

Zur Notwendigkeit und Möglichkeit minimaler Anwendung von Neuroleptika

Volkmar Aderhold^a

4/2008

Institut für Sozialpsychiatrie an der Uni Greifswald

volkmar.aderhold@uni-greifswald.de^b

Dieser Text ist eine Zusammenstellung von Argumenten, die eine selektive und niedrig dosierte Anwendung von Neuroleptika bei sog. schizophrenen und anderen psychotischen Störungen begründet erscheinen lassen.

Schizophrenie und Dopamin-System

Die neurobiologischen Veränderungen des Dopamin-Systems sind bei schizophren diagnostizierten Menschen **eher subtil**. Neuere PET-Scan Studien zeigen, dass bei schizophren diagnostizierten Patienten eine **normale D2-Rezeptoranzahl**¹ vorliegt. Die Genexpression der 5 unterschiedlichen Dopaminrezeptoren ist bei schizophren diagnostizierten Menschen nicht abweichend von Gesunden.²

Lediglich während der akuten Psychose besteht eine **phasisch erhöhte präsynaptische Dopaminausschüttung**³. Sie endet mit der Remission der akuten Psychose. Dies wird als **phasische Sensibilisierung** des subcortikalen striatalen dopaminergen Systems bezeichnet.⁴ Der genaue **Mechanismus**, der zu einer **Beendigung** der phasischen präsynaptischen Sensibilisierung und damit zur echten Remission psychotischer Episoden führt, ist **unbekannt**.

In der Präfrontalregion des Gehirns besteht bei einem größeren Teil der schizophren diagnostizierten Menschen ein **dauerhafter hypodopaminerg** Zustand an den dort vorherrschenden D1-Rezeptoren. Er wird als das neurobiologische Substrat für Negativ-Symptome, herabgesetzte **Neurokognition** und für die besondere Stressanfälligkeit des dopaminergen Systems⁵ aufgefasst.

Diese Befunde sind bedeutsam, um die Effekte der Neuroleptika zu verstehen.

Schizophrenie im Langzeitverlauf

Ca. **70%** der „schizophrenen“ Psychosen sind **episodischer Natur**, mit unterschiedlich ausgeprägter Negativ-Symptomatik im Intervall. Ca. **45-60%** haben dabei in Langzeitstudien einen **guten Verlauf**, auch mehrfache Episoden führen bei ihnen nicht zur Zunahme einer evtl. vorhandenen diskreten Residualsymptomatik.

Schizophrenie wird in neueren Diagnosesystemen, wie dem DSM IV, enger definiert als in den älteren (z.B. DSM III). Ältere Langzeitstudien kommen u. a. daher zu besseren Ergebnissen als sie heute beobachtet werden.

Im **interkulturellen Vergleich** (DOSMed)⁶ jedoch haben schizophren diagnostizierte Menschen in Entwicklungsländern (Indien, Nigeria, Kolumbien) bei dort seltener Neuroleptikamedikation (2,6% - 16,5% in den unterschiedlichen Regionen dieser Studie) insgesamt deutlich weniger Episoden und mehr vollständige Remissionen. In den 3 ländlichen Regionen hat ein deutlich höherer Anteil der Patienten nur eine Episode (42% - 54%) im Vergleich zu den Industrienationen (6% - 32% haben nur eine Episode). Die besseren Krankheitsverläufe in den Sozial- und Familienstrukturen der Dritten Welt

^a Herzlichen Dank an Sabine Schütze, Nils Greve, Ingo Runte, Stefan Weinmann und Ronald Bottlender für diverse kritische und präzisierende Anregungen.

^b Dieser Text wurde nach gründlicher Recherche erstellt. Irrtümer sind selbstverständlich nicht ausgeschlossen. Sollten Sie diese entdecken, wäre ich für Zusendung eines kritischen Kommentars und entsprechender Belege aus der wissenschaftlichen Literatur sehr dankbar.

und die deutlich besseren Langzeitverläufe in spezifisch aktiven, auf **Recovery orientierten Behandlungssystemen** (wie z.B. die Vermont Rehabilitation Studie⁷) zeigen, dass die weitgehende Chronifizierung und soziale Abhängigkeit kein der Schizophrenie als Störung innewohnendes Verlaufsgesetz darstellen. Erhebliche psychosoziale und behandlungsbedingte Einflüsse müssen angenommen werden.⁸

Neuroleptika und D2-Rezeptor Blockade

Alle Neuroleptika wirken **nicht kausal** auf die erhöhte präsynaptische Dopaminausschüttung bei akuter Symptomatik, sondern wirken durch **postsynaptische D2-Blockade**. Dies hat unterschiedliche Konsequenzen.

Sie blockieren den D2 Rezeptor **postsynaptisch** auch dann noch, **wenn die phasisch erhöhte Dopaminausschüttung wieder normalisiert ist**.

Es besteht ein **therapeutisches Fenster** für antipsychotische Effekte zwischen **50 – 80% D2 Blockade**.⁹ Darin kann der effektive Schwellenwert für die einzelnen Neuroleptika unterschiedlich sein. Für Clozapin liegt es sogar nur zwischen 40-60%.¹⁰ Mit 2 mg Haloperidol-Äquivalenten wird eine D2 Blockade von 60% - 70% erreicht. Dosierungen, die **mehr als 60-80 %** der Dopaminrezeptoren blockieren, führen zur Entstehung oder Verstärkung von **Nebenwirkungen** wie extrapyramidalmotorischen Störungen, Hyperprolaktinämie, sog. Negativ-Symptomatik (Defizit-Syndrom) und von neuropsychologischen Defiziten (und anderen unerwünschten Effekten)¹¹.

Oberhalb dieser Rezeptorbesetzung ist auch der günstig modulierende **serotonerge Mechanismus der Atypika (Antagonismus an 5HT2A- und Agonismus an 5HT1A-Rezeptoren) aufgehoben**.¹²

D2-Rezeptor Upregulation

D2-Blockade durch Neuroleptika verursacht **dosisabhängig** bereits innerhalb weniger Wochen eine kompensatorische Gegenregulation (sog. **Up-Regulation**) subcortical (Basalganglien und Thalamus) durch **Bildung neuer D2-Rezeptoren¹³ und Kollateralen der Nervenendigungen um ca. 40%¹⁴**. Dies führt zu:

- ansteigenden Dosierungen im Laufe der Behandlung: partielle Neuroleptikatoleranz
- kurzfristigen Reboundphänomenen beim Absetzen¹⁵
- um 3 bis 6-fach erhöhten Rückfallraten nach abruptem Absetzen¹⁶
- verstärkter Positiv- und Negativ-Symptomatik bei nachfolgenden Psychose¹⁷
- mit der Ausprägung positiver und negativer Symptome korrelierender¹⁸ dosisabhängiger neuroleptikabedingter Hypertrophie subcorticaler Strukturen (Basalganglien, Thalamus)
- neuroleptikainduzierter Dopaminsensibilität, d.h. erhöhter Vulnerabilität für Psychosen¹⁹
- neuroleptikainduzierten Supersensitivitätspsychosen, d.h. sog. Durchbruchpsychosen unter Neuroleptikabehandlung²⁰

Daher finden sich signifikant geringere Rückfallraten in Studien mit selektiver neuroleptikafreier Akutbehandlung in dieser Subgruppe.

Patienten unter Niedrigdosierung haben eine höhere Chance, Neuroleptika wieder absetzen zu können.²¹

Es ist deshalb davon ausgehen, dass die **hohe Rezidivhäufigkeit (mit sog. Drehtüreffekt)** bei vorzeitigen oder verordneten Absetzversuchen zu einem Teil **auch ein Effekt der Neuroleptika** selbst ist.

Partielle und Non-Responder

Positiv-Symptome entwickeln sich auch infolge **nicht-dopaminerner Mechanismen**. Nur 30 % der Varianz produktiver Symptomatik lässt sich über den dopaminergen Mechanismus erklären.²² Vermutlich auch deshalb sind 25% der akut psychotischen Patienten unter den gängigen, D2 blockierenden Neuroleptika **therapieresistent** und respondieren weitere nur partiell. Bei zunächst partieller Remission lässt sich daher auch durch Höherdosierung oft eine Vollremission nicht erzwingen. Sie ist mehr zeit- als dosisabhängig. Hohe Dosierungen bewirken dabei eine schlechtere Remission als niedrigere²³.

Unangemessene vorzeitige Dosiserhöhung – häufige Praxis im Versorgungsalltag - erzeugt zusätzliche negative und ernsthaft schädigende Effekte, die nachfolgend dargestellt werden. Stattdessen ist eine abwartende Haltung und spezifische therapeutische Begleitung sinnvoll.

Neuroleptika und D1 Rezeptor

Der D1 Rezeptor ist der wichtigste Dopaminrezeptor des Neocortex, insbesondere in der Präfrontalregion, die bei als schizophren diagnostizierten Menschen meist funktionell hypodopaminerg ist. Neuroleptika (bis auf Amisulprid) **blockieren den D1 Rezeptor** unmittelbar (Antagonismus) und verursachen **mittelfristig eine dosisabhängige Downregulation des D1 Rezeptors**. (Genauerer siehe unter Neurokognition) Dies hat Folgen hinsichtlich der Ausprägung von Negativ-Symptomen, beeinträchtigt kognitive Funktionen und erhöht die Stressanfälligkeit des dopaminergen Systems mit konsekutiven psychotischen Symptomen.²⁴

Negativ-Symptomatik

Krankheitsbedingte Negativ-Symptome können primär (dann relativ überdauernd) oder sekundär (dann eher vorübergehend) sein. Negativ-Symptome sind jedoch auch Folge der dauerhaften postsynaptischen D2- und D1-Blockade durch Neuroleptika. Deshalb wurde von N. Schooler 1994 ein **Neuroleptikainduziertes Defizit-Syndrom (NIDS)** mit Akinese, Parkinsonoid, akinetischer Depression, Sedierung, Energieverlust, Affektverflachung, verändertem Denken, Konzentrationsminderung als Folge des Einsatzes von Neuroleptika definiert.²⁵

Alle drei Formen von Negativ-Symptomen lassen sich nicht sicher voneinander unterscheiden.

In experimentellen Studien korreliert das Ausmaß der neuroleptischen D2-Blockade mit der Negativ-Symptomatik, d.h. je geringer die D2-Blockade umso geringer ist die Negativ-Symptomatik.²⁶

Bisher wurde kein Atypikum zur Behandlung von Negativ-Symptomen durch die FDA zugelassen.

Positive, jedoch allenfalls geringe Effekte bestehen gemäß sog. Placebo kontrollierter Studien nur unter einer Niedrigdosierung und Monotherapie mit 5 mg Olanzapin oder 50-100mg Amisulprid²⁷, (nicht mehr jedoch bei 150 mg).²⁸

Bei keiner anderen Dosis oder Substanz ließ sich ein solcher auch nur geringer Effekt nachweisen. Bei anderen Neuroleptika oder höheren Dosierungen muss man bei vorliegender Negativ-Symptomatik demnach davon ausgehen, dass zumindest ein Anteil davon durch Neuroleptika induziert ist.

Auch die vorsichtig positive Aussage wird zusätzlich dadurch eingeschränkt, dass **Placebo-Kontrollgruppen** aus neuroleptisch vorbehandelten Patienten mit bereits erfolgtem Up-Regulations-Effekt bestehen, die eine besonders hohe Rebound- und Rückfallrate haben und 1-4 Wochen nach Absetzen eines Neuroleptikums (nur in einer

Studie nach 6 Wo) die Kontrollgruppe bilden. Da bei Exacerbationen auch Negativ-Symptome zunehmen, ist also sogar dieser geringe statistische Effekt in der Experimentalgruppe in Zweifel zu ziehen, zumal er auf die abschwächende serotonerge Modulation der dopaminergen Transmission durch Antagonismus an 5HT2A und Agonismus an 1A-Rezeptoren zurückgeführt wird, die jedoch bereits oberhalb von 2 mg Haldoläquivalenten aufgehoben ist.²⁹

Bedeutsam ist demnach, dass möglichst geringe Dosierungen bereits in der Akutbehandlung und danach die Negativ-Symptome am besten verringern.

Die meisten Patienten werden jedoch sowohl akut als auch kontinuierlich überdosiert und leiden daher unter einem neuroleptikabedingten Defizitsyndrom. Bei vielen Patienten liegen die Dosierungen im Übrigen sogar oberhalb der oberen Dosisgrenze der Leitlinienempfehlungen, oft auch als Folge von Kombinationsbehandlungen.

Negativ-Symptome, die unter einer von 5 mg Olanzapin oder 100 mg Amisulprid nach oben abweichenden Neuroleptika-Medikation auftreten, sind daher meist anteilig oder vollständig Folge eines durch Neuroleptika induzierten Defizit-Syndroms.

Die längerfristigen negativen Folgen für Rehabilitation und Recovery durch die zusätzliche pharmakologische Blockade des dopaminergen Systems mit Einschränkungen von Affekten, Motivation, Energie, Antrieb und neurokognitiven Funktionen sind erheblich.

Da Negativ-Symptome zusätzlich auch psychische Gründe haben, Abwehr- und Schutzfunktionen besitzen können, sind **psychosoziale Interventionen** eher wirksam³⁰, werden jedoch oft vorenthalten.

Neurokognition

Neurokognition umfasst z.B. das Arbeitsgedächtnis, verbales Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit, Exekutivfunktionen, Problemlösen, logisches Denken und ist eine Funktion des präfrontalen Kortex.

Präfrontal (v.a. **dorsolateraler präfrontaler Kortex**) besteht bei einem überwiegenden Teil der als schizophren diagnostizierten Patienten ein (vermutlich) **dauerhaft hypodopaminerg** Zustand³¹ mit kompensatorischer (kein Medikamenteneffekt) aber ineffizienter Up-Regulation der dort vorherrschenden D1-Rezeptoren³².

Neuroleptika bewirken:

(1) eine **Blockade** von **D1**-Rezeptoren (= D1 Antagonismus) (Ausnahme Amisulprid).
 (2) eine dosisabhängige **Down-Regulation** von **D1** Rezeptoren v.a. im frontalen und temporalen Kortex³³ (vermutlich infolge D2 Blockade³⁴ und damit alle Neuroleptika betreffend).

(3) möglicherweise weitere noch unbekannte Mechanismen, weil Amisulprid klinisch keinen nachweisbaren Vorteil besitzt.

(4) mittel- und langfristig eine neuroleptikabedingte frontale Neurodegeneration. (siehe nächster Abschnitt)

Diese Effekte der Neuroleptika beeinträchtigen die bereits eingeschränkte Neurokognition als schizophren diagnostizierter Menschen zusätzlich.

(5) Atypika haben darüber hinaus einen prinzipiell günstigen, Dopamin ausschüttenden **5HT2A-Antagonismus und 5HT1A-Agonismus**³⁵, der allenfalls - jedoch auch nur bei geringen Dosierungen³⁶ - die anderen negativen Effekte der Neuroleptika etwas kompensiert, jedoch klinisch nicht zu einem positiven Netto-Effekt der Neuroleptika auf die Neurokognition führt.

