

Psychotisches Erleben im Rahmen sog. schizophrener und schizoaffektiver Störungen und z.T. auch bei psychosenahen Zuständen auf geht u.a. mit einer erhöhten **präsynaptischen** Dopamin-Produktion und Ausschüttung im ventralen Streifenkern (Corpus striatum), einer Hirnregion unterhalb des Großhirns einher. An der Entwicklung dieser dopaminergen Überaktivität sind vielfältige genetische, biologische sowie soziale (d.h. meist emotionale) Faktoren beteiligt.

Das gemeinsame notwendige und hinreichende Wirkprinzip aller Neuroleptika ist eine blockierende Wirkung am postsynaptischen Anteil des Dopamin-Rezeptortyps D2. Sie sind demnach nicht in den Lage die erhöhte Dopamin-Ausschüttung und -Produktion zu normalisieren.

Daher spricht man in der Wissenschaft auch nicht mehr von Typika oder Atypika, sondern allenfalls von Antipsychotika der ersten und zweiten Generation.

Über mehr als ein Jahrzehnt erschien der Nachweis eines Unterschiedes zwischen diesen beiden Substanzgruppen die zentrale Frage und Errungenschaft der Psychosenbehandlung zu sein. Erst durch industrieunabhängige Studien kam es zur Korrektur dieser Sichtweise. Die Überbewertung der Neuroleptika der 2. Generation entstand vor allem durch verzerrende Studiendesigns, selektives Publizieren der Ergebnisse und vollständig unpublizierte Studien. Die Psychiatrie ging deutlich beschädigt aus dieser historischen Periode hervor. Sie war zum abhängigen, betrogenen und betrügenden ‚Paradies der Pharmaindustrie‘ geworden, so Peter Götzsche (2013) Mitbegründer von Cochrane. Die Korrektur dieser bis hin zur Korruption reichenden Abhängigkeit dauert immer noch an.

Zur Akutbehandlung sollten D2/3-Rezeptoren nur in einem "therapeutischen Fenster" von 50-70% blockiert werden. Die individuellen Dosierungen für diese Blockade sind unterschiedlich, jedoch generell niedrig. Höhere Dosierungen sind nicht wirksamer haben jedoch deutlich mehr Nebenwirkungen.

Dosierungen bei Ersterkrankten liegen meist zwischen 1 – 2 mg Haloperidol-Äquivalenten.

Auch für mehrfach Erkrankte ermittelten Davis & Chen (2004) durch die Auswertung aller vorhandenen placebo-kontrollierten Studien zu Dosis-Wirkungs-Beziehungen von Neuroleptika der 2. Generation ebenfalls zumeist sehr geringe Dosierungen.

Sie werden in der Tabelle den Dosisempfehlungen der letzten Leitlinien der DGPPN gegenübergestellt.

Tab 1 zeigt die von Davis & Cheng (2004) ermittelten Werte der effektiven Dosis für 95%-ige Wirksamkeit

Substanz	DPPPN LL 2005 Zieldosis / Tag	Davis et al 2004 Effektive Dosis 95%/Tag
Amisulprid	400 – 800 mg	200 mg <i>„100 mg geringfügig weniger wirksam als höhere Dosen“</i>
Aripiprazol	15 – 30 mg	10 mg <i>„2 mg fast so wirksam“</i>
Clozapine	200 – 450 mg	> 400 mg
Olanzapin	5 – 20 mg	> 16 mg (auch > 20 mg)
Quetiapine	400 – 750 mg	150 – 600 mg <i>d.h. eine Teilgruppe der Patienten kann bereits mit 150 mg das Wirkmaximum erreichen</i>
Risperidon	3 – 6 (- 10) mg	4 mg
Risperidon Depot	k.a.	25 mg/14 Tage
Ziprasidon	80 - 160	120 – 160 mg

Weil sich die Rückbildung von Symptomen unter einer gewählten Dosis über 4 Wochen und auch länger hinziehen kann und die Remission in vielen Fällen zugleich unvollständig bleibt, wird im klinischen Alltag die Dosis meist zu früh erhöht und auch dann noch weiter gesteigert, wenn keine weitere Symptomrückbildung mehr zu erzielen ist. Diese häufige Dosierungspraxis wird „overshooting“ genannt.

Manche **Nebenwirkungen** treten überhaupt erst **jenseits der Obergrenze der erforderlichen striatalen D2-Blockade** auf. Dies sind:

- Prolaktinerhöhungen oberhalb von 72%.
- extrapyramidal-motorische Störungen und Akathisie ab 78%.
- klinisch bedeutsame dysphorische (freudlose, bedrückte) Reaktionen über 70%.
- kognitiv beeinträchtigende Reaktionen über 70%.
- Verstärkung depressiver und negativer Symptome, sog. pharmakogene Negativ-Symptome

Ohne einen definierten Schwellenwert sind jedoch auch die folgenden weiteren Nebenwirkungen dosisabhängig:

- plötzlicher Herztod
- Herzinfarkt
- metabolische Nebenwirkungen
- kardiovaskuläre und cerebrovaskuläre Mortalität
- sexuelle Nebenwirkungen

Wirksamkeit der Neuroleptika bei „Schizophrenie“-Spektrum-Störungen

Neuer Untersuchungen bestätigen wiederholt eine NNT von 6. (z.B. Leucht et al 2009) NNT (number needed to treat) ist eine statistische Maßzahl, die angibt, wie viele Patienten pro Zeiteinheit (z. B. 1 Jahr) mit der Testsubstanz oder Testmethode behandelt werden müssen, um das gewünschte Therapieziel bei einem Patienten zu erreichen und sie erfasst die Anzahl der notwendigen Behandlungen.

Es ließen sich darüber hinaus auch die folgenden 5 Trajektorien (d.h. Verlaufskurven) der Neuroleptikawirkung in den ersten 6 Behandlungsmonaten nach einer Behandlung mit Risperdal oder Haloperidol ermitteln (Levine et al 2010). Eine Reduktion der in der PANSS um 30% und weniger ist minimal und klinisch kaum relevant.

