

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Professor Dr. Peter Falkai

Multifaktorielle Untersuchungen von Therapieoptionen bei  
therapieresistenten und ultra-therapieresistenten schizophrenen  
Psychosen



Kumulative Habilitationsschrift

vorgelegt von

Dr. Elias Maximilian Wagner

(2022)

## Inhaltsverzeichnis

|  |           |
|--|-----------|
| <b>INHALTSVERZEICHNIS .....</b>  | <b>2</b>  |
| <b>1 ZUSAMMENFASSUNG UND BEDEUTUNG FÜR DAS FACHGEBIET .....</b>  | <b>3</b>  |
| <b>2 HINTERGRUND UND ZIELE DES HABILITATIONSPROJEKTS .....</b>   | <b>7</b>  |
| 2.1 SCHIZOPHRENEN UND CLINICAL DEEP PHENOTYPING .....  | 7         |
| 2.1 INFLAMMATORISCHE UND AUTOIMMUN-VERMITTELTE PROZESSE BEI SCHIZOPHRENEN ERKRANKUNGEN.....  | 8         |
| 2.2 NEURODEGENERATION ODER PROZESSE FEHLGESCHLAGENER NEUROREGENERATION BEI SCHIZOPHRENEN ERKRANKUNGEN ....   | 10        |
| 2.3 DIAGNOSTIK UND THERAPIE THERAPIERESISTENTER SCHIZOPHRENEN.....   | 11        |
| 2.4 DIAGNOSTIK UND THERAPIE ULTRA-THERAPIERESISTENTER SCHIZOPHRENEN .....  | 13        |
| 2.5 ZIELE DES HABILITATIONSPROJEKTES.....  | 14        |
| <b>3 AUSFÜHRLICHE DARSTELLUNG DER HABILITATIONSRELEVANTEN ARBEITEN .....</b>   | <b>14</b> |
| 3.1 MULTIFAKTORIELLE THERAPIEOPTIONEN BEI THERAPIERESISTENTEN VERLÄUFEN.....   | 14        |
| 3.1.1 <i>Systematisches Meta-Review zur Darstellung der Evidenz von Clozapin-Augmentationsstrategien bei Menschen mit einer Schizophrenie</i> .....  | 14        |
| 3.1.2 <i>Sekundäranalyse zur Wirksamkeit von hochfrequent applizierter repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS) bei therapieresistenter Negativsymptomatik bei Clozapin-Patienten</i> .....      | 17        |
| 3.1.3 <i>Untersuchung des Einflusses des Rauchverhaltens auf klinische, metabolische und kognitive Parameter bei Patienten mit Schizophrenie, die mit Clozapin therapiert werden</i> .....                   | 20        |
| 3.1.4 <i>Metaanalyse zum Zusammenhang von Rauchverhalten und Clozapin-Wirkspiegeln</i> .....   | 21        |
| 3.1.5 <i>Untersuchung von gepoolten individuellen Daten von Clozapin-Patienten aus internationalen randomisierten placebo-kontrollierten rTMS Studien hinsichtlich des Parameters Therapieresponse</i> ..... | 23        |
| 3.1.6 <i>Delphi-Expertenbefragung zu Behandlungsoptionen bei Clozapin-resistenter Schizophrenie</i> .....  | 27        |
| 3.1.7 <i>Systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse zu Charakteristika und Definitionen von ultra-therapieresistenter Schizophrenie</i> .....  | 33        |
| 3.1.8 <i>Systematisches Umbrella-Review zu Effektivität und Sicherheit von Clozapin bei psychotischen Erkrankungen</i> .....   | 36        |
| 3.2 PHENOTYPING VON THERAPIERESISTENTEN VERLÄUFEN BEI DER SCHIZOPHRENIE .....  | 37        |
| 3.2.1 <i>Liquorpathologien bei Erstmanifestation psychotischer Erkrankungen</i> .....  | 37        |
| 3.2.2 <i>Retrospektive Analyse von Liquorpathologien bei erst- und mehrfach erkrankten Patienten mit Schizophrenie</i> .....   | 41        |
| <b>5 DISKUSSION UND AUSBLICK.....</b>  | <b>46</b> |
| 5.1 STUDIEN AM MENSCHEN UND METAANALYSEN BEI TRS UND CRS .....   | 46        |
| <b>6 LITERATURVERZEICHNIS.....</b>   | <b>49</b> |
| <b>7 ERKLÄRUNG ZUR EIGENSTÄNDIGEN ANFERTIGUNG.....</b>   | <b>58</b> |
| <b>8 ANHANG.....</b>   | <b>59</b> |
| 8.1 WISSENSCHAFTLICHER LEBENSLAUF UND PUBLIKATIONEN.....   | 59        |
| 8.2 DANKSAGUNG .....   | 63        |
| 8.3 ÜBERSICHT UND ANHANG DER RELEVANTEN PUBLIKATIONEN ALS ERST- ODER LETZTAUTOR.....   | 64        |

## 1 Zusammenfassung und Bedeutung für das Fachgebiet

Die Schizophrenie ist eine schwere neuropsychiatrische Erkrankung mit einem erheblichen Einfluss auf die globale Krankheitslast (James et al., 2018). Die Erkrankung findet sich unter den 20 häufigsten Ursachen der globalen Krankheitslast (Vigo, Thornicroft, & Atun, 2016). Die Diagnose der Schizophrenie repräsentiert eine relative breitete klinische Entität, die phänomenologisch von bestimmten Symptomkonstellationen, Verhaltensausrägungen und Verlaufsformen definiert wird. Für die Schizophrenie kann eine antipsychotische Behandlung wirksam die sog. Positivsymptome (z.B. akustische Halluzinationen und Wahnvorstellungen) verbessern, jedoch existiert keine suffizient wirksame pharmakologische Therapie für die sog. Negativsymptome (d.h. z.B. Anhedonie und/oder Affektverflachung) und für die kognitiven Beeinträchtigungen (z.B. reduzierte Exekutivfunktion und/oder Defizite im Arbeitsgedächtnis). Das Ausmaß der kognitiven Beeinträchtigungen bestimmt jedoch den Schweregrad der Behinderung durch die Erkrankung (Falkai et al., 2015), und da mehrere Studien festgestellt haben, dass eine Verschlechterung der kognitiven Funktionen dem Beginn der ersten Krankheitsepisode mit psychotischem Erleben um fast ein Jahrzehnt vorausgeht, ist die Definition der Schizophrenie-Spektrum-Störungen oder auch Psychose-Spektrum-Störungen nur anhand des Kriteriums des psychotischen Erlebens möglicherweise zu eng gefasst (Kahn & Keefe, 2013).

