

Veränderungen von Hirnvolumina durch Antipsychotika bei Schizophrenie?

Neue Evidenz durch Metaanalysen struktureller Bildgebungsstudien

Mit dem vorliegenden Brief an die Herausgeber der Zeitschrift *Der Nervenarzt* möchten wir zur kürzlich publizierten Pro- und Kontra-Debatte ([1] Kontra, [2] Pro) zur Langzeitbehandlung mit Antipsychotika und der Frage nach strukturellen Hirnschäden beitragen.

In einer kürzlich publizierten Metaanalyse untersuchten wir in Zusammenarbeit mit Kollegen aus Großbritannien und den USA mittels struktureller Magnetresonanztomographie (sMRT) gemessene Volumenveränderungen in der grauen Substanz (GS) bei Patienten mit Schizophrenie [3]. Dabei wurden die Auswirkungen von Krankheitsdauer, Ausprägungsgrad der psychotischen Symptomatik und der antipsychotischen Behandlung untersucht und versucht, diese gegeneinander abzugrenzen. Insgesamt konnten 30 MRT-Longitudinalstudien unter Einschluss von 1046 Patienten mit Schizophrenie und 780 gesunden Kontrollpersonen ausgewertet werden. Zu Beginn der Querschnittsanalyse wiesen die Patienten im Vergleich zu den Kontrollen signifikante Reduktionen des Gesamthirnvolumens und vergrößerte Ventrikelvolumina (VV) auf, wobei die Volumina der grauen und weißen Substanz unauffällig waren. Im Längsschnitt traten – im Gegensatz zur gesunden Kontrollgruppe – bei der Patientengruppe zunehmende GS-Reduktionen und Ventrikelvergrößerungen auf. Dabei fiel auf, dass je höher die kumulative Dosis von Antipsychotika war, desto größer auch die GS-Abnahmen. Die Krankheitsdauer sowie

die Schwere der Positivsymptomatik hatten keinen signifikanten Einfluss auf die erfassten MRT-Parameter. Die Ergebnisse der Metaanalyse bezüglich GS-Reduktion sind nicht durch einen Publikationsbias oder Heterogenität zwischen den Studien zu erklären.

Die bisherigen cross-sektionalen Metaanalysen, die Unterschiede zwischen medizierten Patienten und Gesunden zu einem definierten Untersuchungszeitpunkt untersuchten, zeigten kleine bis mittlere Effektstärken für GS (–0,19 bis –0,43) und VV (0,31 bis 0,45; [3, 4]). Diese Untersuchungsergebnisse basieren jedoch auf querschnittlichem Vorgehen, und es kann daher nicht festgestellt werden, ob diese Veränderungen aufgrund vorbestehender Antipsychotikabehandlungen, der Krankheitsdauer oder -schwere oder einer Kombination aller drei Aspekte sowie weiteren Variablen auftreten. Hinzu kommt, dass eine moderate Atrophie der GS-Strukturen auch beim normalen Altersprozess zu beobachten ist [5]. In einer älteren longitudinalen Metaanalyse zeigte sich mit geringen bis mittleren Effektstärken VV-Steigerungen von 0,21 bei den Patienten und 0,13 bei den Kontrollen. VV-Vergrößerungen (ungefähr 130% der Größe normaler Kontrollen) waren die ersten und die am häufigsten replizierten Volumenabnormalitäten, die bei Schizophrenie festgestellt wurden und zwar in bis zu 66% der Studien [6]. In unserer Metaanalyse konnten wir keinen Einfluss von Antipsychotika oder Krankheitsdauer auf die progressiven VV-Zunahmen nachweisen

[3]. Frühere Arbeiten vertraten die Meinung, dass VV-Vergrößerungen insgesamt mit GS-Abnahme einhergehen. In Übereinstimmung mit dieser Hypothese haben wir ebenfalls longitudinale GV-Reduktionen entdeckt [3]. Insgesamt war die Effektgröße für die Langzeit-GS-Reduktion während der Follow-up-Zeit auch hier gering bis mittelgroß: –0,25 bei den Patienten und –0,14 bei den Kontrollen [3].

