

# Was gibt es Neues in der Schizophrenie-Behandlung?

**11. Fachtagung d. Interdisziplin. Ak f. Bewegungstherapie  
19.-20.4.2018 in Schwerin**

Prof. Dr. med. A. Broocks, Carl-Friedrich-Flemming-Klinik

HELIOS Kliniken Schwerin

# Emil Kraepelin

(1856-1926)

„Dementia  
praecox“

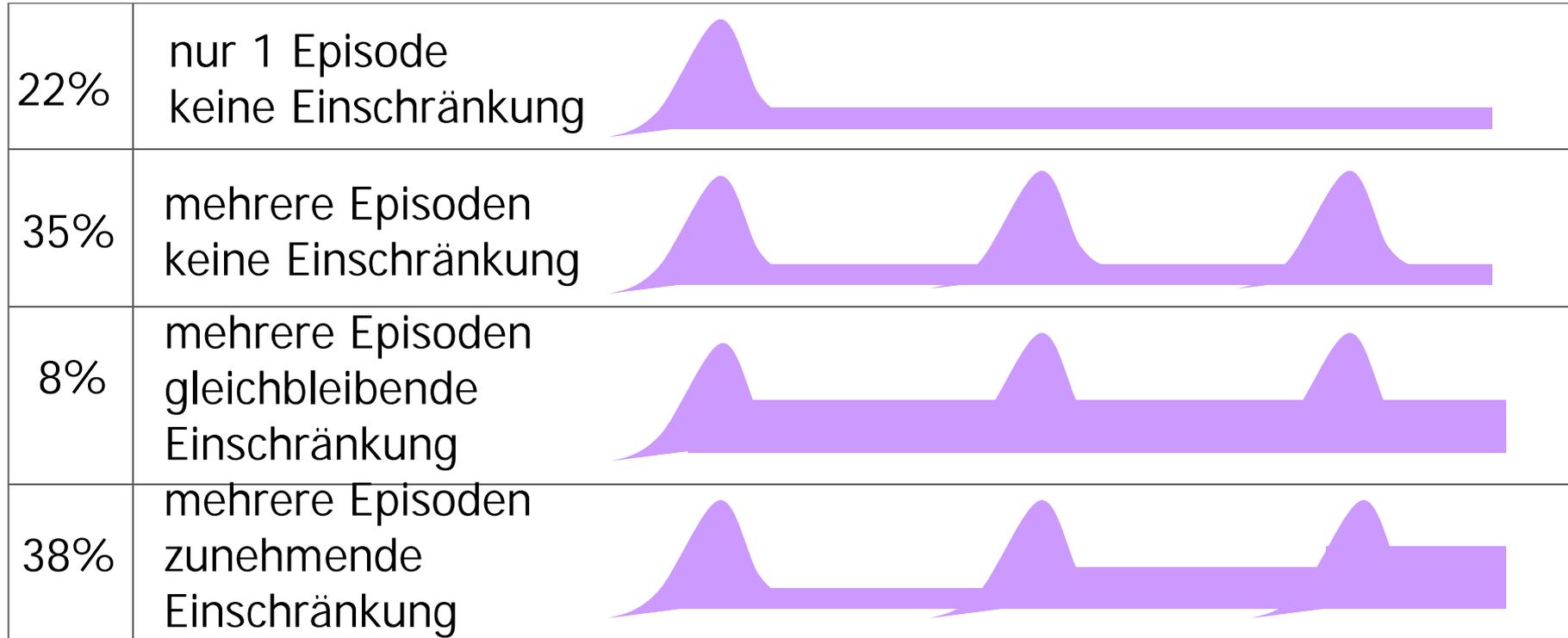




Dementia praecox  
oder die  
Gruppe der  
Schizophrenien

Eugen Bleuler (1857-1939)