In einer Vergleichsstudie zwischen „low dose“ **Haloperidol** (5 mg durchschnittlich) und **Risperidon** (6 mg durchschnittlich) war jedoch in der neuropsychologischen Testung

nach 6 Monaten kein Unterschied nachweisbar³⁷. In einer weiteren ähnlichen Vergleichsstudie³⁸ zwischen **Haloperidol** (4.6 mg) vs. **Olanzapin** (9,6 mg) bei schizophrenen und schizoaffektiven Patienten mit erster psychotischer Episode waren nach 12 Wochen Akutbehandlung die Effektstärken der neurokognitiven Verbesserungen mit 0.20 vs. 0.36 nur gering, und dabei nicht signifikant unterschiedlich.^α

In einer Teilstudie von CATIE (mehrfache vorbehandelte Episoden) zeigt sich durch Testung nach 2, 6 und 18 Monaten eine Verbesserung der Neurokognition von allem in den ersten 8 Wochen³⁹. Die Unterschiede zwischen den Neuroleptika waren jedoch nicht signifikant.^β Nach 18 Monaten (303 von initial 817 Patienten) gab es insgesamt nur geringe weitere Verbesserungen seit dem 2. Monat (+11%), die Perphenazingruppe war zu diesem Zeitpunkt signifikant am besten.^γ

Vermutlich ist die vor allem initiale Verbesserung der Neurokognition weitgehend ein Remissionseffekt der akuten Psychose und nicht ein direkter Medikamenteneffekt. Denn die Neurokognition wird durch Produktivsymptomatik beeinträchtigt: durch Desorganisation⁴⁰, formale Denkstörungen⁴¹, Wahn⁴² und Halluzination⁴³, was bei deren Rückgang wieder nachlässt.

Es ist dringend zu vermuten, dass Neuroleptika – sowohl Typika als auch Atypika - aufgrund ihres Wirkmechanismus die Neurokognition zusätzlich weiter beeinträchtigen.

Auch die Verbesserung der Neurokognition durch **D1 Agonisten** (experimentelle Studie) unterstützt diese Schlussfolgerung.⁴⁴

Allenfalls **Clozapin** könnte daher - aufgrund seines partiellen D1- u. D2-Agonismus - eine Netto-Verbesserung unterstellt werden.

Nur Studien mit Kontrollgruppen neuroleptikafrei behandelter Patienten könnten m.E. den Nachweis einer absoluten Verbesserung neurokognitiver Funktionen durch Neuroleptika erbringen. Meines Wissens existiert keine Studie mit einer Vergleichsgruppe neuroleptikafreier stabilisierter Patienten.

Neurodegeneration

Schon kurzfristige 2 - 8 wöchige Anwendung von Neuroleptika führt gemäß neueren Bildgebungsstudien⁴⁵ zu **Neurodegeneration**/Reduktion der grauen Substanz, vor allem frontal. Insgesamt existieren diesbezüglich mindestens 6 hochrangig publizierte Studien.⁴⁶

Diese Reduktion ist **vermutlich (kumulativ) dosisabhängig** und korreliert mit neuropsychologischen Defiziten⁴⁷. Vermutlich existiert eine Patientengruppe mit besonders ausgeprägter Reduktion^δ. Der Schwund grauer Substanz entsteht wahrscheinlich auch durch Atypika, ist jedoch unter ihnen vermutlich geringer.

In 2 Verlaufsstudien wurde während einer psychotischen Exacerbation **ohne Neuroleptika** eine **Zunahme grauer Substanz** frontal und temporal und insgesamt⁴⁸

^α „The differential effect of the two treatments accounted for 2.2% of the variance in neurocognitive change“.

^β „At 2 months, treatment resulted in small neurocognitive improvements of $z = 0.13$ for olanzapine ($P < .002$), 0.25 for perphenazine ($P < .001$), 0.18 for quetiapine ($P < .001$), 0.26 for risperidone ($P < .001$), and 0.12 for ziprasidone ($P < .06$), with no significant differences between groups. Results at 6 months were similar.“

^γ „Pairwise comparisons suggested that improvement in the neurocognitive composite score was greater in the perphenazine group (0.49) than in the olanzapine group (0.15; $P = .002$) or the risperidone group (0.28; $P = .04$). The ziprasidone and quetiapine groups did not differ from any of the other treatments.“

^δ Aus den publizierte Daten der Lieberman et al (2005) Studie lässt sich aufgrund der breiter Streuung um den Mittelwert unter Haloperidol eine Neurodegeneration von **mehr als 4%** der gesamten Grauen Substanz **nach 2 ¼ Jahren** mit 2 behandelten psychotischen Episoden für 16% der untersuchten Patienten errechnen. Die Dropout rate ist jedoch erheblich.

und eine **Abnahme der Ventrikelgröße**⁴⁹ (und unter anschließender Neuroleptikatherapie umgekehrte Effekte) ermittelt.

Tierexperimentell wurde an Ratten eine reduzierte **Dichte (- 39%) der postsynaptischen dendritischen Nervenendigungen** nach – für Ratten - langfristiger Haloperidolgabe von 6 Monaten nachgewiesen⁵⁰, die nach einer längeren neuroleptikafreien Zeit reversibel⁵¹ oder nicht reversibel⁵² war. Tierexperimente zeigen an Ratten sowohl unter Haloperidol wie auch unter Risperidon (hier jedoch geringer) eine durch eine D2-Rezeptor-Blockade induzierte **Apoptose (Zelluntergang)** kortikaler Neurone⁵³. Sie ist von Dosis und Einnahmedauer abhängig. Deshalb ist für Atypika kein grundsätzlich anderer Mechanismus anzunehmen. Ihr 5HT2A-Antagonismus hat evtl. eine gewisse protektive Funktion, dies jedoch vermutlich nur bei niedriger Dosierung.⁵⁴ Schon in Experimenten mit Affen jedoch ist der neurodegenerative Effekt unter Atypika so ausgeprägt wie unter Typika.⁵⁵

Zusätzlich zu berücksichtigen sind überlagernde Artefakte in der Bildgebung durch Hirnvolumenzunahme infolge neuroleptikabedingter allgemeiner Gewichtszunahme (besonders unter Olanzapin und Clozapin), die das Ausmaß der substanzspezifischen Neurodegeneration (partiell) maskieren.⁵⁶

Abweichend ermittelt eine Verlaufsstudie⁵⁷ von Patienten unter Risperidon (n=17) und Clozapin (n=12) eine **Zunahme grauer Substanz** unter beiden Neuroleptika nach 2 Jahren im parietalen und occipitalen Kortex, zusätzlich auch im frontalen Kortex bei Patienten unter Clozapin. Die Befunde wurden nicht statistisch korreliert mit der signifikanten Gewichtszunahme in beiden Gruppen. Die Autoren selbst halten jedoch die **Entstehung neuer Neurone** (Neurogenesis) oder vermehrter neuronaler Verbindungen als Ursache dieser Zunahme für **unwahrscheinlich**. Das Ausmaß solcher Veränderungen, um im MRI sichtbar zu werden, würde alles biologisch zu Erwartende überschreiten. Bisher gäbe es auch keinen experimentellen Nachweis von stabiler Neurogenesis durch Neuroleptika der zweiten Generation (SGA). Neurone aus einer Clozapin-induzierten Zellteilung überlebten weniger als 3 Wochen⁵⁸. Eher wahrscheinlich ist für die Autoren eine **Proliferation von Glia-Zellen**. Dies wurde auch an Ratten durch Olanzapin nachgewiesen⁵⁹, jedoch in geringer Zahl und ohne anzunehmende klinische Relevanz. Zusätzlich auffällig in der Verlaufsstudie ist auch eine deutliche Abnahme weißer Substanz. Diese wird als remissionsbedingter Rückgang einer zustandsabhängigen Schwellung des Myelins von Oligodendrozyten durch glutamaterge Hyperaktivierung im akut psychotischen Zustand interpretiert. Diese **remissionsbedingte Reduktion weißer Substanz** spricht für die Autoren ebenfalls gegen eine Neurogenese neuer intakter Zellen, weil sich die Bildung solcher Zellen auch in einer Vermehrung von weißer Substanz zeigen müsste.

Trotz dieser Befunde berücksichtigen auch neue Bildgebungsstudien den Einfluss der Neuroleptika nicht. Eine neuere Studie aus 2007⁶⁰ interpretiert z.B. weiterhin die Reduktion der frontalen und temporalen grauen Substanz unter Typika allein als krankheitsbedingt. Auch die weitere Zunahme der Neurodegeneration im Rahmen von Rehospitalisierungen wird allein auf die Exacerbation und nicht (auch) auf Medikationseffekte zurückgeführt. Die verminderte Reduktion grauer Substanz unter Clozapin und Olanzapin (jedoch nicht bei anderen Atypika) wird auch von diesen Autoren als Abschwächung des neurodegenerativen Krankheitsprozesses interpretiert, jedoch wurde die Gewichtszunahme bei diesen überwiegend im Rahmen der Studie durch Neuroleptikawechsel neu initiierten Behandlungen mit einer der beiden Substanzen (71 von 95 Patienten) nicht kontrolliert.

Bei optimal neuroleptisch behandelten Patienten findet sich auch zwischen dem 5. und 9. Jahr des beobachteten Verlaufs eine signifikante Verschlechterung der neurokognitiven

Leistungsparameter wie **verbales Gedächtnis** und **Problemlösefähigkeiten** sowie der **sprachlichen und motorischen Fähigkeiten**.⁶¹ Dieses Fortschreiten einer Verschlechterung nach dem 5. Erkrankungsjahr widerspricht dem grundsätzlichen Verlaufserwartungen und ist möglicherweise Folge einer Neurodegeneration. Tierexperimentelle Befunde zur potentiellen Reversibilität sind – wie bereits erwähnt – derzeit widersprüchlich.

Mortalität

Die Lebenszeit von Menschen mit Psychosen ist in den USA gegenwärtig um 25-32 Jahre verkürzt⁶². Neuroleptika sind an dieser vermehrten Mortalität beteiligt. Die Mortalitätsrate der Menschen mit Schizophrenie-Diagnose ist seit 1980 angestiegen. Auch der Abstand zwischen der Mortalität in der Allgemeinbevölkerung und der der Menschen mit Schizophrenie ist größer geworden.⁶³

In der vergleichenden internationalen Verlaufsstudie der WHO (ISoS⁶⁴) finden sich die 5 höchsten Werte der standardisierten Mortalitätsrate (SMR > 4.0) in den am meisten entwickelten Ländern (Dublin, Mannheim, Nagasaki, Hong Kong, Groningen).

Seit 2000 wurden **mehr als 14 Studien**⁶⁵ zu **erhöhter Mortalität durch Neuroleptika** in hochrangigen Journals publiziert. Verantwortlich sind vor allem **Herzrhythmusstörungen** und **metabolische Nebenwirkungen** (Lipide, Diabetes, Übergewicht). 40-50% der längerfristig neuroleptisch behandelten Patienten haben ein metabolisches Syndrom⁶⁶. Der durch die Neuroleptika verursachte Anteil daran ist nicht sicher zu quantifizieren, jedoch gewiss hoch.

Durch ein metabolisches Syndrom **verdoppelt** (risk ratio 2.16) sich das 10-Jahres Risiko für koronare Herzerkrankungen: Angina pectoris, Herzinfarkt und plötzlicher Herztod. Weitere Folgeerkrankungen sind cerebrovaskuläre und andere Gefäßerkrankungen, Diabetes (evtl. mit Ketoazidose und nekrotisierender Pankreatitis), Altersdemenzen und eine weitere Zunahme von meist tödlichen Torsades de pointes. Hinzu kommen malignes neuroleptisches Syndrom, pulmonale Embolien, Asthma, Kardiomyopathie, Myocarditis, Asphyxie, Ileus.⁶⁷

Patienten mit einem **Metabolischen Syndrom + Diabetes** haben ein **7-fach** höheres Risiko (risk ratio 7.17) für koronare Herzerkrankungen in 10 Jahren.⁶⁸

Männer haben vermutlich ein größeres Risiko (risk ratio **3.56**) für koronare Herzerkrankungen bei Vorliegen eines Metabolischen Syndroms als Frauen. Zusätzlich erhöht sich das Risiko (risk ratio **1.76**) durch **Rauchen**. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Zahl der konsumierten Zigaretten mit dem Ausmaß der neuroleptischen D2-Blockade signifikant korreliert⁶⁹. Ein Anteil der Toxizität und Mortalität durch Rauchen ist also ebenfalls durch Neuroleptika verursacht.

Die statistisch um **ca. 15 Jahre und evtl. sogar um 25 Jahre** erhöhte Mortalität ist abhängig:

- (1) von der neuroleptischen **Substanz**.
- (2) von der **Dosishöhe**: v.a. bei plötzlichem Herztod⁷⁰, kardiovaskulären Todesursachen, metabolischem Syndrom⁷¹ und Diabetes⁷².
Bei Kombinationen muss natürlich auch die Gesamtdosis aller Neuroleptika berücksichtigt werden.
- (3) von der **Anzahl** der gleichzeitig verordneten Neuroleptika (= **Polypharmazie**). Polypharmazie erhöht sowohl das Risiko für plötzlichen Herztod⁷³, wie auch für Diabetes⁷⁴ und ein metabolisches Syndrom⁷⁵. Nur in 2 Studien findet sich dieser

Zusammenhang explizit nicht.^ε

Die Mortalität **unter Atypika ist bei Vorliegen eines metabolischen Syndroms (ca. 50% der Patienten) längerfristig vermutlich höher als unter Typika.**

Eine adäquate praxisrelevante Reaktion auf diese Problematik findet in der Wissenschaft und Versorgung meiner Wahrnehmung nach bisher nicht statt.

Trotzdem nehmen **hohe Dosierungen** - sogar außerhalb der empfohlenen Dosierungsbereiche - und **Kombinationsbehandlungen** zu.

Dazu eine Studie im UK in 2002 an 3132 Patienten: **20%** hatten Dosierungen **oberhalb** des empfohlenen Bereichs und **48%** hatten **mehr als ein** Neuroleptikum.⁷⁶

Dies ist Ausdruck therapeutischer **Hilflosigkeit**, Folge **reduktionistischer** biologischer Krankheitsmodelle und unzureichender Behandlungsmilieus.

Historische Bewertung der Neuroleptika und Behandlungssysteme

Insgesamt konnte bis heute **kein Nachweis von insgesamt besseren, eher sogar schlechteren Krankheitsverläufen seit Einführung der Neuroleptika** erbracht werden.