Per definitionem sind psychotische Erkrankungen operationalisierte Symptomcluster ohne (zum aktuellen Zeitpunkt) valide, krankheitsspezifische Biomarker, die eine Diskrimination zwischen den verschiedenen diagnostischen Entitäten zuverlässig erlauben (Adam, 2013).

Bei etwa 20-30 % der Betroffenen mit Schizophrenie spricht die Erkrankung nicht auf  $\geq 2$  in Bezug auf Dosis und Dauer adäquate Versuche mit Antipsychotika der ersten Wahl an (Hasan et al., 2012). Dies ist die klinische Definition der therapieresistenten Schizophrenie (TRS), die mit signifikant reduzierter Lebensqualität und höheren sozioökonomischen Kosten assoziiert ist. In den USA wurden nach einer konservativen Schätzung die jährlichen mit TRS assoziierten Kosten auf über 34 Milliarden taxiert (J. L. Kennedy, Altar, Taylor, Degtiar, & Hornberger, 2014). Hospitalisierungskosten und die Inanspruchnahme von Ressourcen des Gesundheitssystems im Allgemeinen sind bei der TRS ca. 10-fach höher verglichen mit nicht-therapieresistenter Schizophrenie (nicht-TRS) und ca. 80% der durch die Schizophrenie als Erkrankung jährlich

verursachten Gesundheitskosten werden der TRS attribuiert (J. L. Kennedy et al., 2014). Seit 1988 wird das Antipsychotikum Clozapin in sämtlichen Leitlinien als Goldstandard für die Behandlung der TRS empfohlen (APA, 2010; Buchanan et al., 2010; Galletly et al., 2016; Hasan et al., 2012; NICE, 2014b; SIGN, 2013). In Metaanalysen wurde gezeigt, dass Clozapin hinsichtlich der Gesamtsymptomatik Antipsychotika der ersten Generation (Samara et al., 2016) und hinsichtlich der Gesamt-, Positiv- und Negativsymptomatik Antipsychotika der ersten und zweiten Generation überlegen ist (D. Siskind, McCartney, Goldschlager, & Kisely, 2016). Allerdings sprechen bis zu 60% der mit Clozapin behandelten von Schizophrenie Betroffenen nicht ausreichend auf die pharmakologische Therapie an (D. Siskind, Siskind, & Kisely, 2017). Clozapin ist eines der wenigen Antipsychotika, bei denen die therapeutischen Wirkspiegel regelmäßig monitoriert werden müssen, wobei Spiegel oberhalb des maximalen Schwellenwerts (1000 ng/ml) mit einem erhöhten relativen Risiko für das Auftreten epileptischer Anfälle assoziiert sind (Varma, Bishara, Besag, & Taylor, 2011). In der klinischen Praxis kann es zu einer Pseudotherapieresistenz gegenüber Clozapin kommen, wenn die Clozapin-Wirkspiegel unter dem Mindestwert (350 ng/ml) liegen, und es besteht darüber hinaus ein Zusammenhang zwischen den Clozapin-Wirkspiegeln im Blut und der klinischen Therapie-Response auf Symptomebene (v.a. hinsichtlich der Positivsymptome) (Howes et al., 2017).

Die sog. Clozapin-resistente (CRS) oder auch ultra-therapieresistente Schizophrenie (UTRS), die als Begriffe synonym verwendet werden, wurde von der *Treatment Response and Resistance in Psychosis* (TRRIP)- Arbeitsgruppe definiert als Persistenz von Positiv-, oder Negativsymptomatik oder dyskognitiver Symptome von mindestens mittlerem Schweregrad (auf einer Symptomskala wie der PANSS-Skala) nach einem adäquaten Therapieversuch mit Clozapin (Howes et al., 2017). Konkreter wurde eine „persistierende Symptomschwere“ (in Bezug auf Positiv- und Negativsymptome) definiert als das Vorliegen von mind. zwei Symptomen in der jeweiligen Domäne mit mindestens moderatem Ausprägungsgrad oder das Vorliegen eines Symptoms in der jeweiligen Domäne mit mindestens schwerem Ausprägungsgrad (Howes et al., 2017).

Das klinische Management von Patienten mit CRS ist eine kontinuierliche Herausforderung, sowohl aufgrund des individuellen Leidensdrucks, als auch durch die limitierte Evidenz hinsichtlich optimaler pharmakologischer und nicht-pharmakologischer Behandlungsstrategien. Systematische Analysen der Literatur und Evaluation von

Evidenzgraden sind v.a. bei der CRS trotz der hohen klinischen Relevanz nur eingeschränkt verfügbar trotz der bereits berichteten hohen epidemiologischen Relevanz. Die Pseudotherapieresistenz und begünstigende klinische Faktoren sind nur in geringem Ausmaß erforscht. Ebenso wenig sind die neurobiologischen Mechanismen der CRS als Phänomen geklärt.

Ziel dieser Habilitationsschrift war in diesem Kontext basierend auf einer evidenzbasierten Analyse der Bedingungen und Therapieoptionen von therapieresistenten und ultratherapieresistenten Krankheitsverläufen bei Psychose-Spektrum-Erkrankungen durchzuführen und zweitens die Therapieresistenz aus einer klinischen und neurobiologischen Betrachtungsweise her präziser zu fassen, vor allem mit Hinblick auf charakteristische Veränderungen im Liquor cerebrospinalis.