# Der Verlauf schizophrener Erkrankungen



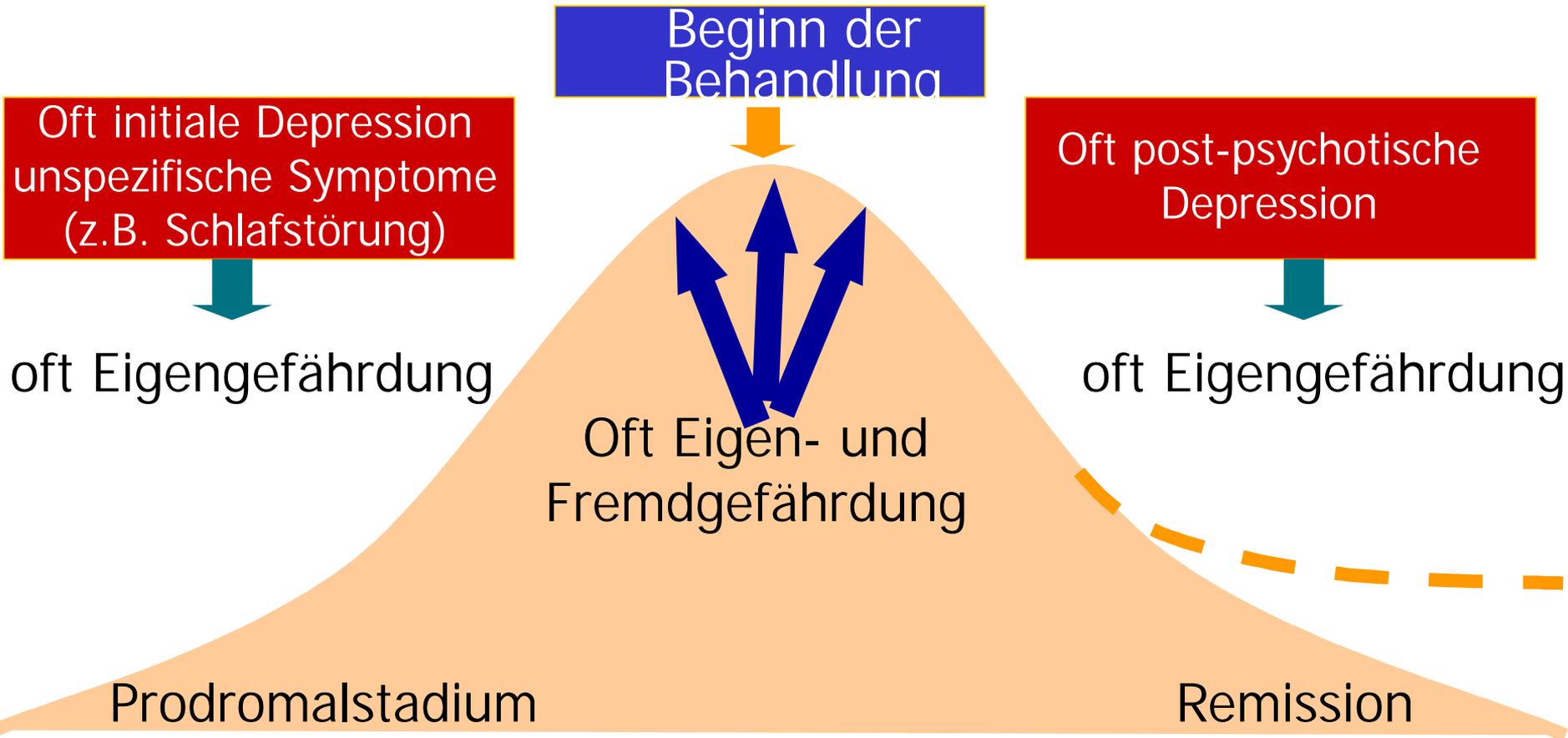
*(Verlaufstypen der Schizophrenie nach Sheperd et al. 1989)*

Inglese M<sup>1</sup>, Petracca M<sup>2</sup>. Schizophr Res. 2015

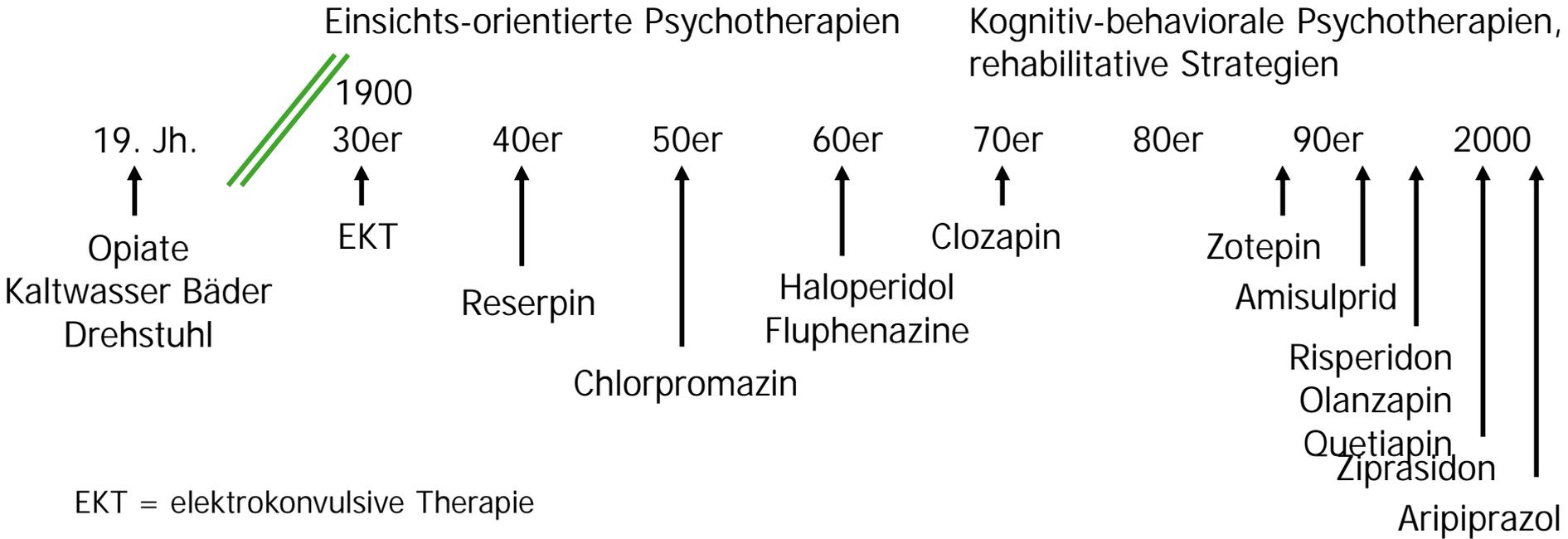
Jan;161(1):94-101; Icahn School of Medicine at Mount Sinai, NY, USA

“Overview of the therapeutics currently employed in MS, with a focus on their potential neuroprotective effects ..... “

# Verlauf eines Krankheitsschubes



# Die Entwicklung der Schizophreniebehandlung



EKT = elektrokonvulsive Therapie

Fleischhacker 2003

# Dose equivalents for second-generation antipsychotics: the minimum effective dose method.



We reviewed 73 included studies. The minimum effective daily doses/olanzapine equivalents were:

- aripiprazole 10 mg/1.33
- clozapine 300 mg/40
- haloperidol 4 mg/0.53
- **olanzapine 7.5 mg/1**
- paliperidone 3 mg/0.4
- quetiapine 150 mg/20
- risperidone 2 mg/0.27
- sertindole 12 mg/1.60
- ziprasidone 40 mg/5.33

Leucht S et al,  
Schizophr Bull. 2014  
40(2):314-26.