- Metaanalyse von **Hegarty et al 1994**⁷⁷: insgesamt eine Verschlechterung ab 1970 mit einem Abfall des Anteils deutlich gebesserter Patienten zwischen 1984 und 1994 von zuvor 48,5% auf 36,4%. (Seitdem keine weitere Metaanalyse)
Die mit der Einführung der Neuroleptika zunächst beobachtete geringe Verbesserung des Outcomes entsteht im Vergleich mit der Ära von Insulin-Cardiazol- und Elektroschock, die gemäß der Langzeitstudie von Ciompi & Müller⁷⁸ eine deutliche Verschlechterung gegenüber der weniger invasiven Ära davor darstellte.
- **Harvard Vergleichstudie**⁷⁹: erhöhte Rückfallrate und vermehrte soziale und ökonomische Abhängigkeit seit Einführung der Neuroleptika.
- Hohe Recovery-Raten in **Langzeitstudien** vor Einführung der Neuroleptika: 46 % – 68%, meist ca. 55%.
- Deutlich bessere Krankheitsverläufe bei **ersterkrankten** schizophrenen diagnostizierten Patienten in der **3. Welt** bei nur geringer Anwendung von Neuroleptika (Indien, Nigeria, Kolumbien). Nach 5 Jahren hatten **63%** der Patienten in der 3. Welt ein gutes Outcome jedoch nur **37%** der Patienten in den Industrie-Nationen bei zusätzlich schlechteren Verläufen der anderen Patienten.⁸⁰ Neben der Zurückhaltung in der Neuroleptika-Anwendung sind dabei vermutlich - zumindest in Indien - die unterstützenden sozialen Netzwerke der Patienten von zentraler Bedeutung⁸¹. Dieser Aspekt steht auch in dem finnischen Psychosebehandlungsmodell (siehe unten) im Zentrum.

ε

Montout, C., Casadebaig, F., Lagnaoui, R., et al (2002). Neuroleptics and mortality in schizophrenia: prospective analysis of deaths in a French cohort of schizophrenic patients. Schizophrenia Research, 57, 147-156.

Kommentar: Prospektive Studie über 4 Jahre an 3325 Pat mit Durchschnittsalter 39 J bei Beginn, 87 % Typika, 51% Polypharmazie, ca. 4% ohne Neuroleptika in dem Zeitraum, 13 % Adipositas, 3% Diabetes, Todesrate insgesamt 4,4%, Haupttodesursache Suizid, nur unter Atypika erhöhte Mortalitätsrate (= „anderer Todesursachen“). Keine Korrelation mit Polypharmazie. Grobe Klassifikation der Todesursachen, Keine Erfassung der Dosishöhe.

Morgan MG, Scully PJ, Youssef HA, Kinsella A, Owens JM, Waddington JL.(2003) Prospective analysis of premature mortality in schizophrenia in relation to health service engagement: a 7.5-year study within an epidemiologically complete, homogeneous population in rural Ireland. Psychiatry Res. 117(2):127-35.

Kommentar: Prospektive Studie an 72 überwiegend jüngeren ambulanten Patienten über 7,5 Jahre mit Polypharmazie (Typika) mit überwiegend 2 NL in 27% d. Fälle. Keine Rekonstruktion der genauen individuellen Todesursachen.

Auch die Behauptung, dass die **Enthospitalisierung** erst durch die **Neuroleptika** möglich wurde, ist falsch.

- Enthospitalisierung, die in Großbritannien weit vor 1954 begann, zeigt keinen spezifischen Anstieg nach Einführung der Neuroleptika.
- In den USA steigt die Enthospitalisierung erst zwischen 1963 und 1978 aufgrund fiskalischer Entscheidungen an. Schnell wurde eine Verlängerung der individuellen Hospitalisierungsdauer durch Neuroleptika festgestellt.⁸²
- Rehabilitationsstudie Vermont: nur 25% der erfolgreich enthospitalisierten und rehabilitierten Patienten nahmen kontinuierlich Neuroleptika, 25% zeitweise, 50% nie⁸³.

Perspektive

Grundsätzlich **neue pharmakologische Substanzen** zur Behandlung von Psychosen – akut und prophylaktisch - sind derzeit **nicht** in Sicht. Glutamaterge Substanzen wie z.B. **LY2140023** werden nicht vor 2011 auf den Markt kommen⁸⁴. Bei der hohen Komplexität und Sensibilität des glutamatergen Systems sind erhebliche Probleme und ganz neue Nebenwirkungen zu erwarten. Auch werden sie aufgrund des Wirkmechanismus die Dopamin blockierenden Neuroleptika nicht vollständig ersetzen können. Keinesfalls ist es gerechtfertigt, in Hoffnung auf neue Substanzen die erforderlichen psychosozialen Behandlungsinnovationen zu unterlassen.

Angesichts der durch Atypika nur verlagerten Nebenwirkungen, des nicht nachgewiesenen insgesamt besseren Krankheitsverlaufs durch Neuroleptika und einer durch sie deutlich erhöhten Mortalität kann nur eine **weitgehende Einschränkung der Anwendung von Neuroleptika die Antwort** sein. Nicht Neuroleptika, sondern eine spezifische und **qualitativ gute psychosoziale Behandlung ist die Basis jeder Psychosenbehandlung**. Nur für eine Untergruppe von Patienten (40 – 50%) ist die zusätzliche Behandlung mit Neuroleptika sinnvoll. Die neuroleptikafrei behandelbaren Patienten haben dabei einen besseren funktionellen und symptomatischen Verlauf/Outcome als unter Neuroleptikatherapie⁸⁵ und keine pharmakogenen Nebenwirkungen.

Gegenwärtig dominiert unberechtigterweise ein weitgehend biologisches und „neuroleptisches“ Paradigma in der Behandlung psychotischer Menschen.

Schritte zu einer angemessenen Neuroleptikabehandlung

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

2. Kontrolle somatischer Nebenwirkungen

Folgende sind besonders zu beachten⁸⁶: Gewichtszunahme und Übergewicht, Diabetes, Hyperlipidämie, QT-Intervall-Verlängerung im EKG, Prolaktinerhöhung und sexuelle Nebenwirkungen, extrapyramidale Störungen, Akathisie, tardive Dyskinesien, Katarakt, Myokarditis.

Zur Verminderung langfristiger Schädigungen von Patienten gibt es einen Konsens über folgende **regelmäßige Untersuchungen**: Body-Mass-Index (+ Hüftumfang), Plasmaglucosespiegel, Lipidprofil, Prolaktinerhöhung und sexuelle Dysfunktion, QTc-

Bestimmung, Zeichen von Myokarditis bei Clozapin, Anzeichen von Spätdyskinesien, Augenuntersuchung. Sie sollen in relativ eng definierten Zeitabständen erfolgen.

Tabelle 4.4a. Metabolische Untersuchungen unter Antipsychotikatherapie

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

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

Tabelle 4.4b. Weitere Kontrolluntersuchungen unter Antipsychotikatherapie

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

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

^b unter Clozapin, Thioridazin, Pimozid, Perazin sowie Ziprasidon häufiger empfohlen

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

3. Direkte therapeutische Konsequenzen

Im allgemeinen soll das **LDL**-Cholesterin unter **130** mg/dL, bei besonderen Risiken wie Diabetes und peripheren arteriellen Gefäßerkrankungen jedoch sogar unter **100** mg/dL liegen.⁸⁷ Werte darüber bedingen eine Erhöhung des Mortalitätsrisikos.

4. Minimierung von Kombinationstherapien

Es gibt keine wissenschaftliche Evidenz und eine völlig unzureichende Datenlage, die eine Kombinationsbehandlung in den meisten Fällen rechtfertigen würde. Kombinationen von typischen und atypischen Neuroleptika werden z.B. in den britischen Leitlinien von NICE grundsätzlich **nicht** „empfohlen“. Aber auch Kombinationen von Atypika erhöhen das Mortalitätsrisiko. Zu **Kombinationstherapien** existieren nur **vier randomisierte Studien**⁸⁸: zu Clozapin und Sulpirid⁸⁹, zur Kombination mit Risperdal⁹⁰ und mit Amisulprid⁹¹. Allein in einer Kombinationstherapie mit Clozapin bei Behandlungsresistenz scheint unter **Risikoabwägung** ein gewisses Rational zu liegen.

Sie ist bei Verträglichkeit m. E. nur ohne weitere Verschlechterung metabolischer Parameter gerechtfertigt. Bei fehlenden oder unwesentlichen zusätzlichen Effekten ist die **Rückkehr zur Monotherapie** nach ca. 3 Monaten wichtig, unterbleibt jedoch häufig. Bei unzureichender Response und **Kontraindikation für Clozapin** könnte eine wirksame Kombinationsbehandlung dann gerechtfertigt sein, wenn sich kardiale, diabetische und metabolische Parameter darunter nicht weiter verschlechtern, ein für den Patienten bedeutsamer anhaltender klinischer Effekt zu beobachten ist und regelmäßig alle Kontrolluntersuchungen erfolgen.

5. Hochdosierungen mit strengster Indikation

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

Das Royal College of Psychiatrists in London hat 2005 einen Report verfasst: „*The results of the published trials of high-dose antipsychotic medication for treatment-resistant schizophrenia provide no convincing evidence of efficacy.*“⁹²

6. Niedrigdosierung (in einem geeigneten therapeutischen Milieu)

Es kann von einer **durchschnittlichen Akutbehandlungsdosis von 4 +/- 2mg Haloperidol (-äquivalenten)** pro Tag ausgegangen werden.⁹³

Die individuelle Dosis kann um den **Faktor 15** variieren.

Bei **erstmalig mit Neuroleptika** behandelten Patienten liegen die durchschnittlichen Schwellendosen von **Haloperidol mit 2,0 +/- 1mg** nochmals fast um die Hälfte niedriger.⁹⁴

Äquivalente Dosen zu 2 mg Haloperidol (= 100 mg Chlorpromazinäquivalente) sind 2 mg Risperidon, 5 mg Olanzapin, 75 mg Quetiapin, 60 mg Ziprasidon und 7.5 mg Aripiprazol.⁹⁵

Spezielle Studien zur Niedrigdosierungen mit Atypika liegen nicht vor.

Durchschnittswerte bedeuten in biologischen Zusammenhängen immer, dass die einzelnen Individuen um diesen Wert streuen. Per definitionem benötigen je nach Kurvenverlauf ca. 1/3 der Individuen damit deutlich weniger als der Durchschnitt.

Es müsste also **von 1 mg Haldoläquivalent langsam – unter der Berücksichtigung einer Wirklatenz von 10-60 (!) Tagen**⁹⁶ - **aufdosiert werden**, um einen Teil der Patienten nicht zu überdosieren. In dieser Studie kommt es unter low dose Behandlung mit Haloperidol oder Risperidon auch **nach 8 Wochen** in 12% der Fälle noch zu einer weiteren signifikanten Symptomreduktion. Eine andere Verlaufsstudie an Ersterkrankten bestätigt diese Zeitverzögerung bei der Symptomremission mit einer z.T. noch späteren Symptomreduktion nach 26-52 Wochen und sogar noch später in mehr 15% der Fälle.⁹⁷ Symptomremission ist allerdings auch wesentlich abhängig von der psychosozialen Behandlung.⁹⁸

Eine vorübergehende Gabe von Lorazepam ist häufig sinnvoll und wesentlich unschädlicher als eine Höherdosierung.

Niedrigdosierung anwendende **Ersterkrankungsprojekte** kommen durchschnittlich mit **1,5 mg Haldol-Äquivalenten** (API – Finnland)⁹⁹, **2 mg Haldol-Äquivalenten** (Parachute Project - Schweden)¹⁰⁰ und 2 mg Risperidon (EPPIC - Melbourne)¹⁰¹ aus.

7. Bestimmung des CYP 450 Polymorphismus

Neuroleptika und Antidepressiva werden maßgeblich durch einzelne Isoenzyme des **Cytochrom P 450 Systems** (CYP450) in der Leber metabolisiert. Für diese **Isoenzyme** besteht ein genetisch bedingter **Polymorphismus**.¹⁰² Diese Variabilität ist u.a. dafür verantwortlich, dass ein Medikament in gleicher Dosierung bei verschiedenen Menschen

sowohl bzgl. der Hauptwirkung als auch Nebenwirkung unterschiedliche Effekte zeigt. Durch eine Bestimmung des individuellen Polymorphismus dieser relevanten Isoenzyme (einmalige Kosten ca. 730-950 €) läßt sich diese individuelle Metabolisierungsgeschwindigkeit feststellen. Z.B. sind beim gut untersuchten und für den Abbau von Neuroleptika zentralen CYP450-2D6-Polymorphismus ca. 20% der kaukasischen Bevölkerung langsame oder sehr langsame Metabolisierer. „**Poor Metabolizer**“ brauchen deutlich weniger als 4 bzw. 2mg Haldol. Umgekehrt kann **ultraschnelle Metabolisierung** (bei 2-3 % der kaukasischen Bevölkerung) eine Ursache für Therapieresistenz sein. Mich wundert, dass diese Erfolge der Pharmakogenetik den Psychatriepatienten und meist auch allen anderen vorenthalten werden. Das wäre ein genetischer Aspekt, der wirklich nützlich für sie wäre.

8. Therapeutisch begleitete Reduktion und Absetzversuche¹⁰³

Sie sind nur unter **therapeutischer Begleitung** anzuraten. Ein unterstützendes soziales Netzwerk ist sehr hilfreich. Vorher sollte sich jeder Betroffene gut informieren. Vor Beginn sollte ein **Krisenplan** erstellt werden und die individuellen Ängste und Gefahren mit kompetenten Bezugspersonen auf ihren realistischen Gehalt hin überprüft werden. Eine **Dosisreduktion muss langsam**, z.B. um **10 %** alle 4-6 Wochen erfolgen. Bei fortgeschrittener Reduktion sind sogar oft noch kleinere Dosisstufen sinnvoll. Je länger die Medikation eingenommen wurde, umso langsamer muss vorgegangen werden. Bei Medikation über mehr als 5 Jahre sollte die Reduktion über 2 Jahre erfolgen. Bei mehreren Medikamenten sollte immer nur eine Substanz reduziert werden und mit der begonnen werden, auf die vermutlich am leichtesten verzichtet werden kann. Der Beginn sollte unter Bedingungen psychischer und sozialer Stabilität erfolgen. Ein fortlaufendes kurzes **Protokoll** des Verlaufs sollte - evtl. mit einem Begleiter - geschrieben werden.

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

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

Mögliche psychische oder körperliche **Entzugssymptome** stellen sich schnell ein und verändern sich. Sind sie zu ausgeprägt, ist die Reduktion zu groß. Dann ist **Rückkehr auf die letzte Dosis** zuvor - evtl. für einige Tage sogar etwas mehr - richtig. 2-4 Wochen sollte da abgewartet werden vor einem erneuten, dann vorsichtigeren Reduktionsversuch. Auf jedem neuen Dosisniveau muss vor weiterer Reduktion eine psychische Stabilisierung erfolgt sein. Kurzfristige psychotische Symptome müssen nicht notwendig eine Dosiserhöhung zur Folge haben. Es könnte auch auf anderem Wege eine Stabilität erreicht werden. **Begleitende psychosoziale Behandlungsformen** sind dabei Entspannungstechniken, die Grundsätze des Recovery, Coping Techniken bei Stimmenhören, Einzeltherapie, Familientherapie, **Traditionelle Chinesische Kräuter-Medizin**.¹⁰⁴

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

Häufig ist zunächst nur die Behandlung mit einer geringeren Dosis zu erreichen. Weitere längerfristige therapeutische Begleitung ermöglicht später oft eine weitere **Reduktion auf eine sehr geringe Dosis oder ein Absetzen** der Neuroleptika in 25 %-50 % der Fälle¹⁰⁵. **Mehrfache Versuche** sind dabei häufig erforderlich¹⁰⁶.