Durch die Untersuchungen während meiner wissenschaftlichen Tätigkeit seit 2016 konnten dabei durch die Methoden der evidenzbasierten Medizin weitere Erkenntnisse auf dem Gebiet der TRS und CRS gewonnen werden. Exemplarisch hierfür konnte in einer repräsentativen Metaanalyse gezeigt werden, dass das Rauchverhalten (bzw. der Konsum von Tabakprodukten) signifikant die Clozapin-Wirkspiegel im Serum reduziert und eine graduelle Dosisreduktion von Clozapin von ca. 30% unter engmaschiger Kontrolle des psychopathologischen Befindens empfehlenswert ist, wenn unter laufender Clozapintherapie ein Rauchstopp durchgeführt wird, um schwerwiegende Nebenwirkungen (z.B. Intoxikation) zu verhindern und die durchgehende Sicherheit des Betroffenen zu gewährleisten (Wagner, McMahon, Falkai, Hasan, & Siskind, 2020). Die Verringerung der kumulativen Clozapin-Dosis sollte auf der Grundlage von Steady-State-Talspiegeln und einer klinischen Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen, da zudem eine hohe Variabilität zwischen einzelnen Individuen zu erwarten ist (95% CI im Bereich von -0,55 bis -0,22 in unseren Analysen) (Wagner, McMahon, et al., 2020).

Da die klinische Konzeptualisierung der CRS im Bereich randomisierter placebo-kontrollierter klinischer Studien ebenso heterogen sind wie die Qualitätsstandards der einzelnen klinischen Studien selbst, was als Limitation sämtlicher Metaanalysen im Bereich der CRS gelten muss, konnte ein qualitativer Score („Guidelines Affinity Score (GAS)“) für die zukünftige Repräsentation des Konzepts von CRS in klinischen Studien auf dem Forschungsgebiet schizophrener Erkrankungen etabliert werden (Campana, Falkai, Siskind, Hasan, & Wagner, 2021), auch um klinische Untersuchungen an dieser auf Symptomebene schwer betroffenen

psychiatrischen Population zu homogenisieren, somit vergleichbarer zu gestalten und valide Aussagen treffen zu können.

Da - wie bereits zu Beginn erwähnt - die derzeitige Evidenz für die Behandlung der CRS begrenzt ist, wurde unter meiner Führung eine zweistufige Delphi-Umfrage mit einem Konsensusprozess unter internationalen Experten auf dem Gebiet der Schizophrenie durchgeführt (Wagner, Kane, et al., 2020). Ansätze dieser Art wurden bereits von anderen Arbeitsgruppen auf dem Gebiet der Psychiatrie verwendet, um die optimale Dosisfindung bei einer Therapie mit Antipsychotika (Gardner, Murphy, O'Donnell, Centorrino, & Baldessarini, 2010) oder den Genesungsbegriff bei Psychosen (Law & Morrison, 2014) zu definieren. Das Hauptziel dieses Habilitationsprojekts bestand darin, klinisch sinnvolle Behandlungsoptionen für Patienten mit CRS mit anhaltenden Symptomen trotz einer angemessenen Clozapin-Monotherapie zu skizzieren. Dies ist insofern hilfreich für das wissenschaftliche Feld, da das Absetzen von Clozapin mit ungünstigen klinischen Outcomes vergesellschaftet ist und die Evidenz für Clozapin-Augmentationsstrategien mangels Anzahl und Qualität randomisierter kontrollierter klinischer Studien (engl. RCT) gering ist. Hiermit konnten klare klinische Empfehlungen identifiziert und konsentiert werden, die bereits in aktuellen nationalen klinischen Guidelines aufgeführt werden (Taylor, 2021).

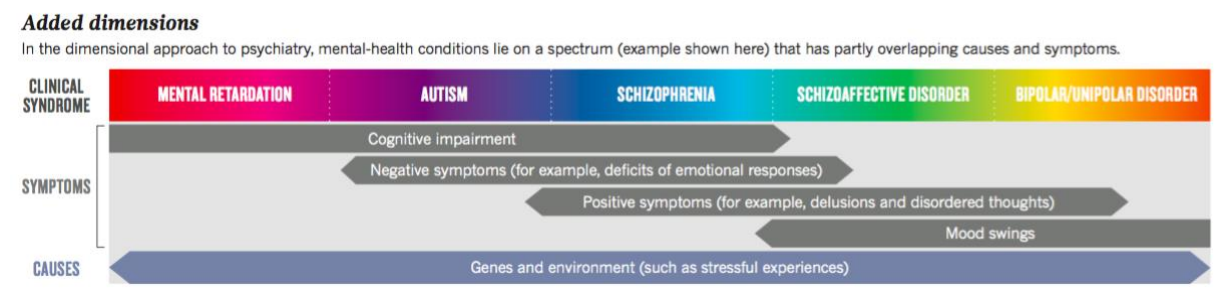
Neben den wissenschaftlichen Bemühungen auf dem Gebiet der evidenzbasierten Psychiatrie konnte durch meine Arbeitsgruppe zudem auf biologischer Ebene Erkenntnisse gewonnen werden, die das Verständnis über die Entstehung therapieresistenter Krankheitsverläufe erweitern. An der aktuell größten verfügbaren Stichprobe an Liquorbasisdiagnostik-Befunden von Betroffenen mit einer Erstmanifestation einer psychotischen Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis konnten Veränderungen im Liquor aufgezeigt werden, die diskret häufiger als in der Allgemeinbevölkerung zu finden sind (Campana, Strauß, et al., 2021). In einer weiteren retrospektiven Arbeit konnten diese Veränderungen mit klinischen Parametern bei Betroffenen mit einer Schizophrenie korreliert werden, wobei sich keine signifikanten Assoziationen mit therapieresistenten Krankheitsverläufen zeigte (Oviedo-Salcedo et al., 2021). Bedeutend für das Fachgebiet der klinischen Psychiatrie ist somit insgesamt systematisch eine Erweiterung des Wissens und des Verständnisses hinsichtlich Definitionen, Krankheitsverläufen und (pharmakologischen wie nicht-pharmakologischen) Therapieoptionen bei TRS und CRS eingeleitet worden, die als Grundlage dienen sollen, um im Kontext multivariater Deep Phenotyping-Ansätze weiter untersucht zu werden und individualisierte klinische Studien zur

Verbesserung der Symptomschwere an z.B. (ultra-) therapieresistenten Kohorten mit diskreten autoimmun-vermittelten oder inflammatorischen Veränderungen ermöglichen.