Erhaltungstherapie !

- For amisulpride and zotepine, reliable estimates could not be derived.
- “As a limitation, the results are not applicable to specific populations such as first-episode or refractory patients.”

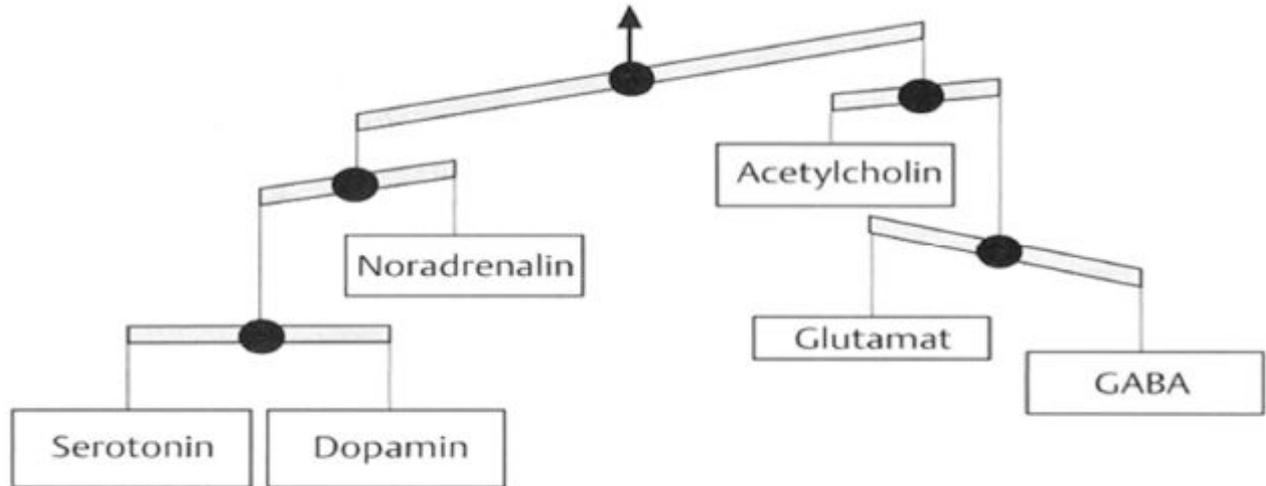
# Atypika wirklich ein Fortschritt?



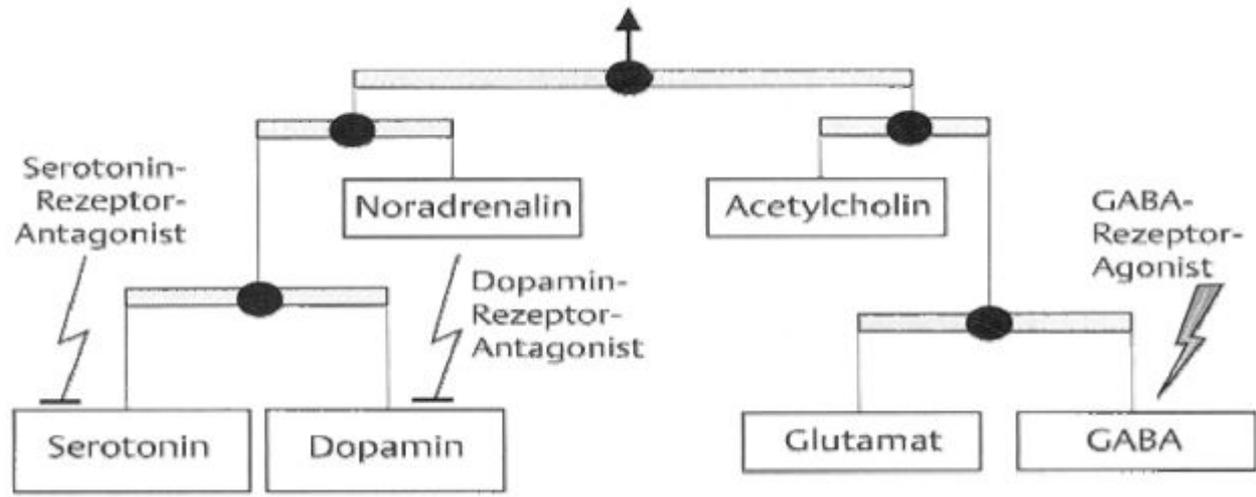
• **Ja!**

• **Keine/weniger  
Spätdyskinesien!**

- **Wirksamkeit Positivsymptome**
  - vergleichbar, teilweise besser
- **Wirksamkeit Negativsymptome**
  - meist besser
- **Nebenwirkungsspektrum**
  - wesentlich günstiger
- **Response-Rate**
  - in vielen Studien besser
- **Compliance**
  - deutlich besser
- **Interaktionen**
  - meist günstiger



„Störung/Ungleichgewicht  
Im Hirnstoffwechsel“





- **Inflammatory hypothesis of schizophrenia**
- Metanalysis of 26 double-blind randomized controlled trials (add-on)
- **Significant effects with**
  - Aspirin (0.3, n = 270),
  - Estrogens (0.51, n = 262) and
  - **N-acetylcysteine (NAC, 0.45, n = 140)**
- Celecoxib, minocycline, davunetide, and fatty acids showed no significant effect.