Tab.2 : Trajektorien der Neuroleptikawirkung bei Erstbehandlungen

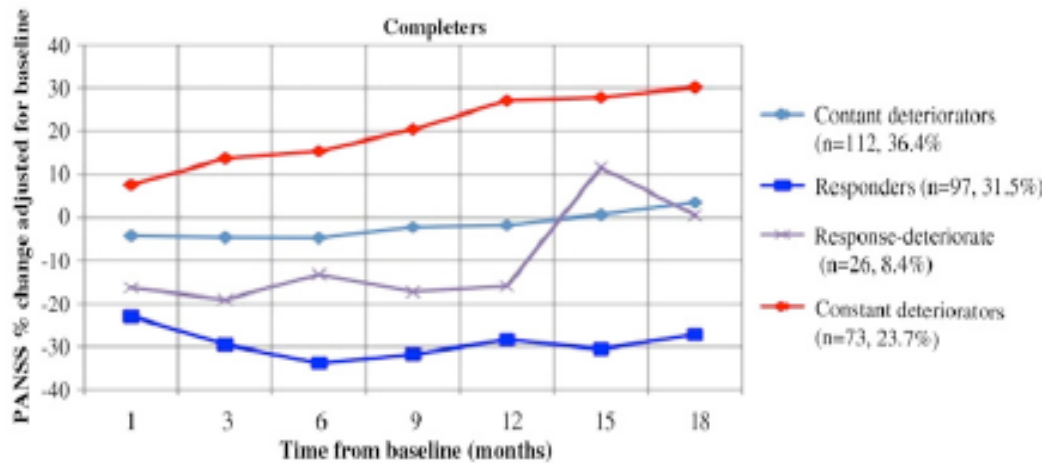
TRAJEKTOR	ANTEIL AN GESAMTGRUPPE	BEWERTUNG	PANSS ↓ IN % NACH 6 MONATEN	ABBRUCH
1	14,9%	milde Symptome zu Beginn	um 59%	29,7%
2	22,3 %	milde Symptome zu Beginn	um 29%	46,8%
3	31,3 %	geringste Verbesserung	um 19%	65,8%
4	17,1 %	Erhebliche Symptome zu Beginn, stärkste Verbesserung	um 76%	37,6%
5	14,5 %	Erheblich Symptome zu Beginn, geringe Verbesserung	um 20%	65,3%

Ein klinisch ausgeprägter Effekt tritt lediglich bei 15% auf. Je geringer die Wirkung, desto höher die Abbruchquote, sog. Non-Compliance.

Gleichzeitig nimmt die Wirksamkeit im Verlauf noch weiter ab. Vor allem Veränderungen des Dopaminrezeptors durch die Neuroleptika wie eine Rezeptorvermehrung (upregulation) und ihre Supersensibilisierung werden dafür verantwortlich gemacht.

Die diesbezügliche Auswertung der CATIE Studie (Lieberman et al 2005) an mehrjährig Vorbehandelten zeigen diese Tabellen (Levine et al 2012).

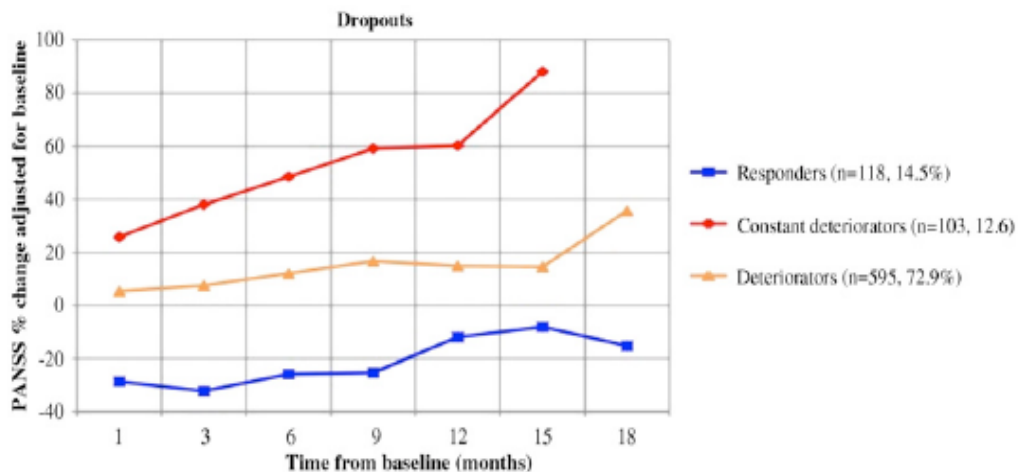
Abb. 1: Verlauf der Trajektorien bei Langzeitbehandlungen ohne Abbrecher (N=308)



Alle Patienten zeigten im Verlauf eine weitere abnehmende Response.

Nur Patienten, die zu Studienbeginn auf Olanzapin oder Perphenazin umgestellt worden waren (blaue Kurve), zeigen zunächst eine Zunahme, die sich dann langsam wieder verliert. Bei den Studienabbrechern sind die Verläufe noch schlechter. Die Kurven zeigen den Symptomverlauf solange sie Neuroleptika einnehmen.

Abb. 2: Verlauf der Trajektorien bei Langzeitbehandlungen bei den Studienabbrechern (N=817)



Das eigenwillige Abbrechen bzw. die Nicht-Adhärenz mit der Medikation muss daher neu bewertet werden. Sie ist nicht die Ursache sondern weitgehend auch die Folge der subjektiven Erfahrung eines negativen Langzeitverlaufs unter Neuroleptika.

Daher zeigten sich auch in einer Übersichtsarbeit von 120 Neuroleptika-Studien (9500 Patienten) mit bereits vorbehandelten Patienten im Vergleich zu Placebo insgesamt nur „weniger als minimale Effekte“ auf die psychotische Symptomatik (Lepping et al 2011). Amisulprid und Olanzapin waren dabei die wirksamsten Substanzen.

Trotz der allgemeinen Studienlage können verschiedene Neuroleptika bei einzelnen Menschen sehr unterschiedlich wirken. Auch können sie individuell sehr unterschiedliche Nebenwirkungen verursachen, obwohl sie zur gleichen Substanzklasse gehören. Die geringeren Nebenwirkungen können subjektiv so bedeutsam sein, dass sie einer besseren Hauptwirkung deutlich überlegen sind.

Die abnehmende Wirksamkeit von Neuroleptika wird nach dem Stand des heutigen Wissens durch folgende ungünstige kompensatorische und sensibilisierende Rezeptorveränderungen verursacht. Sie entstehen dosisabhängig, d.h. je höher die Dosis umso stärker ihre Ausprägung (Samaha, 2008).

1. Innerhalb von Wochen bis Monaten entsteht eine kontraproduktive Vermehrung ('upregulation') von D2-Rezeptoren (Ginovart et al., 2009) und führt nach einer

mehrmonatigen Behandlung zu einer durchschnittlichen Vermehrung um 34%, nach langjährigen Behandlungen um 70 bis 100%.

2. Hinzu kommt eine - sich vermutlich noch ungünstiger auswirkende - zusätzliche Sensibilisierung der Dopamin-Rezeptoren (**Dopaminrezeptor-Supersensitivität**), die damit für Dopamin noch empfindlicher („D2 high state“) werden (Seemann et al., 2005, 2006; Samaha et al., 2008). Insgesamt steigt beim Menschen die messbare Sensibilität für Dopamin-Antagonisten nach mehrjähriger Behandlung um das 3-fache an (Seemann, 2011).

