dauer unbehandelter Psychose; keine sign. Veränderungen bei WM	Ja, keine Korrelation GM mit Veränderung der Symptomschwere (PANSS); MANCOVA und Pearson-Korrelationen mit AP-naiv	n=5 (15%) Patienten unter FGA; nur 17% Frauen, dort weniger GM-Verlust; keine standardisierten Hal-Äquivalente für SGA; 29% der Patienten nicht AP-naiv
Ho et al. [36]	FE: n=41 CE: n=32 (>1 Klinikaufenthalt, Krankheitsdauer: 2,0 J.) K: n=23/ D: DSM IV naturalistisch (Iowa Prospective Longitudinal Study of recent-Onset Psychoses)	a. 73 (27) b. 33 (45%) c. keine	Art AP a. 47% b. 20% c. 38% d. 15% Dosis AP a. Ø 462 CPZE b. ja Durchschnitt 494,284 CPZE, 462 CPZE/Tag	AP-Dauer a. 56% 1 Mo. 44% 8 Mo. b. 3 J. Compliance: kontrolliert, meist gut	MRT 1,5 T 3 mm ROI: Frontal-, Temporal- und Parietallappen, Zerebellum, CSF Intervall: Ø 3 J.	Keine Korrelation der GM frontal mit kumulativer AP-Dosis, AP-Behandlungsdauer, Art der AP (FGA, SGA)	Veränderungen GM frontal, Temporal- und Parietallappen, Kleinhirn im Verlauf nicht sign. unterschiedlich zwischen Patienten und Kontrolle; keine Korrelation dieser Veränderungen mit AP-Parametern	Ja, Korrelation mit WM frontal; keine Korrelation mit GM frontal; wiederholte ANCOVA	Gesunde Kontrollen 2,8 J. älter (sign.), 44% der Patienten 8 Mo. vor initialem MRT mit AP vorbehandelt (nicht statistisch kontrolliert); keine getrennte Auswertung von FE (1 Mo. AP) und CE (8 Mo. AP); 17% der Patienten ausschließlich mit FGA und 28% der Behandlungsdauer mit FGA behandelt

Tab. 1 Ergebnisse der Literaturrecherche zur frontalen Hirnvolumenminderung durch Antipsychotika (Fortsetzung)

Studie	Ersterkrankte /mehrfach chronisch Erkrankte / Kontrolle/ Diagnose und Auswahl Patienten	a. Gesamtzahl (weiblich [%]) b. AP-naiv c. AP-frei (Dauer in Wochen vor Scan)	Art der AP: a. SGA (%) einschließlich Clz b. Clz (%) c. SGA oder FGA d. FGA + SGA Dosis AP (nach FE, CE): a. CPZE b. kumulativ	AP-Behandlungsdauer a. vor Studie b. in Studie Compliance	Methode Bildgebung Region Scan-Inter-valle (Durchschnitt, minimal und maximal) Anzahl Scans	Outcome bez. frontalem Volumen (nach Ersterkrankten und Mehrfacherkrankten)	Weitere wichtige Befunde (nach Ersterkrankten und Mehrfacherkrankten)	Korrektur Schwere der Erkrankung	Methodische Besonderheiten/ Limitationen
Lieberman et al. [28]	FE: n=161 DOI: Ola-Gruppe: 54,1 Wo., Hal-Gruppe: 77,3 Wo./ K: n=58/ D: DSM IV, Auswahl: Doppel-blindstudie in 14 Zentren Ola vs. Hal	a. 161 (16) b. 46 c. keine	Art AP a. 51% Ola, 49% Hal b. keine c. – d. keine Dosis AP (täglich) a. Ola 5–20 mg, 100–400 CPZE; Hal 2–20 mg, 100–1000 CPZE b. nein	AP-Dauer a. Ola-Gruppe: 76,8%, Ø 40 T.; Hal-Gruppe: 67,1%, Ø 41 T. b. bis zu 2 J. Compliance: keine Angaben	MRT 1,5 T 3 mm GM: Gesamt, Frontal-, Temporal-, Parietal-, Okzipitallappen, Ncl. Caudatus Intervall: Scans: 12 Wo., 24 Wo., 52 Wo., 104 Wo. 2–4 Scans	GM frontal: Hal vs. Ola (Durchschnitt in cm ³): 12 Wo.: Ola +0,68, Hal –4,59 (p=<0,001), 24 Wo.: Ola –1,02, Hal –6,80 (p=0,003), danach: kein sign. Unterschied mehr; keine Korrelation mit täglicher Dosis	GM gesamt: (Durchschnitt in cm ³) 12 Wo: Ola +2,65, Hal –5,85 (p=0,002) 24 Wo: Ola –0,88, Hal –10,36 (p=0,002), 52 Wo: Ola –3,70, Hal –11,69 (p=0,049), danach keine sign. Unterschiede mehr, keine sign. Korrelation mit PANSS und Outcome Hal: Abnahme des frontalen Volumens korreliert mit Verschlechterung der Neurokognition Ola: keine solche Korrelation	Ja, z. T. lateraler Ventrikel ↑ bei geringerer Verbesserung PANSS k. A. für GM-Volumina, wiederholte Kovarianzanalyse; mixed-model	Hohe Drop-out-Rate in Wo. 52 (n=72) u. Wo. 104 (n=34); keine statistische Kontrolle AP-Medikation vor Studienbeginn – Umsetzeffekte durch Randomisierung möglich – evtl. noch stärkere initiale Effekte; nicht äquivalenter Dosisbereich von Hal und Ola; keine kumulative Dosis berechnet Gesamt-WM und frontale GM: Abnahme in Hal-Gruppe am stärksten in den ersten 12 Wo. Ola-Gruppe: bis 12. Wo. sign. Zunahme GM; Nach 12–52 Wo. kontinuierliche Abnahme ähnlich wie unter Hal

Tab. 1 Ergebnisse der Literaturrecherche zur frontalen Hirnvolumenminderung durch Antipsychotika (Fortsetzung)

Studie	Ersterkrankte /mehrfach chronisch Erkrankte / Kontrolle/ Diagnose und Auswahl Pa- tienten	a. Gesamtzahl (weiblich [%]) b. AP-naiv c. AP-frei (Dauer in Wo- chen vor Scan)	Art der AP: a. SGA (%) ein- schließlich Clz b. Clz (%) c. SGA oder FGA d. FGA + SGA Dosis AP (nach FE, CE): a. CPZE b. kumulativ	AP-Behandlungs- dauer a. vor Studie b. in Studie Compliance	Methode Bildge- bung Region Scan-Inter- valle (Durchschnitt, minimal und ma- ximal) Anzahl Scans	Outcome bez. frontalem Volumen (nach Ersterkrank- ten und Mehrfach- erkrankten)	Weitere wichtige Befunde (nach Erst- erkrankten und Mehr- facherkrankten)	Korrektur Schwere der Erkrankung	Methodische Besonderheiten/ Limitationen
Thomsen et al. [29] <i>Auswahl: Reanalyse Teilkohor- te aus</i> [28]	FE: n=36 DOI k. A. K = keine Patienten aus RCT Ola vs. Hal	a. 36 (16) b. k. A. c. keine	Art AP a. Ola: 58% Hal: 42% b. nein c. – d. nein Dosis AP a. Ola: Ø 10 mg =270 CPZE täglich Hal Ø 5 mg täglich =270 CPZE b. ja Kumulative Dosen: 4827 CPZE (Hal- Gruppe) 10297 CPZE (Ola- Gruppe)	AP-Dauer a. <16 Wo. b. sonst k. A. Compliance: keine Angaben	MRT 1,5 T 1,5 mm ROI: GM: Gesamt- volumen, Frontal-, Temporal-, Parietal-, Okzipitallappen, Kau- datum Intervall: Scans: 12 Wo., 24 Wo., 52 Wo., 104 Wo. 4 Scans	Vergleich Hal vs. Ola: Volumenmin- derung li Hemisphä- re Hal > Ola nach 12 u 24 Wo. Keine sign. Unter- schiede mehr nach 1 J. Keine Korrelation kortikaler Verluste mit AP Dosis zu Messzeitpunkten Korrelation mit kumulativer Dosis nicht angegeben	Hal: Im Verlauf abneh- mende GM-Dichte von parietal zu frontal über 1 J. Ola: GM-Dichteabnahme im Verlauf weniger inten- siv und ausgedehnt als unter Hal: li medial prä- frontal, medial, re medial parietal, superiorzentral, präzentral, präkuneus, mehr posteriore und limbische Regionen; kein linearer Verlauf mit Ma- ximum nach 3 Monaten wie bei Hal. Keine Korrelation der mittleren täglichen AP- Dosis mit GM-Reduktion Keine Korrelationen von GM-Dichte mit PANSS Outcome: keine Korrela- tion GM mit PANSS nach 6 Mo. Keine Korrelation GM mit NP nach 3 Mo. u. Verän- derung über 3 Mo.	Ja, Korrelation der GM-Verän- derungen mit PANSS-Skalen, NP, Lebensqua- lität, AP-Dosis; Kovarianzana- lysen Keine Angaben über Anteile der AP-Medikation vor erstem MRT- Scan in Ola- und Hal-Gruppe, keine statistische Kontrolle Laut Autoren kein ausreichender Dosis-Range, um dosisabhängige Effekte zu er- mitteln	

Tab. 1 Ergebnisse der Literaturrecherche zur frontalen Hirnvolumenminderung durch Antipsychotika (Fortsetzung)

Studie	Ersterkrankte /mehrfach chronisch Erkrankte / Kontrolle/ Diagnose und Auswahl Patienten	a. Gesamtzahl (weiblich [%]) b. AP-naiv c. AP-frei (Dauer in Wochen vor Scan)	Art der AP: a. SGA (%) einschließlich Clz b. Clz (%) c. SGA oder FGA d. FGA + SGA Dosis AP (nach FE, CE): a. CPZE b. kumulativ	AP-Behandlungsdauer a. vor Studie b. in Studie Compliance	Methode Bildgebung Region Scan-Inter-valle (Durchschnitt, minimal und maximal) Anzahl Scans	Outcome bez. frontalem Volumen (nach Ersterkrankten und Mehrfach-erkrankten)	Weitere wichtige Befunde (nach Ersterkrankten und Mehrfacherkrankten)	Korrektur Schwere der Erkrankung	Methodische Besonderheiten/ Limitationen
Van Haren et al. [30]	FE: n=19 CE: n=77 DOI: 11 J., 0,4–36 J.) K: n=113 D: DSMIV	a. 96 (27) b. keine c. 1	Art AP a. 28% b. 15% c. 58% d. 21% Dosis AP a. k. A b. Ja, Zeitraum Studie Ola-Gruppe: 4896 mg/J. 13,4 mg/Tag (290 CPZE) Clz-Gruppe: 126,615 mg/J. 347 mg/Tag (371 CPZE)	AP-Dauer a. keine ausreichende Information b. Dauer der Studie Compliance: nicht erhoben	MRT 1,5 T 1,2 mm ROI: superiorer frontaler Gyrus; superiorer temporaler Gyrus, Ncl. caudatus, Thalamus Intervall: Ø 4,8 J (max. 3 J.) 2 Scans	Ola-/Clz-Gruppe: je höher kumulative Dosis, umso geringer die Abnahme der GM-Dichte superiorer frontaler Gyrus FGA-Gruppe: Abnahme GM-Dichte, aber keine Korrelation mit kumulativer Dosis FGA	Abnahme GM-Dichte superiorer temporaler Gyrus li, Ncl. caudatus re, Thalamus re Je mehr Hospitalisierungen, umso geringer GM-Dichte superiorer frontaler Gyrus	Ja, Anzahl der Hospitalisierungen als Kovariable (neben Art der Medikation); multiple lineare Regressionsanalysen	Einschränkungen (gemäß Autoren): Umstellungseffekt von FGA auf Ola oder Clz nicht auszuschließen (63% im MRT-Intervall auf Ola umgestellt; 68% im MRT-Intervall auf Clz umgestellt); große Unterschiede in den AP-Dosierungen vor Studienbeginn ohne ausreichende Information über die kumulative Lebenszeit-AP-Dosis; Äquivalenzdosis Hal und SGA nicht anerkannt
Van Haren et al. [31] Publikation zur gleichen Studie wie [30]	Identisch mit [25]						Ola-Dosis pro Jahr korrelierte als Trend, aber nicht signifikant mit einer geringeren Abnahme des gesamten GM-Volumens ($p=0,07$; $r^2=0,30$); eine größere kumulative Ola-Dosis korrelierte mit einer geringeren Abnahme des zerebralen GM-Volumens		Gleiche Limitationen wie in van Haren et al. [30]