- **Verstärkung der antipsychotischen Wirkung bei persistierender Positiv-/Negativsymptomatik**
- **Verringerung von Nebenwirk. bei hochdosierter Monotherapie**
- **Tolerable pharmakokin./-dynamische Effekte**

**Clozapin plus ?**

- **Verstärkung der antipsychotischen Wirkung bei persistierender Positiv-/Negativsymptomatik**
- **Verringerung von Nebenwirk. bei hochdosierter Monotherapie**
- **Tolerable pharmakokin./-dynamische Effekte**

Clozapin plus Amisulprid  
Clozapin plus Aripiprazol  
Clozapin plus Ziprasidon  
Clozapin plus Risperidon

- **Erhebliches Interaktionsrisiko**
- **Risiko hämatologischer Komplikationen**

Clozapin + ?

- **Erhebliches Interaktionsrisiko**
- **Risiko hämatologischer UAW**

Clozapin + Carbamazepin

Clozapin + Fluvoxamin?

Clozapin + Olanzapin?

Clozapin + ?

Studienlage??

Messer MMM

- **Muscatello MR et al Expert Opin Pharmacother. 2014  
Nov;15(16):2329-45:**
  
- **Controlled studies are missing!**



**Metaanalysis of 11 studies:**

**568 patients, illness duration =  $12.5 \pm 8.0$  years**

Vernon J et al [Schizophr Res.](#) 2014 Nov;159(2-3):385-94



- Statistically significant, but clinically negligible, advantages for pooled antidepressants compared to placebo in
  - **executive function and a**
  - **composite cognition score**
- Depression scores improved with serotonergic antidepressants ( $p = 0.0009$ ), but not with pooled antidepressants ( $p = 0.39$ ).

# TREVICTA: Mit PP3M wird zum nächsten geplanten Termin der 1-Monatsformulierung ( $\pm$ 7 Tage) begonnen



Korrespondierende PP3M-Dosen für Patienten, die adäquat mit PP1M therapiert worden sind.

Letzte PP1M-Dosis	Einstellung auf PP3M mit folgender Dosis	Injektionsvolumen
50 mg	175 mg	0,875 ml
75 mg	263 mg	1,315 ml
100 mg	350 mg	1,75 ml
150 mg	525 mg	2,625 ml

Es gibt für die 25-mg-Dosis von PP1M keine entsprechende PP3M-Dosis, da dazu keine Daten vorliegen.

Die PP3M-Dosis basiert auf der vorherigen PP1M-Dosis, wobei die 3,5-fach höhere Dosis angewendet werden soll.

- PP1M: 1-Monats Paliperidonpalmitat
- PP3M: 3-Monats Paliperidonpalmitat

## Korrekte Applikation

Mit der Spitze nach oben zeigend, die Fertigspritze kräftig für mindestens 15 Sekunden aus dem lockeren Handgelenk schütteln, um eine homogene Suspension zu erhalten.

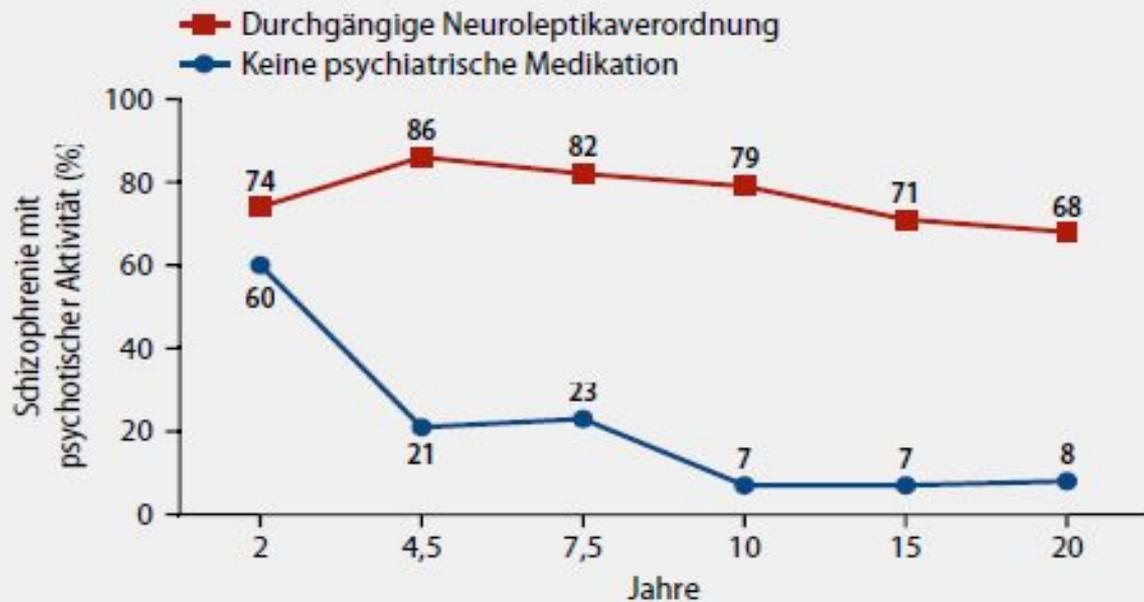
PP3M muss länger (> 15 Sekunden) und kräftiger als PP1M geschüttelt werden.

- Größere Partikel und höhere Konzentration im Vergleich zu PP1M.
- Gewährleistet homogene Suspension.
- Reduziert das Risiko von Nadelblockaden.