Diese Rezeptorveränderungen sind neuroplastischer Natur, d.h. sie können sich vermutlich weitgehend zurückbilden, wenn weniger oder gar keine Medikamente mehr eingenommen werden. Das benötigt jedoch Wochen bis viele Monate.

Gleichzeitig führen diese Rezeptorveränderungen zu:

- einem partiellen Wirkverlust der Neuroleptika. Dies kann bereits nach einigen Wochen bis zu Jahren auftreten und betrifft ca. 30 bis 40% der Betroffenen
- Dosissteigerungen im Verlauf. Durchschnittlich kommt es zu einer Verdopplung der Dosis, bei Supersensitivätspsychosen meist noch weit höher.
- kurzfristig auftretenden Rebound-Phänomene bei größeren Reduktionsschritten oder nach plötzlichem Absetzen
- Supersensitivätspsychosen bei der Reduktion der Neuroleptikadosis
- einer bis zu 3-fach erhöhten Rückfallrate nach plötzlichem Absetzen
- vermehrte Positiv-Symptomatik bei Rückfällen
- mehr psychotischer Restsymptomatik nach (längeren) Rückfällen
- kürzere Abständen zwischen Exazerbationen unter Neuroleptika
- Supersensitivätspsychosen unter konstanter Neuroleptikadosis, sog. „Durchbruchpsychosen“
- Möglicherweise eine Zunahme von Drogenmissbrauch von Menschen mit Psychosen (Samaha 2014)
- schweren tardiven Dyskinesien bei Patienten mit der höchsten Upregulation.

Werden zumeist schon bei der Erstbehandlung zu hohe Dosierungen verwendet, so führt die abnehmende Wirksamkeit und Zunahme der nur noch partiellen Response der Neuroleptika fast regelhaft zu einem weiteren „Overshooting“, womit die Problematik nur noch weiter verstärkt wird. Ist der Dosisbereich ausgeschöpft, beginnt die **Polypharmazie**. Oftmals jedoch schon weit früher, nicht selten schon bei der Erstbehandlung. Für keine dieser Polypharmaziestrategien gibt es eine wissenschaftliche Evidenz. Es ist zu vermuten, dass die meisten Patienten nicht darüber aufgeklärt wurden, dass dieses Vorgehen keine wissenschaftliche Evidenz besitzt.

Mögliche Folgen der Polypharmazie sind:

- mehr extra-pyramidale Störungen
- mehr Übergewicht u. Diabetes
- erhöhte Rate plötzlicher Herztod
- Verschlechterung der Neurokognition
- sexuelle Funktionsstörungen
- verstärkte Positiv-Symptomatik
- erhöhte Todesrate insges. inkonsistent

Zu dieser häufigen Praxis der Polypharmazie nahm daher die American Psychiatric Association (APA) im Rahmen der Sonderaktion **“Choosing Wisely“ 2014** Stellung: „Verschreiben Sie nicht routinemäßig zwei oder mehr Neuroleptika gleichzeitig. Die Forschung zeigt, dass zwei oder mehr Neuroleptika in 4% bis 35% der ambulanten Patienten und 30% bis 50% der stationären Patienten verwendet werden. Allerdings ist der Nachweis für die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung mehrerer Neuroleptika beschränkt, und das Risiko für Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, für Non-Compliance und Medikationsfehler erhöht. Im Allgemeinen sollte die Verwendung von zwei oder mehr Neuroleptika vermieden werden, außer in Fällen nach drei fehlgeschlagenen Versuchen einer Monotherapie, einschließlich eines misslungenen Behandlungsversuchs mit Clozapin, sofern möglich oder eines solchen mit einem 2. Antipsychotikum, wenn das zweite Antipsychotikum mit der Absicht der Umsetzung auf Monotherapie hinzugefügt

wurde.“ In Deutschland gibt es bislang keine solche Initiative. Sie ist überfällig, werden doch Patienten anhaltend geschädigt.

Eine Reduktion der Polypharmazie mit 3,6 Neuroleptika in Gesamtdosierungen gelang in einer Studie bei 88% der Patienten. Eine Verminderung der Dosis um 59% war möglich. Bei 56% der Patienten kam es zu klinischen Verbesserungen (!) (Suzuki et al., 2003 u. 2004).

Eine Umstellung von zwei auf ein Neuroleptikum gelang in der Studie von Essock et al. (2011) in 69% der Fälle. Unter Monotherapie kam es über 6 Monate zu einer Gewichtsreduktion um durchschnittlich 2,3 kg, unter Polypharmazie zu einer Gewichtszunahme. In einer Studie kam es unter dem Wechsel von zwei auf ein Neuroleptikum durch langsames Ausschleichen einer Substanz zu einer Verbesserung von Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen sowie der Bewältigung des Alltagslebens und der beruflichen Fertigkeiten (Hori et al., 2013).

Reduktion grauer und weißer Substanz des Gehirns durch Neuroleptika

Das schädigende Potential der kumulativen neuroleptischen Gesamtdosis ist erst durch Forschungen der letzten Jahre deutlich geworden und wurde durch diverse Einzelstudien, 2 Metaanalysen (Radua et al 2012, Fusar-Poli et al 2013) und einem systematischen Review (Aderhold et al 2014) ermittelt. So kommt es zu einer statistisch signifikanten zusätzlichen Verringerung der grauen und langfristig auch weißen Substanz der Großhirnrinde, vor allem frontal, Inselrinde und in angrenzenden Strukturen bei Menschen mit „Schizophrenie“ in Abhängigkeit von der insgesamt eingenommenen (kumulativen) Menge an Neuroleptika mit kleinen bis mittleren Effektstärken. Und dies auch nach statistischer Kontrolle der Dauer und Schwere der Symptomatik und der weiteren potentiellen Einflussfaktoren Alkohol und illegale Drogen. Daraus resultieren ungünstige Folgen für die Neurokognition (Husa et al 2014), die soziale Kognition, die emotionale und sensorische Verarbeitung und z.T. auch für die Symptomatik. Diese zusätzlichen Veränderungen beginnen bereits in den ersten Monaten unter Medikation. Sie wurden auch tierexperimentell an Affen bestätigt.

Neurokognition

Bis heute ist es umstritten, ob Neuroleptika eigenständige „pro-kognitive“ Effekte besitzen oder ob beobachtet Verbesserungen durch die Akutbehandlung nicht lediglich Remissionseffekte der psychotischen Symptomatik und Übungseffekte durch die Mehrfachtestung sind. Die Auswertung der Daten von 440 Teilnehmern der CATIE-Studie unter Risperidon, Olanzapin, oder Ziprasidon ergab eine dosisabhängige Verschlechterung von Wachsamkeit, Arbeitsgedächtnis, Verarbeitungsgeschwindigkeit, verbalem Gedächtnis, und abstrakt-logischem Denken insbesondere oberhalb einer D2-Rezeptorblockade von 77% (Sakurai et al., 2012). Eine Zunahme der kognitiven Beeinträchtigungen mit ansteigenden Dosierungen wird ebenfalls durch mindestens 10 weitere Studien belegt.