Psychotische Episoden nach vollständiger Remission können – gemäß einer Pilotstudie¹⁰⁷ – in 50% der Fälle auch erfolgreich allein mit Benzodiazepinen behandelt werden.

9. Neuroleptika partiell vermeidende Behandlungsformen

Neuroleptika lassen sich nicht sinnvoll ohne den **Behandlungskontext** diskutieren, in dem sie angewendet werden.

In welchen Dosierungen und ob überhaupt Neuroleptika gegeben werden (müssen), ist maßgeblich abhängig vom pharmakotherapeutischen **Konzept**, dem **therapeutischen Milieu**, von der direkten therapeutischen Arbeit mit dem Patienten sowie seinem **sozialen Kontext** und vom **Zeitpunkt** der Behandlung.

So eröffnen z.B. die psychosebegleitende **Soteria**-Behandlung, das sog. **bedürfnisangepaßte Behandlungsmodell** aus Finnland (hauptsächlich Arbeit mit den Familien und sozialen Netzwerken) und **Frühinterventionen** besonders gute Möglichkeiten zur Behandlung **ohne** Neuroleptika bzw. mit sehr niedrigen Dosierungen, d.h. 1/3 bis 1/5 der sonst üblichen Dosis.

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

1. Pat, die **keine NL benötigen (40%** - evtl. 60%¹⁰⁸)
2. Pat die insgesamt **von NL profitieren (40%** - evtl. 30%)
3. Pat, die NL nur kurzfristig benötigen (< 10%)
4. Pat, die **nicht auf NL ansprechen (15% - 20%)**

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

Behandlung ohne Neuroleptika für eine Untergruppe

Die Existenz einer Patientengruppe von ca. 40% der Ersterkrankten, die keine Neuroleptika benötigen, wurde seit 1964 in mindestens **9 Studien** – 2 davon durch das NIMH (USA) – für Zeiträume von zwei, fünf und gerade jetzt sogar von fünfzehn Jahren¹⁰⁹ belegt und **mit keiner einzigen Studie widerlegt**.

Es gibt – erstaunlicherweise - seit 1954 insgesamt nur 7 randomisierte kontrollierte Studien an ersterkrankten, als schizophren diagnostizierten Menschen zur Problematik der neuroleptikafreien Behandlung.¹¹⁰ In 6 dieser Studien werden Neuroleptika abwartend und dann selektiv eingesetzt.^φ In allen diesen Studien ergibt sich eine Gruppe von ca. 40% der ersterkrankten Patienten (in einer Studie 65%), die ohne NL und dann mit gleich gutem oder besserem Outcome – abhängig von der Intensität und Dauer der begleitenden psychosozialen Behandlung – behandelt werden können.¹¹¹

Durch zusätzliche **psychosebegleitende** Milieuthérapie und/oder therapeutische Arbeit in und mit dem **sozialen Kontext** haben diese nicht- neuroleptisch behandelten Patienten einen **deutlich besseren Behandlungserfolg** als die entsprechende Vergleichsgruppe unter Neuroleptika, ganz abgesehen von deren Nebenwirkungen¹¹². Um zu entscheiden, ob Patienten zur Gruppe 1 gehören, sind Behandlungsformen erforderlich, in denen Patienten 3 – 6 Wochen auf eigenen Wunsch zunächst neuroleptikafrei behandelt werden können, um weitgehend sicher zu sein, welcher Untergruppe sie zugehören. Wegen der beschriebenen raschen Sekundärveränderungen

^φ In der weiteren Studie von May PRA, Tuma AH, Dixon WJ, et al. (1981): Schizophrenia: a follow-up study of the results of five forms of treatment. Arch Gen Psychiatry. 38:776–784 wurden im Studienarm „Milieuthérapie“ keine Neuroleptika eingesetzt. Trotzdem ergibt sich hier nur eine um 0.14 geringere Effektstärke als die Vergleichsgruppe mit Neuroleptika, die sich im Verlauf noch weiter angleicht.

durch Neuroleptika ist es am besten, bei dieser Patientengruppe gar nicht erst mit einer neuroleptischen Medikation anzufangen.

Ein **um 4 – 6 Wochen verzögerter Einsatz von Neuroleptika** unter schützenden Behandlungsbedingungen kann für die Patientengruppe 2 gemäß der gesamten gegenwärtigen Datenlage nicht als schädlich oder den Verlauf verschlechternd eingeschätzt werden. Insgesamt wird die Neurotoxizität akuter Psychosen zunehmend wieder bezweifelt, erst recht für einen so relativ kurzen Zeitraum und in einem therapeutischen Setting.¹¹³ Selbstverständlich können sich die Patienten jederzeit zur Einnahme eines Neuroleptikums entscheiden.

Wird initial mit Neuroleptika behandelt, ist die Gruppe der Patienten, die erfolgreich Neuroleptika wieder absetzen können, mit 20% nur etwa halb so groß wie die Anteil unter neuroleptikafreier Behandlung.¹¹⁴

9.1 Bedürfnisangepasste Behandlung¹¹⁵

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

9.2 Soteria¹¹⁶

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

9.3 Prädiktoren neuroleptikafreier Behandlung

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

Dabei sind folgende Kriterien recht gut gesichert:

- Gute altersentsprechende psychosoziale Kompetenz vor Beginn der Erkrankung¹¹⁷
Ausnahme: **nicht** jedoch in der „bedürfnisangepassten Behandlung“(d.h. deren Erfolg ist von diesem Kriterium unabhängig).
- späteres Manifestationsalter¹¹⁸
- keine psychiatrische Behandlung der Eltern¹¹⁹

Symptombezogenen Kriterien sind:

- keine Sprachstörungen (sog. „Denkstörungen“)¹²⁰
- akuter Symptombeginn
Ausnahme: Dies Kriterium war jedoch für eine neuroleptikafreie Soteria-Behandlung **nicht** bedeutsam und darf auch nicht mit der sich dann anschließenden Dauer der Symptomatik verwechselt werden, die durchaus auch länger sein kann.¹²¹

Denn:

- die Dauer der unbehandelten Psychose (DUP) war **nicht** bedeutsam¹²²: D.h. auch nach mehrmonatiger evtl. sogar mehrjähriger Akutsymptomatik ist ein neuroleptikafreier Behandlungsversuch gerechtfertigt.

Lediglich in einzelnen Studien wurden folgende positiven Prädiktoren beobachtet:

- deutliche Auslösefaktoren¹²³
- Fehlen schizoider Persönlichkeitszüge¹²⁴
- Todesthematik in Psychose¹²⁵
- Begleitsymptome einer affektiven Erkrankung¹²⁶
- gute familiäre Unterstützung¹²⁷
- Ablösung zulassendes Familiensystem¹²⁸
- frühere kürzere psychotische Episoden bzw. kürzere Hospitalisierungen¹²⁹

10. Integration von adaptierter Traumatherapie

50%-70% der als schizophren diagnostizierten Patientinnen und 50-60% der Patienten mit Schizophrenie-Diagnose wurden in Kindheit und oder Jugend **sexuell und/oder physisch missbraucht**.¹³⁰ Emotionale Misshandlung sowie physische und emotionale Vernachlässigung sind dabei noch nicht berücksichtigt.

Vor allem zu **Halluzinationen** besteht ein in ca. 20 Studien replizierter korrelativer Zusammenhang.

Daher ist auch die angemessene Integration traumatherapeutischer Konzepte und Methoden in die Psychosenbehandlung erforderlich.¹³¹

11. „Non-Compliance“

50% bis 75% (z.B. CATIE)¹³² der psychotischen Patienten lehnen mittelfristig die Einnahme von Medikamenten ab (sog. **Non-Compliance**). Dies wird meist als Folge mangelnder Krankheitseinsicht gewertet. Oftmals ist dies aber **auch** Folge eines **berechtigten Misstrauens** gegenüber der erhaltenen Informationen.

Auch die atypischen Neuroleptika haben – ganz im Gegensatz zu den ursprünglichen Erwartungen und Behauptungen – an den hohen Non-Compliance Raten so gut wie nichts geändert. Allenfalls wird sogar eine Zunahme um 5-7% diskutiert. Insgesamt liegen z.B. in der CATIE-Studie die **Abbruchquoten über 18 Monate bei 75 %**, einzelne Atypika schneiden sogar noch schlechter ab als das Typikum Perphenazin.

„Non-Compliance“ oder Behandlungsabbruch ist kein reines Naturgesetz oder ein Krankheitsmerkmal sondern wesentlich auch eine **Reaktion auf das Behandlungsangebot**. In den entwickelten finnischen Therapiemodellen mit Familien und sozialen Netzwerken und selektiver Neuroleptika-Behandlung liegt sie für Ersterkrankte über einen 5-Jahres-Zeitraum bei 18 % (1. historische Kohorte) bzw. **5 %** (2. historische Kohorte).¹³³ Angesichts der nachweislich nicht besseren Prognose der Schizophrenie seit Einführung der Neuroleptika und der wissenschaftlich mehrfach nachgewiesenen erhöhten Mortalität durch Neuroleptika ist es unethisch und ungerechtfertigt, Patienten keine **Wahlalternative** zu geben, zumal diese nach wissenschaftlichen Erkenntnissen möglich wäre.

12. Non-Responder

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

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

13. Wahlfreiheit – Wahlalternativen

Patienten müssen in die Lage versetzt werden, so wenig wie möglich Neuroleptika einnehmen zu können bzw. zu müssen.

Die Entscheidung für ein potentiell tödliches Medikament kann nicht erzwungen werden.

Patienten brauchen **Wahlalternativen**.¹³⁴ Ausnahmen bedürfen der gerichtlichen Überprüfung. Bei **besonderen Gefährdungen bedarf** es genau zu definierender **Einschränkungen in der Wahlfreiheit**.

14. Kontroll- und Beschwerdestellen

Die DGSP hat eine Förderstelle für unabhängige Beschwerdestellen in der Psychiatrie eingerichtet. <http://www.beschwerde-psychiatrie.de>

Erhältlich ist dort eine Ratgeber-Broschüre:

"Unabhängige Beschwerdestellen in der Psychiatrie - Ein Ratgeber"¹³⁵.

15. Unabhängige Information

In Deutschland werden **2 Mrd. € pro Jahr für alle Pharmareferenten** ausgegeben, die zuvor über die Medikamentenpreise eingenommen wurden.

Wie effektiv wäre ein **unabhängiges Informationssystem** mit gleichem Budget?

Es ist genug Geld im System und es wird von den Versicherten über Medikamente bezahlt.

16. Unabhängige Forschung

90 % aller psychopharmakologischen Studien werden von der Pharmaindustrie finanziert.¹³⁶

In 90 % dieser Studien wird das Präparat des Sponsors als überlegen ermittelt. So kommt es zum „neuroleptischen Paradoxon“: Olanzapin ist besser als Risperidon, dies besser als Quetiapin, dies besser als Solian, dies wiederum besser als Olanzapin.¹³⁷

In 94% aller US- amerikanischen und 80% aller britischen Medikamentenstudien werden in den Kontrollgruppen Referenzdosierungen verwendet, die die obere Grenze der empfohlenen Dosierungen für diese Patienten und oft auch die für schwer Erkrankte überschreiten.¹³⁸

40% der Einnahmen von Psychopharmaka werden **für Marketing** ausgegeben, 4% des Gesamtbudgets für Meinungsbildner und Meinungsmacher in der Medizin.

Die aktuelle biologisch pharmakologische Forschung wird den klinischen Erfordernissen nicht gerecht.

Die Notwendigkeit einer von der Pharmaindustrie **unabhängigen Psychopharmaka-Forschung** ist angesichts dieser seit Jahrzehnten bestehenden Situation evident.

Für die Versorgung erforderlich sind wenige, jedoch methodisch gute und möglichst langfristige **Studien zu allen behandlungsrelevanten Fragestellungen**. In den Kontrollgruppen müssen seriöse äquivalente Vergleichsdosierungen verwendet werden. Zusätzlich erforderlich sind Vergleichsstudien bzw. Studienarme mit selektiv neuroleptischer und optimal psychosozialer Behandlung. Mit der Neuzulassung eines Medikamentes ist der unmittelbare Beginn von vollkommen industriunabhängigen, methodisch guten, **ausreichend langen sog. Phase 4 Studien** mit allen relevanten Fragestellungen notwendig. Nur so wird man dem Hippokratischen ärztlichen Grundprinzip der nihil nocere (Schade nicht) gerecht.

Eine unabhängige Forschung lässt sich gemäß dem Vorgehen US -amerikanischer Elite-Universitäten wie **Stanford** und **Yale** erreichen. Ein strikter **Verhaltenskodex** für den Umgang mit der Industrie unterbindet dort nahezu alle direkten finanziellen Verbindungen zwischen Industrie und Ärzteschaft bzw. akademischen Zentren. Eine Ausnahme bilden dort **Pool-Lösungen** für finanzielle Zuwendungen der Pharmaindustrie,

aus denen dann eine unbeeinflusste Förderung der Fortbildung und Forschung möglich ist.

Neue Lösungen sind nicht teurer. Das Geld muss nur anders verteilt werden.

Vor allem müssen auch die Betroffenen und Angehörigen in der Forschung eine kritische Kontrollfunktion erhalten.

Fazit

Das Fundament einer guten Psychosenbehandlung ist ein komplexes und fokussiertes psychosoziales Behandlungsmodell. Neuroleptika müssen in einem solchen Behandlungssystem nur noch selektiv und üblicherweise in niedrigen Dosierungen gegeben werden. Sie ergänzen die psychosoziale Behandlung nur dann, wenn diese allein nicht hinreicht.

Für eine erfolgreiche Implementierung ist es erforderlich, vorhandene Behandlungssysteme auf diese zentralen Interventionen zu fokussieren.

Folgende Kerninterventionen sollten Priorität haben:

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

Alle weiteren Interventionen sind m. E. nachrangig.

Die Rate des Nicht-Einsatzes von Neuroleptika und ihre Dosierungshöhe sind dabei **ein** Kriterium für die Behandlungsqualität.¹³⁹

¹ Farde, L., Wiesel, F.A., Stone-Elander, S., Halldin, C., Nordstrom, A.L., Hall, H. & Sedvall, G.(1990). D2 dopamine receptors in neuroleptic-naive schizophrenic patients. A positron emission tomography study with [¹¹C]raclopride. *Archives of General Psychiatry* 47: 213-219.

Nordstrom, A.L., Farde, L., Eriksson, L. & Halldin C. (1995). No elevated D2 dopamine receptors in neuroleptic-naive schizophrenic patients revealed by positron emission tomography and [¹¹C]N-methylspiperone. *Psychiatry Research* 61: 67-83.

Martinot, J.L., Peron-Magnan, P., Huret, J.D., Mazoyer, B., Baron, J.C., Boulenger, J.P., Loc'h, C., Maziere, B., Caillard, V., Loo, H., et al.(1990): Striatal D2 dopaminergic receptors assessed with positron emission tomography and [⁷⁶Br]bromospiperone in untreated schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*.147(1): 44-50.