Das Ausmaß der Veränderungen zwischen den Patienten- und Kontrollgruppen bezüglich GS und VV war statistisch signifikant und zeigte auf, dass die Patienten mit Schizophrenie im Gegensatz zu den gesunden Kontrollen pathologische progressive VV-Zunahmen und GS-Abnahmen aufwiesen [3]. Trotzdem ist es wichtig festzuhalten, dass der Mangel an signifikanten progressiven Veränderungen bei den Kontrollen auch mit der Stärke und Variabilität der eingeschlossenen Gruppen erklärt werden kann. Ebenso wenig kann unsere Metaanalyse auf Gruppenebene ausschließen, dass die beobachteten pathologischen Veränderungen nur in einer Untergruppe der Schizophreniepatienten auftreten [7].

Angesicht der longitudinalen Aspekte testeten wir schließlich den Effekt der oben aufgeführten konfundierenden Faktoren in der Schizophreniegruppe: die kumulative Antipsychotikadosis während der MRT-Studie, die Krankheitsdauer, die Veränderungen bezüglich Krankheitsschwere wie z. B. der psychotischen Symptome. Das Hauptresultat der Meta-

analyse war, dass longitudinale GS-Abnahmen bei Schizophreniepatienten mit der höheren über längere Zeit kumulativen Antipsychotikaeinnahme korrelieren; während bezüglich Krankheitsdauer und Schwere der Symptome keine Auswirkungen gezeigt wurden. Dieser erste metaanalytische, longitudinale Nachweis einer signifikanten Korrelation zwischen antipsychotischer Behandlung und progressiven GS-Veränderungen ist damit in einer relativ großen Zahl von Schizophreniepatienten (n=629) erbracht. Allerdings musste sich die Metaanalyse auf ausgewählte potenzielle Einflussvariablen wie Krankheitsdauer, psychotische Symptomatik und Neuroleptikamedikation beschränken, da andere Variablen nicht einheitlich in den Originalstudien berichtet wurden. Differenzielle Effekte verschiedener Antipsychotika, z. B. zwischen relativ selektiven potenten D2-Rezeptor-Antagonisten und Multirezeptorantipsychotika mit geringerer D2-Affinität und komplexeren pharmakologischen Effekten, konnten ebenfalls nicht untersucht werden.

Dieses metaanalytische Resultat bestätigte die bisherige Evidenz, dass der GS-Verlust bei Patienten mit höheren (atypischen) Antipsychotikadosen zum Zeitpunkt des MRT-Scans ausgeprägter war [4]. Im Gegensatz zu bisherigen Studien, die jeweils die aktuelle Antipsychotikadosis berücksichtigten, wurde in der Metaanalyse die kumulativen Antipsychotikadosis während der Follow-up-Zeit untersucht [3].

Die gezeigten im sMRT gemessenen Volumenveränderungen, die mit der antipsychotischen Behandlung in Verbindung gebracht werden können, entsprechen funktionellen MRT-Studienresultaten [8]. Der mutmaßliche Aktionsmechanismus von Antipsychotika auf GS ist unbekannt, wobei die chronische Verabreichung von Haloperidol und Olanzapin an Makaken zu einer 10–18% kleineren Anzahl von Gliazellen in der GS führte [9]. Eine chronische Behandlung mit Antipsychotika (Haloperidol) führte in einer longitudinalen Studie zu einer Schrumpfung des kortikalen Hirnvolumens, während die Behandlung mit Stimmungsaufhellern wie Lithium zu einer Vergrößerung des kortikalen Hirnvolumens führte [10]. Nach Beendigung der Haloperidol-

Behandlung normalisierte sich das Hirnvolumen wieder [10].