In einer Studie an 42 Ersterkrankten mit „Schizophrenie“ (Faber et al., 2012) zeigte sich unter Reduktion (bei 10 Pat) und noch deutlich ausgeprägter nach begleitetem Absetzen der Neuroleptika (bei 12 Pat) eine Verbesserung in den Tests zu Aufmerksamkeit, kognitiver Geschwindigkeit und Flexibilität, Arbeitsgedächtnis, Sprachflüssigkeit, verbalem Lernen und Abstraktionsfähigkeit.

Dies bestätigt auch eine Studie mit 61 stabilen Patienten mit „Schizophrenie“ zur Dosisreduktion um 50% auf 5 mg Olanzapin oder 2 mg Risperidon (Takeuchi et al., 2013). Bei unveränderter Symptomatik zeigen sich Verbesserungen in der sprachabhängigen Neurokognition und in den extrapyramidal-motorischen Störungen. Eine kürzlich veröffentlichte naturalistische Verlaufsstudie eines Geburtsjahrgangs über 9 Jahre bei 40 Menschen mit „Schizophrenie“-Diagnose oder „Schizophrenie“-Spektrum-Störung im Alter zwischen 35-43 Jahren und einer gesunden Kontrollgruppe ermittelte bereits zu Beginn der Studie in der Gruppe unter höheren Jahresdosierungen schlechtere Ergebnisse in einem Test zum verbalen Lernen und Gedächtnis (Husa et al., 2014). Weil die Möglichkeit besteht, dass dies lediglich zum Ausdruck bringt, dass bei Klienten mit schwereren Störungen höhere Dosierung angewendet wurden, wurden die wichtigsten diesbezüglichen Einflussfaktoren wie Dauer und Schwere der Erkrankung sowie das Ausmass der Hospitalisierung kontrolliert. Der Effekt blieb jedoch signifikant und war mittelgradig bis stark. Zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe unter niedriger neuroleptischer Dosis gab es keine Verlaufsunterschiede. Unterschiede zwischen den verschiedenen Neuroleptika gab es für diese Testergebnisse nicht. Ein Einfluss anderer unbekannter konfundierender Faktoren auf diese

Kognitionsverschlechterung kann jedoch im Rahmen einer solchen Studie nicht ausgeschlossen werden.

Übergewicht, Metabolisches Syndrom und Diabetes, kardiovaskuläre Erkrankungen, plötzlicher Herztod

Grundsätzlich erhöht sich das Risiko für das Auftreten oder die Verschlechterung dieser somatischen Erkrankungen unter der Anwendung von Neuroleptika (de Hert et al., 2011a). So findet sich je nach Studie Übergewicht als Nebenwirkung bei 15% bis 72% der Patienten (de Hert et al., 2011a). 40% bis 50% der Menschen unter einer langfristigen neuroleptischen Medikation leiden unter einem metabolischen Syndrom (Correll et al., 2006). Dieses Risiko betrifft vor allem Clozapin, Olanzapin, Quetiapin und Risperidon in absteigender Bedeutung, sowie unter Polypharmazie. Weitere Entstehungsfaktoren sind Rauchen, Inaktivität, Ernährung.

Eine Studie an 394 Ersterkrankten Menschen mit Psychosen (Correll et al. 2014) ermittelte schon nach durchschnittlich 47 Tagen Behandlung mit überwiegend SGA (93,5%) in Korrelation mit der Behandlungsdauer eine:

- Erhöhung der Non-HDL-C Triglyceride
- Erhöhung des Triglyceride/HDL Quotienten (früher Indikator von Insulin-Resistenz)
- Erniedrigung des protektiven HDL-C
- 15,4% der Betroffenen hatte zu diesem Zeitpunkt bereits einen durch HbA1c definierten Prädiabetes.

Clozapin und Olanzapin waren mit den höchsten metabolischen Risikofaktoren assoziiert.

Die Werte unter Quetiapin waren nur etwas geringer, sodass die Autorengruppe in der Publikation fragt, ob Quetiapin als Mittel der ersten Wahl nicht neu bewertet werden müsste.

Ein Review zu Studien an Ersterkrankten mit Psychosen mit durchschnittlich 6-monatiger Dauer (Foley et al., 2011) ermittelte in diesem ebenfalls kurzen Zeitraum unter der Behandlung mit SGA bereits eine annähernde Verdopplung von Übergewicht, Adipositas und Body-Mass-Index (BMI). Wesentliche Unterschiede zwischen den Substanzen waren dabei nicht festzustellen. Die Wahrscheinlichkeit durch einen Wechsel zwischen unterschiedlichen Neuroleptika langfristig das Gewicht wieder zu reduzieren, ist gering. Bei Vorliegen eines metabolischen Syndroms (Übergewicht, Hypertonus, Fettstoffwechselstörung, Glucoseintoleranz, Insulinresistenz - mindestens 3 von 5 Merkmalen) verdoppelt sich das kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko nach 10 Jahren (Correll et al., 2006). Die Sterblichkeitsrate für kardiovaskuläre Erkrankungen steigt insgesamt um das 3.6 fache an (de Hert et al., 2011a) und zwar dosisabhängig.

Neuroleptika - insbesondere Olanzapin, Clozapin, geringer Quetiapin und Risperdal, jedoch auch niedrig- bis mittelpotente FGA - verursachen eine Zunahme von **Prädiabetes** (37%) und **Typ-2-Diabetes** (10%) in Abhängigkeit von der Zunahme des Hüftumfangs, metabolischer Syndrome und von Lipidveränderungen. In einer über 10 Jahre retrospektiven Kohortenstudie zu Clozapin manifestierte sich neu aufgetretender Diabetes bei 34% der Patienten (Henderson et al., 2005). Auch das Diabetesrisiko steigt z.T. dosisabhängig und bei Polypharmazie. In ca. ¼ der Fälle entsteht der Diabetes ohne Übergewicht durch direkte Wirkung der Neuroleptika auf den Insulinstoffwechsel (Jin et al., 2004). Ein Diabetes entwickelt sich in 60% der Fälle bereits in den ersten 6 Monaten der Medikation. Eine regelmäßige und initial engmaschige Laborkontrolle des Nüchternblutzuckers bei allen Patienten vor allem unter bekannter Risikomedikation ist daher erforderlich, insbesondere weil ein beginnender Diabetes durch Umstellung der Medikation reversibel sein kann. Die Bestimmung des Hämoglobin A1c gemeinsam mit dem Nüchternblutzucker ist die am besten geeignete Screening-Untersuchung. Bei einem metabolischen Syndrom mit Diabetes entsteht ein 7,7-fach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (Correll et al., 2006).