Laakso, A., Vilkinan, H., Alakare, B., Haaparanta, M., Bergman, J., Solin, O., Peurasaari, J., Rakkolainen, V., Syvalahti, E. & Hietala J.(2000). Striatal dopamine transporter binding in neuroleptic-naive patients with schizophrenia studied with positron emission tomography. *American Journal of Psychiatry* 157:269-271.

² Meador-Woodruff JH, Haroutunian V, Powchik P, Davidson M, Davis KL, Watson SJ.(1997): Dopamine receptor transcript expression in striatum and prefrontal and occipital cortex. Focal abnormalities in orbitofrontal cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 54(12):1089-95.

³ Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck CH, Gil R, D'Souza CD, Erdos J, McCance E, Rosenblatt W, Fingado C, Zoghbi SS, Baldwin RM, Seibyl JP, Krystal JH, Charney DS, Innis RB.(1996) Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 93(17):9235-40.

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

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

Gjedde A, Wong DF.(2001): Quantification of neuroreceptors in living human brain. v. endogenous neurotransmitter inhibition of haloperidol binding in psychosis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 21(8):982-94.

⁴ Laruelle M, Abi-Dargham A, Gil R, Kegeles L, Innis R.(1999): Increased dopamine transmission in schizophrenia: relationship to illness phases. *Biol Psychiatry*. 46(1):56-72

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

⁵ Deutch AY.(1992): The regulation of subcortical dopamine systems by the prefrontal cortex: interactions of central dopamine systems and the pathogenesis of schizophrenia. *J Neural Transm Suppl*. 36:61-89.

⁶ Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G, Anker M, Korten A, Cooper JE, Day R, Bertelsen A.(1992): Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychol Med Monogr Suppl*.20:1-97.

⁷ DeSisto MJ, Harding CM, McCormick RV, Ashikaga T, Brooks GW.(1995): The Maine and Vermont three-decade studies of serious mental illness. I. Matched comparison of cross-sectional outcome. *Br J Psychiatry*. 167(3):331-8.

DeSisto M, Harding CM, McCormick RV, Ashikaga T, Brooks GW.(1995): The Maine and Vermont three-decade studies of serious mental illness. II. Longitudinal course comparisons. *Br J Psychiatry*. 167(3):338-42.

⁸ Ciompi L.(1980): Ist die chronische Schizophrenie ein Artefakt? – Argumente und Gegenargumente. *Fortschr Neurol Psychiatr Grenzgeb*. 48(5):237-48.

⁹ Nordström AL, Farde L, Wiesel FA, Forslund K, Pauli S, Halldin C, Uppfeldt G.(1993)Central D2-dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects: a double-blind PET study of schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 33(4):227-35.

Kapur S, Remington G, Jones C, Wilson A, DaSilva J, Houle S, Zipursky R.(1996) High levels of dopamine D2 receptor occupancy with low-dose haloperidol treatment: a PET study. *Am J Psychiatry*. 153(7):948-50.

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

- ¹⁰ Farde L, Nordström AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G.(1992): Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* 49(7):538-44.
- ¹¹ Farde L, Nordström AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G.(1992): Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* 49(7):538-44.
- Kapur S, Remington G, Jones C, Wilson A, DaSilva J, Houle S, Zipursky R.(1996) High levels of dopamine D2 receptor occupancy with low-dose haloperidol treatment: a PET study. *Am J Psychiatry*. 153(7):948-50.
- de Haan L, van Bruggen M, Lavalaye J, Booij J, Dingemans PM, Linszen D.(2003) Subjective experience and D2 receptor occupancy in patients with recent-onset schizophrenia treated with low-dose olanzapine or haloperidol: a randomized, double-blind study. *Am J Psychiatry*. 160(2):303-9.
- ¹² Knable MB, Heinz A, Raedler T, Weinberger DR.(1997): Extrapyramidal side effects with risperidone and haloperidol at comparable D2 receptor occupancy levels. *Psychiatry Res*. 75(2):91-101.
- Seeman P, Van Tol HH.(1994): Dopamine receptor pharmacology. *Trends Pharmacol Sci*. 1994 Jul;15(7):264-70.
- ¹³ Baldessarini, R.J. & Tarsy, D. (1980). Dopamine and the pathophysiology of dyskinesia induced by antipsychotic drugs. *Annual review of neuroscience* 3: 23-41.
- Schröder J, Silvestri S, Bubeck B, Karr M, Demisch S, Scherrer S, Geider FJ, Sauer H.(1998): D2 dopamine receptor up-regulation, treatment response, neurological soft signs, and extrapyramidal side effects in schizophrenia: a follow-up study with 123I-iodobenzamide single photon emission computed tomography in the drug-naïve state and after neuroleptic treatment. *Biol. Psychiatry*. 43(9):660-5.
- Abi-Dargham, A., Rodenhiser J, Printz D, Zea-Ponce Y, Gil R, Kegeles LS, Weiss R, Cooper TB, Mann JJ, Van Heertum RL, Gorman JM, Laruelle M.(2000): Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 97(14): 8104-9
- ¹⁴ Silvestri S, Seeman MV, Negrete JC, Houle S, Shammi CM, Remington GJ, Kapur S, Zipursky RB, Wilson AA, Christensen BK, Seeman P.(2000): Increased dopamine D2 receptor binding after long-term treatment with antipsychotics in humans: a clinical PET study. *Psychopharmacology (Berl.)*. 152(2):174-80.
- ¹⁵ Gardos G., Cole J.O., Tarsy D.(1978): Withdrawal syndromes associated with antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry*. 135(11):1321-4.
- Tranter R, Healy D.(1998): Neuroleptic discontinuation syndromes. *J Psychopharmacol*. 12(4): 401-6.
- Moncrieff J.(2006): Why is it so difficult to stop psychiatric drug treatment? It may be nothing to do with the original problem. *Med Hypotheses*. 67(3):517-23. <http://lib.bioinfo.pl/pmid:16632226>
- Margolese HC, Chouinard G, Beauclair L, Bélanger MC.(2002): Therapeutic tolerance and rebound psychosis during quetiapine maintenance monotherapy in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 22(4):347-52.
- ¹⁶ Gilbert PL, Harris MJ, McAdams LA, Jeste DV.(1995): Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. A review of the literature. *Arch Gen Psychiatry*. 52(3):173-88.
- Baldessarini R.J., Viguera A.C (1995): Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 52(3):189-92.
- Viguera AC, Baldessarini RJ, Hegarty JD, van Kammen DP, Tohen M.(1997): Clinical risk following abrupt and gradual withdrawal of maintenance neuroleptic treatment. *Arch. Gen. Psychiatry*. 54(1):49-55.
- Moncrieff J.(2006): Does antipsychotic withdrawal provoke psychosis? Review of the literature on rapid onset psychosis (supersensitivity psychosis) and withdrawal-related relapse. *Acta Psychiatr Scand*. 114(1):3-13.
- Seeman P, Talerico T.(1999): Rapid release of antipsychotic drugs from dopamine D2 receptors: an explanation for low receptor occupancy and early clinical relapse upon withdrawal of clozapine or quetiapine. *Am J Psychiatry*. 156(6):876-84.

- ¹⁷ Abi-Dargham, A., Rodenhiser J, Printz D, Zea-Ponce Y, Gil R, Kegeles LS, Weiss R, Cooper TB, Mann JJ, Van Heertum RL, Gorman JM, Laruelle M.(2000): Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 97(14): 8104-9
- Gur R., Maany V., Mozley D., Swanson C., Bilker W., Gur R. (1998): Subcortical MRI volumes in neuroleptic naive and treated patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 155: 1711-7
- Heinz A.(2000): Dopaminhypothese der Schizophrenien. *Nervenarzt* 71(1):54-7
- Grace AA.(1991) Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience.* 41(1):1-24.
- ¹⁸ Gur RE, Maany V, Mozley PD, Swanson C, Bilker W, Gur RC.(1998): Subcortical MRI volumes in neuroleptic-naive and treated patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 155(12):1711-7.
- ¹⁹ Chouinard G, Jones BD.(1980): Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis: clinical and pharmacologic characteristics. *Am J Psychiatry.* 137(1):16-21.
- Chouinard G, Jones BD, Annable L. (1978): Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. *Am J Psychiatry* 135 (11):1409-1410
- ²⁰ Samaha AN, Seeman P, Stewart J, Rajabi H, Kapur S. (2007): "Breakthrough" dopamine supersensitivity during ongoing antipsychotic treatment leads to treatment failure over time. *J Neurosci.* 27(11): 2979-86.
- Weinberger DR, Bigelow LB, Klein ST, Wyatt RJ.(1981): Drug withdrawal in chronic schizophrenic patients: in search of neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. *J Clin Psychopharmacol.*1(3):120-3.
- ²¹ Nishikawa T, Hayashi T, Koga I, Uchida Y.(2007): Neuroleptic withdrawal with remitted schizophrenics: a naturalistic follow-up study. *Psychiatry.* 70(1):68-79.
- ²² Laruelle M.(2000) The role of endogenous sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: implications from recent brain imaging studies. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 31(2-3):371-84.
- ²³ Coryell W, Miller DD, Perry PJ.(1998):Haloperidol plasma levels and dose optimization. *Am J Psychiatry* 155(1):48-53.
- ²⁴ Deutch AY.(1990): The regulation of subcortical dopamine systems by the prefrontal cortex: interactions of central dopamine systems and the pathogenesis of schizophrenia. *J Neural Transm Suppl.* 1992;36:61-89.
- ²⁵ Schooler NR.(1994): Deficit symptoms in schizophrenia: negative symptoms versus neuroleptic-induced deficits. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 380:21-6.
- ²⁶ Heinz A, Knable MB, Coppola R, Gorey JG, Jones DW, Lee KS, Weinberger DR.(1998): Psychomotor slowing, negative symptoms and dopamine receptor availability—an IBZM SPECT study in neuroleptic-treated and drug-free schizophrenic patients. *Schizophr. Res.* 31(1):19-26.
- de Haan L, Lavalaye J, Linszen D, Dingemans PM, Booij J.(2000): Subjective experience and striatal dopamine D(2) receptor occupancy in patients with schizophrenia stabilized by olanzapine or risperidone. *Am J Psychiatry.* 157(6):1019-20.
- ²⁷ Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W.(1999): Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res.* 35(1):51-68.
- ²⁸ Lecrubier Y, Quintin P, Bouhassira M, Perrin E, Lancrenon S.(2006): The treatment of negative symptoms and deficit states of chronic schizophrenia: olanzapine compared to amisulpride and placebo in a 6-month double-blind controlled clinical trial. *Acta Psychiatr Scand.* 114(5):319-27.
- ²⁹ Knable MB, Heinz A, Raedler T, Weinberger DR.(1997): Extrapyramidal side effects with risperidone and haloperidol at comparable D2 receptor occupancy levels. *Psychiatry Res.* 75(2):91-101.
- Seeman P, Van Tol HH.(1994): Dopamine receptor pharmacology. *Trends Pharmacol Sci.* 1994 Jul;15(7):264-70.

- ³⁰ Thorup A, Petersen L, Jeppesen P, Ohlenschlaeger J, Christensen T, Krarup G, Jørgensen P, Nordentoft M.(2005): Integrated treatment ameliorates negative symptoms in first episode psychosis--results from the Danish OPUS trial. *Schizophr Res* 79(1):95-105.
- ³¹ Abi-Dargham A, Moore H.(2003): Prefrontal DA transmission at D1 receptors and the pathology of schizophrenia. *Neuroscientist*. 9(5):404-16.
- Slifstein M, Kolachana B, Simpson EH, Tabares P, Cheng B, Duvall M, Gordon Frankle W, Weinberger DR, Laruelle M, Abi-Dargham A.(2008): COMT genotype predicts cortical-limbic D1 receptor availability measured with [(11)C]NNC112 and PET. *Mol Psychiatry*. 2008 Mar 4 [Epub ahead of print]
- ³² Abi-Dargham A, Mawlawi O, Lombardo I, Gil R, Martinez D, Huang Y, Hwang DR, Keilp J, Kochan L, Van Heertum R, Gorman JM, Laruelle M.(2002): Prefrontal dopamine D1 receptors and working memory in schizophrenia. *J Neurosci*. 22(9):3708-19.
- ³³ Lidow MS, Goldman-Rakic PS.(1994): A common action of clozapine, haloperidol, and remoxipride on D1- and D2-dopaminergic receptors in the primate cerebral cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 91(10):4353-6.
- Hirvonen J, van Erp TG, Huttunen J, Aalto S, Någren K, Huttunen M, Lönqvist J, Kaprio J, Cannon TD, Hietala J.(2006): Brain dopamine d1 receptors in twins discordant for schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 163(10):1747-53.
- ³⁴ Lidow MS, Elsworth JD, Goldman-Rakic PS.(1997): Down-regulation of the D1 and D5 dopamine receptors in the primate prefrontal cortex by chronic treatment with antipsychotic drugs. *J Pharmacol Exp Ther*. 281(1):597-603.
- ³⁵ Shayegan DK, Stahl SM.(2004): Atypical antipsychotics: matching receptor profile to individual patient's clinical profile. *CNS Spectr*. 2004 Oct;9(10 Suppl 11):6-14.
- ³⁶ Knable MB, Heinz A, Raedler T, Weinberger DR.(1997): Extrapyramidal side effects with risperidone and haloperidol at comparable D2 receptor occupancy levels. *Psychiatry Res*. 75(2):91-101.
- ³⁷ Green MF, Marder SR, Glynn SM, McGurk SR, Wirshing WC, Wirshing DA, Liberman RP, Mintz J.(2002): The neurocognitive effects of low-dose haloperidol: a two-year comparison with risperidone. *Biol Psychiatry*. 51(12):972-8.
- ³⁸ Keefe RS, Seidman LJ, Christensen BK, et al Lieberman JA.(2004): Comparative effect of atypical and conventional antipsychotic drugs on neurocognition in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus low doses of haloperidol. *Am J Psychiatry*. 161(6):985-95.
- ³⁹ Keefe R.S., Bilder R.M., Davis S.M., Harvey P.D. et al, Neurocognitive Working Group (2007): Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch. Gen. Psychiatry*. 64(6):633-47.
- ⁴⁰ Perlstein WM, Carter CS, Noll DC, Cohen JD.(2001): Relation of prefrontal cortex dysfunction to working memory and symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry*.158(7):1105-13.
- ⁴¹ Assaf M, Rivkin PR, Kuzu CH, Calhoun VD, Kraut MA, Groth KM, Yassa MA, Hart J, Pearson GD.(2006): Abnormal object recall and anterior cingulate overactivation correlate with formal thought disorder in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*. 59(5): 452-9.
- ⁴² Menon V, Anagnoson RT, Mathalon DH, Glover GH, Pfefferbaum A. (2001): Functional neuroanatomy of auditory working memory in schizophrenia: relation to positive and negative symptoms. *Neuroimage*.13(3):433-46.
- ⁴³ Fu, C.H., Suckling J., Williams S.C., Andrew C.M., Vythelingum G.N., McGuire P.K.(2005): Effects of psychotic state and task demand on prefrontal function in schizophrenia: an fMRI study of overt verbal fluency. *Am J Psychiatry*. 162(3):485-94.
- ⁴⁴ Dolan RJ, Fletcher P, Frith CD, Friston KJ, Frackowiak RS, Grasby PM.(1995): Dopaminergic modulation of impaired cognitive activation in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Nature* 378(6553):180-2.
- Castner SA, Williams GV, Goldman-Rakic PS.(2000): Reversal of antipsychotic-induced working memory deficits by short-term dopamine D1 receptor stimulation. *Science*. 287(5460):2020-2.
- ⁴⁵ McClure RK, Phillips I, Jazayerli R, Barnett A, Coppola R, Weinberger DR.(2006): Regional change in brain morphometry in schizophrenia associated with antipsychotic treatment. *Psychiatry Res*. 148(2-3):121-32.