## 2 Hintergrund und Ziele des Habilitationsprojekts

### 2.1 Schizophrenien und Clinical Deep Phenotyping

Schizophrenien und andere psychotische Erkrankungen sind multifaktorielle Erkrankungen und operationalisierte Symptomcluster, in deren Kontext eine psychiatrische Anamnese bzw. ein Interview basierend auf operationalisierten DSM-V oder ICD-10/11 Kriterien mit komplementärer Ausschlussdiagnostik konkurrierender Ätiologien dazu dient, die Primärdiagnose zu sichern. Es ist offensichtlich, dass psychiatrische Diagnosen eine erhebliche Überlappung von Symptomen und biologischen Faktoren in einem breiten Erkrankungsspektrum aufweisen, was dazu beiträgt, dass verschiedene Diagnosen nicht scharf voneinander abgegrenzt werden können (siehe **Abbildung 1**).



**Abbildung 1: Dimensionaler Ansatz psychotischer Erkrankungen.** Entnommen aus (Adam, 2013).

Ein breit angelegter naturalistischer Ansatz im Bereich der Schizophrenie-Spektrum-Erkrankungen könnte nicht nur dabei helfen transdiagnostische Gemeinsamkeiten und Unterschiede psychotischer Erkrankungen besser zu verstehen, sondern auch zu einer verbesserten Früherkennung und Prognose dieser schwerwiegenden Krankheitsbilder führen. Die sog. Research Domain Criteria (RDoC) (Insel et al., 2010) stellen einen vielschichtigen Forschungsrahmen dar, um psychische Krankheiten von den genetischen Ursachen bis hin zu gestörten Zellmodellen, Schaltkreisen und der Physiologie zu untersuchen und sie mit Verhaltensstörungen und selbst-berichteten Symptomen in Verbindung zu bringen.

Die RDoC-basierte Forschung zielt darauf ab, das Wesen von psychischer Gesundheit und Erkrankung im Hinblick auf unterschiedliche Grade der Dysfunktion in allgemeinen

psychologischen und biologischen Systemen zu beleuchten. Eine Stratifizierung in verschiedene Biotypen auf der Grundlage von biologischen und klinischen Informationen kann als Richtschnur für künftige klinische Studien dienen und dazu beitragen, Behandlungsoptionen zu individualisieren. Die vorliegende Habilitation kann als Vorbereitung eines solchen Ansatzes angesehen werden, da vor dem Hintergrund der hierin gewonnenen Erkenntnisse ein Paradigmenwechsel sinnvoll erscheint.

## **2.1 Inflammatorische und autoimmun-vermittelte Prozesse bei schizophrenen Erkrankungen**

Ausgehend von epidemiologischen Daten, die einen Zusammenhang zwischen Autoimmunerkrankungen und psychotischen Erkrankungen zeigen, könnte die Ätiologie der Schizophrenie zumindest teilweise durch Autoimmunprozesse erklärt werden (Cullen et al., 2019). Es hat sich gezeigt, dass Infektionen und Autoimmunprozesse das Risiko für Schizophrenie und affektive Störungen erhöhen (Cullen et al., 2019). Autoantikörper gegen neuronale Zelloberflächenrezeptoren und verwandte Proteine sind im Zusammenhang mit enzephalitischen Syndromen beschrieben worden, die häufig psychiatrische Symptome - in der Regel Psychosen - als herausragenden Teil des Phänotyps aufweisen. Die Anti-N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor (NMDAR)-Enzephalitis, die 2007 erstmals beschrieben wurde, ist das häufigste dieser Syndrome (Lennox et al., 2017). Hierbei handelt es sich um eine mehrstufige Enzephalitis, die durch Antikörper gegen die GluN1 (NR1) - Untereinheit des NMDAR verursacht wird. Bei mehr als zwei Dritteln der Patienten tritt die NMDAR-Enzephalitis zunächst mit psychiatrischen Symptomen auf, bevor neurologische Symptome wie kognitive Defizite, epileptische Anfälle, autonome Instabilität und Bewegungsstörungen erkannt werden (Lennox et al., 2017).

Eine aktuelle Metaanalyse zeigte, dass NMDAR-Antikörper in Sera von Patienten mit Schizophrenie, schizoaffektiver Störung, bipolar-affektiver Störung oder schwerer depressiver Störung dreimal so häufig vorkommen wie bei gesunden Kontrollprobanden (Hoffmann et al., 2020), und dieses Ergebnis deckt sich ebenfalls mit den Ergebnissen einer qualitativ hochwertigen Fall-Kontroll-Studie (Lennox et al., 2017). In einer weiteren Studie wurde festgestellt, dass Betroffene mit Erstmanifestation einer Schizophrenie, die NMDAR-Antikörper im Serum aufwiesen, im Vergleich zu den Kontrollprobanden in allen Domänen deutlichere kognitive Beeinträchtigungen zeigten (Tong et al., 2019).