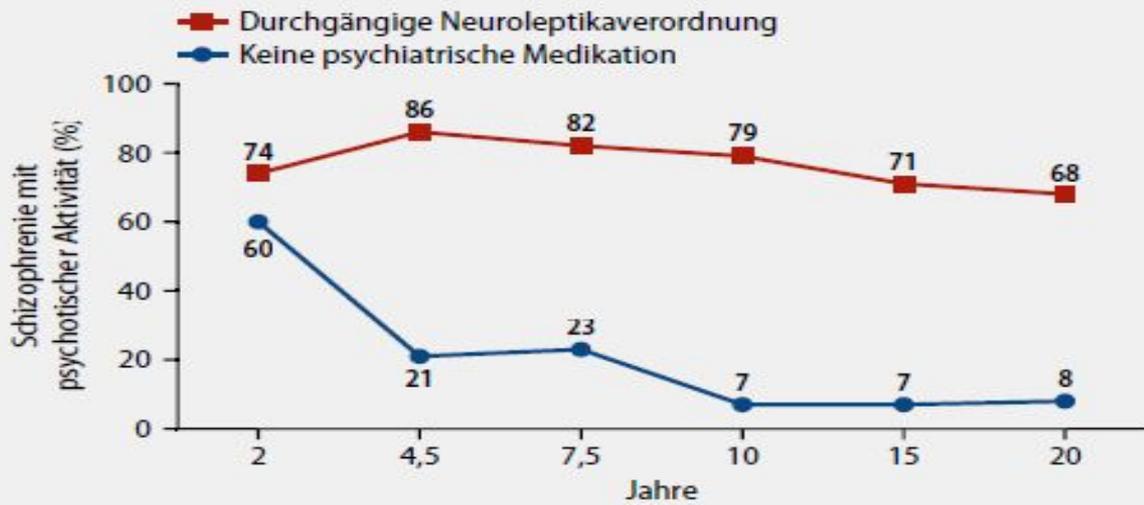
Nach dem Aufschütteln sollte die Injektion unverzüglich erfolgen.

Harrow M, Jobe TH, Faull RN. Does treatment of schizophrenia with antipsychotic medications eliminate or reduce psychosis? A 20-year multi-follow-up study. Psychol Med 2014; 44: 3007 – 16



- Sind Neuroleptika schädlich ??
- Z.B., indem sie einen schweren Verlauf verursachen ??

Harrow M, Jobe TH, Faull RN. Does treatment of schizophrenia with antipsychotic medications eliminate or reduce psychosis? A 20-year multi-follow-up study. Psychol Med 2014; 44: 3007 – 16



## • NEIN!

- 2 Jahre nach einer first episode waren 33 % der Pat. ohne Neuroleptika, nach 20 Jahren 38 % (günstiger Verlauf)
- Schon lange bekannt: schwere Verläufe trotz dauerhafter Einnahme von Neuroleptika

## 65 Studien mit insgesamt 6493 Patienten: Vergleich Antipsychotikum versus Placebo

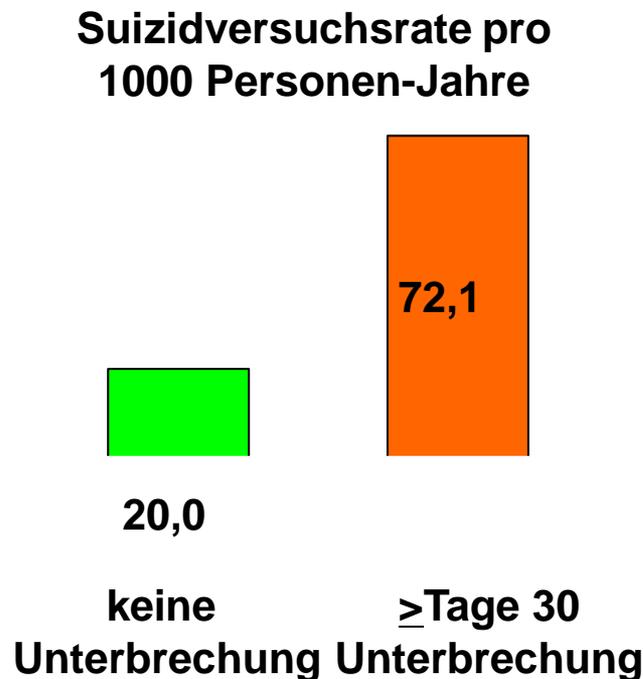
- Rückfall innerhalb eines Jahres: 27% vs 64%
- Stationäre Aufnahme: 10% vs 26%
- Aggressive Handlungen: 2% vs 12%
- Depot effektiver als oral

# “The Use of Continuous Treatment Versus Placebo or Intermittent Treatment Strategies in Stabilized Patients with Schizophrenia”

- Metaanalyse (46 Studien)

# Zunahme von Suizidversuchten bei Unterbrechung der Atypika-Medikation

- Große Datenbasis in Holland (N=865,000)
- Patienten mit Schizophrenie (n=603) und einer Therapieunterbrechung von mindestens 30 Tagen (N=204; 33%)
- Korrigiert für Alter und Geschlecht; relatives Risiko für Suizidversuche 4.2fach erhöht (95% CI: 1.7-10.1)



Die Mortalität war bei Patienten, die keine antipsychotische Medikation nahmen, deutlich erhöht (korrigierte RR 12.3, 95% CI 6.0 to 24.1), das Risiko für einen Suizid war noch ausgeprägter erhöht (RR 37.4, 5.1 to 276)



Cannabis bei Schizophrenie

# Selbsttherapie oder Schub für die Psychose?

- **Metabolit Cannabidiol neuroprotektiv und antipsychotisch wirksam?**

## EKT bleibt aktuell – auch bei schizophrenen Erkrankungen

Petrides G, Malur C, Braga RJ et al. Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: A prospective, randomized study. *Am J Psychiatry* 2015; 172: 52–8

**Etwa 30 % der schizophrenen Erkrankten sprechen unzureichend auf antipsychotische Medikation an - in ca. 55 % dieser Fälle verspricht Clozapin noch Symptomlinderung**

- 39 Patienten (18-60) mit Medikamentenresistenz u. mind. 12-wöch. frustraner Clozapinbehandlung
- Responsekriterium: Reduktion der Psychose-Skalen in der BPRS um mindestens 40 %.
- Behandlungsgruppe: zusätzlich zur Clozapinbehandlung 20 EKT-Sitzungen innerhalb von 8 Wochen
- **50 % (10 von 20 Patienten) zeigten Response (Kontrollgruppe: keine Besserung)**
- **Nach Cross-Over: 47,4 % (9 von 19) zeigten Response**