Die genannte Metaanalyse widerlegt simple Erklärungen, wonach progressive GS-Atrophie lediglich die Folge eines ungünstigen klinischen Verlaufes ist, bei dem die Effekte von Antipsychotika nur eine von vielen Begleiterscheinungen darstellen. Vielmehr zeigten wir in einer im Jahr 2013 erschienenen multimodalen voxelbasierten Metaanalyse struktureller und funktioneller MRT-Studien, dass das vordere Zingulum und die Insula von einer Antipsychotikagabe beeinflusst wurden: GS-Abnormalitäten waren in diesen Hirnregionen signifikant sowohl bei medizierten Patienten als auch bei antipsychotikanaiven Patienten ausgeprägt [11]. Außerdem wiesen GS-Reduktionen bei antipsychotikanaiven Ersterkrankten mit Psychosen [12] darauf hin, dass Antipsychotika im Anfangsstadium einer Psychose auf spezifische psychoserelevante Hirnregionen zugreifen, ohne zwangsläufig diese Veränderungen zu verursachen [11]. Daher schließen wir, dass die progressiven Hirnveränderungen bei Schizophrenie sowohl durch eine Kombination von Antipsychotikaauswirkungen als auch durch den Krankheitsverlauf bei gleichzeitiger GS-Reduktion und VV-Vergrößerungen bedingt sein könnten. Selbst die vorliegenden Longitudinalstudien können nicht ausschließen, dass die applizierte Antipsychotikadosis mit der Schwere der behandelten Erkrankung assoziiert ist. Die nicht vorhandene Korrelation mit der Ausprägung der Positivsymptomatik schließt einen Zusammenhang zur Schwere der Erkrankung nicht aus, da die Positivsymptomatik nur einen Teilaspekt der Psychopathologie bei Schizophrenie abbildet.

Interessanterweise scheinen andere methodologische Aspekte, wie unterschiedliche Scanner, deren Upgrades und Software, auf die Berechnung der Veränderungen des Hirnvolumens keine Auswirkungen zu haben. Andererseits gibt es weitere potenzielle Faktoren, die für die Korrelation zwischen Hirnvolumen und Medikation verantwortlich sein könnten und die in Metaanalysen nur schwierig zu kontrollieren sind. Insbesondere unser Vorgehen, die Moderatorvariablen zu quantifizieren (z. B. die während der Fol-

low-up-Zeit eingenommene Medikation in Chlorpromazin[CPZ]-Äquivalenten), basierte auf Vermutungen, die von der idealen Situation, in der die ursprünglichen Patientendaten analysiert werden können, möglicherweise abweichen. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass die in der Metaanalyse ausgewerteten Studien mit moderaten bis hohen Qualitätsstandards nicht notwendigerweise „qualifiziert“ genug sind, die höhere Wertigkeit einzelner experimenteller Studien, im Hinblick auf kausale Fragestellungen, ausreichend zu gewichten. Mit Ausnahme von zwei Studien [13, 14], die die höchsten Qualitätsstandards in der Metaanalyse erreichten, würden nach dem EBM („evidence based medicine“) -Kategoriensystem die meisten der Metaanalyse zugrunde liegenden naturalistischen Studien als am unteren Rang hinsichtlich des Evidenzgrades eingestuft werden.

Eine weitere mögliche Einschränkung bei volumetrischen MRT-Metaanalysen ist, dass die einzelnen Studien meistens auf manuellen Messungen beruhen. Diese Methode kann im Gegensatz zu automatisierten Methoden signifikante Heterogenität in die anatomische Definition der Hirnregionen einbringen und somit Signifikanzverzerrungen der Resultate bewirken. Schließlich ist es wichtig, zu bedenken, dass Korrelation nicht Kausalität bedeutet und somit die aktuellen korrelativen Befunde von signifikanten GS-Abnahmen mit kumulativer Antipsychotikagabe vorsichtig interpretiert werden sollten. Die Behandlung mit Antipsychotika ist möglicherweise nicht der einzige Faktor, der mit der longitudinalen GS-Abnahme bei Schizophrenie zusammenhängt. Dies wird durch die progressiven Hirnveränderungen, die bereits in der Prodromalphase vorhanden sind und insbesondere während der Transition zur Psychose bei nicht medizierten Patienten auftreten, belegt [15]. Die Gründe für die Reversibilität dieser im sMRT gemessenen Volumenveränderungen beim Menschen, insbesondere im Zusammenhang zum Langzeitverlauf der Schizophrenie, sind nicht bekannt [16]. Weitere potenzielle Störfaktoren wie die genetische Modulation progressiver Hirnveränderungen [7], die Rolle früher kognitiver Defizite [17], Therapierefraktarität bzw. Chroni-