Derzeit wird die pathologische Rolle von Neurotransmitter-Rezeptor-Autoantikörpern und ihre Bedeutung für die Schizophrenie, z.B. im Hinblick auf kognitive Defizite, diskutiert, da NMDA-Rezeptor-Autoantikörper im Serum von ~10 % der gesunden Kontrollprobanden sowie bei Patienten mit ausschließlich psychotischen Symptomen nachgewiesen wurden (Hammer et al., 2014). In einer kürzlich durchgeführten Studie wurden jedoch NMDAR-Antikörper in Sera von Ersterkrankten in höherem Maße nachgewiesen als bei Kontrollprobanden, was die bestehenden Hinweise untermauert, dass eine verminderte Aktivität des NMDAR eine wichtige Rolle bei schizophrenen Erkrankungen spielen könnte (Lennox et al., 2017).

In einer aktuellen Studie zur multidimensionalen Zytometrie an Zellproben aus Liquor cerebrospinalis und Sera von Betroffenen mit primär-psychotischen Störungen im Vergleich zu Proben von Kontrollprobanden mit und ohne entzündlichem Liquorsyndrom zeigte sich eine Vermehrung von (v.a. klassischen) Monozyten im Blut von Betroffenen mit einer Erkrankung aus dem Psychose-Spektrum. Im Liquor fand sich bei den Betroffenen eine relative Verschiebung von Lymphozyten hin zu Monozyten, erhöhte Proteinkonzentrationen und Hinweise auf eine Störung der Blut-Hirn-Schranke. Die zytometrischen Liquorbefundmuster unterschieden Autoimmunenzephalitis und Psychose trotz anfangs ähnlicher klinischer Merkmale deutlich voneinander, so dass die Liquorbefundmuster letztlich als psychose-spezifisch eingeordnet werden konnten (Räuber et al., 2021).

Inzwischen gibt es zusammengefasst eine erste wissenschaftliche Grundlage, die zeigt, dass eine routinemäßige Liquor-Diagnostik bei Patienten mit schizophrenen Psychosen neben dem Nachweis einer Autoimmunenzephalitis oder einer Autoimmunpsychose auch Marker einer entzündlichen oder infektiösen Ätiologie erkennen lassen (Pollak & Lennox, 2018). Dies wird insbesondere in der S3-Leitlinie Schizophrenie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) reflektiert, in der eine Lumbalpunktion mit anschließender routinemäßiger Liquor-Diagnostik für Betroffene mit der Erstmanifestation einer psychotischen Erkrankung empfohlen wird, deren Symptome potenziell auch durch eine somatische Grunderkrankung erklärt werden könnten (Hasan, 2019). Ein gründlicheres Liquor-Screening einschließlich einer Bestimmung neuronaler Autoantikörper in Liquor und Serum bei allen Patienten mit Erstmanifestation einer psychotischen Erkrankung wurde bereits zu einem früheren Zeitpunkt gefordert (Lennox et al., 2017).

## 2.2 Neurodegeneration oder Prozesse fehlgeschlagener Neuroregeneration bei schizophrenen Erkrankungen

Neurodegenerative Prozesse oder Prozesse der fehlgeschlagenen Neuroregeneration entwickeln sich zumindest teilweise als Folge von Entzündungsreaktionen (Ransohoff, 2016). Die aus Autoimmun- oder Infektionserkrankungen resultierende Entzündung kann die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke erhöhen, wodurch das Gewebe des Zentralnervensystems (ZNS) Molekülen wie Zytokinen oder Antikörpern ausgesetzt wird und somit möglicherweise die Wahrscheinlichkeit einer Aktivierung der dort ansässigen Entzündungszellen steigt (Diamond, Huerta, Mina-Osorio, Kowal, & Volpe, 2009). Diese strenge Regulierung der Gehirnumgebung ist für eine ordnungsgemäße neuronale Aktivität erforderlich und wird von der eng verbundenen Membran der Endothelzellen in den Mikrogefäßen des Gehirns und den sie umschließenden Peri- und Astrozyten gewährleistet (Sweeney, Zhao, Montagne, Nelson, & Zlokovic, 2019). Eine Störung dieser komplexen Schnittstelle ermöglicht daher die Extravasation von aus dem Blut stammenden Faktoren in das Gehirn, was zu neuroinflammatorischen Reaktionen führt, die verschiedene Prozesse der neuronalen Dysfunktion und Degeneration einleiten können (Sweeney, Sagare, & Zlokovic, 2018).

Bei neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimer- und der Parkinson-Erkrankung, aber auch bei der Multiplen Sklerose (MS), ist der Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke an der Krankheitsentstehung beteiligt (Sweeney et al., 2018). So wurde nachgewiesen, dass die Dekonstruktion der Blut-Hirn-Schranke bereits im Frühstadium der kognitiven Dysfunktion auftritt (Nation et al., 2019).

Die MS, die durch eine remittierend-rezidivierende Demyelinisierung und einen Axonverlust gekennzeichnet ist, ist eine chronisch fortschreitende, neurodegenerativ-entzündliche Erkrankung des ZNS (Hemmer, Archelos, & Hartung, 2002). Das Eindringen von Immunzellen in das Hirnparenchym durch den Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke löst eine autoimmun-vermittelte Kaskade in einer genetisch vulnerablen Population aus (Daneman, 2012). Schließlich stützen Untersuchungen am Mausmodell (Geng et al., 2018) und Studien am Menschen (Li, Li, Zuo, Hu, & Jiang, 2021) den vermuteten Zusammenhang zwischen dem Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schrankenfunktion und einem kognitiven Abbauprozess. In ähnlicher Weise könnte auch die Liquorpleozytose als biologisch ungünstiger prädiktiver Faktor

für den Krankheitsverlauf und das Fortschreiten der MS angesehen werden (Lotan, Benninger, Mendel, Hellmann, & Steiner, 2019).