Tab. 1 Ergebnisse der Literaturrecherche zur frontalen Hirnvolumenminderung durch Antipsychotika (Fortsetzung)

Studie	Ersterkrankte /mehrfach chronisch Erkrankte / Kontrolle/ Diagnose und Auswahl Patienten	a. Gesamtzahl (weiblich [%]) b. AP-naiv c. AP-frei (Dauer in Wochen vor Scan)	Art der AP: a. SGA (%) einschließlich Clz b. Clz (%) c. SGA oder FGA d. FGA + SGA Dosis AP (nach FE, CE): a. CPZE b. kumulativ	AP-Behandlungsdauer a. vor Studie b. in Studie Compliance	Methode Bildgebung Region Scan-Intervalle (Durchschnitt, minimal und maximal) Anzahl Scans	Outcome bez. frontalem Volumen (nach Ersterkrankten und Mehrfach-erkrankten)	Weitere wichtige Befunde (nach Ersterkrankten und Mehrfacherkrankten)	Korrektur Schwere der Erkrankung	Methodische Besonderheiten/ Limitationen
Van Haren et al. [32] <i>Publikation zur gleichen Studie wie [30]</i>	Identisch mit [25]					FGA: Dosis ↑ → kortikale Dicke prä-zentral li ↓ SGA: Dosis ↑ → geringere Abnahme der kortikalen Dicke medial frontal re (r=0,37) Clozapin: kumulativen Clz-Dosis ↑ → geringere Abnahme der kortikalen Dicke frontal u. Zingulum; (r=0,36 bis r=0,41)	Korrelation Clz-Einnahme mit <i>verstärkter</i> Abnahme kortikaler Dicke superior-temporaler Kortex li (r=-0,30) Kortikale Dicke superior-temporaler Kortex li ↓ Outcome schlechter; keine Korrelation zwischen symptomatischem und funktionellem Outcome und AP-Medikationsvariablen (NP nicht erhoben)	Ja, Korrelation Outcome mit Variablen zu AP	Gleiche Limitationen wie in van Haren et al. [30] Im Unterschied zur Publikation von Haren et al. [30] zu GM-Volumina hier negative Korrelation zwischen kumulativer FGA-Dosis und geringerer kortikaler Dicke; kortikale Dichte und Volumen korrelieren nur partiell (25%)
Théberge et al. [33]	FE: n=16 DOI 96 Wo.) K: n=16 D: DSM IV	a. 16 (13) b. 16 c. 2 vor 2. MRT; 3 vor 3. MRT	Art AP: a. 81% b. 13% (3. MRT) c. k. A. d. 0 Dosis AP: a. berechnet k. A. b. nein	AP-Dauer a. keine b. Dauer der Studie: 34 Mo. Compliance: k. A.	MRT 4 T ROI: frontal, temporal, parietal, posteriores Zingulum, Hippokampus, Amygdala, Kaudatum, Thalamus Intervall: FE: Ø 10 Mo., Ø 34 Mo., 3 Scans K: Ø 35 Mo., 2 Scans	SGA: keine Korrelation GM mit tägl. AP-Dosis zum letzten Messzeitpunkt (korrigiert) Bei unkorrigiertem α-Wert von 0,001 sign. Korrelation der AP-Dosis mit GM ↓ frontal li (präzentral, superior, inferior)	Über 34 Monate Abnahme GM frontal (mittel, medial, inferior) li u re GM-Abnahme temporal li u re; parietal li u. re; Post-zingulum, Hippokampus; Amygdala; Kaudatum re, Thalamus re; kein Unterschied nach klin. Subtypus	Nein Statistik: MANOVA, Pearson Korrelation	Mögliche Effekte der AP auf GM-Verlust, auch späte Effekte möglich; keine Korrelation mit kumulativer AP-Dosis berechnet

Tab. 1 Ergebnisse der Literaturrecherche zur frontalen Hirnvolumenminderung durch Antipsychotika (Fortsetzung)

Studie	Ersterkrankte /mehrfach chronisch Erkrankte / Kontrolle/ Diagnose und Auswahl Patienten	a. Gesamtzahl (weiblich [%]) b. AP-naiv c. AP-frei (Dauer in Wochen vor Scan)	Art der AP: a. SGA (%) einschließlich Cliz b. Cliz (%) c. SGA oder FGA d. FGA + SGA Dosis AP (nach FE, CE): a. CPZE b. kumulativ	AP-Behandlungsdauer a. vor Studie b. in Studie Compliance	Methode Bildgebung Region Scan-Inter-valle (Durchschnitt, minimal und maximal) Anzahl Scans	Outcome bez. frontalem Volumen (nach Ersterkrankten und Mehrfacherkrankten)	Weitere wichtige Befunde (nach Ersterkrankten und Mehrfacherkrankten)	Korrektur Schwere der Erkrankung	Methodische Besonderheiten/Limitationen
Aoyama et al. [34] Publikation zur gleichen Studie wie [33]	Nachbeobachtung über insgesamt 7 Jahre bei ursprünglich unbehandelten, im Verlauf dann medikamentös behandelten Ersterkrankten: Scan-Intervall 80 Monate, n=17 Ersterkrankte, n=17 gesunde Kontrollen					Keine sign. Korrelationen tägl. AP-Dosis mit frontaler GM-Reduktion bei initial unbehandelten FE nach 80 Mo.	Nach 80 Mon. sign. Korrelation der tägl. AP-Dosis mit GM-Reduktion im bilateralen temporalen Gyri, sonst keine Korrelationen mit AP; innerhalb der Schizophreniegruppe signifikanter Verlust grauer Substanz im Frontal-, Temporal-, Parietal- und Okzipitallappen und im limbischen System nach 80 Monaten	Nein Statistik: MANOVA, Pearson-Korrelationskoeffizient	Keine kumulative Dosis, sondern lediglich Dosis zum 80-Mo.-Follow-up-Zeitpunkt berücksichtigt
Nakamura et al. [35]	FE: n=17 FE aff: n=21 CE: n=0 K: n=26 D: DSM IV	a. 17 (18) b. k. A. c. 5 FE (3 Mo.)	Art AP: a. 65% b. 17% c. 71% d. 6% Dosis AP: a. 266 CPZE (1. stat. Behandlung) b. nein. 24% FE: zusätzl. Li; 17% FE: zusätzl. Valproat	AP-Dauer FE: a. Ø 3 Wo. (0–24 Wo.) b. Ø 18,1 Mo. Compliance: erhoben	MRT 1,5 T 1,5 mm ROI: Gesamt-GM, lobare Regionen: frontal, temporal, parietookzipital Intervall: FE: Ø 18,1 Mo.	Keine Korrelation der täglichen AP-Dosis mit GM-Volumen oder Volumenveränderungen	SGA: nach 18 Mo. sign. Volumenreduktion neokortikaler GM (–1,7%) auch lobare Regionen (frontal –2,4%) im Vergleich mit Gesunden (+0,05%) (p=0,014); SGA NCGM-Zunahme FE + FE aff unter Li oder Valproat (n=20) (+2,8%) vs. FE + FE aff ohne Li oder Valproat (n=18) (–0,6%); Unterschied sign. (p=0,024)	Nein Statistik: ANOVA, t-Test für Gruppenunterschiede (AP und Dosis AP)	Geringe Fallzahl, nur ein Patient mit SGA behandelt; keine Korrelationen mit AP-Dosis, sondern Gruppenvergleich mit und ohne AP und Phasenprophylaktika; Li-Effekt nicht isoliert kontrolliert

Tab. 1 Ergebnisse der Literaturrecherche zur frontalen Hirnvolumenminderung durch Antipsychotika (Fortsetzung)

Studie	Ersterkrankte /mehrfach chronisch Erkrankte / Kontrolle/ Diagnose und Auswahl Patienten	a. Gesamtzahl (weiblich [%]) b. AP-naiv c. AP-frei (Dauer in Wochen vor Scan)	Art der AP: a. SGA (%) einschließlich Cliz b. Cliz (%) c. SGA oder FGA d. FGA + SGA Dosis AP (nach FE, CE): a. CPZE b. kumulativ	AP-Behandlungsdauer a. vor Studie b. in Studie Compliance	Methode Bildgebung Region Scan-Inter-valle (Durchschnitt, minimal und maximal) Anzahl Scans	Outcome bez. frontalem Volumen (nach Ersterkrankten und Mehrfach-erkrankten)	Weitere wichtige Befunde (nach Erst-erkrankten und Mehrfacherkrankten)	Korrektur Schwere der Erkrankung	Methodische Besonderheiten/ Limitationen
Ho et al. [37]	FE: n=119 K: n=0 D: DSM IV	a. 119 (30) b. 50 (42%) c. keine	Art AP: a. 58% d. Untersuchungsintervalls b. 20,2% c. k. A. d. k. A. Dosis AP: a. 529 CPZE mittlere Dosis b, ja	AP-Dauer a. 9,2 Mo. (S.D. 17,0) b. in Studie Compliance: kontrolliert u. hoch	MRT 1,5 T ROI: GM, frontal, temporal, parietal und okzipital Intervall Ø 2,96 J. 2 Scans	Kumulative AP-Dosis ↑ (Jahre höherer Dosis) → geringere GM-Dichte frontal (F=−0,20; p=0,03) AP naive FE: AP begründen 6,5% der Varianz der frontalen GM-Reduktion (p=0,09) (ohne Beitrag BDNF). Kumul. Dosis ↑ → GM ↓ (F=−0,32; p=0,03) Vorbehandelten FE: AP bedingt 0,9% der Varianz der GM-Reduktion frontal (p=0,45) und BDNF 9,9% (p=0,01)	Über alle Gruppen hinweg Korrelation frontale GM-Veränderung mit AP beobachtet, aber nicht signifikant (F=3,22; p=0,08) Teilgruppenanalyse: BDNF-Genotyp bedingt 3,4% (p=0,05) der Varianz der frontalen GM-Reduktion, AP zusätzlich 2,8% (p=0,08); In anderen Regionen keine sign. AP-Effekte	Nein Statistik: wiederholte Kovarianzanalyse	Keine gesunde Kontrollgruppe; Effekte des BDNF-Genotyps noch nicht repliziert; keine Unterscheidung der Effekte von FGA und SGA

In einer weiteren Studie, in der Patienten mittels SGA behandelt wurden, zeigte sich eine Korrelation zwischen der täglichen Antipsychotikadosis und der frontalen und sonstigen kortikalen grauen Substanz lediglich, wenn nicht für multiples Testen nach Bonferroni korrigiert wurde [33]. Eine Studie mit einem Gruppenvergleich von Patienten mit und ohne SGA ergab keine Unterschiede in der neokortikalen grauen Substanz zwischen den Gruppen [35]. Korrelationen zwischen der täglichen Dosis an Antipsychotika während des Beobachtungszeitraums und der zerebralen oder frontalen grauen Substanz wurden allerdings nicht angegeben. 24% der Patienten mit Schizophrenie wurden in dieser Studie mit Lithium behandelt, wobei sich bei kleiner Fallzahl keine signifikante Differenz in der Volumenveränderung der grauen Substanz im Gruppenvergleich zwischen den Patienten mit Schizophrenie unter Phasenprophylaktika einschließlich Valproinsäure (41%) und solchen ohne zeigte. Die Effekte von Lithium wurden jedoch nicht separat ausgewertet und waren bei den Patienten mit affektiven Störungen in dieser Studie signifikant und ausgeprägt.