## EKT bleibt aktuell – auch bei schizophrenen Erkrankungen

Petrides G, Malur C, Braga RJ et al. Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: A prospective, randomized study. *Am J Psychiatry* 2015; 172: 52–8

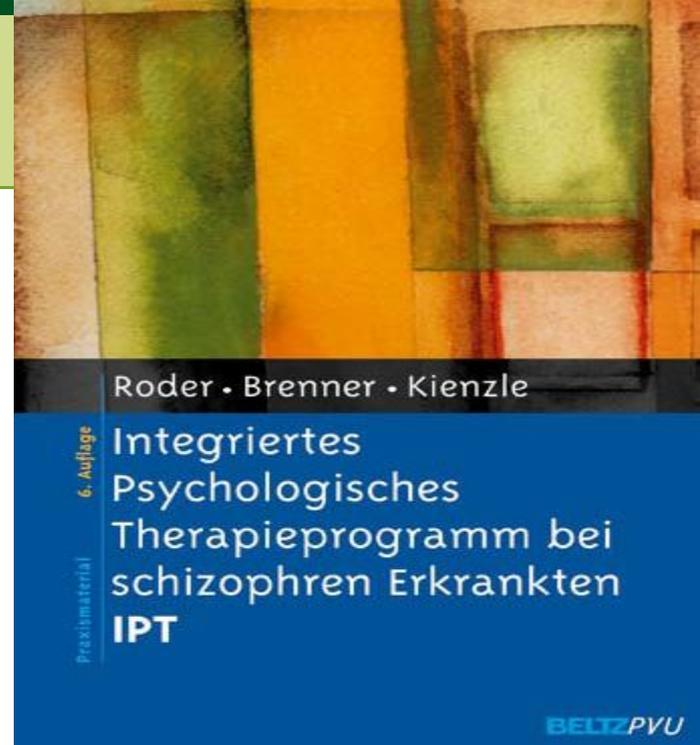
- **Rückgang von Plusssymptomen, Minussymptomatik veränderte sich nicht**
- **Gravierende Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet, insbes. keine prolongierten Krampfanfälle unter Clozapin**
- **Die kognitiven Testungen zeigten während der EKT-Behandlung eine signifikant reduzierte Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit in der Behandlungsgruppe, was sich im einwöchigen Follow-up zurückbildete**

# Psychotherapie bei Psychosen: z.B. IPT

## Durch kognitive Strategien

- die beeinträchtigte Informationsverarbeitung verbessern
- die Bewältigungsfähigkeiten steigern
- dadurch das Ausmaß der erlebten Belastung reduzieren

**Einsatz in Gruppen von 4–8 Pat.**



# **Metakognitives Training für schizophrene Patienten (MKT)**

sechste Auflage, Version 6.0

Steffen Moritz

Francesca Bohn

Ruth Veckenstedt

Birgit Hottenrott

Todd S. Woodward

Metacognition Study Group<sup>1</sup>

*VanHam Campus Verlag 2010*

letzte Revision: Juli 2015



© Steffen Moritz

**Die MKT-Module können unter [www.uke.de/mkt](http://www.uke.de/mkt) kostenlos bezogen werden. Kontakt: [moritz@uke.de](mailto:moritz@uke.de)**

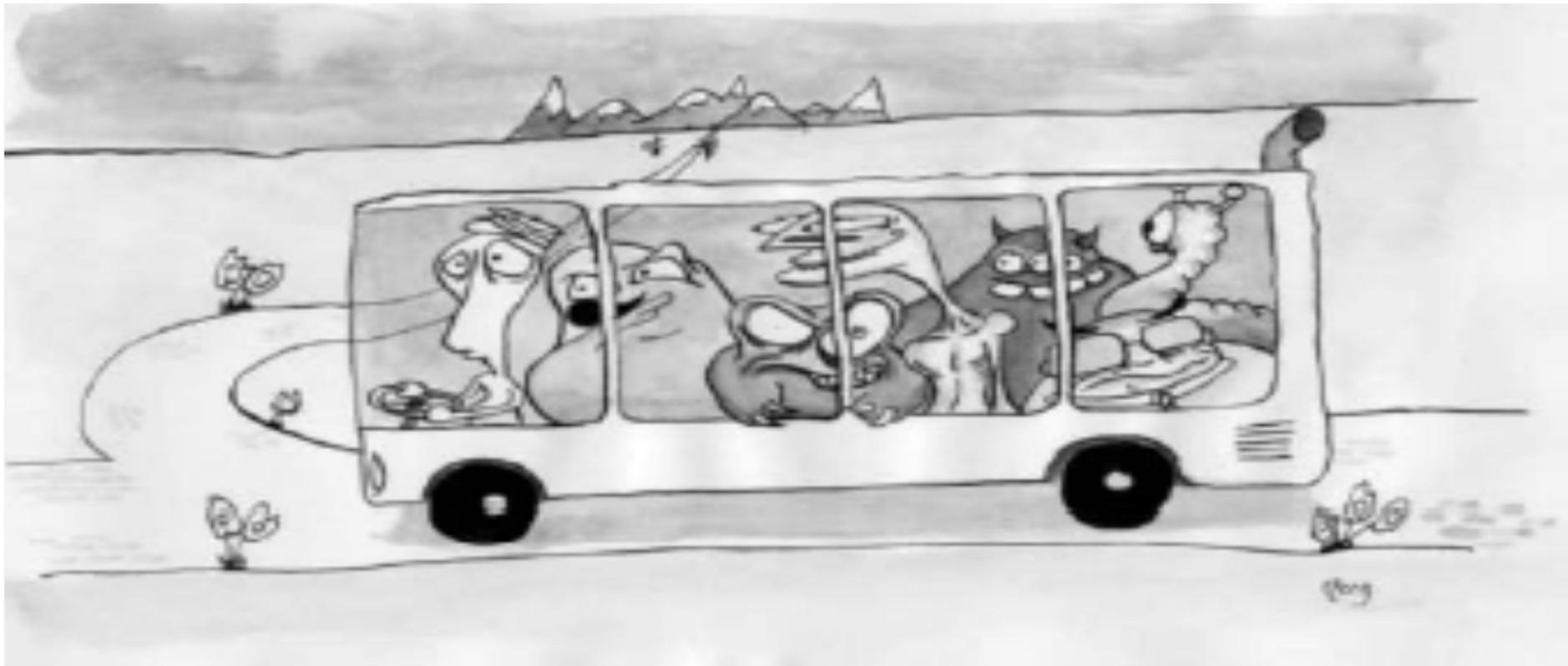
# MKT: bessere Lebensqualität - auch noch nach 3 Jahren !