Eine Metaanalyse zeigt, dass die Blut-Hirn-Schranke, die für die Homöostase des ZNS elementar ist, bei der Schizophrenie ebenfalls häufiger gestört ist als bei gesunden Kontrollprobanden (Orlovska-Waast et al., 2019), aber ob dies eine Ursache oder eine Folge anderer dysfunktionaler Prozesse im ZNS ist, ist zum aktuellen Zeitpunkt noch unklar (Pollak et al., 2018). In einer kürzlich durchgeführten Studie war der Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke - definiert als eine erhöhte Liquor/Serum-Albumin Ratio - bei Patienten mit Schizophrenie-Spektrum-Störungen signifikant häufiger (43,5%) zu beobachten als bei den beiden Kontrollpopulationen (d.h. mit und ohne entzündliches Liquorsyndrom) (Räuber et al., 2021). Es ist jedoch wahrscheinlich, dass eine substanzielle Schrankendysfunktion mit einer Störung der neuronalen Signalübertragung einher geht (Pollak et al., 2018). Weiterhin könnte eine Blut-Hirn-Schrankenstörung mit glutamatergen und entzündlichen Anomalien assoziiert sein, die vermutlich an der Ätiologie der Schizophrenie beteiligt sind (Pollak et al., 2018). Es ist anzunehmen, dass eine Störung der Blut-Hirn-Schranke bei neuropsychiatrischen Erkrankungen (wie auch der Schizophrenie) eher zu einer Störung der ZNS-Homöostase beiträgt als dass sie eine Folge selbiger Störung ist (Xiao, Xiao, Yang, Lan, & Fang, 2020).

Der Abbau der Blut-Hirn-Schranke als früher und unabhängiger Biomarker für kognitive Dysfunktion wurde bereits bei neurodegenerativen Erkrankungen untersucht (Nation et al., 2019), muss aber bei primär psychiatrischen Erkrankungen noch expliziter erforscht werden.

Zusammenfassend kann die Hypothese aufgestellt werden, dass die Phänotypisierung von Liquor-Signaturen bei Schizophrenie-Spektrum-Störungen dazu beitragen wird, die biologischen Mechanismen kognitiver Abbauprozesse zu verstehen und neue Erkenntnisse über Behandlungsmöglichkeiten, v.a. auch bei therapieresistenten Verläufen, zu gewinnen.

### **2.3 Diagnostik und Therapie therapieresistenter Schizophrenien**

Ca. 20-30% der Patienten mit einer Schizophrenie respondieren nicht suffizient auf mindestens zwei unterschiedliche Nicht-Clozapin-Antipsychotika in ausreichender Dosierung und Dauer. Gemäß der deutschen S3-Leitlinie Schizophrenie müssen hier zwei unterschiedliche Antipsychotika (mit sog. Chlorpromazin-Äquivalenten von jeweils 600 mg/Tag) über jeweils

sechs Wochen unter Sicherstellung der Adhärenz keine ausreichende Besserung auf Symptomebene erwirkt haben, um die Diagnose einer „therapieresistenten“ Schizophrenie (TRS) stellen zu können (Hasan, 2019).

Clozapin- das effektivste auf dem Markt verfügbare Antipsychotikum - wurde erstmals in den frühen 1970er Jahren zur Behandlung der Schizophrenie zugelassen. 1975 wurde das Medikament jedoch freiwillig zurückgezogen, da es bei 17 von 2660 Patienten (0.7%), die in Finnland mit Clozapin behandelt worden waren, zu einer schweren Arzneimittelnebenwirkung im Sinne einer Agranulozytose kam und acht dieser Patienten in der Folge auch verstorben waren (Idänpään-Heikkilä, Alhava, Olkinuora, & Palva, 1977). Im Jahr 1988 wurde in einer maßgeblichen Studie von Kane und Kollegen die Überlegenheit und Sicherheit von Clozapin im Vergleich zu Chlorpromazin bei der TRS nachgewiesen (Kane, Honigfeld, Singer, & Meltzer, 1988), so dass die Federal Drug Agency (FDA) und andere Gesundheitsbehörden einer Wiedereinführung von Clozapin für die Indikation TRS unter den Auflagen eines engmaschigen und regelmäßigen hämatologischen Monitorings zur frühzeitigen Detektion von Blutbildveränderungen zustimmten.

Seit 1988 wurde das Antipsychotikum Clozapin in nationalen und internationalen Leitlinien als Gold-Standard für die TRS empfohlen (Hasan et al., 2012), ist jedoch aufgrund der seltenen, aber schweren Nebenwirkungen (z.B. 1%-iges Risiko für die Entwicklung einer Myokarditis, 0,1%-iges Risiko für die Entwicklung einer Agranulozytose) trotz der hohen antipsychotischen Potenz und einem singulären Wirkmechanismus (unter Anderem glutamaterge Modulation, geringe Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptorblockade) ein Reservemedikament bzw. ein sog. *third-line* Medikament. Während durch Clozapin auf Symptomebene auch positive Effekte auf Kognition (Nielsen et al., 2015), aggressives (Faay, Czobor, & Sommer, 2018) und suizidales Verhalten (Hennen & Baldessarini, 2005) beschrieben sind, und auf elektrophysiologischer Ebene auch neuroplastische Effekte postuliert wurden (Daskalakis et al., 2008), sind - verglichen mit anderen Antipsychotika der zweiten Generation - hohe Raten an kardiometabolischen Nebenwirkungen (Pillinger et al., 2020) ebenso bekannt. Nichtsdestotrotz zeigten sich in einer kürzlich erschienenen Metaanalyse von Kohortenstudien geringere Mortalitätsraten von Betroffenen mit Schizophrenie unter Therapie mit Clozapin verglichen mit Betroffenen mit Schizophrenie ohne Therapie mit Clozapin (Vermeulen et al., 2019).