Der **plötzliche Herztod** tritt bei Patienten mit „Schizophrenie“ im Durchschnitt ca. 2-fach häufiger als in der Normalbevölkerung auf. Das Risiko für das Auftreten eines plötzlichen Herztodes erhöht sich unter Neuroleptika dosisabhängig vom 1.5 auf das 2.8 fache (Ray et al., 2009). FGA und SGA haben als Substanzklassen diesbezüglich ungefähr das gleiche Risiko. Einzelsubstanzen haben jedoch unterschiedliche Risiken vom 1.7 bis 5.3 fachen (de Hert et al., 2011a). Bei einer Einnahme über 30 Jahre kann man eine Rate von 4.5 % Neuroleptika bedingter plötzlicher Todesfälle hochrechnen, obwohl die jährliche Inzidenz klein ist. Schwere kardiovaskuläre Erkrankungen steigern das Risiko in einer Studie um das 95-fache (Ray et al., 2001). Polypharmazie mit Neuroleptika oder anderen

Substanzen wie Antidepressiva (trizyklische, tetrazyklische, SSRI, Venlafaxin), Lithium sowie Antibiotika, Antiarrhythmika, Antihistaminika erhöhen das Risiko und erfordern zusätzliche EKG-Kontrollen bei Risikopatienten. EKG-Kontrollen sind grundsätzlich zu den in Leitlinien empfohlenen Abständen erforderlich, bei erhöhtem Risiko auch öfter. Als Schwellenwert, der eine Veränderung der Medikation erfordert, gilt eine QTc-Zeit > 500 msec.

Verkürzte Lebenserwartung auch durch Neuroleptika

Hierzu ein Editorial in Lancet: „Die Kombination antipsychotischer Nebenwirkungen mit schlechter Ernährung, Bewegungsmangel, einem hohen Prozentsatz an Rauchern und anderen Faktoren in Verbindung mit einer psychotischen Erkrankung in Verbindung mit sozioökonomischer Benachteiligung hat einen verheerenden Effekt auf die kardio-metabolische Gesundheit. Deshalb verwundert es nicht, dass Menschen mit schweren psychischen Störungen um 16 – 25 Jahre kürzer als die Allgemeinbevölkerung leben, und dass koronare Herzerkrankungen und nicht Suizid die Haupttodesursache ist.“ „In einem anderen Szenario würde der verantwortliche Arzt nach einer Alternative suchen. Für Professionelle im psychiatrischen Versorgungssystem jedoch ist antipsychotische Medikation – wie bereits seit einem halben Jahrhundert - die Hauptsäule der Behandlung psychotischer Störungen.“ (The Lancet 2011 (377) S. 611)

Was tun?

Kontrolluntersuchung regelmäßig durchführen und Konsequenzen ziehen.

KONTROLLPARAMETER	BEGINN	6 WOCHEN	3 MONATE	1 JAHR
Rauchen				
Körperliche Aktivität	+	+	+	+
Ernährung				
Gewicht BMI	+	+	+	+
Gewicht Hüftumfang	+	+	+	+
Blutdruck	+	+	+	+
Nüchternblutzucker	+	+	+	+
Nüchternblutfette	+		+	+
EKG	+	+ oder gemäß Kardiologe		+
Prolaktin	+		+ bei sexueller Dysfunktion	+
Zahnstatus	+			+

Tab. 3: Erforderliche Kontrolluntersuchungen bei der Neuroleptikaanwendung
(de Hert et al., 2011b, S. 142)

Begleitete Reduktion und Absetzversuche

Das pharmakologische Paradigma hat sich in den letzten Jahren deutlich verändert, ohne dass dies in der Alltagspraxis schon ausreichend umgesetzt wird.

Bis vor kurzem stand die Symptomminderung oder Remission und die Rückfallverhütung als Zielkriterium der Pharmakotherapie ganz im Vordergrund. Nach dem 2. Rückfall galt die Devise 5 Jahre Neuroleptika. Viele Kliniker raten dann sogar schon zu einer lebenslänglichen Einnahme. Dieses Diktum wird z.B. durch die Wunderink-Studie, sowie die Chicago-Verlaufsstudie von Harrow et al in Frage gestellt.

In der Verlaufsstudie von Wunderink z.B. führte z.B. die Verringerung der Dosis um 1,3 mg Haloperidol-Äquivalente (2,8 vs. 4,1 mg) bzw. Absetzversuche - auch um den Preis anfänglich erhöhter kurzfristiger Rückfälle, die gut begleitet nicht zu einer weiteren Symptomverschlechterung führten – zu einer signifikanten Verbesserung in den Alltagsaktivitäten und der Berufstätigkeit bei mehr als das doppelt so vielen Patienten (40,4 vs. 17,6 %). Bei 21,1% der Patienten konnten die Neuroleptika in den beiden letzten der insgesamt sieben Jahre vollständig abgesetzt werden, evtl. auch schon früher, denn der Neuroleptikastatus im 3. bis 5. Jahr wurde nicht untersucht. Weitere 21,1 % erhielten Dosierungen unter 1 mg Haloperidol-Äquivalenten. Der im Vergleich deutlich bessere Verlauf setzte nach 3 Jahren ein. Die oft großen Vorteile, die niedrige Dosierungen für die Betroffenen besitzen, werden erst dann deutlich, wenn man Fähigkeiten wie Selbstfürsorge,

Haushaltsführung, familiäre, partnerschaftliche und freundschaftliche Beziehungen, Integration in die Gemeinde und Berufstätigkeit erfasst. Die neuen pharmakologischen Zielkriterien sind also minimale Dosis und maximales Recovery, statt maximal erreichbare Symptomminderung und Rückfallprophylaxe.