Mehrfach Erkrankte, Behandlung mit Antipsychotika der 1. Generation

Von drei Studien an mehrjährig vorbehandelten Patienten zeigte eine Studie mit einer Vorbehandlung über 2,7 Jahre vor Studienbeginn und einem Untersuchungsintervall von 2,5 Jahren keine signifikante Korrelation zwischen der täglichen Dosis der Antipsychotika und der Reduktion an grauer Substanz [25]. In einer Studie an Patienten mit einer Krankheitsdauer von 11 Jahren und einem Untersuchungszeitraum von 4,8 Jahren errechnete sich keine Korrelation zwischen dem Volumen der grauen Substanz und der kumulativen Dosis an FGA im Untersuchungszeitraum, wohl aber mit der Anzahl an Hospitalisierungen [30]. In einer weiteren Publikation zu dieser Studie zur Veränderung der kortikalen Dicke zeigte sich für FGA eine Korrelation zwischen der kumulativen Dosis und der Abnahme der kortikalen Dicke der linken Präzentralrinde [32]. In der Iowa-Längsschnitt-

Tab. 1 Ergebnisse der Literaturrecherche zur frontalen Hirnvolumenminderung durch Antipsychotika (Fortsetzung)

Studie	Ersterkrankte /mehrfach chronisch Erkrankte / Kontrolle/ Diagnose und Auswahl Patienten	a. Gesamtzahl (weiblich [%]) b. AP-naiv c. AP-frei (Dauer in Wochen vor Scan)	Art der AP: a. SGA (%) einschließlich Clz b. Clz (%) c. SGA oder FGA d. FGA + SGA Dosis AP (nach FE, CE): a. CPZE b. kumulativ	AP-Behandlungsdauer a. vor Studie b. in Studie Compliance	Methode Bildgebung Region Scan-Intervalle (Durchschnitt, minimal und maximal) Anzahl Scans	Outcome bez. frontalem Volumen (nach Ersterkrankten und Mehrfacherkrankten)	Weitere wichtige Befunde (nach Ersterkrankten und Mehrfacherkrankten)	Korrektur Schwere der Erkrankung	Methodische Besonderheiten/ Limitationen
Ho et al. [38]	FE: n=211 CE: n=0 K: n=0 D: DSM IV, naturalistisch	a. 211 (28) b. 31 c. 8 bzw. 6 je nach Follow-up	Art AP: a. 42–84% kontinuierlicher Anstieg im Verlauf b. 7–32% kontinuierlicher Anstieg im Verlauf c. k. A. d. k. A. Dosis AP: a. initial: 245 CPZE kontinuierlicher Anstieg, nach 13,3 J.: 580 CPZE b. ja	AP-Dauer a. 4,3 Mo. b. 1,9–14 J., im Mittel 7,2 J. Compliance: kontrolliert und hoch	MRT 1,5 T ROI: Gesamtgewebe, GM und WM gesamt, frontal, parietal, temporal, Putamen, Kaudatum, Thalamus, Zerebellum, CSF Intervall: Ø 7,2 J., max 14 J. 2–5 Scans, Intervallintervalle 3–3,9 J.	Kumulative AP-Dosis und -Dauer ↑ → Volumen Frontallappen ↓ Keine Unterschiede zwischen FGA und SGA	Unter höherer AP-Dosis stärkere GM-Reduktion frontal, temporal, parietal unabhängig von der Dauer der Untersuchungsintervalle; unter höherer AP-Dosis und längerer Behandlungsdauer stärkere Reduktion von WM zerebral, frontal, temporal, parietal, zerebellar, im Kaudatum und Zunahme Putamen und CSF; in Gruppe mit höchster AP-Dosis kleinste frontale GM-Volumina und größere Seitenventrikel; in Gruppe mit niedrigster AP-Dosis: Zunahme WM zerebral	Ja, statistische Korrektur von Schwere (GAS, SAPS, SANS, PSYCH) und Dauer der Erkrankung und Substanzmissbrauch; Korrelation mittlere tägl. Dosis mit GAS: $r=-0,21$) schwere, jedoch statistisch nicht vollständig kontrollierbar; weitere mögliche Einflussfaktoren (z. B. Tabakkonsum) nicht kontrolliert; kleinere Hirnregionen (superiorer temporaler Gyrus, präfrontaler Kortex) nicht immer sicher abgrenzbar	Keine gesunde Kontrollgruppe, größere individuelle Unterschiede im Ausmaß des Abbaus von Hirnvolumina sind möglich, jedoch nicht angegeben; nur minimaler Einfluss der Krankheits-schwere, jedoch statistisch nicht vollständig kontrollierbar; weitere mögliche Einflussfaktoren (z. B. Tabakkonsum) nicht kontrolliert; kleinere Hirnregionen (superiorer temporaler Gyrus, präfrontaler Kortex) nicht immer sicher abgrenzbar

Tab. 1 Ergebnisse der Literaturrecherche zur frontalen Hirnvolumenminderung durch Antipsychotika (Fortsetzung)

Studie	Ersterkrankte /mehrfach chronisch Erkrankte / Kontrolle/ Diagnose und Auswahl Patienten	a. Gesamtzahl (weiblich [%]) b. AP-naiv c. AP-frei (Dauer in Wochen vor Scan)	Art der AP: a. SGA (%) einschließlich Cliz b. Cliz (%) c. SGA oder FGA d. FGA + SGA Dosis AP (nach FE, CE): a. CPZE b. kumulativ	AP-Behandlungsdauer a. vor Studie b. in Studie Compliance	Methode Bildgebung Region Scan-Intervalle (Durchschnitt, minimal und maximal) Anzahl Scans	Outcome bez. frontalem Volumen (nach Ersterkrankten und Mehrfacherkrankten)	Weitere wichtige Befunde (nach Ersterkrankten und Mehrfacherkrankten)	Korrektur Schwere der Erkrankung	Methodische Besonderheiten/ Limitationen
Andreasen et al. 2013 [39] Publikation zur gleichen Studie wie [38]	FE: n=202 CE: n=0 K: n=0 D: DSM IV, naturalistisch	a. 202 (54) b. 108 c. k. A.	Art AP: Sowohl FGA als auch SGA im Verlauf, keine genauen Angaben Dosis AP: a. k. A. b. nein; Annahme von 4 mg Haläquivalenten Tagesdosen, die auf 4 durchschnittliche Dosisjahre hochgerechnet werden	AP-Dauer a. wie [32] b. Ø 4 Jahre Compliance: wie [32]	MRT 1,5 T ROI: s. Ho et al. [38]; 2–6 Scans, Intervall 3–3,9 J.	AP-Dosis von 4 mg Haläquivalenten über 4 Jahre: → Volumen Frontallappen (total Vol. ↓ Nicht jedoch GM oder WM Unterschiede zwischen FGA und SGA nicht beurteilbar	Unter 4 mg Haläquivalenten AP-Dosis über 4 Jahre: → Vol. total u. temporal, WM parietal ↓ u. größere Ventrikel-Gehirn-Ratio. Dauer Rückfälle ↑ → Vol. total, frontal, temporal u., WM frontal, temporal ↓	Ja, Kontrolle für Dauer des Rückfalls, Intensität der antipsychotischen Behandlung sowie für Geschlecht, Alter, Zeit zwischen 2 Scans	Gleiche Limitationen wie Ho et al. [38]; die zur Korrelation verwendete Tagesdosis von 4 mg Haläquivalenten entspricht nicht den in [32] Tab. 1 angegebenen kumulativen Tagesdosen mit linearem Anstieg von 4 auf 11 mg Haläquivalenten im Gesamtuntersuchungsraum; die in [32] berechneten Dosisäquivalente werden nicht verwendet

ANCOVA Kovarianzanalyse, **AP** Antipsychotika, **BDNF** „brain-derived neurotrophic factor“, **CE** mehrfach chronisch Erkrankte, **Cliz** Clozapin, **CPZE** Chlorpromazin-Äquivalente, **CSF** zerebrospinale Flüssigkeit, **D** Diagnose, **DOI** Dauer der Erkrankung, **FE** Ersterkrankte, **FE aff** Erste-Kranke mit affektiver Psychose, gemäß Autore, **FGA** „first generation antipsychotics“, **GAS** Global Assessment Scale, **GM** graue Substanz, **Hal** Haloperidol, **J** Jahre, **K** Kontrolle (=nicht Erkrankte), **k.A.** keine Angaben, **I** links, **Li** Lithium, **MANOVA** multivariate Varianzanalyse, **Mo** Monate, **NCGM** neokortikale graue Substanz, **NP** neuropsychologie/neuropsychologische Symptome, **Ola** Olanzapin, **PSYCH** Psychiatric Symptoms You Currently Have, **ROI** „region of interest“, **PANSS** Positiv-und-Negativ-Syndrom-Skala, **RDC** Research Diagnostic Criteria, **SANS** Scale for the Assessment of Negative Symptoms, **SAPS** Scale for the Assessment of Positive Symptoms, **SGA** „second generation antipsychotics“, **T** Tage, **Vol** Volumen, **WM** weiße Substanz

studie [38] korrelierten höhere kumulative Dosierungen von FGA mit geringeren Volumina der zerebralen und frontalen grauen Substanz (detaillierte Ergebnisse siehe unter „Ersterkrankte, Behandlung mit Antipsychotika der 1. Generation“). Unter längerfristiger Behandlung wurde auch eine kontinuierliche Abnahme der frontalen, temporalen und parietalen weißen Substanz in Korrelation mit den kumulativen mittleren und höheren Dosierungen beobachtet.

Mehrfach Erkrankte, Behandlung mit Antipsychotika der 2. Generation

In einer Langzeitstudie über fast 5 Jahre zeigte sich mit zunehmender kumulativer Dosis von Olanzapin und Clozapin eine im Vergleich zu FGA geringere Abnahme der Dichte der grauen Substanz des superioren frontalen Gyrus [30]; und in einer weiteren Publikation derselben Studie [32] zeigte sich eine Korrelation zwischen höherer kumulativer Dosis an SGA und geringerer Abnahme der kortikalen Dicke links medial frontal. In dieser Studie waren die Unterschiede zu einer Behandlung mit FGA, die mit einer deutlichen Dichteabnahme der grauen Substanz verbunden war, besonders deutlich. Umsetzeffekte während des Untersuchungszeitraums, wie hier in 63% der Fälle, d. h. eine „Erholung“ nach Absetzen der FGA, sind möglich [30]; diese können jedoch Effekte über mehrere Jahre kaum erklären. Angaben über den Untersuchungszeitraum nach dem Umsetzen wurden nicht gemacht. Unter Clozapin konnten positive Korrelationen zwischen der kumulativen Dosis und einer geringeren Reduktion des linken mittleren frontalen, rechten superioren frontalen Gyrus und des rechten Zingulums beobachtet werden. Zudem zeigte sich unter Clozapin eine stärkere Abnahme der kortikalen Dicke im linken superioren temporalen Kortex bei schlechterem Outcome.

In der Studie von Ho et al. [38] zeigte sich hingegen auch unter SGA (ohne Clozapin) eine Korrelation zwischen höheren kumulativen Dosierungen (berechnet als CPZE) und geringeren Volumina der grauen Substanz frontal und parietal ($F \geq 6,74$, $p \leq 0,01$); und höhere ku-

mulative Dosierungen von Clozapin waren mit kleineren Volumina der zerebralen und lobaren grauen Substanz assoziiert ($F \geq 10,9$, $p \leq 0,001$). Unter längerfristiger Behandlung wurde eine kontinuierliche Abnahme der zerebralen und lobaren weißen Substanz in Korrelation mit mittleren und höheren Dosierungen beobachtet. In dieser Studie bestand der einzige Unterschied zwischen SGA (außer Clozapin) und FGA in einer Zunahme der weißen Substanz des Parietallappens bei Patienten unter SGA mit höheren Dosierungen ($F = 4,34$, $p = 0,04$).

Kontrolle der Schwere der Erkrankung

In drei von fünf Studien, die eine Volumenabnahme unter antipsychotischer Behandlung beobachteten, wurde die Schwere der Symptomatik als Einflussfaktor kontrolliert, was den Befund einer Korrelation zwischen der Volumenabnahme und der Höhe der antipsychotischen Dosis nicht veränderte [25, 27, 38]. In den verbleibenden zwei Studien mit einer solchen signifikanten Korrelation erfolgte keine solche Korrektur [28, 37]. Demgegenüber wurde die Erkrankungsschwere nur in zwei von fünf Studien, in denen kein Einfluss der Medikation auf die Hirnstruktur dargestellt werden konnte, kontrolliert [26, 36].

Iowa Longitudinal Study

Die längste und umfassendste der ausgewerteten Studien ist eine Langzeitverlaufsstudie, die Iowa Longitudinal Study [38, 39] über 7 bis maximal 14 Jahre. Sie untersuchte 211 [38] bzw. eine Auswahl von 202 [39] ersterkrankten Patienten mit einer Schizophrenie, allerdings ohne randomisierte Kontrollgruppe. Im Schnitt wurde bei den Patienten zu drei Zeitpunkten eine Magnetresonanztomographie durchgeführt. Die Autoren weisen darauf hin, dass dies zwar kein ideales (d. h. randomisiertes, placebokontrolliertes) Studiendesign sei, jedoch das Beste, was derzeit erreichbar und umsetzbar sei [41].

Auch nach Kontrolle der drei Untersuchungsvariablen „Krankheitsdauer“, „Krankheitsschwere“ und „Substanzmissbrauch“ korrelierte die antipsychotische Medikation (sowohl FGA als auch

SGA) mit einer Volumenminderung der frontalen sowie der temporalen, parietalen und gesamten grauen Substanz, welche mit der kumulativen Gesamtdosis zunahm. Ebenso verringerte sich die weiße Substanz bei mittleren Chlorpromazin-Äquivalenten und noch stärker bei hohen Dosierungen. Die erklärende Varianz war jedoch, ebenso wie bei der Metaanalyse von Fusar-Poli et al. [11], gering bis moderat. Am stärksten war der Schwund grauer Substanz dabei zu Beginn der Behandlung, der Abbau weißer Substanz nahm im Laufe der Zeit weiter zu. Zwischen FGA und SGA bestand in dieser Studie kein wesentlicher Unterschied, wobei eine Aussage schwierig ist, da im Verlauf fast alle Patienten sowohl FGA als auch SGA erhalten hatten. Unabhängig von der antipsychotischen Medikation korrelierte auch die Dauer des Untersuchungszeitraums mit der Volumenminderung, weshalb ein zusätzlicher intrinsischer Krankheitsprozess angenommen wurde.