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

⁴⁶ Madsen A.L., Keidling N, Karle A, Esbjerg S, Hemmingsen R.(1998): Neuroleptics in progressive structural brain abnormalities in psychiatric illness. **Lancet**. 352(9130):784-5.

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

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

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

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

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

⁴⁷ Lieberman, J.A., Tollefson, G.D., Charles, C., Zipursky, R., Sharma, T., Kahn, R.S., Keefe R.S, Green A.I., Gur, R.E., McEvoy, J., Perkins, D., Hamer, R.M., Gu, H., Tohen, M.& HGDH Study Group (2005b):Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Archives of General Psychiatry*, 62(4): 361-370

⁴⁸ McClure RK, Phillips I, Jazayerli R, Barnett A, Coppola R, Weinberger DR.(2006): Regional change in brain morphometry in schizophrenia associated with antipsychotic treatment. *Psychiatry Res*. 148(2-3):121-32.

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

⁴⁹ Garver DL, Nair TR, Christensen JD, Holcomb JA, Kingsbury SJ.(2000): Brain and ventricle instability during psychotic episodes of the schizophrenias. *Schizophr Res*. 44(1):11-23.

⁵⁰ Kelley JJ, Gao XM, Tamminga CA, Roberts RC.(1997): The effect of chronic haloperidol treatment on dendritic spines in the rat striatum. *Exp. Neurol*. 146(2):471-8.

Roberts RC, Gaither LA, Gao XM, Kashyap SM, Tamminga CA.(1995): Ultrastructural correlates of haloperidol-induced oral dyskinesias in rat striatum. *Synapse*. 20(3):234-43.

⁵¹ Roberts RC, Gaither LA, Gao XM, Kashyap SM, Tamminga CA.(1995): Ultrastructural correlates of haloperidol-induced oral dyskinesias in rat striatum. *Synapse*. 20(3):234-43.

⁵² Kelley JJ, Gao XM, Tamminga CA, Roberts RC. (1997): The effect of chronic haloperidol treatment on dendritic spines in the rat striatum. *Exp. Neurol*. 146(2):471-8.

⁵³ Behl C, Rupprecht R, Skutella T, Holsboer F.(1995): Haloperidol-induced cell death--mechanism and protection with vitamin E in vitro. *Neuroreport*. 29;7(1):360-4.

Noh JS, Kang HJ, Kim EY, Sohn S, Chung YK, Kim SU, Gwag BJ.(2000): Haloperidol-induced neuronal apoptosis: role of p38 and c-Jun-NH(2)-terminal protein kinase. *J. Neurochem*.75(6):2327-34.

⁵⁴ Ukai W, Ozawa H, Tateno M, Hashimoto E, Saito T. (2004): Neurotoxic potential of haloperidol in comparison with risperidone: implication of Akt-mediated signal changes by haloperidol. *J Neural Transm*. 111(6):667-81.

⁵⁵ Dorph-Petersen KA, Pierri JN, Perel JM, Sun Z, Sampson AR, Lewis DA.(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(9):1649-61.

Konopaske GT, Dorph-Petersen KA, Pierri JN, Wu Q, Sampson AR, Lewis DA. (2007): Effect of chronic exposure to antipsychotic medication on cell numbers in the parietal cortex of macaque monkeys. *Neuropsychopharmacology*. 32(6):1216-23.

Konopaske GT, Dorph-Petersen KA, Sweet RA, Pierri JN, Zhang W, Sampson AR, Lewis DA.(2007): Effect of Chronic Antipsychotic Exposure on Astrocyte and Oligodendrocyte Numbers in Macaque Monkeys. *Biol Psychiatry*. 2007 Oct 16

⁵⁶ Joober R, Schmitz N, Malla A, Sengupta S, Karma S.(2006): Is olanzapine a brain-sparing medication? *Arch Gen Psychiatry*. 63(11):1292.

Ho KC, Roessmann U, Straumfjord JV, Monroe G.(1980): Analysis of brain weight. II. Adult brain weight in relation to body height, weight, and surface area. *Arch Pathol Lab Med*. 104(12):640-5.

Swayze VW 2nd, Andersen A, Arndt S, Rajarethinam R, Fleming F, Sato Y, Andreasen NC.(1996): Reversibility of brain tissue loss in anorexia nervosa assessed with a computerized Talairach 3-D proportional grid. *Psychol Med*. 26(2):381-90.

⁵⁷ Molina V, Reig S, Sanz J, Palomo T, Benito C, Sanchez J, Sarramea F, Pascua J, Desco M (2005): Increase in gray matter and decrease in white matter volumes in the cortex during treatment with atypical neuroleptics in schizophrenia. *Schizophr. Research* 80, 61-71

⁵⁸ Halim ND, Weickert CS, McClintock BW, Weinberger DR, Lipska BK.(2004): Effects of chronic haloperidol and clozapine treatment on neurogenesis in the adult rat hippocampus. *Neuropsychopharmacology*. 29(6):1063-9.

⁵⁹ Wang HD, Dunnavant FD, Jarman T, Deutch AY.(2004): Effects of antipsychotic drugs on neurogenesis in the forebrain of the adult rat. *Neuropsychopharmacology*. 29(7):1230-8.

⁶⁰ van Haren NE, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Cahn W, Mandl RC, Collins DL, Evans AC, Kahn RS.(2007): Focal gray matter changes in schizophrenia across the course of the illness: a 5-year follow-up study. *Neuropsychopharmacology*. 32(10):2057-66.

⁶¹ Andreasen, N.C., Moser, D.J., O'Leary, H.S. & Ho, B.C. (2005): Longitudinal changes in neurocognition during the first decade of schizophrenia illness. *Schizophrenia Bulletin*, 31, 348.

Hoff, A., DeLisi, L.E. & Maurizio, A.(2005): Longitudinal neuropsychological findings of first-episode schizophrenia after ten years of illness. *Schizophrenia Bulletin*, 31, 326.

jedoch nicht mehr erwähnt in:

Hoff AL, Svetina C, Shields G, Stewart J, DeLisi LE.(2005): Ten year longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia. *Schizophr Res*.78(1):27-34.

⁶² Colton CW, Manderscheid RW.(2006): Congruencies in increased mortality rates, years of potential life lost, and causes of death among public mental health clients in eight states. *Prev Chronic Dis*. 3(2):1-14

Auquier P, Lançon C, Rouillon F, Lader M.(2007): Mortality in schizophrenia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 16(12):1308-12.

⁶³ Saha S, Chant D, McGrath J.(2007): A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry*.(10):1123-31.

⁶⁴ Harrison G, Hopper K, Craig T et al(2001): Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. *Br J Psychiatry*. 178:506-17.

⁶⁵ Einige **Mortalitätsstudien online unter:** <http://psychrights.org/index.htm>

Dort unter: „Scientific Research by Topic“ die Artikel von: Ray, Joukamaa, Montout, Henderson, Morgan, Straus.

Bralet MC, Yon V, Loas G, Noisette C.(2000):[Cause of mortality in schizophrenic patients: prospective study of years of a cohort of 150 chronic schizophrenic patients][Article in French] **Encephale**. 26(6):32-41

Enger C, Weatherby L, Reynolds RF, Glasser DB, Walker AM.(2004): Serious cardiovascular events and mortality among patients with schizophrenia. **J Nerv Ment Dis**. 192(1):19-27.

- Goff DC, Sullivan LM, McEvoy JP, Meyer JM, Nasrallah HA, Daumit GL, Lamberti S, D'Agostino RB, Stroup TS, Davis S, Lieberman JA.(2005): A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. **Schizophr. Res.** 80(1):45-53.
- Guize L, Thomas F, Pannier B, Bean K, Danchin N, Bénétos A.(2006): [Metabolic syndrome: prevalence, risk factors and mortality in a French population of 62 000 subjects] **Bull Acad Natl Med.** 190(3):685-97; discussion 697-700.
- Henderson DC, Nguyen DD, Copeland PM, Hayden DL, Borba CP, Louie PM, Freudenreich O, Evins AE, Cather C, Goff DC.(2005): Clozapine, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and cardiovascular risks and mortality: results of a 10-year naturalistic study. **J Clin Psychiatry.** 66(9):1116-21.
- Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE.(2006): Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. **Am Heart J.** 2005 Dec;150(6):1115-21.
- Hennessy S, Bilker WB, Knauss JS, Margolis DJ, Kimmel SE, Reynolds RF, Glasser DB, Morrison MF, Strom BL.(2002): Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data. **BMJ.** 325(7372):1070.
- Joseph KS, Blais L, Ernst P, Suissa S.(1996): Increased morbidity and mortality related to asthma among asthmatic patients who use major tranquilizers. **BMJ.** 312(7023):79-82.
- Joukamaa M, Heliövaara M, Knekt P, Aromaa A, Raitasalo R, Lehtinen V. (2006): Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. In: **Br J Psychiatry.** 188(2), S. 122-127. <http://ahrp.org/risks/antipsychotic/joukamaa2006.pdf>
- Montout, C., Casadebaig, F., Lagnaoui, R., et al (2002). Neuroleptics and mortality in schizophrenia: prospective analysis of deaths in a French cohort of schizophrenic patients. **Schizophrenia Research**, 57, 147-156.
- Morgan MG, Scully PJ, Youssef HA, Kinsella A, Owens JM, Waddington JL.(2003) Prospective analysis of premature mortality in schizophrenia in relation to health service engagement: a 7.5-year study within an epidemiologically complete, homogeneous population in rural Ireland. **Psychiatry Research.** 117(2):127-35.
- Mortensen PB, Juel K.(1990): Mortality and causes of death in schizophrenic patients in Denmark. **Acta Psychiatr Scand.** 81(4):372-7.
- Osborn DP, Levy G, Nazareth I, Petersen I, Islam A, King MB.(2007): Relative risk of cardiovascular and cancer mortality in people with severe mental illness from the United Kingdom's General Practice Research Database. **Arch Gen Psychiatry.** 64(2):242-9.
- Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Meador KG, Hall K, Murray KT.(2001): Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. **Arch Gen Psychiatry** 58(12):1161-7.
- Saugstad LF, Odegård O.(1979): Mortality in psychiatric hospitals in Norway 1950-1974. **Acta Psychiatr Scand.** 59(4):431-47.
- Straus SM, Bleumink GS, Dieleman JP, van der Lei J, 't Jong GW, Kingma JH, Sturkenboom MC, Stricker BH. (2004): Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. **Arch. Intern. Med.** 164(12):1293-7.
- Waddington JL, Youssef HA, Kinsella A.(1998):Mortality in schizophrenia. Antipsychotic polypharmacy and absence of adjunctive anticholinergics over the course of a 10-year prospective study. **Br J Psychiatry.** 173:325-9.
- Walker AM, Lanza LL, Arellano F, Rothman KJ.(1997): Mortality in current and former users of clozapine. **Epidemiology.** 8(6):671-7.
- ⁶⁶ 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(4):575-83.
- Cohn T, Prud'homme D, Streiner D, Kameh H, Remington G.(2004): Characterizing coronary heart disease risk in chronic schizophrenia: high prevalence of the metabolic syndrome. **Can J Psychiatry.** 49(11):753-60.
- Goff DC, Sullivan LM, McEvoy JP, Meyer JM, Nasrallah HA, Daumit GL, Lamberti S, D'Agostino RB, Stroup TS, Davis S, Lieberman JA.(2005): A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. **Schizophr Res.** 80(1):45-53.
- Bobes J, Arango C, Aranda P, Carmena R, Garcia-Garcia M, Rejas J; CLAMORS Study Collaborative Group. (2007): Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: results of the CLAMORS Study. **Schizophr Res.** 90(1-3):162-73.

Olfson M, Marcus SC, Corey-Lisle P, Tuomari AV, Hines P, L'Italien GJ.(2006): Hyperlipidemia following treatment with antipsychotic medications. **Am J Psychiatry**. 163(10):1821-5.

Saari KM, Lindeman SM, Viilo KM, Isohanni MK, Järvelin MR, Laurén LH, Savolainen MJ, Koponen HJ.(2005). A 4-fold risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: the Northern Finland 1966 Birth Cohort study. **J Clin Psychiatry**. 66(5):559-63

Suvisaari JM, Saarni SI, Perälä J, Suvisaari JV, Härkänen T, Lönnqvist J, Reunanen A.(2007): Metabolic syndrome among persons with schizophrenia and other psychotic disorders in a general population survey. **J Clin Psychiatry** 68(7):1045-55.

Wetterling T, Schneider B, Weber B.(2007): Dyslipidemie and Schizophrenie. **Psychiatr Prax**. 34(5):223-9.

Strassnig M, Miewald J, Keshavan M, Ganguli R.(2007): Weight gain in newly diagnosed first-episode psychosis patients and healthy comparisons: one-year analysis. **Schizophr Res**. 93(1-3):90-8.

⁶⁷ Thomassen R, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR.(2001): Antipsychotic medication and venous thrombosis. *Br J Psychiatry*. 179:63-6.

Joseph KS, Blais L, Ernst P, Suissa S.(1996): Increased morbidity and mortality related to asthma among asthmatic patients who use major tranquillizers. *BMJ*. 312(7023):79-82.

Henderson DC, Nguyen DD, Copeland PM, Hayden DL, Borba CP, Louie PM, Freudenreich O, Evins AE, Cather C, Goff DC.(2005): Clozapine, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and cardiovascular risks and mortality: results of a 10-year naturalistic study. *J Clin Psychiatry*. 66(9):1116-21.

Walker AM, Lanza LL, Arellano F, Rothman KJ.(1997): Mortality in current and former users of clozapine. *Epidemiology*. 8(6):671-7.

Dome P, Teleki Z, Kotanyi R.(2007) Paralytic ileus associated with combined atypical antipsychotic therapy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 31(2):557-60.

Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S, Burgoyne K, Sidhom T.(2004): Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry*. 65(4):464-70.

⁶⁸Correll 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(4):575-83.

⁶⁹ de Haan L, Booij J, Lavalaye J, Linszen D.(2006): Occupancy of dopamine D2 receptors by anti-psychotic drugs is related to nicotine addiction in young patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 183(4):500-5.

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

⁷⁰ Haddad PM, Anderson IM (2002): Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. *Drugs*. 62:1649-1671.

Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SH. (2000): QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet*. 355:1048- 1052.

Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Meador KG, Hall K, Murray KT. (2001): Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Gen Psychiatry*. 58:1161-1167.

Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SH.(2002): Thioridazine and sudden unexplained death in psychiatric in-patients. *Br J Psychiatry*. 180:515- 522.