Table 2. Recovery, Symptomatic Remission, and Functional Remission After 7 Years of Follow-up

Characteristic	No. (%)		
	DR (n = 52)	MT (n = 51)	Total Sample (n = 103)
Recovery	21 (40.4)	9 (17.6)	30 (29.1)
Remission			
Symptomatic	36 (69.2)	34 (66.7)	70 (68.0)
Functional	24 (46.2)	10 (19.6)	34 (33.0)

Abb 3. Recovery-Raten unter begleiteter Dosisreduktion (DR) und kontinuierlicher Erhaltungsdosis (MT) (aus: Wunderink et al., 2007, S. 916)

Langzeitverlauf über 20 Jahre mit und ohne Neuroleptika

Bedeutsam für die Beurteilung des Langzeitverlaufs mit und ohne Neuroleptika und des Potentials für erfolgreiche Absetzversuch unter naturalistischen Bedingungen ist die Chicago-Langzeitstudie über 20 Jahre (Harrow et al., 2014). In dieser naturalistischen Verlaufsstudie wurden 70 zumeist erkrankte Patienten mit Störungen des Schizophrenie-Spektrums (DSM III) über 15 Jahre und 59 von diesen über 20 Jahre nachuntersucht. Zu Beginn bestand die Symptomatik bei allen bereits länger als 6 Monate. Alle wurden initial neuroleptisch behandelt. 70% setzten dann innerhalb der ersten zwei Jahre oft gegen ärztlichen Rat die Neuroleptika ab. Nach 2 Jahren waren 33% ohne Neuroleptika und nach 20 Jahren 38 %, dabei zu fast jedem nachfolgenden Messzeitpunkt geringfügig ansteigend. 21% blieben immer ohne Neuroleptika im weiteren Verlauf.

4 M. Harrow et al.

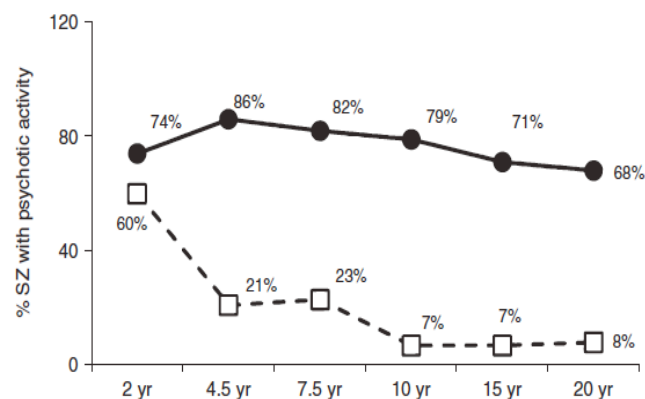


Fig. 2. Twenty-year longitudinal assessment of psychosis in schizophrenia patients (SZ): ●, always prescribed antipsychotic medications; □, not prescribed psychiatric medications at any assessment.

Abb. 4: Psychotische Symptomatik über 20 Jahre mit und ohne Neuroleptika (aus: Harrow et al. 2014, S. 4)

Die 12 Patienten, die noch vor dem 2. Jahr dauerhaft Neuroleptika absetzen, hatten nach 2 Jahren zunächst noch psychotische Symptome, 57% dieser waren jedoch nach 4.5 Jahren nicht mehr psychotisch und demnach ohne Neuroleptika remittiert.

Auch unter Dauermedikation traten jedoch erneut psychotische Phänomene auf.

Nach ca. 2 bis 3 Jahren verringerte sich die Wirksamkeit antipsychotischer Medikation oder wirkte sogar gegenläufig. Es ist eher unwahrscheinlich, dass es sich bei der Gruppe ohne dauerhafte neuroleptische Medikation nur um einen Selektionseffekt von Patienten mit besserer Prognose handelt, denn auch Patienten mit schlechter Prognose waren ohne Neuroleptika langfristig symptomärmer als unter diesen. Ihr Verlauf war sogar besser als der von Patienten mit einer

bipolaren Störung unter Neuroleptika, was ebenfalls gegen einen bloßen Selektionseffekt von Patienten mit guter Prognose spricht. Schlussfolgerung der Autoren: Die hohe Rate psychotischer Symptome und stationärer Rehospitalisierung unter dauerhafter Neuroleptikaeinnahme zeigt, dass Nicht-Adhärenz mit der Medikation nicht den Hauptfaktor eines schlechten Langzeitverlaufs darstellt. Neben der hohen Vulnerabilität für Psychosen bei vielen Betroffenen, wird die durch Neuroleptika bedingte dosisabhängige Supersensibilisierung und Vermehrung der Dopaminrezeptoren als zweiter ursächlicher Faktor diskutiert. Die Autoren lassen dabei offen, ob dies auf alle oder nur einen Teil der Betroffenen zutrifft.

Behandlung akuter psychotischer Episoden mit Benzodiazepinen

Psychotische Episoden können nach zunächst vollständiger Remission bei einer erneuten Episode bei 50% der Betroffenen auch erfolgreich allein mit Benzodiazepinen behandelt werden (Carpenter et al., 1999).

Initiale Akutbehandlung ohne Neuroleptika

Initiale Akutbehandlung ohne Neuroleptika mit verzögerter und selektiver Behandlung mit Neuroleptika ist die Vorgehensweise, mit der die meisten Patienten durchgängig erfolgreich ohne Neuroleptika behandelt werden können. Vermutlich aufgrund der schnell einsetzenden Rezeptor- und weiteren Strukturveränderungen des Gehirns unter Neuroleptika erreicht man mit selektiver Neuroleptikaanwendung bereits bei der Erstbehandlung den größten Anteil an neuroleptikafreien Patienten.

	Studie	Diagnose-system	% ohne Neuro-leptika	initialer Zeitraum ohne NL	Methodik	Effekt-stärke r	Dauer Studie Jahre
1	St. Agnews Rappaport et 1978	DSM II	61%	4-6 Wo	RCT	0.18	3 J
2	Soteria Californien Bola & Mosher 2003	DSM II	43%	4-6 Wo	1. Kohorte: quasi-experimentell 2. Kohorte: RCT	0.19	2 J
3	Soteria Bern Ciampi et al 1992	DSM III R	27%	3-4 Wo	Fallkontrollstudie Matched pair	0.09	2 J
4	API-Project Lehtinen u.a.2000	DSM III-R	43%	3 Wo	quasi-experimentell all FE aus 6 Regionen	0.16	2 J
5	NIPS Project Alanen u.a. 1994 Alanen 2001, 2009	DSM III-R	56% nach 5 J	2-3 Wo	prospektive Kohortenstudie	n/a	5 J
6	Open Dialogue Seikkula u.a. 2003 Seikkula u.a. 2006	DSM III-R	60%	3 Wo	Kohortenstudie alle FE aus 1 Region	ohne NL sign. besser	5 J
7	Parachute Project Cullberg u.a. 2002 Cullberg u.a. 2006	DSM IV	42%	1-2 Wo	quasi-experimentell multizentrisch 17 Kliniken, 1 Kontrollklinik	n/a	3 J
8	Chicago 15 yrs follow up study Harrow et al 2007	DSM III	40%	initial NL, Absetzen n. Monaten	Fallkontrollstudie	ohne NL sign. besser	15 J
9	Cochrane Metaanalysis Thornley et 2000	divers	„nearly 40%“	RCT, NL vs. Placebo	Metaanalyse RCT's, unspezifische Milieus	n/a	varia- bel

Tab. 10: Studienübersicht zur Akutbehandlung ohne Neuroleptika bei 1. Psychotischer Episod