Die bedeutsamsten methodischen Einschränkungen der Studie sind die statistisch nicht vollständig mögliche Kontrolle des Einflusses der Krankheitsschwere und unbekannte und damit nicht kontrollierbare Einflussfaktoren (z. B. hoher Tabakkonsum) sowie methodische Probleme in der Abgrenzung von Hirnregionen bei der Bildgebung [38].

In der jüngsten Publikation zu dieser Studie [39] wurden neben der antipsychotischen Medikation auch die Dauer der Rückfälle und ihre Anzahl mit den gesamten und fokalen Hirnvolumina korreliert. Sowohl die definierte antipsychotische Gesamtdosis wie auch eine längere Rückfalldauer (jedoch nicht die Anzahl der Rückfälle) korrelierten jeweils mit der Verminderung des gesamten und fokalen Hirnvolumens auch nach Kontrolle der jeweils anderen Kovariablen. Bei dieser Auswertung wurden jedoch die Unterschiede in den Dosierungen, wie sie in der vorigen Publikation [38] ermittelt wurden, nicht berücksichtigt: Für die Antipsychotika wurde vielmehr eine durchschnittliche Tagesdosis in Äquivalenz zu 4 mg Haloperidol über 4 Jahre zugrunde gelegt, dies jedoch in Abweichung von den Angaben in der Vorpublikation ([38], ■ Tab. 1), in der die Dosie-

rungen im Untersuchungszeitraum von 4 auf 11 mg Haloperidol-Äquivalente kontinuierlich anstiegen. Die Rückfalldauer betrug im Durchschnitt 1,34 Jahre. Viele Patienten hatten jedoch deutlich kürzere Rückfälle. Für den durchschnittlichen Untersuchungszeitraum von 7 Jahren wurde kein signifikanter Einfluss der Anzahl der Rückfallepisoden auf die Abnahme der Hirnvolumina festgestellt.

Bedeutung für den Verlauf der Symptomatik

Nur in einigen Studien wurde der Verlauf klinischer Parameter mit den hirnsstrukturellen Veränderungen in Beziehung gesetzt. Bei Gur et al. [25] korrelierte eine Abnahme der Volumina im Frontal- und Parietallappen mit einer geringeren Verbesserung des Affekts, der Sprachverarmung, Antriebslosigkeit, Halluzinationen und des bizarren Verhaltens und einer stärkeren Verbesserung der Wahn-symptomatik und der Denkstörungen. Mehr Volumenminderung ging einher mit einer Verschlechterung neuropsychologischer Parameter wie der Fähigkeit zur Abstraktion und Flexibilität sowie mit Einschränkungen im Bereich der Sprache und des räumlichen Gedächtnisses. Die Studie von Cahn et al. [27] ermittelte eine signifikante Korrelation zwischen der Zunahme der Hirnvolumenminderung und psychosozialen Einschränkungen gemessen mit dem Camberwell Assessment of Needs (CAN), nicht jedoch mit der Symptomausprägung, die mit der Positiv-und-Negativ-Syndrom-Skala (PANSS) gemessen wurde.

Eine weitere Studie [28] fand unter Haloperidol eine Beziehung zwischen der Abnahme der grauen Substanz im Frontal- und Parietallappen und einer Verschlechterung neurokognitiver Parameter, wie der Aufmerksamkeit und Wortflüssigkeit, des verbalen Lernens, des Arbeitsgedächtnisses und der visuomotorischen Verarbeitung. Die Abnahme der grauen Substanz insgesamt korrelierte jedoch wiederum nicht mit den mittels PANSS erhobenen Symptomen. In der Olanzapin-Gruppe dieser Studie bestanden hingegen keine signifikanten Korrelationen zur Neurokognition. In der späteren Teilgruppenanalyse dieser Studie von Thom-

sen et al. [29] gab es in beiden Medikationsgruppen im Verlauf und nach einem Jahr keine signifikanten Korrelationen zwischen der Dichte an grauer Substanz und der PANSS und keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich einzelner klinischer Parameter oder der Schwere psychotischer Symptome (PANSS) zwischen der Haloperidol- und Olanzapin-Gruppe. Die mittels Continuous Performance Test gemessenen neurokognitiven Symptome waren nach 3 Monaten in der Olanzapin-Gruppe besser als in der Haloperidol-Gruppe; diese Unterschiede zeigten jedoch keine Korrelationen zu den Dichteveränderungen in der grauen Substanz und bestanden auch zu späteren Messzeitpunkten nicht mehr. In anderen Studien [30, 32] werden keine Korrelationen der Veränderungen der frontalen grauen Substanz mit der klinischen Symptomatik gefunden.

Auch Ho et al. [37] berichten, dass die frontale Volumenänderung unter Medikation signifikant mit einem stärkeren Abbau kognitiver Funktionen korrelierte, insbesondere mit einer geringeren Verbesserung visuospatialer Fähigkeiten. In der Studie von Ho et al. [38] werden keine Korrelationen der Veränderung grauer und weißer Substanz mit der Symptomatik oder der Neurokognition angegeben. Hingegen korrelierte in einer weiteren Publikation zu dieser Kohorte [42] der Verlust frontaler, temporaler und gesamter weißer Substanz und des frontalen und zerebralen Volumens mit schlechteren Testergebnissen im verbalen Lernen und bei der Testung der Aufmerksamkeit, des Arbeitsgedächtnisses und Problemlöseverhaltens sowie mit verstärkter psychotischer Symptomatik.

Diskussion

Welche Schlussfolgerungen erlauben die Studien?

Trotz der bestehenden Unterschiede in der Methodik und den Ergebnissen weist die Mehrzahl der in diesem Review ausgewerteten Studien auf signifikante Effekte der Antipsychotikabehandlung auf das Hirnvolumen im Zeitverlauf hin: Fünf von acht Studien mit Patienten unter FGA-Behandlung zeigen eine dosis-

abhängige Reduktion der frontalen grauen Substanz oder kortikalen Dicke [25, 26, 32, 37, 38]. Für SGA wurde dies in vier von acht Studien gezeigt, [27, 29, 37, 38], in einer weiteren Studie für den temporalen Gyrus [34]. In fünf Studien betrug die Studiendauer mehr als 2 Jahre [25, 30, 31, 32, 36, 37, 38].

Insbesondere neuere Studien legen nahe, dass die Veränderungen bereits in den ersten Wochen der Behandlung beginnen. So finden sich auch in einer Metaanalyse von Studien an Ersterkrankten Verringerungen der grauen Substanz medial frontal, des anterioren Zingulums und der Insula bei den Patienten unter antipsychotischer Medikation (Effektstärken von $-0,18$ bis $-0,37$; [43]), jedoch auch ohne diese, aber in deutlich geringerem Ausmaß (Effektstärken von $-0,02$ bis $-0,15$; [43], Fig. 4).

Eine Untersuchung der weißen Substanz mittels Diffusion-Tensor-Imaging-Technik (DTI) zur Messung der strukturellen Integrität und Konnektivität zeigte bereits in den ersten 6 Wochen unter Antipsychotika trotz Symptomverbesserung eine signifikante dosisunabhängige Abnahme der fraktionellen Anisotropie in der Corona radiata rechts frontal und im Gyrus des anterioren Zingulums wie auch in anderen DTI-Studien [44]. Eine Metaanalyse von MRT-Studien mit voxelbasierter Morphometrie (VBM) an Ersterkrankten fand mittels Subtraktionsmethode sowohl ein erhöhtes als auch vermindertes Volumen der grauen Substanz in einzelnen Regionen des frontalen, temporalen und präzentralen Gyrus bei einem Vergleich der antipsychotisch unbehandelten mit den behandelten Patienten, jedoch ohne Berechnung von Zusammenhängen mit den Dosierungen [45]. Auch Angaben zur Dauer der antipsychotischen Behandlungen bis zum Messzeitpunkt wurden nicht gemacht. In VBM-Longitudinalstudien an Ersterkrankten wurden nach 3 [46] und 12 Wochen [28] und in einer weiteren Studie an vorbehandelten Patienten nach 4 Wochen [47] kurzfristige Zunahmen der frontalen grauen Substanz unter SGA beobachtet. Demgegenüber berichten drei weitere VBM-Verlaufsstudien an Ersterkrankten über 5 Wochen [48], 2 [49] und 4 Jahre [50] eine Abnahme der frontalen grauen Substanz

unter antipsychotischer Behandlung im Verlauf. Bei einer Studie [51] zeigte sich über ein Jahr keine signifikante Veränderung. Auch in einer Metaanalyse zu Longitudinalstudien mit Region-of-Interest(ROI)-Volumetrie zeigte sich bei Ersterkrankten mit Schizophrenie unter antipsychotischer Medikation eine Reduktion frontaler grauer Substanz im Verlauf (Effektstärke $-0,39$, 95%-Konfidenzintervall: $-0,57$ bis $-0,22$; $p < 0,001$; [52]).

Bei Patienten mit psychotischen Störungen sind neben pharmakologischen Effekten auch u. a. genetische, entwicklungsbedingte und traumatische Faktoren mit der Volumenminderung assoziiert worden [53, 54, 55, 56]. So wurden morphologische Veränderungen bereits bei gesunden Menschen mit einem erhöhten Risiko, an einer Schizophrenie zu erkranken, beschrieben [12, 55, 56]. Einige, aber nicht alle Studien zum Erkrankungsrisiko von Verwandten 1. Grades und Zwillingsstudien lieferten ebenfalls Hinweise auf Volumenminderungen bei Familienangehörigen [57, 58, 59, 60].

Bedeutung der Dauer der unbehandelten Psychose

In mehreren Studien zeigte sich keine Korrelation zwischen der Dauer der unbehandelten Psychose (DUP) und der Reduktion der frontalen grauen Substanz [61, 62, 63] sowie aller anderen untersuchten Regionen mit Ausnahme der grauen Substanz des linken Planum temporale im temporalen Gyrus [64]. In einer Studie hingegen, welche hirnstrukturelle Veränderungen nach kurzer DUP (durchschnittlich 22 Wochen) mit solchen nach langer DUP (durchschnittlich 102 Wochen) verglich, zeigten sich Reduktionen des medial frontalen und Gyrus rectus im längeren Verlauf, jedoch ohne Unterschiede in den gemessenen neurokognitiven Funktionen [64]. Bei insgesamt schleichendem Krankheitsbeginn ist der Beginn psychotischer Symptome jedoch oft nicht mit Sicherheit abzugrenzen. Eine Korrelation zwischen der DUP und kognitiven Störungen scheint nicht zu bestehen [66, 67, 68]. So folgern Ho und Mitarbeiter [62]:

Der Mangel an überzeugenden Korrelationen legt nahe, dass die unbehandelte initiale Psychose keinen direkten toxischen neuronalen Effekt hat. [...] Trotz allem ist Frühintervention gerechtfertigt, um Leiden zu vermindern“

Antipsychotika der 2. Generation

Die Ergebnisse unseres Reviews zum Einfluss von SGA auf hirnstrukturelle Veränderungen sind ebenso wie die sonstige Literatur hierzu uneinheitlich. Derzeit wird kontrovers diskutiert, ob SGA als neuroprotektiv, als weniger neurotoxisch oder in der mittleren Frist bzw. bei äquivalenten Dosierungen als den FGA ähnlich einzuschätzen sind. Die Hypothese einer Neurogenese unter SGA konnte tierexperimentell nicht belegt werden; es ließ sich keine stabile Zellneubildung nachweisen [69]. Dementsprechend wurde eine parietale und okzipitale Volumenzunahme der grauen Substanz unter Clozapin in einer Studie als Gliazellproliferation oder Absetzeffekt nach Vorbehandlung mit typischen Antipsychotika und nicht als Neurogenese interpretiert [13].