- Techniken: verzerrte Zuschreibungsstile, voreiliges Schlussfolgern, mangelnde Korrigierbarkeit bei Konfrontation mit Gegenargumenten, Defizite der sozialen Einfühlung, erhöhte Urteilsicherheit für Gedächtnisfehler, depressive Denkschemata
- Signifikante Effekte nach vier Wochen und sechs Monaten
- Randomisierung: n=150, MKT vs COGPACK
- 61,3 % nahmen am 3-Jahres-Follow-up teil.
- Primärer Endpunkt: Summenwert „Wahn“ aus den PANSS-Items P1, P5 und P6: Signifikanter Unterschied zugunsten des MKT
- Signifikante Verbesserung der Lebensqualität und des Selbstwerterlebens
- Kein Effekt auf die Negativsymptomatik

Moritz S, Weckenstedt R, Andreou C et al. Sustained and „ Sleeper“ Effects of Group Metacognitive Training for Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2014; 71: 1103-11

# ACT for the treatment of psychosis?





- **Increased mortality and morbidity**
- **A 20-year shorter lifespan - mainly due to cardiovascular disease, suicide, and cancer**
- **Risk factors: diabetes, hypertension, smoking, poor diet, obesity, dyslipidaemia, metabolic syndrome, low physical activity, and side-effects of antipsychotic drugs**

Henderson DC, et al

Lancet Psychiatry. 2015 May;2(5):452-64

# Metformin for Weight Gain and Metabolic Abnormalities Associated With Antipsychotic Treatment



- **Meta-Analysis of 21 Randomized Placebo-Controlled Trials (778 on metformin, 769 on placebo)**
- **Significant superiority in all primary outcome measures**
  - **body weight**
  - **body mass index**
  - **fasting glucose**
  - **fasting insulin**
  - **triglyceride and total cholesterol**

# Weight gain and obesity in schizophrenia: epidemiology, pathobiology, and management



- **Patients with schizophrenia have higher intake of calories in the form of high-density food and lower energy expenditure**
- **Recommendations**
  - **Caloric intake reduction**
  - **Dietary restructuring**
  - **Physical activity**
  - **Switch of antipsychotics**
  - **Metformin**

[Manu P et al; Acta Psychiatr Scand. 2015 132\(2\):97-108](#)

# Hippocampal Plasticity in Response to Exercise in Schizophrenia

Frank-Gerald Pajonik, MD; Thomas Wobrock, MD; Oliver Gruber, MD; Harald Scherk, MD; Dorothea Berner, MD; Inge Katzl, MD; Astrid Kierer, *candidate*; Stephanie Müller, *candidate*; Martin Oest, MD; Tim Meyer, MD; Martin Backens, MD; Thomas Schneider-Axmann, PhD; Allen E. Thomson, PhD; William G. Honer, MD; Peter Falkai, MD

**Context:** Hippocampal volume is lower than expected in patients with schizophrenia; however, whether this represents a fixed deficit is uncertain. Exercise is a stimulus to hippocampal plasticity.

**Objective:** To determine whether hippocampal volume would increase with exercise in humans and whether this effect would be related to improved aerobic fitness.

**Design:** Randomized controlled study.

**Setting:** Patients attending a day hospital program or an outpatient clinic.

**Patients or Other Participants:** Male patients with chronic schizophrenia and matched healthy subjects.

**Interventions:** Aerobic exercise training (cycling) and playing table football (control group) for a period of 3 months.

**Main Outcome Measures:** Magnetic resonance imaging of the hippocampus. Secondary outcome measures were magnetic resonance spectroscopy, neuropsychological

(Rey Auditory Verbal Learning Test, Corsi block-tapping test), and clinical (Positive and Negative Syndrome Scale) features.

**Results:** Following exercise training, relative hippocampal volume increased significantly in patients (12%) and healthy subjects (16%), with no change in the nonexercise group of patients (-1%). Changes in hippocampal volume in the exercise group were correlated with improvements in aerobic fitness measured by change in maximum oxygen consumption ( $r=0.71$ ;  $P=.003$ ). In the schizophrenia exercise group (but not the controls), change in hippocampal volume was associated with a 35% increase in the *N*-acetylaspartate to creatine ratio in the hippocampus. Finally, improvement in test scores for short-term memory in the combined exercise and nonexercise schizophrenia group was correlated with change in hippocampal volume ( $r=0.51$ ;  $P<.05$ ).

**Conclusion:** These results indicate that in both healthy subjects and patients with schizophrenia hippocampal volume is plastic in response to aerobic exercise.