Zu Erläuterung der Tabelle eine Erklärung der darin aufgeführten Werte: Effektstärke r bedeutet die relative Größe eines Effektes, wobei $r = 0,1$ ein kleiner Effekt, $r = 0,3$ ein mittlerer und $r = 0,5$ ein starker Effekt beinhaltet. FE meint die „first episode“ also Patienten mit 1. psychotischer Episode. Aus der Übersicht geht hervor, dass 4 randomisierte oder quasi-experimentelle Studien existieren, die zu vergleichbaren Ergebnissen kommen, wie die Studien mit geringerem Qualitätsstandard. Dass ein Anteil von 40% der ersterkrankten Patienten mit „Schizophrenie“-Spektrum-Diagnose von Anfang an und auf Dauer auch ohne Neuroleptika behandelt werden kann, wurde sowohl in Projekten zur Psychosebegleitung, z.B. „Soteria“ (Bola & Mosher, 2002), als auch durch teambasierte Akutbehandlung im gewohnten Lebensfeld (Bedürfnisangepasste Behandlung) nachgewiesen (Alanen, 2001; Aderhold et al., 2003). Dabei ist es für Patienten, die ohne Neuroleptika behandelt werden können, nachweislich günstiger gar nicht erst mit einer neuroleptischen Behandlung zu beginnen (Lehtinen et al., 2000). Bola et al. (2009) werteten in einer Übersichtsarbeit die fünf existierenden randomisierten und quasi-experimentellen Studien zu dieser Fragestellung aus und ermittelten eine Effektstärke von insgesamt $r = 0.17$, mit der sich die Experimentalgruppen innerhalb der ersten zwei Jahre von den Kontrollgruppen positiv unterschieden. Zusätzlich wissen wir aus den Langzeitstudien von Harrow et al. (2014) und Wunderink et al. (2013), dass noch stärkere positive und anhaltende Effekte nach dem 2. und 3. Jahr auftreten. Wenn man zusätzlich die Ergebnisse einer Region in Westlappland berücksichtigt, in der die systemische Methode des „Offenen Dialogs“ entwickelt wurde und die aktuell die größte, über 20 Jahre entstandene Erfahrung in diesem Vorgehen besitzt, so zeigt diese bei den Patienten mit erster nicht-affektiver psychotischer Episode einen Anteil von 70%, der ohne Neuroleptika behandelt werden konnte und von 76 % die erfolgreich auf dem ersten Arbeitsmarkt oder in ein Studium integriert wurden (Seikkula et al., 2006; Seikkula et al., 2011). Hier sind auch Patienten mit kürzeren psychotischen Episoden mit eingeschlossen worden. Ohne die hier gelungene Frühintervention (ohne Neuroleptika) hätten sich jedoch viele dieser kürzeren psychotischen Episoden mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer „Schizophrenie“ entwickelt.

Auch wurde durch eine randomisierte Studie belegt, dass mit einer Verzögerung der Medikation um 4 Wochen kein schlechteres Behandlungsergebnis nach 2 Jahren einhergeht (Johnstone et al., 1999). Frühintervention bedeutet hier demnach nicht, so früh wie möglich mit einer neuroleptischen, sondern einer komplexen psychosozialen und psychotherapeutischen Behandlung zu beginnen. Dabei ergänzen sich die beiden Ansätze in günstiger Weise. So ist der Frühinterventionsansatz der bedürfnisangepassten Behandlung besonders gut dazu geeignet, um Menschen niedrigschwellig mit oft erst kurzer psychotischer Symptomatik zu erreichen und so in vielen Fällen den Übergang von kurzen psychotischen Episoden in eine „Schizophrenie“ zu verhindern (Seikkula et al., 2011). Jedoch auch die Betroffenen, bei denen eine „Schizophrenie“ diagnostiziert werden musste (ein Anteil von 41% und 22% in den untersuchten Kohorten von 1997 und 2005), konnten in 55% der Fälle ganz ohne Neuroleptika behandelt werden (unveröffentlichte Daten). Andererseits zeigte der Soteria-Ansatz gerade bei Menschen mit „Schizophrenie“-Diagnose und schleichendem Krankheitsbeginn die größten Effekte mit einem um 80% besseren Gesamtbehandlungsergebnis und einer um 40% höheren Wahrscheinlichkeit zu arbeiten im Vergleich mit der Kontrollgruppe in einer damals üblichen Behandlung (Bola & Mosher, 2002). Eine spezifische kontinuierliche ambulante Weiterbehandlung war nicht Teil des Soteria-Modells. Eine weitere Unterstützung innerhalb des sozialen Netzwerks aus ehemaligen Bewohnern und Mitarbeitern wurde jedoch unterstützt.

Die Hauptfehler bestehen m.E. in der folgenden Praxis:

- überhöhte Akutbehandlungsdosierungen
- zu schnelle Dosissteigerungen
- weitere Dosiserhöhung bei nur partieller Response
- keine Anerkennung der Unvermeidbarkeit von Restsymptomen
- Überbehandlung von Non-Respondern
- Kombinationsbehandlungen (Polypharmazie) ohne wissenschaftliche Evidenz
- keine Kontrolle metabolischer Parameter mit entsprechenden Konsequenzen
- zu wenig kompetente Psychotherapie

Fazit für die Praxis

- Neuroleptika wirken nicht kurativ. Neben den somatischen und hormonalen Nebenwirkungen werden die neurotoxischen Effekte immer offensichtlicher. Daher gilt für sie nicht die oft suggerierte Alltagslogik des „mehr hilft mehr“, sondern ein „weniger ist mehr“.
- Da diese Schädlichkeit der Neuroleptika in den meisten Fällen dosisabhängig ist, wird von vielen Wissenschaftlern zunehmend empfohlen, nur noch die niedrigst mögliche Dosis einzusetzen, um die Symptome zu kontrollieren. Eine vollständige Rückbildung der Symptomatik ist in vielen Fällen und im Behandlungsverlauf nicht zu erreichen.
- Je länger Neuroleptika angewendet werden, umso schwerer werden meist die neurotoxischen Nebenwirkungen, so dass eine Symptomremission durch sie oft erschwert wird.
- Polypharmazie sollte vermieden und wenn möglich rückgängig gemacht werden.
- Begleitete langsame Reduktions- und Absetzversuche sind sinnvoll und notwendig, um die minimale neuroleptische Dosis zu finden und um Arbeitsfähigkeit und Alltagsaktivitäten zu verbessern.
- Kann ohne Neuroleptika behandelt werden, ist der Langzeitverlauf besser.
- Akutbehandlung ohne Neuroleptika für 3-4 Wochen v.a. bei Erst- und Zweiterkrankten in geeigneten therapeutischen Kontexten (z.B. Soteria).