Für die Bedeutung von Absetzeffekten sprechen zwei Studien bei Patienten, die vorübergehend nicht antipsychotisch behandelt wurden. Bei psychotischen Exazerbationen ohne Antipsychotika kam es dabei je nach Dauer der Studie zu einer tendenziellen Zunahme der frontalen grauen Substanz [70] bzw. einer signifikanten Hirnvolumenvermehrung insgesamt [71], und in (partiellen) Remissionen unter Antipsychotika zeigten sich umgekehrte Effekte d. h. die Remission unter Medikation war von einer Volumenabnahme begleitet. In einer Absetzstudie bei voll remittierten Ersterkrankten über ein Jahr zeigte sich in der unbehandelten Gruppe ohne Rückfall in diesem Zeitraum eine Volumenzunahme der zerebralen grauen Substanz im Vergleich zu der mit SGA behandelten Gruppe [72]. Die frontale graue Substanz wurde bildgebend nicht erfasst. Bei Dazzan et al. [73] zeigte sich unter FGA im Vergleich mit unbehandelten Patienten in Korrelation mit der aktuellen Dosis eine Reduktion der grauen Substanz frontal, temporal und im Zingulum, in der Insula rechts und Präkuneus links. Unter Olanzapin fanden sich

dagegen eine Volumenzunahme im Thalamus verglichen mit dem unbehandelten Zustand, jedoch im Gruppenvergleich der SGA mit FGA nur geringe Unterschiede, was nach Ansicht der Autoren für eine quantitative, aber nicht qualitative Differenz spricht.

Ob SGA eine geringere Volumenabnahme als FGA bewirken, kann derzeit nicht sicher beurteilt werden. In zwei der hier ausgewerteten Studien [27, 38] ergab sich kein Unterschied im Verlauf der Hirnvolumenminderung im Vergleich zu FGA. Zwei andere Studien von Lieberman et al. [28] und van Haren et al. [30] ermittelten differenzielle Effekte zugunsten von Olanzapin bezogen auf den frontalen Kortex über 6 Monate und den linken oberen frontalen Gyrus unter Olanzapin und Clozapin über 5 Jahre.

Besondere Beachtung fand in den letzten Jahren die – auch in den vorliegenden Review eingeschlossene – von dem Unternehmen Lilly finanzierte multizentrische Studie von Lieberman et al. [28], in der bei Ersterkrankten – neben Auffälligkeiten in anderen Regionen – unter Haloperidol ($n=79$) nach einem Jahr eine Reduktion der frontalen grauen Substanz um 2,4% (S. 367), aber unter Olanzapin ($n=82$) nur um 1,0% auftrat. Im Unterschied zu den Messzeitpunkten nach 3 und 6 Monaten war diese Differenz nach einem Jahr nicht mehr signifikant. Die verwendeten Dosierungen von Olanzapin und Haloperidol waren nicht äquivalent. Die Studie ermittelte keine Dosisabhängigkeit der Befunde. Die dort verwendeten Dosierungen hatten jedoch einen engen Dosisbereich, und das Design dieser Studie diente nicht der Untersuchung von Dosis-Wirkungs-Beziehungen; so wurde die kumulative Gesamtdosis nicht ermittelt. Nach anfänglicher Volumenzunahme unter SGA konvergierten die Volumenminderungen im Verlauf der weiteren Beobachtung unter FGA und SGA. Umsetzeffekte von FGA auf Olanzapin aufgrund der Randomisierung nach FGA-Vorbehandlung von 77% dieser Patienten über durchschnittlich 40 Tage wurden vermutet [74].

Weniger bekannt ist eine Reanalyse der vollständigen Daten zu vier Messzeitpunkten über ein Jahr von einem der bildgebenden Zentren derselben Studie. Sie wurde durchgeführt, um den zeit-

lichen Verlauf der Veränderungen der grauen Substanz entsprechend der Medikation noch genauer nachzuvollziehen und um mögliche Verfälschungen durch die Verwendung von Daten unterschiedlicher Scanner zu vermeiden [29]. Nach dieser Auswertung verlief der Verlust der grauen Substanz bei beiden Medikamenten in unterschiedlichen Trajektorien. Nach einem Jahr jedoch bestand nach adäquater Korrektur für multiple Vergleiche in allen untersuchten Regionen kein signifikanter Unterschied mehr zwischen Haloperidol und Olanzapin. Die Unterschiede zwischen den zwei Antipsychotika bestanden daher offenbar nur vorübergehend. Über den weiteren Verlauf kann diese Studie keine Aussage machen, da sie wegen hoher Studienabbruchraten auf 12 Monate begrenzt war. Eine Beurteilung ist auch erschwert, da kein Konsens zu den Dosisäquivalenten zwischen einzelnen SGA und FGA besteht und veränderte Berechnungen zum Verlust von Signifikanz führen können [30], eine Volumenzunahme unter SGA nach Vorbehandlung mit FGA auch die Folge eines Absetzeffektes sein kann [13, 70] und Volumenveränderungen auch durch Veränderungen von Durchblutung, Fett- und Wassergehalt bedingt sein können, die ebenfalls durch Antipsychotika ausgelöst werden können [73, 75].

In einer Studie, in der mit FGA oder SGA in Niedrigdosierung über ein Jahr behandelt wurde, zeigten sich keine unterschiedlichen Effekte in Bezug auf die kortikale graue Substanz und die „kortikale Dicke“ lobar sowie des gesamten Gehirns [76, 77].

Insgesamt werden die Unterschiede in den hirnstrukturellen Veränderungen unter Behandlung mit FGA und SGA als weitgehend quantitativ und nicht qualitativ interpretiert [73]. Möglicherweise besteht diese Differenz aufgrund der unterschiedlichen Trajektorien des Abbauprozesses nur vorübergehend [29]. Der pharmakogene Abbauprozess scheint dabei nicht linear zu verlaufen, sondern im ersten Jahr stärker zu sein und sich anschließend zu verlangsamen [25, 37, 38]. Auch sind nach weiteren bildgebenden Studien SGA nicht als einheitliche Substanzgruppe aufzufassen, sondern besitzen mit den

FGA jeweils mehr oder weniger vergleichbare Effekte [40, 78].

Genetische Effekte und Auswirkungen von Tabak und Cannabis

Kaum untersucht wurde bisher der modulierende Effekt unterschiedlicher Genvarianten, z. B. des „brain-derived neurotrophic factor“ (BDNF; [37]) und des G72-Gens [79] sowie des Serotonintransporter-Gens [80], bezüglich der Interaktion von Tabakkonsum und Hirnvolumenminderung. Frontale und temporale Reduktionen der grauen Substanz sind bei Rauchern verstärkt, die an einer Psychose erkrankt sind [81]. Die graue Substanz war jedoch nur bei starkem Tabakkonsum (>25 Zigaretten/Tag) signifikant reduziert [82]. Auch exzessiver Alkoholkonsum [83, 84] und intensiver Cannabisgebrauch [85, 86] können zur Hirnvolumenminderung beitragen. So wurde beobachtet, dass bei Vorhandensein spezifischer Cannabinoid-1-Rezeptor-Genotypen (CBI/CNRI) Cannabis zur Verminderung der weißen Substanz und kognitiven Defiziten führte [87]. Diese Effekte konnten in der Iowa-Langzeitstudie mit Ersterkrankten allerdings nicht faktorenanalytisch dargestellt werden [38].

Mögliche pathophysiologische Mechanismen der Hirnvolumenabnahme

Mögliche pathophysiologische Mechanismen einer antipsychotikaassoziierten Hirnvolumenminderung sind:

- eine frontale Minderperfusion [38],
- eine frontomesolimbische Diskonnektion durch den dopaminergen Antagonismus [38],
- Neurotoxizität [38, 88] wie z. B. oxidativer Stress [44].

Auf das ZNS könnte sich dies wie folgt auswirken:

- Abnahme der Gliazellen (Astrozyten und Oligodendrozyten; [89]), wie im Tierexperiment mit Makaken-Affen gezeigt [90],
- Apoptose von Gliazellen durch Caspase-3-Aktivierung, die mit deutlich [91] oder geringfügig günstige-

ren [92] Ergebnissen für SGA im Vergleich zu Haloperidol tierexperimentell gezeigt wurde. Hier ist auch die beobachtete Abnahme von N-Acetyl-Aspartat unter Antipsychotika als Marker für den Verlust von Neutropili und begrenzter Apoptose relevant [34];

- Verminderung der Dichte und Arborisation von Dendriten [93, 94], die in der erhöhten Dichte neuronaler Zellen in Post-mortem-Studien eine Entsprechung haben könnte [38, 94].

In einem Tierexperiment mit Makaken-Affen unter Haloperidol und Olanzapin zeigte sich unter beiden Substanzen nach 17 bis 27 Monaten eine frontal und parietal betonte Abnahme des Hirnvolumens um 8–11% im Vergleich mit der Kontrollgruppe [95]. Sie bestätigte sich auch in einem Tierexperiment an Ratten [96]. Histopathologisch zeigte sich eine Abnahme der Anzahl der Astrozyten um 20,5% [88], eine Reduktion der Anzahl der Gliazellen um 14,2% und dadurch eine Zunahme der Dichte der Neuronen ohne Zellverlust [95]. Gemäß einer experimentellen Studie zu Absetzeffekten scheint in der grauen Substanz der Effekt zumindest partiell reversibel zu sein [97].

Der Einfluss von Antipsychotika auf die Zunahme der Hirnvolumenminderung ist teilweise aus dem Wirkmechanismus der Substanzen ableitbar, da sie durch D2-Rezeptor-Blockade in den Basalganglien einerseits psychotische Symptome reduzieren können, jedoch andererseits auch die Informationsverarbeitung in fronto-striär-thalamischen Regelkreisen vermindern [98]. Dies könnte zu adaptiven Volumenreduktionen im frontalen Kortex und in limbischen Hirnregionen beitragen [38]. Außerdem gibt es – oftmals dosisabhängige – mögliche neurotoxische Wirkungen einer antipsychotischen Behandlung auf Neuronen, Dendriten und Gliazellen [38, 88].

Klinische Bedeutung der Studienergebnisse

Die Ergebnisse bisher publizierter Studien zu den genauen Auswirkungen einer langfristigen Antipsychotikabehandlung auf die Hirnstruktur sind nicht ein-

deutig. Dies ist auf methodische Probleme, Fragen der Messung der Antipsychotikaexposition und auch individuelle Unterschiede zurückzuführen. Obgleich wir eine systematische Literaturrecherche und kriterienbasierte Auswahl der Studien durchgeführt haben, muss auf die Limitationen systematischer Reviews nichtrandomisierter Verlaufsstudien mit multiplen Einflussfaktoren auf die untersuchten Parameter hingewiesen werden. Neben den unterschiedlichen Patientenkollektiven sind Schlussfolgerungen auch aufgrund anderer Faktoren limitiert; u. a. wegen nicht einheitlicher Medikation, unterschiedlicher Vorgehensweisen in Dosierung und Umstellung der Medikation, Problemen in der Angabe von Äquivalenzdosen und unterschiedlicher Messverfahren in der Bildgebung, die eine optimale Vergleichbarkeit lediglich bei Mehrfachmessungen mit gleicher Bildgebung und Technik gewährleisten.

Darüber hinaus sind Assoziationen nicht mit Kausalitäten gleichzusetzen, daher sollten Befunde zu Volumenminderungen, die mit der kumulativen Einnahme von Antipsychotika korrelierten, mit Vorsicht interpretiert werden. Verschiedene alternative Ursachen könnten für solche Befunde verantwortlich sein, sodass eine Behandlung mit Antipsychotika vermutlich nicht der alleinige Faktor ist, der mit der Volumenminderung über die Zeit bei einer Schizophrenie assoziiert ist. Beispielsweise sind morphologische Veränderungen bereits vor Auftreten einer Psychose zu beobachten und treten verstärkt während des Überganges in die Psychose auf [11, 54]. Abschließende Aussagen zur Kausalität sind daher nicht möglich.

Auch ein möglicher Publikationsbias kann nicht ausgeschlossen werden. Im Allgemeinen werden Untersuchungen mit kleineren Fallzahlen mit geringerer methodischer Strenge analysiert, sodass ein selektives Reporting zu einer Überschätzung der Effektstärke in kleineren Studien geführt haben kann [99]. Eine formale Prüfung kann in einer künftigen Metaanalyse erfolgen.

Da lediglich einige Studien genaue Angaben zur (kumulativen) Dosis lieferten und individuelle Patientendaten nicht vorlagen, konnten wir keine statistische Auswertung der Beziehung zwischen Do-

sis und Volumenveränderungen vornehmen. Daten zu Gesamthirnvolumina wurden in unserer vorliegenden, auf das Frontalhirn ausgerichteten Analyse nicht dargestellt. Hierzu liegt eine Metaanalyse bereits vor [11], die auch hier die korrelativen Zusammenhänge zwischen Hirnvolumina und kumulativer antipsychotischer Dosis bestätigte.