Bis zu 60% der mit Clozapin behandelten Patienten mit Schizophrenie respondieren jedoch nicht adäquat (D. Siskind et al., 2017), d.h. nach Definition der S3-Leitlinie Schizophrenie der

DGPPN sind das klinische Konstellationen, in denen Patienten auf eine mindestens dreimonatige Behandlung mit Clozapin mit Serumspiegeln im therapeutischen Referenzbereich nicht reagiert haben (Hasan, 2019). Nichtsdestotrotz muss im Zusammenhang mit Therapieresistenz erwähnt werden, dass vor Diagnose einer pharmakologischen Therapieresistenz eine Pseudotherapieresistenz ausgeschlossen werden muss. Hierbei sollen folgende Faktoren unbedingt in die Überlegungen des Behandlers mit einbezogen werden: Adhärenz des verordneten Regimes, Konsum illegaler psychotroper Substanzen, das Vorhandensein von psychisch belastenden Nebenwirkungen, das Vorliegen relevanter Komorbiditäten (z.B. Trauma), die Sicherstellung der Verabreichung einer effektiven Dosis (inkl. Serumspiegelmessung und Interaktionsprüfung) und negative Umweltfaktoren (z.B. Stress, High Expressed Emotions) (Hasan, 2019).

Nach Ausschluss des Vorhandenseins dieser Faktoren werden die Patienten als Clozapin-resistent eingestuft, und das Management dieser schwer betroffenen Patienten stellt eine Herausforderung für den Kliniker im Alltag dar, wobei hier meist augmentative Strategien zur Verbesserung der inadäquaten symptomatischen (Teil-)response angewandt werden.

## **2.4 Diagnostik und Therapie ultra-therapieresistenter Schizophrenien**

Die sog. Clozapin-resistente Schizophrenie (CRS) wurde von der „Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group“ als Persistenz von Positiv-, Negativ- oder kognitiven Symptomen mit mind. moderater Symptomschwere nach einem adäquaten Clozapin-Behandlungsversuch definiert (Howes et al., 2017). Die Kognition ist ebenfalls Kernsymptom der Schizophrenie, das wesentlich den Grad der Behinderung definiert. Auch für kognitive Defizite gibt es nach aktuellem Forschungsstand keine wirksame pharmakologische oder nicht-pharmakologische Therapie. Für Clozapin bestehen Hinweise, dass es neben antipsychotischen auch pro-kognitive Effekte besitzt, jedoch mit niedriger Effektstärke (Nielsen et al., 2015). Der frühzeitige Einsatz von Clozapin in frühen Stadien der schizophrenen Erkrankung, d.h. nicht als medikamentöse third-line, sondern als *second-line* Therapie, bevor bei den Betroffenen eine sog. Therapieresistenz nach Definition der Leitlinie eintritt, sowie die Indikationserweiterung für Clozapin von der akuten Schizophrenie hin zu z.B. Psychosen im Rahmen des Morbus Parkinson oder der Lewy Body Demenz aufgrund der überlegenen Wirksamkeit bei einem vergleichsweise geringen Risiko motorischer Nebenwirkungen, sind wachsende Forschungsfelder in der Psychiatrie.

## 2.5 Ziele des Habilitationsprojektes

Vor diesem Hintergrund waren der Beitrag zu einem besseren Verständnis der Charakteristika therapierefraktärer Krankheitsverläufe sowie die Evaluation multifaktorieller Therapieoptionen von (ultra-)therapierefraktären Psychosen Ziele der vorliegenden Habilitationsarbeit.

Es sollten in diesem Kontext 1) Populationen von TRS und CRS genauer als bisher klinisch charakterisiert und 2) Therapiemöglichkeiten unter Berücksichtigung systematischer Evaluierungsprozesse analysiert werden, um in 3) in Zukunft (neuro-)biologische Korrelate von (Ultra-)Therapieresistenz zu untersuchen und eine individualisierte Therapie ermöglichen zu können.

## 3 Ausführliche Darstellung der habilitationsrelevanten Arbeiten

### 3.1 Multifaktorielle Therapieoptionen bei therapieresistenten Verläufen

Die hier dargestellten Arbeiten des ersten Abschnitts der Habilitationsleistung zielten darauf ab, einen Beitrag zur Verbesserung der Evidenz hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von Therapieoptionen bei Menschen mit einer Schizophrenie zu leisten. Hierfür wurde die Methodik der evidenzbasierten Medizin (systematische Übersichtsarbeiten, Metaanalysen, Umbrella Reviews) verwendet.

#### 3.1.1 Systematisches Meta-Review zur Darstellung der Evidenz von Clozapin-Augmentationsstrategien bei Menschen mit einer Schizophrenie

**Wagner E et al. (2019): Clozapine augmentation strategies – a systematic meta-review of available evidence. Treatment options for clozapine resistance (Wagner, Löhrs, et al., 2019)**

Einleitung: Klinische Leitlinien geben unterschiedliche Empfehlungen bezüglich einer "angemessenen" Clozapin-Therapie: Während die PORT-Leitlinien eine Clozapin-Therapie von mindestens acht Wochen bei einer Dosierung von 300-800 mg/Tag (mit Plasmaspiegeln über 350 ng/mL; Buchanan et al., 2010) definieren, legen die Leitlinien der *World Federation of*

*Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP) 100-800 mg/ Tag (wiederum mit Plasmaspiegeln über 350 ng/ml; Hasan et al., 2012) fest. Die Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) -Arbeitsgruppe wiederum postuliert eine Behandlungsdauer von mindestens drei Monaten mit einer Mindestdosis von 500 mg/Tag (oder Serumspiegeln über 350 ng/ml) vor, da Clozapin in einer Metaanalyse von Head-to-Head-Vergleichen anderen Antipsychotika nur bei Dosierungen über 400 mg/Tag überlegen war (Howes et al., 2017). Für Clozapin-behandelte Patienten mit persistierenden Symptomen sind pharmakologische und nicht-pharmakologische Kombinations- und Augmentationsstrategien in der klinischen Praxis gut etabliert, obwohl die verfügbaren Belege für die Wirksamkeit spärlich sind. Ziel war es, aus den verfügbaren Daten aus Metaanalysen den Grad der Evidenz zu extrahieren und Empfehlungen für die klinische Praxis abzuleiten.