Das Fundament einer guten Psychosenbehandlung ist ein komplexes und fokussiertes psychosoziales Behandlungsmodell. Neuroleptika müssen solchen Behandlungssystemen 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:

- Systemische, teambasierte Frühintervention im Lebensfeld der Klienten, die Familien und soziale Netzwerke von Anfang an therapeutisch mit einbezieht.
- Beziehungskontinuität durch kontinuierliche mehrjährige Begleitung durch diese Teams, und zwar so lange wie diese erforderlich erscheint.
- Integration von Experten-aus-Erfahrung in diese Teams
- Bei Bedarf ein kleines psychosebegleitendes traumasensibles Milieu. Auch hier sind Non-Professionals und Experten mit Erfahrung ein besonders wirksamer Teambestandteil.
- Einzelpsychotherapie, wenn der Betroffene sie als sinnvoll erlebt. Zentral ist die Passung zwischen TherapeutIn und KlientIn. Das methodische Vorgehen kann unterschiedlich sein. Bei Bedarf sollte die Integration von traumaspezifischen Aspekten und Methoden möglich sein. Bedeutsam ist auch eine gute Kooperation des Einzelpsychotherapeuten mit dem ambulanten Team.
- Non-verbale psychotherapeutische Verfahren wie Kunst-, Musik- oder Tanztherapie.
- »Supported Employment Teams« (separat oder in das ambulante Team integriert) zur frühestmöglichen Integration in Ausbildung oder eine berufliche Tätigkeit auf dem ersten Arbeitsmarkt.

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

Ein ausführlicher Text zur Thematik findet sich unter: <http://dgsp-ev.de/neuroleptikadebatte>

Literatur

Aderhold V, Weinmann S, Hägele C, Heinz A (2014) Frontale Hirnvolumenminderung durch Antipsychotika? Nervenarzt Online DOI 10.1007/s00115-014-4027-5 VOLLTEXT: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00115-014-4027-5>

American Psychiatric Association:

http://www.choosingwisely.org/wp-content/uploads/2013/09/APA-5things-List_092013.pdf

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

- Davis JM, Chen N (2004) Dose response and dose equivalence of antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol.* 24(2): 192-208
- De Hert M, Cohen D, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Leucht S, Ndeti DM, Newcomer JW, Uwakwe R, Asai I, Möller HJ, Gautam S, Detraux J, Correll CU.(2011) Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, plus recommendations at the system and individual level. *World Psychiatry.*10(2):138-51
- Essock SM, Schooler NR, Stroup TS, McEvoy JP, Rojas I, Jackson C, Covell NH, Schizophrenia Trials Network (2011) Effectiveness of switching from antipsychotic polypharmacy to monotherapy. *Am J Psychiatry.*168(7):702-8
- Fusar-Poli P, Smieskova R, Kempton MJ, Ho BC, Andreasen NC, Borgwardt S. (2013c) Progressive brain changes in schizophrenia related to antipsychotic treatment? A meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Neurosci Biobehav Rev* 37(8): 1680-1691
- Ginovart N, Wilson AA, Hussey D, Houle S, Kapur S (2009) D2-receptor upregulation is dependent upon temporal course of D2-occupancy: a longitudinal [¹¹C]-raclopride PET study in cats. *Neuropsychopharmacology* 34:662-71
- Götzsche P (2013) *Deadly medicines and organized crime. How big pharma has corrupted healthcare.* New York (Radcliffe)
- M. Harrow, T. H. Jobe and R. N. Faull. (2014) Does treatment of schizophrenia with antipsychotic medications eliminate or reduce psychosis? A 20-year multi-follow-up study. *Psychological Medicine* 44:3007–3016
- Hori H, Yoshimura R, Katsuki A, Sugita AI, Atake K, Nakamura J (2013) Switching to antipsychotic monotherapy can improve attention and processing speed, and social activity in chronic schizophrenia patients. *J Psychiatr Res.*47(12):1843-8
- Husa A P et al (2014) Lifetime use of antipsychotic medication and its relation to change of verbal learning and memory in midlife schizophrenia—An observational 9-year follow-up study. *Schizophrenia Research.*
<http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2014.06.035>
- Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN): Schizophrenie, letzte Überarbeitung Nov 2005
- Lepping, P. Sambhi RS, Whittington R, Lane S, Poole R (2011) Clinical relevance of findings in trials of antipsychotics: systematic review. *British Journal of Psychiatry* 198: 341-5
- Levine SZ, Rabinowitz J (2010) Trajectories and antecedents of treatment response over time in early-episode psychosis. *Schizophrenia Bulletin* 36(3):624–632
- Levine SZ, Rabinowitz J, Faries D, Lawson AH, Ascher-Svanum H. (2012) Treatment response trajectories and antipsychotic medications: examination of up to 18 months of treatment in the CATIE chronic schizophrenia trial. *Schizophr Res.*137(1-3):141-6
- Leucht, S. Arbter D, Engel RR, Kissling W, Davis JM (2009) How effective are second-generation antipsychotic drugs? *Molecular Psychiatry* 14: 429-47
- Radua J, Borgwardt S, Crescini A, Mataix-Cols D, Meyer-Lindenberg A, McGuire PK, Fusar-Poli P (2012) Multimodal meta-analysis of structural and functional brain changes in first episode psychosis and the effects of antipsychotic medication. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* *Neurosci Biobehav* 36(10): 2325-33
- Samaha AN, Reckless GE, Seeman P, Diwan M, Nobrega JN, Kapur S (2008) Less is more: antipsychotic drug effects are greater with transient rather than continuous delivery. *Biol Psychiatry* 64(2):145-52
- Samaha A-N (2014) Can antipsychotic treatment contribute to drug addiction in schizophrenia? *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 52 (2014) 9–16
- Seeman P (2011) All roads to schizophrenia lead to dopamine supersensitivity and elevated Dopamine D2^{High} receptors. *CNS Neuroscience and Therapeutics* 17, 118-132
- Seeman P, Weinshenker D, Quirion R, Srivastava LK u.a. (2005): Dopamine supersensitivity correlates with D2 High states, implying many paths to psychosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102(9):3513-8
- Seeman P, Schwarz J, Chen JF, Szechtman H u.a. (2006). Psychosis pathways converge via D2 high dopamine receptors. *Synapse* 60(4):319-46.

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

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

Takeuchi H, Suzuki T, Remington G, Bies RR, Abe T, Graff-Guerrero A, Watanabe K, Mimura M, Uchida H (2013): Effects of risperidone and olanzapine dose reduction on cognitive function in stable patients with schizophrenia: an open-label, randomized, controlled, pilot study. *Schizophr Bull*. 39(5):993-8

Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D, Sytema S, Nienhuis FJ (2013) Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy: long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 70(9):913-20