Insgesamt fand unser Review in mehreren Studien Evidenz für eine Volumenminderung unter Antipsychotika und rechtfertigt die Berücksichtigung dieser Befunde in der Bewertung des Stellenwertes der Antipsychotika im klinischen Alltag. Mehrere Studien zu Langzeitverläufen verweisen demnach auf Volumenminderungen, die mit der Medikamentengabe assoziiert sind.

Bezüglich der klinischen Relevanz zeigte eine Studie von van Haren et al. [100] keine Korrelation zwischen den Gesamtvolumina und dem Behandlungserfolg zwei Jahre später, in einer anderen Studie waren allerdings hirnstrukturelle Auffälligkeiten bei Krankheitsbeginn ungünstige Prädiktoren für den Krankheitsverlauf [101]. Verschiedene Studien [13, 25, 28, 36, 37, 39] belegen eine Korrelation zwischen dem Abbau frontaler und temporaler grauer Substanz im Zeitverlauf und kognitiven Störungen (Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen, verbales Lernen, Arbeitsgedächtnis, Problemlösefähigkeit, Abstraktionsflexibilität, Raumgedächtnis, visuell-räumliche Fähigkeiten). Je mehr sich das Volumen der grauen Substanz verringerte, desto ausgeprägter waren in der Regel diese kognitiven Störungen. Bei initialer Verschlechterung und relativer Stabilität zwischen dem 2. bis 5. Jahr nach Erkrankungsbeginn bzw. Antipsychotikabehandlung scheint es zwischen dem 5. und 9. Jahr zu einer weiteren bedeutsamen Verschlechterung der neurokognitiven Fähigkeiten zu kommen, deren Bezug zur Medikation nicht geklärt ist [102]. Eine aktuelle Studie von Koutsouleris et al. [103] konnte zeigen, dass altersbedingte strukturelle Änderungen der Gehirnes, die auch die gesunde Population betreffen, bei Patienten mit einer Schizophrenie bereits deutlich früher auftreten (die sog. „brain age gap estimation“ betrug bei Schizophreniepatienten 5,5 Jahre). Diese Veränderungen

konnten den Status des Patienten sowie negative und desorganisierte Symptome vorhersagen.

Eine verstärkte Negativsymptomatik korreliert mit einer Volumenminderung des Frontalhirns [25] und einer Reduktion der frontalen weißen Substanz ([36], jedoch nicht [39]) und einer Ventrikelerweiterung [26, 39]. Sie kann durch Antipsychotika teilweise verbessert, aber auch partiell verstärkt werden [104]. Positivsymptome korrelieren mit einem geringeren Hirnvolumen des Frontalhirns [25, 49] – mit Ausnahme einer positiven Korrelation bei Wahnbildungen in [25] – und mit einem geringeren Volumen der frontalen und temporalen weißen Substanz [39]. Es ist deshalb möglich, dass höhere Antipsychotikadosierungen bei ausgeprägtem Krankheitsverlauf, z. B. mit stärkerer Hirnvolumenminderung und mehr Positivsymptomatik, eingesetzt wurden und deshalb die Korrelation zwischen Antipsychotikadosis und zunehmender Hirnvolumenminderung Sekundärfolge des schwereren Krankheitsverlaufes ist. Soweit die Schwere der Symptomatik zusätzlich zur Dosis erfasst wurde, korrelierten aber oft beide Parameter unabhängig voneinander mit dem Ausmaß der Hirnvolumenminderung [11, 25, 27, 29, 32, 38, 39], sodass Medikamente offenbar eigenständig volumenmindernd wirken könnten.

Therapeutische Schlussfolgerungen

Insgesamt muss die Rolle der Antipsychotika hinsichtlich der hirnstrukturellen Veränderungen differenziert betrachtet werden. Subtile strukturelle Auffälligkeiten wie eine Verringerung der grauen Substanz temporal [105], frontal und parietal [106] sowie Vergrößerung der lateralen Ventrikel und fokale Veränderungen der weißen Substanz [107, 108] werden teilweise bereits bei noch nicht antipsychotisch behandelten Patienten beobachtet [3, 43].

Die Evidenz dafür, dass Antipsychotika zu den insgesamt moderaten strukturellen Veränderungen im Gehirn, insbesondere im Frontalhirn, zu einem geringen Teil (d. h. mit kleinen bis mittelgradigen Effektstärken, vgl. auch [11]), beitragen können, ist durch neuere Studien

allerdings kontinuierlich gewachsen. Die Reduktion scheint vor allem bei der weißen Substanz unter mittleren und höheren Dosierungen langsam fortzuschreiten [38].

Vor allem die Dosishöhe der Antipsychotika wird zunehmend kritisch erörtert. Ho et al. [38] empfehlen nach der aktuellen Studienlage, Antipsychotika nicht abzusetzen, jedoch „jedem Patienten die niedrigste Dosis (zu) verordnen, um Symptome zu kontrollieren“ – und zwar bereits bei Therapiebeginn. Dies steht in Gegensatz zum auch heute noch teilweise praktizierten Vorgehen mit vergleichsweise hohen Einstiegsdosierungen, weiteren Dosissteigerungen [109] und nicht evidenzbasierter Polypharmazie im Verlauf [110, 111]. Ein abnehmendes Ansprechen durch dosisabhängige Vermehrung („upregulation“), Sensibilisierung und vermehrte Dopaminsynthese und Ausschüttung der mesolimbisch-striatalen D2-Rezeptoren kann u. a. dafür ursächlich sein [112, 113]. Die genannte Praxis kann zusätzlich zur Zunahme kognitiver Störungen führen, ohne dass eine Überlegenheit gegenüber einer Niedrigdosisbehandlung belegt werden konnte [114, 115, 116].

Die niedrigste erforderliche Dosis an Antipsychotika lässt sich am besten über eine Einstiegsdosis an der unteren Grenze des Dosisbereichs und nur langsame Steigerung der Dosis im mehrwöchigen Abstand bei unzureichenden klinischen Effekten ermitteln. Eine Dosisminderung kann vermutlich manche unerwünschten Effekte der Antipsychotika auf das Hirnvolumen abschwächen. Ein plötzliches Absetzen von Antipsychotika ist jedoch kontraindiziert, auch aufgrund des erhöhten Rückfallrisikos [117, 118, 119, 120]. In einer Übersichtsarbeit [121] war dies allerdings nicht nachweisbar, wobei die durchschnittliche Dauer des Ausschleichens in den ausgewerteten Studien nur etwa 4 Wochen betrug. Wunderink et al. [122] zeigten in einer randomisierten Verlaufsstudie über 7 Jahre mit 107 Patienten mit einer ersten funktional weitgehend remittierten psychotischen Episode, dass Dosisreduzierung und begleitetes Absetzen zu einer mehr als doppelt so hohen Recovery-Rate (alltagsrelevante Funktionsfähigkeit) von 40,4% im Vergleich zu üblichen Erhaltungsmedikation führt. Die

Rate an symptomatischer Remission war in beiden Gruppen vergleichbar.

Eine individualisierte Therapie der Schizophrenie erscheint vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse absolut notwendig. Durch ergänzende längerfristige Einzeltherapie und vor allem Familieninterventionen lässt sich die Anzahl der Rückfälle gemäß Studienlage deutlich reduzieren [9, 123]. Eine generell anzuwendende, initiale Standardmedikation mit Antipsychotika und ihre jahrelange Fortführung in „wirksamer Dosis“ ohne Empfehlungen zur längerfristigen Dosisminderung mit dem Argument der Rückfallprophylaxe entsprechend vieler Leitlinien [124] ist bei insgesamt minimaler [125] bis mäßiger [126] Verbesserung der Symptomatik durch Antipsychotika kritisch zu diskutieren. Die erwünschten Wirkungen der Antipsychotika sind gegen die oft dosisabhängigen und teilweise schweren metabolischen Nebenwirkungen [127, 128, 129], die im Alter noch deutlich zunehmen [130], und angesichts des erhöhten Risikos von Diabetes [131, 132] und koronaren Herzerkrankungen [133] abzuwägen. Dies gilt insbesondere für Kinder und Jugendliche, bei denen die Nebenwirkungen oftmals besonders ausgeprägt sind [134, 135]. Umgekehrt gilt, dass wie oben diskutiert eine Dosisreduktion zum Wiederauftreten psychotischer Symptome führen kann, sodass dies individuell besprochen und entschieden werden muss.

Die vermutlich zu Beginn der Behandlung stärker ausgeprägte zusätzliche pharmakogene frontale Hirnvolumenminderung bei Menschen mit einer Schizophrenie lässt Behandlungsformen noch dringlicher erscheinen, in denen von Beginn an Antipsychotika nur in geringerer Dosis zur Anwendung kommen oder ganz vermieden werden können [136, 137, 138], beispielsweise bei Ersterkrankten [139] und Menschen mit zykliden bzw. polymorphen Psychosen [140]. Eine aktuelle Publikation zur Chicago-Langzeitstudie konnte zeigen, dass die Patienten mit Schizophrenie und guter Prognose, die nach ca. einem Jahr meist gegen ärztlichen Rat die antipsychotische Medikation abgesetzt hatten, in den 20 Jahren danach einen deutlich günstigeren Verlauf nahmen als diejenigen mit gleich guter Prog-

nose unter fortgesetzter antipsychotischer Medikation [141].

Eine bei Syndromen attenuierter Psychose (vormals Prodromalphase) eingesetzte antipsychotische Medikation ist unter dieser Perspektive fragwürdig. Hier sind sozio-, familien- und psychotherapeutische Vorgehensweisen [142, 143, 144, 145] – jedoch in der Regel nur, wenn sie bei Bedarf auch längerfristig über mehrere Jahre zur Verfügung stehen [146] – und möglicherweise auch weitere pharmakologische Ansätze [147] vordringlich.

Neuere Arbeiten verweisen auf die Möglichkeit, mit verlängertem Einnahmeintervall der Medikation in 2- [148] bis 3-tägigem [149] Abstand unerwünschte, neuroadaptive Hochregulationen der Dopamin-D2-Rezeptoren zu begrenzen [117, 150, 151]. Dies könnte sich auch auf die Entwicklung einer Hirnvolumenminderung unter Antipsychotika auswirken. In jedem Falle würde auch dies zu einer Reduktion der kumulativen Gesamtdosis führen. Ho et al. [38] argumentieren darüber hinaus, dass Antipsychotika bei Störungen außerhalb des Schizophreniespektrums, die Kinder, ältere Menschen und Patienten mit bipolaren oder depressiven Störungen betreffen, nach sorgfältiger Abwägung von Risiken und Nutzen nur mit Vorsicht angewandt werden sollten. Dies gilt insbesondere für den Einsatz von Antipsychotika bei Demenzerkrankungen und Verhaltensstörungen wie Aggressivität, der nach unseren Erfahrungen zu ungezielt und zu schnell sowie mit zu hohen Dosen erfolgt [152]. Die metabolischen Nebenwirkungen und das erhöhte Risiko von Folgeerkrankungen sind dabei berücksichtigend.

Fazit für die Praxis

Zusammenfassend sollten Antipsychotika bei schizophrenen Psychosen unter Nutzung der nichtpharmakologischen Therapiemöglichkeiten sowie auch im Notfall so gering wie möglich dosiert, Polypharmazie vermieden und die Therapiedauer individuell geprüft und angepasst werden.

Korrespondenzadresse

Dr. V. Aderhold

Institut für Sozialpsychiatrie,
Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald
Ellernholzstr. 1–2, 17487 Greifswald
volkmar.aderhold@uni-greifswald.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. V. Aderhold, S. Weinmann, C. Hägele und A. Heinz geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License which permits any use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and the source are credited.