Hennessy S, Bilker WB, Knauss JS, et al. (2002): Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data. *BMJ*. 325:1070.

Bralet MC, Yon V, Loas G, Noisette C.(2000):[Cause of mortality in schizophrenic patients: prospective study of years of a cohort of 150 chronic schizophrenic patients][Article in French] *Encephale*. 26(6):32-41

⁷¹ Osborn DP, Levy G, Nazareth I, Petersen I, Islam A, King MB.(2007): Relative risk of cardiovascular and cancer mortality in people with severe mental illness from the United Kingdom's General Practice Research Database. *Arch Gen Psychiatry*. 64(2):242-9.

- ⁷² Enger C, Weatherby L, Reynolds RF, Glasser DB, Walker AM.(2004): Serious cardiovascular events and mortality among patients with schizophrenia. *J Nerv Ment Dis.* 192(1):19-27
- ⁷³ Joukamaa M, Heliövaara M, Knekt P, Aromaa A, Raitasalo R, Lehtinen V. (2006): Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. In: *Br J Psychiatry.* 188(2), S. 122-127.
- Waddington JL, Youssef HA, Kinsella A.(1998):Mortality in schizophrenia. Antipsychotic polypharmacy and absence of adjunctive anticholinergics over the course of a 10-year prospective study. *Br J Psychiatry.* 173:325-9.
- ⁷⁴ Citrome L, Jaffe A, Levine J, Allingham B, Robinson J.(2004): Relationship between antipsychotic medication treatment and new cases of diabetes among psychiatric inpatients. *Psychiatr Serv.* 55(9):1006-13.
- Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. (2007): Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome? *Schizophr Res.* 89(1-3):91-100.
- Honer WG, Thornton AE, Chen EY et al Clozapine and Risperidone Enhancement (CARE) Study Group.(2006): Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. *N Engl J Med.* 354(5):472-82.
- ⁷⁵ Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. (2007): Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome? *Schizophr Res.* 89(1-3):91-100.
- Tirupati S, Chua LE. (2007): Obesity and metabolic syndrome in a psychiatric rehabilitation service. *Aust N Z J Psychiatry.* 41(7):606-10.
- ⁷⁶ Harrington M., Lelliott P. , Paton C., Okocha R., Duffett R., Sensky, T.(2002) The results of a multi-centre audit of the prescribing of antipsychotic drugs for in-patients in the UK. *Psychiatric Bulletin* 26: 414-418
<http://pb.rcpsych.org/cgi/content/abstract/26/11/414Ha>
- Barbui C, Nosè M, Mazzi MA, Thornicroft G, Schene A, Becker T, Bindman J, Leese M, Helm H, Koeter M, Weinmann S, Tansella M.(2006): Persistence with polypharmacy and excessive dosing in patients with schizophrenia treated in four European countries. *Int Clin Psychopharmacol.* 21(6):355-62.
- ⁷⁷ Hegarty, J.D., Baldessarini, R.J., Tohen M. et al (1994): One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *Am J Psychiatry* 151, S.1409-1416
- ⁷⁸ Ciompi, L. & Müller, C. (1976): *Lebensweg und Alter der Schizophrenen.* Berlin Heidelberg New York
- ⁷⁹ Bockoven, J.S. & Solomon, H.C. (1975). Comparison of Two Five-Year Follow-Up Studies: 1947 to 1952 and 1967 to 1972. *American Journal of Psychiatry*, 132, 796-801.
- ⁸⁰ Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G, Anker M, Korten A, Cooper JE, Day R, Bertelsen A.(1992): Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychol Med Monogr Suppl.*20:1-97.
- Jablensky A, Sartorius N.(2008): What Did the WHO Studies Really Find?. *Schizophr Bull.* 34(2):253-5
- ⁸¹ Shankar Vedantam (2005) Social Network's Healing Power Is Borne Out in Poorer Nations. *Washington Post*, Monday, June 27, 2005; Page A01 <http://www.washingtonpost.com/wp-dyn/content/article/2005/06/26/AR2005062601091.html>
- ⁸² Epstein LJ, Morgan RD, Reynolds L.(1962): An approach to the effect of ataraxic drugs on hospital release rates. *Am J Psychiatry* 119:36-47.
- ⁸³ Harding CM, Brooks GW, Ashikaga T, Strauss JS, Breier A.(1987): The Vermont longitudinal study of persons with severe mental illness, II: Long-term outcome of subjects who retrospectively met DSM-III criteria for schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 144(6):727-35.
- ⁸⁴ *New York Times* 24. Feb. 2008: Daring to think different about schizophrenia, by Alex Berenson
- ⁸⁵ Bola JR, Mosher LR.(2003): Treatment of acute psychosis without neuroleptics: two-year outcomes from the Soteria project. *J Nerv Ment Dis.,* 191(4), S. 219-229

Calton T, Ferriter M, Huband N, Spandler H.(2008): A systematic review of the sotheria paradigm for the treatment of people diagnosed with schizophrenia. *Schizophr Bull.* 34(1):181-92.

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

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

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

⁸⁶ Marder SR, Essock SM, Miller AL, Buchanan RW, Casey DE, Davis JM, Kane JM, Lieberman JA, Schooler NR, Covell N, Stroup S, Weissman EM, Wirshing DA, Hall CS, Pogach L, Pi-Sunyer X, Bigger JT Jr, Friedman A, Kleinberg D, Yevich SJ, Davis B, Shon S.(2004): Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 161(8):1334-49.

⁸⁷ 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(4):575-83.

⁸⁸ Paton C, Whittington C, Barnes TR.(2007): Augmentation with a second antipsychotic in patients with schizophrenia who partially respond to clozapine: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol.* 27(2):198-204.

⁸⁹ Shiloh R, Zemishlany Z, Aizenberg D, Radwan M, Schwartz B, Dorfman-Etrog P, Modai I, Khaikin M, Weizman A.(1998): Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. A double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry.* 171:569-73.

⁹⁰ Anil Yağcıoğlu AE, Kivircik Akdede BB, Turgut TI, et al, Meltzer HY.(2005): A double-blind controlled study of adjunctive treatment with risperidone in schizophrenic patients partially responsive to clozapine: efficacy and safety. *J Clin Psychiatry.* 66(1):63-72.

Azarin JM, Spiegel R, Remington G, Vanelle JM, Péré JJ, Giguere M, Bourdeix I.(2001): A double-blind comparative study of clozapine and risperidone in the management of severe chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 158(8):1305-13.

Honer WG, Thornton AE, Chen EY, Chan RC, Wong JO, Bergmann A, Falkai P, Pomarol-Clotet E, McKenna PJ, Stip E, Williams R, MacEwan GW, Wasan K, Procyshyn R; Clozapine and Risperidone Enhancement (CARE) Study Group (2006) Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. *N Engl J Med.* 354(5):472-82.

⁹¹ Genç Y, Taner E, Candansayar S.(2007): Comparison of clozapine-amisulpride and clozapine-quetiapine combinations for patients with schizophrenia who are partially responsive to clozapine: a single-blind randomized study. *Adv Ther.*24(1):1-13.

⁹² Royal College of Psychiatrists (2006): Consensus statement on high-dose antipsychotic medication. Council Report CR138, London <http://www.rcpsych.ac.uk/files/pdfversion/CR138.pdf>

⁹³ McEvoy, J.P., Hogarty, G.E., Steingard, S. (1991). Optimal Dose of Neuroleptic in Acute Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 48, 739-745.

⁹⁴ Kapur S, Remington G, Jones C, Wilson A, DaSilva J, Houle S, Zipursky R.(1996) High levels of dopamine D2 receptor occupancy with low-dose haloperidol treatment: a PET study. *Am J Psychiatry.* 153(7):948-50.

Kopala LC, Good KP, Honer WG.(1997):Extrapyramidal signs and clinical symptoms in first-episode schizophrenia:response to low-dose risperidone. *J Clin Psychopharmacol.* 17(4):308-13.

Speller JC, Barnes TR, Curson DA, Pantelis C, Alberts JL.(1997): One-year, low-dose neuroleptic study of in-patients with chronic schizophrenia characterised by persistent negative symptoms. Amisulpride v. haloperidol. *Br J Psychiatry.* 171:564-8.

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

Oosthuizen P, Emsley R, Jadri Turner H, Keyter N. (2004): A randomized, controlled comparison of the efficacy and tolerability of low and high doses of haloperidol in the treatment of first-episode psychosis. *Int J Neuropsychopharmacol.* 7(2):125-31.

de Haan L, Lavalaye J, van Bruggen M, van Nimwegen L, Booij J, van Amelsvoort T, Linszen D.(2004): Subjective experience and dopamine D2 receptor occupancy in patients treated with antipsychotics: clinical implications. *Can J Psychiatry*. 49(5):290-6.

Schooler N, Rabinowitz J, Davidson M, Emsley R, Harvey PD, Kopala L, McGorry PD, Van Hove I, Eerdeken M, Swyzen W, De Smedt G; Early Psychosis Global Working Group.(2005): Risperidone and haloperidol in first-episode psychosis: a long-term randomized trial. *Am J Psychiatry*. 162(5):947-53.

Simpson GM, Mahmoud RA, Lasser RA, Kujawa M, Bossie CA, Turkoz I, Rodriguez S, Gharabawi GM.(2006) A 1-year double-blind study of 2 doses of long-acting risperidone in stable patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry*. 67(8):1194-203

⁹⁵ Woods SW.(2003): Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 64(6):663-7.

⁹⁶ Emsley R, Rabinowitz J, Medori R.(2006): Time course for antipsychotic treatment response in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 163(4):743-5.

⁹⁷ Robinson DG, Woerner MG, Delman HM, Kane JM.(2005): Pharmacological treatments for first-episode schizophrenia. *Schizophr Bull*.31(3):705-22. Epub 2005 Jul 8.

⁹⁸ Petersen L, Jeppesen P, Thorup A, Abel MB, Ohlenschlaeger J, Christensen TO, Krarup G, Jorgensen P, Nordentoft M.(2005): A randomised multicentre trial of integrated versus standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness. *BMJ*. 331(7517):602. Epub 2005 Sep 2.

⁹⁹ Lehtinen V.; Aaltonen, J.; Koffert, T. u.a. (2000): Two-year outcome in first episode psychosis treated according to an integrated model. Is immediate neuroleptisation always needed? In: *European Psychiatry* 15: 312-320

¹⁰⁰ Cullberg J, Levander S, Holmqvist R, Mattsson M, Wieselgren IM.(2002): One-year outcome in first episode psychosis patients in the Swedish Parachute project. *Acta Psychiatr Scand*. 106(4):276-85.

¹⁰¹ McGorry, P.D., Edwards, J., Mihalopoulos, C., Harrigan, S.M. and Jackson, H.J.(1996): EPPIC: An Evolving System of Early Detection and Optimal Management. *Schizophr. Bull*. 22: 305-326

¹⁰² De Leon J, Armstrong SC, Cozza KL.(2006) Clinical guidelines for psychiatrists for the use of pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19. *Psychosomatics*. 47(1):75-85.

Schwab, Matthias; Marx, Claudia; Zanger, Ulrich M.; Eichelbaum, Michel; Fischer-Bosch, Margarete (2002): *Pharmakogenetik der Zytochrom-P-450-Enzyme: Bedeutung für Wirkungen und Nebenwirkungen von Medikamenten*. *Dtsch Arztebl* 99(8): A-497 / B-400 / C-377 <http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?id=30549>

Bondy B, Spellmann I. (2007): Pharmacogenetics of antipsychotics: useful for the clinician? *Curr Opin Psychiatry*. 20(2):126-30.

¹⁰³ Gilbert PL, Harris MJ, McAdams LA, Jeste DV.(1995): Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. A review of the literature. *Arch Gen Psychiatry*. 52(3):173-88.

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

Viguera AC, Baldessarini RJ, Hegarty JD, van Kammen DP, Tohen M.(1997): Clinical risk following abrupt and gradual withdrawal of maintenance neuroleptic treatment. *Arch. Gen. Psychiatry*. 54(1):49-55.

Gitlin M, Nuechterlein K, Subotnik KL, Ventura J, Mintz J, Fogelson DL, Bartzokis G, Aravagiri M.(2001): Clinical outcome following neuroleptic discontinuation in patients with remitted recent-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 158(11): 1835-42.

Lehmann, P.(Hrsg.)(2002): *Psychopharmaka absetzen*. Antipsychiatrieverlag Berlin

The Icarus Project and Freedom Center: *Harm Reduction Guide To Coming Off Psychiatric Drugs* (2007) <http://theicarusproject.net/HarmReductionGuideComingOffPsychDrugs>

¹⁰⁴ Rathbone J, Zhang L, Zhang M, Xia J, Liu X, Yang Y.(2005): Chinese herbal medicine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Oct 19;(4):CD003444.

Rathbone J, Zhang L, Zhang M, Xia J, Liu X, Yang Y, Adams CE.(2007): Chinese herbal medicine for schizophrenia: cochrane systematic review of randomised trials. *Br J Psychiatry*. 2007 May;190:379-84.

Zhang XY, Zhou DF, Zhang PY, Wu GY, Su JM, Cao LY.(2002): A double-blind, placebo-controlled trial of extract of Ginkgo biloba added to haloperidol in treatment-resistant patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 62(11):878-83.

Zhang XY, Zhou DF, Su JM, Zhang PY.(2001): The effect of extract of ginkgo biloba added to haloperidol on superoxide dismutase in inpatients with chronic schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 21(1):85-8.

¹⁰⁵ Viguera AC, Baldessarini RJ, Hegarty JD, van Kammen DP, Tohen M.(1997): Clinical risk following abrupt and gradual withdrawal of maintenance neuroleptic treatment. *Arch. Gen. Psychiatry*. 54(1):49-55.

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

¹⁰⁶ Nishikawa T, Hayashi T, Koga I, Uchida Y.(2007): Neuroleptic withdrawal with remitted schizophrenics: a naturalistic follow-up study. *Psychiatry*. 70(1):68-79.

Gottdiener, W., & Haslam, N. (2002). Efficacy of individual psychotherapy for schizophrenia: A meta-analysis. *Ethical Human Sciences and Services*, 4, 660-687 dt. in Müller T & Matajek N (2007): *Empirische Forschung in der Psychosentherapie V&R Göttingen*

¹⁰⁷ Carpenter, W.T. Jr, Buchanan, R.W., Kirkpatrick, B. & Breier, A.F.(1999). Diazepam treatment of early signs of exacerbation in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 156, 299-303.

¹⁰⁸ Seikkula, J., Aaltonen, J., Alakare, B., Haarakangas, K. (2006). Five-years experiences of first-episode nonaffective psychosis in open-dialogue approach: Treatment principles, follow-up outcomes, and two case studies. *Psychotherapy and Research*, 16, 214-228.

¹⁰⁹ Harrow M, Jobe TH. (2007): Factors involved in outcome and recovery in schizophrenia patients not on antipsychotic medications: a 15-year multifollow-up study. *J Nerv Ment Dis*. 195(5):406-14.

¹¹⁰ Bola, J.R. (2006). Medication-free research in early episode schizophrenia: evidence of long-term harm? *Schizophrenia Bulletin*, 32, 288-96.