zität von Symptomatik oder Drogenmissbrauch [18] sollten Gegenstand zukünftiger Originalstudien werden.

Schlussendlich ist es wichtig, zu bemerken, dass im MRT gemessene Hirnvolumenveränderungen nicht als Hirnveränderungen im Sinne eines neuropathologischen Befundes verstanden werden. Zukünftige experimentelle und prospektive Studien sollten die hier genannten Limitationen der bisherigen Originalstudien und Metaanalysen notwendigerweise adressieren.

Ausgehend von der nun vorliegenden – allerdings methodisch limitierten – Evidenz durch neue Metaanalysen können wir den – trotz kontroverser Herleitungen – kongruenten Schlussfolgerungen von Aderhold et al. [2] und Gründer [1] zustimmen: Eine Langzeitgabe von Antipsychotika bei Patienten mit Schizophrenie sollte nur unter strenger Indikationsstellung bei einer möglichst niedrigen klinisch wirksamen Antipsychotikadosis erfolgen. Außerdem könnten regelmäßige MRT-Untersuchungen und deren Ergebnis zu weiteren Therapieempfehlungen beitragen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. U.E. Lang
 Universitäre Psychiatrische Kliniken (UPK)
 Wilhelm Klein-Str. 27, 4012 Basel
 Schweiz
 undine.lang@upkbs.ch

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Borgwardt und U.E. Lang geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Gründer G (2013) Can long-term treatment with antipsychotic drugs lead to structural brain damage? *Against. Nervenarzt* 84(9):1120–1122
2. Aderhold V, Weinmann S, Hagele C et al (2013) Can long-term treatment with antipsychotic drugs lead to structural brain damage? *Nervenarzt* 84(9):1117–1119
3. Fusar-Poli P, Smieskova R, Kempton MJ et al (2013) Progressive brain changes in schizophrenia related to antipsychotic treatment? A meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Neurosci Biobehav Rev* 37(8):1680–1691