Literatur

- Huber G (1957) Pneumencephalographische und psychopathologische Bilder bei endogenen Psychosen. Springer, Berlin
- Shenton MA, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW (2001) A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res* 49:1–52
- Heinz A, Weinberger DR (2000) Schizophrenia: the neurodevelopmental hypothesis. Current concepts in psychiatry. Psychiatrie der Gegenwart. Springer, Berlin, S 89–104
- Kalus P, Falkai P, Heinz A (2008) Strukturelle und funktionelle Hirnveränderungen bei schizophrenen Psychosen. *Nervenarzt* 79:275–278
- Pantelis C, Yücel M, Wood SJ et al (2005) Structural brain imaging evidence for multiple pathological processes at different stages of brain development in schizophrenia. *Schizophr Bull* 31:672–696
- Woods BT, Ward KE, Johnson EH (2005) Meta-analysis of the time-course of brain volume reduction in schizophrenia: implications for pathogenesis and early treatment. *Schizophr Res* 73:221–228
- Selemon LD, Rajkowska G, Goldman-Rakic PS (1998) Elevated neuronal density in prefrontal area 46 in brains from schizophrenic patients: application of a 3-dimensional, stereologic counting method. *J Comp Neurol* 392:402–412
- Os J van, Kapur S (2009) Schizophrenia. *Lancet* 374:635–645
- NICE clinical guideline 82 (2009) Schizophrenia – core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care. Developed by the National Collaborating Centre for Mental Health, Leicester
- Madsen AL, Keidling N, Karle A et al (1998) Neuroleptics in progressive structural brain abnormalities in psychiatric illness. *Lancet* 352:784–785
- Fusar-Poli P, Smieskova R, Kempton MJ et al (2013) Progressive brain changes in schizophrenia related to antipsychotic treatment? A meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Neurosci Biobehav Rev* 37:1680–1691
- Borgwardt SJ, McGuire PK, Aston J et al (2008) Reductions in frontal, temporal and parietal volume associated with the onset of psychosis. *Schizophr Res* 106:108–114
- Molina V, Reig S, Sanz J et al (2005) Increase in gray matter and decrease in white matter volumes in the cortex during treatment with atypical neuroleptics in schizophrenia. *Schizophr Res* 80:61–71
- Heinz A (2002) Dopaminergic dysfunction in alcoholism and schizophrenia – psychopathological and behavioral correlates. *Eur Psychiatry* 17:9–16
- Hulshoff Pol HE, Kahn RS (2008) What happens after the first episode? A review of progressive brain changes in chronically ill patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 34:354–366
- Navari S, Dazzan P (2009) Do antipsychotic drugs affect brain structure? A systematic and critical review of MRI findings. *Psychol Med* 39:1763–1777
- Smieskova R, Fusar-Poli P, Allen P et al (2009) The effects of antipsychotics on the brain: what have we learnt from structural imaging of schizophrenia? – a systematic review. *Curr Pharm Des* 15:2535–2549
- Moncrieff J, Leo J (2010) A systematic review of the effects of antipsychotic drugs on brain volume. *Psychol Med* 40:1409–1422
- Bora E, Fornito A, Radua J et al (2011) Neuroanatomical abnormalities in schizophrenia: a multimodal voxelwise meta-analysis and meta-regression analysis. *Schizophr Res* 127:46–57
- Chan RCK et al (2011) Brain anatomical abnormalities in high-risk individuals, first-episode, and chronic schizophrenia: an activation likelihood estimation meta-analysis of illness progression. *Schizophr Bull* 37:177–188
- Olabi B, Ellison-Wright I, McIntosh AM et al (2011) Are there progressive brain changes in schizophrenia? A meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *Biol Psychiatry* 70:88–96
- Hajima SV, Van Haren N, Cahn W et al (2013) Brain volumes in schizophrenia: a meta-analysis in over 18 000 subjects. *Schizophr Bull* 39:1129–1138
- Shepherd AM, Laurens KR, Matheson SL et al (2012) Systematic meta-review and quality assessment of the structural brain alterations in schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev* 36:1342–1356
- Scherk H, Falkai P (2006) Effects of antipsychotics on brain structure. *Curr Opin Psychiatry* 19:145–150
- Gur RE, Cowell P, Turetsky BI et al (1998) A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia. Relationship of neuroanatomical changes to clinical and neurobehavioral measures. *Arch Gen Psychiatry* 55:145–152
- Lieberman JA, Chakos M, Wu H et al (2001) Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia. *Biol Psychiatry* 49:487–499
- Cahn W, Hulshoff Pol HE, Lems EB et al (2002) Brain volume changes in first-episode schizophrenia: a 1-year follow-up study. *Arch Gen Psychiatry* 59:1002–1101
- Lieberman JA, Tollefson GD, Charles C et al (2005) Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 62:361–370
- Thompson PM, Bartzokis G, Hayashi KM et al (2009) Time-lapse mapping of cortical changes in schizophrenia with different treatments. *Cereb Cortex* 19:1107–1123
- Haren NE van, Hulshoff Pol HE, Schnack HG et al (2007) Focal gray matter changes in schizophrenia across the course of the illness: a 5-year follow-up study. *Neuropsychopharmacology* 32:2057–2066
- Haren NE van, Hulshoff Pol EH, Schnack GH 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
- Haren NE van, Schnack HG, Cahn W et al (2011) Changes in cortical thickness during the course of illness in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 68:871–880
- Théberge J, Williamson KE, Aoyama N et al (2007) Longitudinal grey-matter and glutamatergic losses in first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry* 191:325–334
- Aoyama N, Théberge J, Drost DJ et al (2011) Grey matter and social functioning correlates of glutamatergic metabolite loss in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 198:448–456
- Nakamura M, Salisbury DF, Hirayasu Y et al (2007) Neocortical gray matter volume in first-episode schizophrenia and first-episode affective psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI study. *Biol Psychiatry* 62:773–783
- Ho BC, Andreasen NC, Nopoulos P et al (2003) Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome: a longitudinal magnetic resonance imaging study early in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 60:585–594
- Ho B-C, Andreasen NC, Dawson JD, Wassink TH (2007) Association between brain-derived neurotrophic factor Val66Met gene polymorphism and progressive brain volume changes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 164:1890–1899
- Ho B-C, Andreasen NC, Ziebell S et al (2011) Long-term antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 68:128–137
- Andreasen NC, Liu D, Ziebell S et al (2013) Relapse duration, treatment intensity, and brain tissue loss in schizophrenia: a prospective longitudinal MRI study. *Am J Psychiatry* 170:609–615
- Schlagenhauf F, Dinges M, Beck A et al (2010) Switching schizophrenia patients from typical neuroleptics to aripiprazole: effects on working memory dependent functional activation. *Schizophr Res* 118:189–200

Online publiziert: 25. Mai 2014

- Andreasen NC, Nopoulos P, Magnotta V et al (2011) Progressive brain change in schizophrenia: a prospective longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Biol Psychiatry* 70:672–679
- Radua J, Borgwardt S, Crescini A et al (2012) Multimodal meta-analysis of structural and functional brain changes in first episode psychosis and the effects of antipsychotic medication. *Neurosci Biobehav Rev* 36:2325–2333
- Wang Q, Cheung C, Deng W et al (2013) White-matter microstructure in previously drug-naïve patients. *Psychol Med* 43:2301–2309
- Leung M, Cheung C, Yu K et al (2011) Gray matter in first-episode schizophrenia before and after antipsychotic drug treatment. Anatomical likelihood estimation meta-analyses with sample size weighting. *Schizophr Bull* 37:199–211

46. Deng MY, McAlonan GM, Cheung C et al (2009) A naturalistic study of grey matter volume increase after early treatment in anti-psychotic naïve, newly diagnosed schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 206:437–446
47. Garver DL, Holcomb JA, Christensen JD (2005) Cerebral cortical gray expansion associated with two second-generation antipsychotics. *Biol Psychiatry* 58:62–66
48. Girgis RR, Diwadkar VA, Nutche JJ et al (2006) Risperidone in first-episode psychosis: a longitudinal, exploratory voxel-based morphometric study. *Schizophr Res* 82:89–94
49. Farrow TF, Whitford TJ, Williams LM et al (2005) Diagnosis-related regional gray matter loss over two years in first episode schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 58:713–723
50. Mané A, Falcon C, Mateos JJ et al (2009) Progressive gray matter changes in first episode schizophrenia: a 4-year longitudinal magnetic resonance study using VBM. *Schizophr Res* 114:136–143
51. Kasperek T, Prikryl R, Schwarz D et al (2009) Gray matter morphology and the level of functioning in one-year follow-up of first-episode schizophrenia patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33:1438–1446
52. Vita A, De Peri L, Deste G, Sacchetti E (2012) Progressive loss of cortical gray matter in schizophrenia: a meta-analysis and meta-regression of longitudinal MRI studies. *Transl Psychiatry* 2:e190. doi:10.1038/tp.2012.116
53. Sheffield JM, Williams LE, Woodward ND, Heckers S (2013) Reduced gray matter volume in psychotic disorder patients with a history of childhood sexual abuse. *Schizophr Res* 143:185–191
54. Borgwardt S, McGuire P, Fusar-Poli P (2011) Gray matters! – mapping the transition to psychosis. *Schizophr Res* 133:63–67
55. Meisenzahl EM, Koutsouleris N, Gaser C et al (2008) Structural brain alterations in subjects at high-risk of psychosis: a voxel-based morphometric study. *Schizophr Res* 102:150–162
56. Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD et al (2003) Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet* 361:281–288
57. Boos HBM, Aleman A, Cahn W et al (2007) Brain volumes in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 64:297–304
58. Goldman AL, Pezawas L, Mattay VS et al (2008) Heritability of brain morphology related to schizophrenia: a large-scale automated magnetic resonance imaging segmentation study. *Biol Psychiatry* 63:475–483
59. Borgwardt SJ, Picchioni MM, Ettinger U et al (2010) Regional gray matter volume in monozygotic twins concordant and discordant for schizophrenia. *Biol Psychiatry* 67:956–965
60. Baare WF, Oel CJ van, Hulshoff Pol HE et al (2001) Volumes of brain structures in twins discordant for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 58:33–40
61. Hietala J, Cannon TD, Erg T van et al (2003) Regional brain morphology and duration of illness in never-medicated first-episode patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 64:79–81
62. Ho BC, Alicata D, Ward J et al (2003) Untreated initial psychosis: relation to cognitive deficits and brain morphology in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160:142–148
63. Takahashi T, Suzuki M, Tanino R et al (2007) Volume reduction of the left planum temporale gray matter associated with long duration of untreated psychosis in schizophrenia: a preliminary report. *Psychiatry Res* 154:209–219
64. Lappin JM, Morgan K, Morgan C et al (2006) Gray matter abnormalities associated with duration of untreated psychosis. *Schizophr Res* 83:145–153
65. Malla AK, Bodnar M, Joobar R, Lepage M (2011) Duration of untreated psychosis is associated with orbital-frontal grey matter volume reductions in first episode psychosis. *Schizophr Res* 125:13–20
66. 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* 162:1785–1804
67. Rund BR, Melle I, Friis S et al (2007) The course of neurocognitive functioning in first-episode psychosis and its relation to premorbid adjustment, duration of untreated psychosis, and relapse. *Schizophr Res* 91:132–140
68. Goldberg TE, Burdick KE, McCormack J et al (2009) Lack of an inverse relationship between duration of untreated psychosis and cognitive function in first episode schizophrenia. *Schizophr Res* 107:262–266
69. Halim ND, Weickert CS, McClintock BW et al (2004) Effects of chronic haloperidol and clozapine treatment on neurogenesis in the adult rat hippocampus. *Neuropsychopharmacology* 29:1063–1069
70. McClure RK, Phillips I, Jazayerli R et al (2006) Regional change in brain morphometry in schizophrenia associated with antipsychotic treatment. *Psychiatry Res* 148:121–132
71. Garver DL, Nair TR, Christensen JD et al (2000) Brain and ventricle instability during psychotic episodes of the schizophrenias. *Schizophr Res* 44:11–23
72. Boonstra G, Haren NE van, Schnack HG et al (2011) Brain volume changes after withdrawal of atypical antipsychotics in patients with first-episode schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 31:146–153
73. Dazzan P, Morgan KD, Orr K et al (2005) Different effects of typical and atypical antipsychotics on grey matter in first episode psychosis: the AESOP study. *Neuropsychopharmacology* 30:765–774
74. Joobar R, Schmitz N, Malla A et al (2006) Is Olanzapine a brain-sparing medication? *Arch Gen Psychiatry* 63:1292
75. Tost H, Braus DF, Hakimi S et al (2010) Acute D2 receptor blockade induces rapid, reversible remodeling in human cortical-striatal circuits. *Nat Neurosci* 13:920–922
76. Crespo-Facorro B, Roiz-Santiañez R, Pérez-Iglesias R et al (2008) Effect of antipsychotic drugs on brain morphometry. A randomized controlled one-year follow-up study of haloperidol, risperidone and olanzapine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32:1936–1943
77. Roiz-Santiañez R, Tordesillas-Gutiérrez D, Ortiz-García de la Foz V et al (2012) Effect of antipsychotic drugs on cortical thickness. A randomized controlled one-year follow-up study of haloperidol, risperidone and olanzapine. *Schizophr Res* 141:22–28
78. Schlagenhauf F, Wüstenberg T, Schmack K et al (2008) Switching schizophrenia patients from typical neuroleptics to olanzapine: effects on BOLD response during attention and working memory. *Eur Neuropsychopharmacol* 18:589–599
79. Hartz SM, Ho B-C, Andreasen NC et al (2010) G72 influences longitudinal change in frontal lobe volume in schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 153B:640–647
80. Kobiella A, Reimold M, Ullshö DE et al (2011) How the serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism influences amygdala function: the roles of in vivo serotonin transporter expression and amygdala structure. *Transl Psychiatry* 1:e37. doi:10.1038/tp.2011.29
81. Van Haren NE, Koolschijn PC, Cahn W et al (2010) Cigarette smoking and progressive brain volume loss in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 20:454–458
82. Tregellas JR, Shatt S, Tanabe JL et al (2007) Gray matter volume differences and the effects of smoking on gray matter in schizophrenia. *Schizophr Res* 97:242–249
83. Mann K, Hermann D, Heinz A (2000) One hundred years of alcoholism: the twentieth century. *Alcohol Alcohol* 35:10–15
84. Mathalon DH, Pfefferbaum A, Lim KO et al (2003) Compounded brain volume deficits in schizophrenia-alcoholism comorbidity. *Arch Gen Psychiatry* 60:245–252
85. Rais M, Cahn W, Van Haren N et al (2008) Excessive brain volume loss over time in cannabis-using first-episode schizophrenia patients. *Am J Psychiatry* 165:490–496
86. Walter M, Denier N, Vogel M, Lang UE (2012) Effects of psychoactive substances in schizophrenia. Findings of structural and functional neuroimaging. *Curr Top Med Chem* 12:2426–2433
87. Ho B-C, Wassink TH, Ziebell S, Andreasen NC (2011) Cannabinoid receptor 1 gene polymorphisms and marijuana misuse interactions on white matter and cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophr Res* 128:66–75
88. Dean CE (2006) Antipsychotic-associated neuronal changes in the brain: toxic, therapeutic, or irrelevant to the long-term outcome of schizophrenia? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 30:174–189
89. Konopaske GT, Dorph-Petersen K-A, Sweet RA et al (2008) Effect of chronic antipsychotic exposure on astrocyte and oligodendrocyte numbers in macaque monkeys. *Biol Psychiatry* 63:759–765
90. Dorph-Petersen KA, Pierri JN, Perel JM et al (2005) The influence of chronic exposure to antipsychotic medications on brain size before and after tissue fixation: a comparison of haloperidol and olanzapine in macaque monkeys. *Neuropsychopharmacology* 30:1649–1666
91. Ukai W, Ozawa H, Tateno M et al (2004) Neurotoxic potential of haloperidol in comparison with risperidone: implication of Akt-mediated signal changes by haloperidol. *J Neural Transm* 111:667–681
92. Jarskog LF, Gilmore JH, Glantz LA et al (2007) Caspase-3 activation in rat frontal cortex following treatment with typical and atypical antipsychotics. *Neuropsychopharmacology* 32:95–102
93. Benes FM, Paskevich PA, Davidson J, Domesick YB (1985) Synaptic rearrangements in medial prefrontal cortex of haloperidol-treated rats. *Brain Res* 348:15–20