¹¹¹ Wirt RD, Simon W. *Differential Treatment and Prognosis in Schizophrenia*. Springfield, Ill: Charles C Thomas; 1959.

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

Rappaport M, Hopkins HK, Hall K, et al.(1978): Are there schizophrenics for whom drugs may be unnecessary or contraindicated? *Int Pharmacopsychiatry*. 13:100-111.

Bola JR, Mosher LR.(2003): Treatment of acute psychosis without neuroleptics: two-year outcomes from the Soteria project. In: *J Nerv Ment Dis.*, 191(4), S. 219-229

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

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

Ohne Neuroleptikaanwendung im Studienarm „Milieuthapie“:

May PRA, Tuma AH, Dixon WJ, et al.(1981): Schizophrenia: a follow-up study of the results of five forms of treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 1981;38:776-784.

¹¹² Lehtinen V.; Aaltonen, J.; Koffert, T. u.a. (2000): Two-year outcome in first episode psychosis treated according to an integrated model. Is immediate neuroleptisation always needed? In: *European Psychiatry* 15: 312-320

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

Bola JR, Mosher LR.(2003): Treatment of acute psychosis without neuroleptics: two-year outcomes from the Soteria project. In: *J Nerv Ment Dis.*, 191(4), S. 219-229

¹¹³ McGlashan TH.(2006): Is active psychosis neurotoxic? *Schizophr Bull.* 32(4):609-13.

Carpenter WT Jr, Schooler NR, Kane JM. (1997): The rationale and ethics of medication-free research in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 54(5):401-7.

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

Craig TK, Garety P, Power P, Rahaman N, Colbert S, Fornells-Ambrojo M, Dunn G.(2004). The Lambeth Early Onset (LEO) Team: randomised controlled trial of the effectiveness of specialised care for early psychosis. *BMJ.* 2004, 329(7474):1067.

¹¹⁴ Nishikawa T, Hayashi T, Koga I, Uchida Y.(2007): Neuroleptic withdrawal with remitted schizophrenics: a naturalistic follow-up study. *Psychiatry.* 70(1):68-79.

Wunderink L, Nienhuis FJ, Sytema S, Slooff CJ, Knegtering R, Wiersma D.(2007): Guided discontinuation versus maintenance treatment in remitted first-episode psychosis: relapse rates and functional outcome. *J Clin Psychiatry.* 68(5):654-61.

¹¹⁵ Alanen, Y.O. (2001). *Schizophrenie. Entstehung, Erscheinungsformen und die bedürfnisangepasste Behandlung.* Klett-Cotta, Stuttgart

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

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

Seikkula, J. & Arnkil, T.E. (2007): *Dialoge im Netzwerk*, Neumünster (Paranus Verlag)

Cullberg J.(1999): Integrating intensive psychosocial therapy and low dose medical treatment in a total material of first episode psychotic patients compared to "treatment as usual" a 3 year follow-up. *Med Arh* 53(3):167-70.

Cullberg J, Levander S, Holmqvist R, Mattsson M, Wieselgren IM.(2002): One-year outcome in first episode psychosis patients in the Swedish Parachute project. *Acta Psychiatr Scand* 106(4):276-85.

Cullberg J, Mattsson M, Levander S, Holmqvist R, Tomsmark L, Elingfors C, Wieselgren IM.(2006): Treatment costs and clinical outcome for first episode schizophrenia patients: a 3-year follow-up of the Swedish "Parachute Project" and two comparison groups. *Acta Psychiatr Scand* 114(4):274-81.

Aderhold, V.; Alanen, Y.; Hess, G.; Hohn, P. (Hrsg) (2003): *Psychotherapie der Psychosen Integrative Behandlungsansätze aus Skandinavien*, Gießen

¹¹⁶ Mosher, L. R., Hendrix, F., with Fort D.C: *Soteria – through madness to deliverance 2004*
To Order: Xlibris Corporation, www.Xlibris.com, Orders@Xlibris.com

Bola, J.R., Mosher L.R.(2002): At Issue: Predicting Drug-Free Treatment Response in Acute Psychosis from the Soteria Project. *Schizophrenia Bulletin* 28: 559-575

Bola JR, Mosher LR.(2003): Treatment of acute psychosis without neuroleptics: two-year outcomes from the Soteria project. In: *J Nerv Ment Dis.*, 191(4), S. 219-229

Ciampi, L., Hoffmann, H., Broccard, M. (Hrsg.) (2001): *Wie wirkt Soteria?*, Bern (Huber)

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

Runte, I. (2001): *Begleitung höchst persönlich*, Bonn (Psychiatrie Verlag)

¹¹⁷ Bola JR, Lehtinen K, Aaltonen J, Rääköläinen V, Syvälahti E, Lehtinen V.(2006): Predicting medication-free treatment response in acute psychosis: cross-validation from the Finnish Need-Adapted Project. *J Nerv Ment Dis.* 194(10):732-9.

- Buckley, P. (1982): Identifying Schizophrenic Patients who Should not Receive Medication. *Schizophr. Bull.* 8: 429-432
- Carpenter, W.T., McGlashan, T.H., Strauss, J.S. (1977): The Treatment of Acute Schizophrenia without Drugs: An Investigation of some Current Assumptions. *Am. J. Psychiatry* 134: 14-20
- Fenton, W.S., McGlashan T.H. (1987): Sustained Remission in Drug-Free Schizophrenic Patients. *Am. J. Psychiatry* 144: 1306-1309
- Goldstein, M.J. (1970): Premorbid Adjustment, Paranoid Status and Patterns of Response to Phenothiazine in Acute Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1: 24-27
- Marder, S., van Kammen, D.P., Docherty, J.P., Rayner, J., Bunney, W.E. (1979): Predicting Drug-Free Improvement in Schizophrenic Psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry* 36: 1080-1085
- Rappaport M., Hopkins, H.K., Hall, K., Bellaza T., Silverman J. (1978): Are There Schizophrenics for Whom Drugs May be Unnecessary or Contraindicated? *Int. Pharmacopsychiatry* 13:100-111
- ¹¹⁸ Bola JR, Lehtinen K, Aaltonen J, Rökköläinen V, Syvälahti E, Lehtinen V. (2006): Predicting medication-free treatment response in acute psychosis: cross-validation from the Finnish Need-Adapted Project. *J Nerv Ment Dis.* 194(10):732-9.
- Marder, S., van Kammen, D.P., Docherty, J.P., Rayner, J., Bunney, W.E. (1979): Predicting Drug-Free Improvement in Schizophrenic Psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry* 36: 1080-1085
- Schooler, N.R., Goldberg, S.C., Boothe, H., and Cole, J.O. (1967): One year after discharge: Community adjustment of Schizophrenic Patients. *American Journal of Psychiatric* 123: 986-995
- ¹¹⁹ Bola JR, Lehtinen K, Aaltonen J, Rökköläinen V, Syvälahti E, Lehtinen V. (2006): Predicting medication-free treatment response in acute psychosis: cross-validation from the Finnish Need-Adapted Project. *J Nerv Ment Dis.* 194(10):732-9.
- ¹²⁰ Bola JR, Lehtinen K, Aaltonen J, Rökköläinen V, Syvälahti E, Lehtinen V. (2006): Predicting medication-free treatment response in acute psychosis: cross-validation from the Finnish Need-Adapted Project. *J Nerv Ment Dis.* 194(10):732-9.
- ¹²¹ Buckley, P. (1982): Identifying Schizophrenic Patients who Should not Receive Medication. *Schizophr. Bull.* 8: 429-432
- Carpenter, W.T., McGlashan, T.H., Strauss, J.S. (1977): The Treatment of Acute Schizophrenia without Drugs: An Investigation of some Current Assumptions. *Am. J. Psychiatry* 134: 14-20
- Goldstein, M.J. (1970): Premorbid Adjustment, Paranoid Status and Patterns of Response to Phenothiazine in Acute Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1: 24-27
- Rappaport M., Hopkins, H.K., Hall, K., Bellaza T., Silverman J. (1978): Are There Schizophrenics for Whom Drugs May be Unnecessary or Contraindicated? *Int. Pharmacopsychiatry* 13:100-111
- Schooler, N.R., Goldberg, S.C., Boothe, H., and Cole, J.O. (1967): One year after discharge: Community adjustment of Schizophrenic Patients. *American Journal of Psychiatric* 123: 986-995
- Silverman, J. (1975/76): Altered States of Consciousness: Positive and Negative Outcomes. *J. Altered States of consciousness* 2: 295-317
- Vaillant, G.E. (1962): The Prediction of Recovery in Schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease* 135: 534-543
- Young M.A., Meltzer H.Y. (1980): The Relationship of Demographic, Clinical, and Outcome Variables to Neuroleptic Treatment Requirements. *Schizophr. Bull.* 6: 88-101
- ¹²² Bola JR, Lehtinen K, Aaltonen J, Rökköläinen V, Syvälahti E, Lehtinen V. (2006): Predicting medication-free treatment response in acute psychosis: cross-validation from the Finnish Need-Adapted Project. *J Nerv Ment Dis.* 194(10):732-9.
- ¹²³ Marder, S., van Kammen, D.P., Docherty, J.P., Rayner, J., Bunney, W.E. (1979): Predicting Drug-Free Improvement in Schizophrenic Psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry* 36: 1080-1085
- ¹²⁴ Marder, S., van Kammen, D.P., Docherty, J.P., Rayner, J., Bunney, W.E. (1979): Predicting Drug-Free Improvement in Schizophrenic Psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry* 36: 1080-1085

Silverman, J. (1975/76): Altered States of Consciousness: Positive and Negative Outcomes. *J. Altered States of consciousness* 2: 295-317

¹²⁵ Marder, S., van Kammen, D.P., Docherty, J.P., Rayner, J., Bunney, W.E. (1979): Predicting Drug-Free Improvement in Schizophrenic Psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry* 36: 1080-1085

Silverman, J. (1975/76): Altered States of Consciousness: Positive and Negative Outcomes. *J. Altered States of consciousness* 2: 295-317

¹²⁶ Fenton, W.S., McGlashan T.H. (1987): Sustained Remission in Drug-Free Schizophrenic Patients. *Am. J. Psychiatry* 144: 1306-1309

Marder, S., van Kammen, D.P., Docherty, J.P., Rayner, J., Bunney, W.E. (1979): Predicting Drug-Free Improvement in Schizophrenic Psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry* 36: 1080-1085

Vaillant, G.E. (1962): The Prediction of Recovery in Schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease* 135: 534-543

¹²⁷ Carpenter, W.T., McGlashan, T.H., Strauss, J.S. (1977): The Treatment of Acute Schizophrenia without Drugs: An Investigation of some Current Assumptions. *Am. J. Psychiatry* 134: 14-20

Marder, S., van Kammen, D.P., Docherty, J.P., Rayner, J., Bunney, W.E. (1979): Predicting Drug-Free Improvement in Schizophrenic Psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry* 36: 1080-1085

¹²⁸ Rääköläinen, V., Vuorio, K., Syvälahti, E. et al. (1997): Observations of comprehensive psychotherapeutic treatment of new schizophrenic patients without neuroleptic drugs in Kupittaa hospital 1989-1992. Paper 11. ISPS-Symposium, Washington D.C.

¹²⁹ Carpenter, W.T., McGlashan, T.H., Strauss, J.S. (1977): The Treatment of Acute Schizophrenia without Drugs: An Investigation of some Current Assumptions. *Am. J. Psychiatry* 134:14-20

Marder, S., van Kammen, D.P., Docherty, J.P., Rayner, J., Bunney, W.E. (1979): Predicting Drug-Free Improvement in Schizophrenic Psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry* 36: 1080-1085

¹³⁰ Read J, van Os J, Morrison AP, Ross CA. (2005): Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: a literature review with theoretical and clinical implications. *Acta Psychiatr Scand.* 112(5):330-50.

Morgan C, Fisher H. (2007): Environment and schizophrenia: environmental factors in schizophrenia: childhood trauma - a critical review. *Schizophr Bull.* 33(1):3-10.

¹³¹ Dümpelmann, M. (2002): Psychosen und affektive Störungen nach Traumatisierung. In: Böker, H.; Hell, D. (Hrsg.): *Therapie der affektiven Störungen.* Schattauer, Stuttgart, S. 66-90

Luise Reddemann (2004): *Psychodynamisch Imaginative Traumatherapie.* PITT das Manual. Pfeiffer bei Klett-Cotta

Romme, M. & Escher, S. (2000) *Making Sense of Voices,* London: Mind Publications.

Larkin, W. & Morrison, A.P. (Eds.) (2007): *Trauma and Psychosis: New Directions for Theory and Therapy,* London (Routledge)

Colin, Ross (2004). *Schizophrenia: An Innovative Approach to Diagnosis and Treatment.* Haworth Press.

¹³² Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK (2005): Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med.* 353(12):1209-23. <http://content.nejm.org/cgi/reprint/353/12/1209.pdf?ijkey=jxORqp80h5n/k&keytype=ref&siteid=nejm>

Schorr SG, Brouwers JR, Taxis K. (2007): Wenn Arzneimittel nicht eingenommen werden - der Einfluss verschiedener Antipsychotika auf das Complianceverhalten schizophrener Patienten *Fortschr Neurol Psychiatr.* 75(8):473-7.

¹³³ Seikkula, J., Aaltonen, J., Alakare, B., Haarakangas, K. (2006). Five-years experiences of first-episode nonaffective psychosis in open-dialogue approach: Treatment principles, follow-up outcomes, and two case studies. *Psychotherapy and Research,* 16, 214-228.

¹³⁴ Lehmann, P & Stastny P. (Hrsg.) (2007): *Statt Psychiatrie 2,* Berlin Antipsychiatrieverlag

¹³⁵ Bestellung über: dgsp@netcologne.de oder

Download und weitere Infos unter: <http://www.beschwerde-psychiatrie.de/downloads.html>

¹³⁶ House of Commons - Health Committee: The influence of the pharmaceutical Industry - Fourth Report of Session 2004-05 <http://www.lindalliance.org/pdfs/HofCHealthCommittee.pdf>

¹³⁷ Heres S, Davis J, Maino K, Jetzinger E, Kissling W, Leucht S.(2006) Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. *Am J Psychiatry*. 163(2):185-94.

Jørgensen AW, Hilden J, Gøtzsche PC.(2006): Cochrane reviews compared with industry supported meta-analyses and other meta-analyses of the same drugs: systematic review. *BMJ*. 333(7572):782.

Montgomery JH, Byerly M, Carmody T, Li B, Miller DR, Varghese F, Holland R.(2004): An analysis of the effect of funding source in randomized clinical trials of second generation antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Control Clin Trials*. 25(6):598-612.

Bekelman JE, Li Y, Gross CP.(2003): Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA*. 289(4):454-65.

Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O.(2003): Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic Review. *BMJ*. 326(7400):1167-70.

¹³⁸ Hugenholtz GW, Heerdink ER, Stolker JJ, Meijer WE, Egberts AC, Nolen WA.(2006) Haloperidol dose when used as active comparator in randomized controlled trials with atypical antipsychotics in schizophrenia: comparison with officially recommended doses. *J Clin Psychiatry*. 67(6):897-903.