4. Hajima SV, Van Haren N, Cahn W et al (2012) Brain volumes in Schizophrenia: a meta-analysis in over 18000 subjects. *Schizophr Bull* 39(5):1129–1138
5. Long X, Liao W, Jiang C et al (2012) Healthy aging: an automatic analysis of global and regional morphological alterations of human brain. *Acad Radiol* 19(7):785–793
6. Kempton MJ, Stahl D, Williams SC et al (2010) Progressive lateral ventricular enlargement in schizophrenia: a meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Schizophr Res* 120(1–3):54–62
7. Andreasen NC, Nopoulos P, Magnotta V et al (2011) Progressive brain change in schizophrenia: a prospective longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Biol Psychiatry* 70(7):672–679
8. Lui S, Li T, Deng W et al (2010) Short-term effects of antipsychotic treatment on cerebral function in drug-naïve first-episode schizophrenia revealed by „resting state“ functional magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry* 67(8):783–792
9. Konopaske GT, Dorph-Petersen KA, Sweet RA et al (2008) Effect of chronic antipsychotic exposure on astrocyte and oligodendrocyte numbers in macaque monkeys. *Biol Psychiatry* 63(8):759–765
10. Vernon AC, Natesan S, Crum WR et al (2012) Contrasting effects of haloperidol and lithium on rodent brain structure: a magnetic resonance imaging study with postmortem confirmation. *Biol Psychiatry* 71(10):855–863
11. Radua J, Borgwardt S, Crescini A et al (2012) Multimodal meta-analysis of structural and functional brain changes in first episode psychosis and the effects of antipsychotic medication. *Neurosci Biobehav Rev* 36(10):2325–2333
12. Fusar-Poli P, Radua J, McGuire P et al (2012) Neuroanatomical maps of psychosis onset: voxel-wise meta-analysis of antipsychotic-naïve VBM studies. *Schizophr Bull* 38(6):1297–1307
13. Lieberman JA, Tollefson GD, Charles C et al (2005) Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 62(4):361–370
14. Janssen J, Reig S, Alemán Y et al (2009) Gyral and sulcal cortical thinning in adolescents with first episode early-onset psychosis. *Biol Psychiatry* 66(11):1047–1054
15. Borgwardt S, Koutsouleris N, Aston J et al (2013) Distinguishing prodromal from first-episode psychosis using neuroanatomical single-subject pattern recognition. *Schizophr Bull* 39(5):1105–1114
16. Schaufelberger MS, Lappin JM, Duran FL et al (2011) Lack of progression of brain abnormalities in first-episode psychosis: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Psychol Med* 41:1677–1689
17. Fusar-Poli P, Deste G, Smieskova R et al (2012) Cognitive functioning in prodromal psychosis: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 69(6):562–571
18. Martin-Santos R, Fagundo AB, Crippa JA et al (2010) Neuroimaging in cannabis use: a systematic review of the literature. *Psychol Med* 40(3):383–398

Kampagne gegen Abhängigkeit von Benzodiazepinen

Benzodiazepine sind die am häufigsten verschriebenen Psychopharmaka. „Dabei führen rund 40 Prozent der Verordnungen zu einer Langzeiteinnahme und damit in die Abhängigkeit“, so Dr. Raphael Gaßmann, Geschäftsführer der Deutschen Hauptstelle für Suchtfragen e.V. (DHS). Rund 1,2 Millionen Menschen in Deutschland sind von Schlaf- und Beruhigungsmitteln abhängig. Betroffen sind vor allem ältere Menschen, darunter zwei Drittel Frauen.

Die DHS startet deshalb gemeinsam mit der BARMER GEK und der Bundesärztekammer eine Präventionskampagne, um Ärzte, Apotheker und Patienten auf die Risiken von Benzodiazepinen aufmerksam zu machen.

Die sogenannte „4-K-Regel“ soll Ärztinnen und Ärzte dabei unterstützen, Benzodiazepine richtig anzuwenden:

- Klare Indikation: Verschreibung nur bei eindeutiger medizinischer Notwendigkeit und nur mit Aufklärung des Patienten über das bestehende Abhängigkeitsrisiko
- Kleinste notwendige Dosis: Verschreibung kleinster Verpackungsgrößen, indikationsadäquate Dosierung
- Kurze Anwendung: Therapiedauer mit Patienten vereinbaren, kurzfristige Wiederbestellungen, sorgfältige Überprüfung einer Weiterbehandlung
- Kein schlagartiges Absetzen: Zur Vermeidung von Entzugserscheinungen und Rebound-Phänomenen nur ausschleichend abdosieren.

Die meisten Benzodiazepine sind ausschließlich zur Kurzzeitbehandlung zugelassen, weil sich bereits nach vier- bis sechswöchiger Einnahme eine Abhängigkeit entwickeln kann - auch in geringen therapeutischen Dosen. Diese Form der sogenannten Niedrigdosisabhängigkeit ist oft nicht so leicht zu erkennen, weil die Dosis auch über Monate und Jahre nicht gesteigert wird.

Studien zeigen, dass ein gleichartiges Abhängigkeitsrisiko auch für die Benzodiazepin-Analoga mit den Wirkstoffen Zolpidem und Zopiclon gilt, wegen ihres Anfangsbuchstabens auch Z-Drugs genannt.

Quelle: DHS, Hamm