## Ausdauertraining bei Schizophrenie

- **erste kontrollierte Studie an Patienten mit einer schizophrenen Erkrankung**
- **dreimonatiges Therapieprogramm**
  - **entweder Ausdauertraining (n=8; Fahrradergometer)**
  - **oder Tischfußballspielen als Kontrollbedingung (n=8)**

**Pajonk et al; Archives Gen Psychiatry 2010; 67:133-143**

- **Training: signifikanter Anstieg des Hippocampus-Volumens**
  - sowohl bei Patienten (+12 %)
  - als auch bei Gesunden (n=8; +16 %)
- **in Abhängigkeit von der verbesserten Fitness!**
- **Kurzzeitgedächtnisleistungen konnten gesteigert werden!**

**Pajonk et al; Archives Gen Psychiatry 2010; 67:133-143**

# MRT vor/nach 6-monatigem aeroben Trainingsprogramm bei Erwachsenen (>60 Jahre, Erickson et al 2011)



- signifikante Vergrößerung des Hippokampus
- Verbesserung der Merkfähigkeit
- Korrelation von Größenzunahme beider Hippocampi insbesondere mit der gesteigerten maximalen Sauerstoffaufnahmekapazität ( $VO_{2max.}$ ).
- Kontrollgruppe: Dehnungsübungen: kein Effekt

## Mediatoren ?

- Vascular endothelial growth factor (VEGF)
- Brain derived neurotrophic factor (BDNF)

Blutkonz. steigen im Rahmen sportlicher Tätigkeit an (Rothmann und Mattson 2013)

# Definition nach DSM-5

A) Charakteristische Symptome: mindestens 2 der folgenden, jedes bestehend für einen erheblichen Teil einer Zeitspanne von einem Monat (oder weniger, falls erfolgreich behandelt). *Wenigstens eines davon muss (1), (2) oder (3) sein:*

- 1) Wahn
- 2) Halluzinationen
- 3) Desorganisierte Sprache
- 4) Massiv desorganisiertes Verhalten oder katatone Symptome
- 5) Negative Symptome, d.h. Affektverflachung, Sprachvermarmung oder Apathie

C) Zeichen des Krankheitsbildes halten für mindestens 6 Monate an. Diese 6-monatige Periode muss mindestens einen Monat mit Symptomen umfassen, die das Kriterium A (d. h. floride Symptome) erfüllen und kann Perioden mit prodromalen oder residualen Symptomen einschließen

DIAGNOSTIC AND STATISTICAL  
MANUAL OF  
MENTAL DISORDERS

FIFTH EDITION

DSM-5

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION

**Die Unterteilung in Unterformen der Schizophrenie entfällt im DSM5, eine katatone Schizophrenie kann weiter als „Katatonie im Rahmen einer anderen psychischen Störung“ kodiert werden.**

# Katatonie i. R. einer anderen psychischen Störung



Mindestens drei der folgenden Symptome:

- 1) Stupor (d.h. Fehlen psychomotorischer Aktivität)
- 2) Katalepsie (d.h. passives Beibehalten einer Haltung entgegen der Schwerkraft)
- 3) Wächserne Flexibilität (d.h. gleichmäßiger leichter Widerstand gegen Bewegung)
- 4) Mutismus (d.h. keine oder sehr geringe verbale Antworten)
- 5) Negativismus (d.h. Widerstand oder keine Reaktion auf Aufforderung)
- 6) Haltungsstereotypien (d.h. aktive Einnahme einer Haltung entgegen der Schwerkraft)
- 7) Manierismen (d.h. merkwürdige, umständliche Abwandlung normaler Handlungen)
- 8) Stereotypie (d.h. wiederholte, ungewöhnlich häufige, nicht zielgerichtete Bewegungen)
- 9) Agitation (unabhängig von äußeren Reizen)
- 10) Grimassieren
- 11) Echolalie (d.h. Nachmachen der Sprache anderer)
- 12) Echopraxie (d.h. Nachmachen der Bewegungen anderer)

- **Prodromalphase: so früh wie möglich versuchen, die Symptomatik (und damit den schon schleichenden Krankheitsprozess) zu unterdrücken**
- **Der akute Schub muss so frühzeitig und so effektiv wie möglich behandelt werden (Cave: bleibendes neurologisches Defizit!)**
- **Die Diagnose einer Schizophrenie bewirkt bei den meisten Betroffenen eine existenzielle Krise (Cave: Suizidalität!)**
- **Die pharmakologischen Optionen sollten systematisch ausgeschöpft werden**

- **Durch Pharmakotherapie kann bei vielen Patienten nur eine partielle Verbesserung erreicht werden**
- **Psychotherapeutische Ansätze sollten in weitaus größerem Umfang als bisher zur Anwendung kommen**
- **Existenzielle Fragen (Hoffnung, Sinn, ...) sollten nicht ausgeblendet werden**
- **Das psychosoziale Gesamtkonzept bleibt unverzichtbar - ebenso komplementäre Behandlungsansätze und Maßnahmen zur Verbesserung der körperlichen Gesundheit**

Wenn alles nicht geholfen

Vassos E et al. Meta-analysis of the association of urbanicity with schizophrenia. Schizophr Bull 2012; 38: 1118–23

## Raus aufs Land? – Je städtischer die Umgebung, desto höher das Schizophrenierisiko

Sollte man Menschen, die zur Hochrisikogruppe gehören, präventiv mehr Ausflüge aufs Land oder sogar einen Umzug verordnen?

- Es zeigt sich ein linearer Zusammenhang zwischen dem Logarithmus der Inzidenz-Risk-Ratio und dem Grad der Urbanität
- Das Risiko, an Schizophrenie zu erkranken, ist in städtischen Regionen um 2,37-fach höher als in den ländlichsten Regionen



Vielen Dank!

Helios Kliniken