94. Selemon LD, Rajkowski G, Goldman-Rakic PS (1995) Abnormal high neuronal density in the schizophrenic cortex: a morphometric analysis of prefrontal area 9 and occipital area 17. *Arch Gen Psychiatry* 52:805–818
95. Konopaske GT, Dorph-Petersen KA, Pierri JN et al (2006) Effect of chronic exposure to antipsychotic medication on cell numbers in the parietal cortex of macaque monkeys. *Neuropsychopharmacology* 32:1216–1223
96. Vernon AC, Natesan S, Modo M, Kapur S (2011) Effect of chronic antipsychotic treatment on brain structure: a serial magnetic resonance imaging study with ex vivo and postmortem confirmation. *Biol Psychiatry* 69:936–944
97. Vernon AC, Natesan S, Crum WR et al (2012) Contrasting effects of haloperidol and lithium on rodent brain structure: a magnetic resonance imaging study with postmortem confirmation. *Biol Psychiatry* 71:855–863
98. Heinz A, Schlagenhauf F (2010) Dopaminergic dysfunction in schizophrenia: salience attribution revisited. *Schizophr Bull* 36:472–485
99. Gonzalez R, Zamora J, Gomez-Camarero J et al (2008) Meta-analysis: combination endoscopic and drug therapy to prevent variceal rebleeding in cirrhosis. *Ann Intern Med* 149:109–122
100. Haren NE van, Cahn W, Hulshoff Pol HE et al (2003) Brain volumes as predictor of outcome in recent-onset schizophrenia: a multi-center MRI study. *Schizophr Res* 64:41–52
101. Mitelman SA, Brickman AM, Shihabuddin L et al (2007) A comprehensive assessment of gray and white matter volumes and their relationship to outcome and severity in schizophrenia. *Neuroimage* 37:449–462
102. Andreasen NC, Moser DJ, O'Leary DS, Ho BC (2005) Longitudinal changes in neurocognition during the first decade of schizophrenia illness. *International congress of schizophrenia research*, S 348
103. Koutsouleris N, Davatzikos C, Borgwardt S et al (2013) Accelerated brain aging in schizophrenia and beyond: a neuroanatomical marker of psychiatric disorders. *Schizophr Bull* (Epub ahead of print)
104. Heinz A, Knabe MB, Coppola R et al (1998) Psychomotor slowing, negative symptoms and dopamine receptor availability – an IBZM SPECT study in neuroleptic-treated and drug-free schizophrenic patients. *Schizophr Res* 31:19–26
105. Takahashi T, Wood SJ, Yung AR et al (2010) Superior temporal gyrus volume in antipsychotic-naïve people at risk of psychosis. *Br J Psychiatry* 196(3):206–211
106. Job DE, Whalley HC, Johnstone EC, Lawrie SM (2005) Grey matter changes over time in high risk subjects developing schizophrenia. *Neuroimage* 25:1023–1030
107. Rais M, Cahn W, Schnack HG et al (2012) Brain volume reductions in medication-naïve patients with schizophrenia in relation to intelligence quotient. *Psychol Med* 42:1847–1856
108. Chua SE, Cheung C, Cheung V et al (2007) Cerebral grey, white matter and csf in never-medicated, first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 89:12–21
109. Remington GJ, Prendergast P, Bezchlibnyk-Butler KZ (1997) Neuroleptic dosing in chronic schizophrenia: a 10-year follow-up. *Can J Psychiatry* 42:53–57
110. Barbui C, Nosè M, Mazzi MA et al (2006) Persistence with polypharmacy and excessive dosing in patients with schizophrenia treated in four European countries. *Int Clin Psychopharmacol* 21:355–362
111. Pandurangi AK, Dalkilic A (2008) Polypharmacy with second-generation antipsychotics: a review of evidence. *J Psychiatr Pract* 14:345–367
112. Samaha AN, Reckless GE, Seeman P et al (2008) Less is more: antipsychotic drug effects are greater with transient rather than continuous delivery. *Biol Psychiatry* 64:145–152
113. Howes OD (2012) The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Arch Gen Psychiatry* 69:776–786
114. Elie D, Poirier M, Chianetta J et al (2010) Cognitive effects of antipsychotic dosage and polypharmacy: a study with the BACS in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Psychopharmacol* 24:1037–1044
115. Vinogradov S, Fisher M, Warm H et al (2009) The cognitive cost of anticholinergic burden: decreased response to cognitive training in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 166:1055–1062
116. Wojtacki JA, Eack SM, Pollock BG, Keshavan MS (2012) Prefrontal gray matter morphology mediates the association between serum anticholinergic and cognitive functioning in early course schizophrenia. *Psychiatry Res* 204:61–67
117. Gilbert PL, Harris MJ, McAdams LA, Jeste DV (1995) Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. A review of the literature. *Arch Gen Psychiatry* 52:173–188
118. Viguera AC, Baldessarini RJ, Hegarty JD et al (1997) Clinical risk following abrupt and gradual withdrawal of maintenance neuroleptic treatment. *Arch Gen Psychiatry* 54:49–55
119. Baldessarini RJ, Viguera AC (1995) Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 52:189–192
120. 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* 114:3–13
121. Leucht S, Tardy M, Komossa K et al (2012) Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 379:2063–2071
122. Wunderink L, Nienhuis FJ, Sytema S et al (2007) Guided discontinuation versus maintenance treatment in remitted first-episode psychosis: relapse rates and functional outcome. *J Clin Psychiatry* 68:654–661
123. Pharoah F, Mari J, Rathbone J, Wong W (2006) Family intervention for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD000088. doi:10.1002/14651858.CD000088.pub2
124. Takeuchi H, Suzuki T, Uchida H et al (2012) Antipsychotic treatment for schizophrenia in the maintenance phase: a systematic review of the guidelines and algorithms. *Schizophr Res* 134:219–225
125. Lepping P, Sambhi RS, Whittington R et al (2011) Clinical relevance of findings in trials of antipsychotics: systematic review. *Br J Psychiatry* 198:341–345
126. Leucht S, Arbter D, Engel RR et al (2009) How effective are second-generation antipsychotic drugs? *Mol Psychiatry* 14:429–447
127. Newcomer JW (2005) Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs* 19(Suppl 1):1–93
128. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S et al (2010) Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 123:225–233
129. Foley DL, Morley KI (2011) Systematic review of early cardiometabolic outcomes of the first treated episode of psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 68:609–616
130. Jin H, Shih PA, Golshan S et al (2013) Comparison of longer-term safety and effectiveness of 4 atypical antipsychotics in patients over age 40: a trial using equipoise-stratified randomization. *J Clin Psychiatry* 74:10–18
131. Reist C, Mintz J, Albers LJ et al (2007) Second-generation antipsychotic exposure and metabolic-related disorders in patients with schizophrenia: an observational pharmacoepidemiology study from 1988 to 2002. *J Clin Psychopharmacol* 27:46–51
132. Citrome LL, Holt RI, Zachry WM et al (2007) Risk of treatment-emergent diabetes mellitus in patients receiving antipsychotics. *Ann Pharmacother* 41:1593–603
133. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P (2006) Metabolic syndrome and the risk of coronary heart disease in 367 patients treated with second-generation antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 67:575–583
134. Maayan L, Correll CU (2011) Weight gain and metabolic risks associated with antipsychotic medications in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 21:517–535
135. Cohen D, Bonnot O, Bodeau N et al (2012) Adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a bayesian meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 32:309–316
136. Bola JR, 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* 1:4–18
137. Carpenter WT, Buchanan RW, Kirkpatrick B, Breier AF (1999) Diazepam treatment of early signs of exacerbation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 156:299–303
138. Lerner V, Fotyanov M, Liberman M et al (1995) Maintenance medication for schizophrenia and schizoaffective patients. *Schizophr Bull* 21:693–701
139. Gaebel W, Riesbeck M, Wölwer W et al (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
140. Marneros A, Pillmann F (2004) Acute and transient psychosis. Cambridge Univ Press
141. Harrow M, Jobe TH (2013) Does long-term treatment of schizophrenia with antipsychotic medications facilitate recovery? *Schizophr Bull* 39:962–965
142. Marshall M, Rathbone J (2011) Early intervention for psychosis. *Cochrane Database Syst Rev* 6:CD004718
143. Onwumere J, Bebbington P, Kuipers E (2011) Family interventions in early psychosis: specificity and effectiveness. *Epidemiol Psychiatr Sci* 20:113–119

-
144. Bird V, Premkumar P, Kendall T et al (2010) Early intervention services, cognitive-behavioural therapy and family intervention in early psychosis: systematic review. *Br J Psychiatry* 197:350–356
 145. Yung AR, Nelson B (2011) Young people at ultra high risk for psychosis: a research update. *Early Interv Psychiatry* 5(Suppl 1):52–57
 146. Linszen D, Dingemans P, Lenior M (2001) Early intervention and a five year follow up in young adults with a short duration of untreated psychosis: ethical implications. *Schizophr Res* 51:55–61
 147. Amminger GP, Schäfer MR, Papageorgiou K et al (2010) Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 67:146–154
 148. Remington G, Seeman P, Feingold A et al (2011) „Extended“ antipsychotic dosing in the maintenance treatment of schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 72:1042–1048
 149. Remington G, Seeman P, Shammi C et al (2005) „Extended“ antipsychotic dosing: rationale and pilot data. *J Clin Psychopharmacol* 25:611–613
 150. Remington G, Kapur S (2010) Antipsychotic dosing: how much but also how often? *Schizophr Bull* 36:900–903
 151. Ginovart N, Wilson AA, Hussey D et al (2009) D2-receptor upregulation is dependent upon temporal course of D2-occupancy: a longitudinal (11C)-raclopride PET study in cats. *Neuropsychopharmacology* 34:662–671
 152. Majic T, Pluta J-P, Mell T et al (2010) Pharmakotherapie von neuropsychiatrischen Symptomen bei Demenz: Querschnitterhebung in 18 Berliner Seniorenwohnheimen. (The pharmacotherapy of neuropsychiatric manifestations of dementia: a cross-sectional study in 18 homes for the elderly in Berlin). *Dtsch Arztebl Int* 107:320–327