Methodik: Wir führten eine systematische Literatursuche in der Datenbank PubMed/MEDLINE und in der Cochrane-Datenbank durch. Eingeschlossene Metaanalysen wurden anhand der Kriterien des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) bewertet, wobei die Verbesserung auf Symptomebene als Endpunkt diente, um einen Empfehlungsgrad für jede identifizierte klinische Augmentations-/Kombinationsstrategie abzuleiten.

Ergebnisse: Unsere Suche ergab 21 Metaanalysen zu Clozapin-Kombinations- oder Augmentationsstrategien. Keine Strategie erfüllte die Grad A-Kriterien. Zu den Add-on-Strategien, die den Grad B erreichten, gehörten Kombinationen mit Antipsychotika der ersten oder zweiten Generation, die Augmentation mit Elektrokonvulsionstherapie (EKT) bei persistierender Positivsymptomatik und die Augmentation mit bestimmten Antidepressiva (Fluoxetin, Duloxetin, Citalopram) bei persistierender Negativsymptomatik. Augmentationsstrategien mit Stimmungsstabilisatoren, Antikonvulsiva, glutamatergen Substanzen, repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS), transkranieller Gleichstromstimulation (tDCS) oder kognitiver Verhaltenstherapie erfüllten nur die Kriterien der Grade C-D. **Tabelle 1** zeigt einen Ausschnitt über die Bewertung der Kombinations- und Augmentationsstrategien.

| <i>Add-on Strategie</i>  | <i>Empfehlungsgrad (A-D) nach SIGN Kriterien mit symptomatischer Verbesserung als Endpunkt</i> | <i>Evidenzgrad gemäß SIGN Kriterien</i> |
|--|--|---|
| Antipsychotika 1. Gen.   | B  | 1++                                     |
| Antipsychotika 2. Gen.   | B  | 1++                                     |
| Antidepressiva   | B  | 1+                                      |
| Stimmungsstabilisierer (Valproat, Lithium, Lamotrigin, Topiramate) | C  | 1-                                      |
| Glutamaterg wirksame Substanzen                                    | D  | 1+                                      |
| EKT  | B  | 1-                                      |
| rTMS   | C  | 2+                                      |
| tDCS   | D  | -                                       |
| KVT  | D  | 1-/1+                                   |

**Tabelle 1: Evidenzgrade und Empfehlungen gemäß SIGN-Kriterien von pharmakologischen und nicht-pharmakologischen add-on Strategien bei Clozapin-resistenter Schizophrenie.** Abkürzungen. Abkürzungen: EKT: Elektrokonvulsionstherapie, KVT: kognitive Verhaltenstherapie, rTMS: repetitive transkranielle Magnetstimulation, tDCS: transkranielle Gleichstromstimulation. Adaptiert aus (Wagner, Löhrs, et al., 2019).

Diskussion: Es werden mehr qualitativ hochwertige klinische Studien benötigt, um die Wirksamkeit von Add-on-Behandlungen zur Symptomverbesserung bei Clozapin-Resistenz zu bewerten. Zudem wäre die Anwendung einer homogenen Definition von Clozapin-Resistenz empfehlenswert. Die Kombination mit Antipsychotika der zweiten Generation und Antipsychotika der ersten Generation kann klinisch von Vorteil sein, jedoch stehen hier nur Daten aus Studien von geringer Qualität zur Verfügung. Die Elektrokonvulsionstherapie kann als zusätzliche Therapieoption bei Clozapin-resistenten Positivsymptomen wirksam sein.



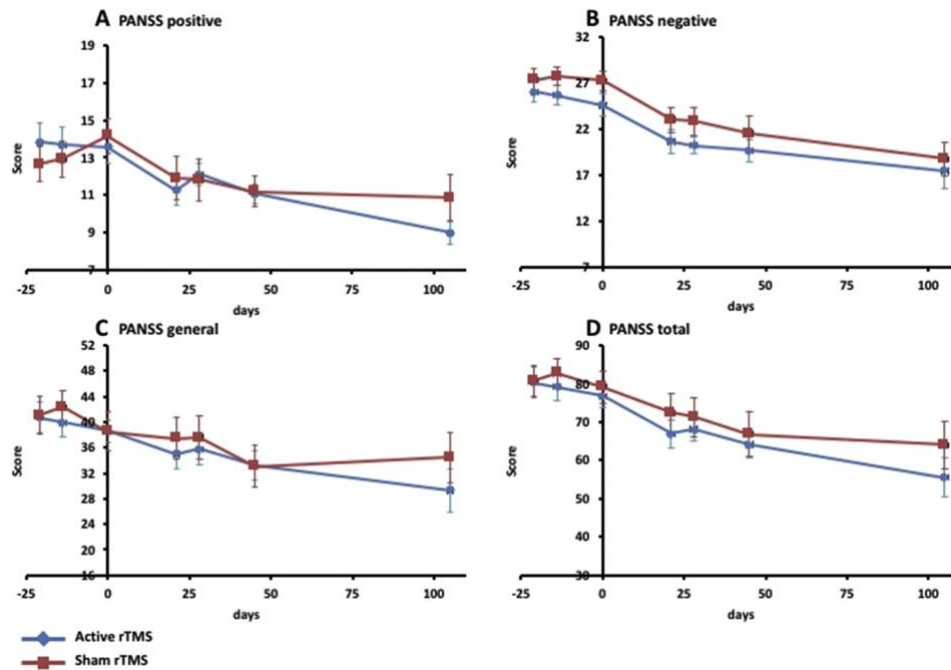
### 3.1.2 Sekundäranalyse zur Wirksamkeit von hochfrequent applizierter repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS) bei therapieresistenter Negativsymptomatik bei Clozapin-Patienten

**Wagner, E. et al. (2019): Efficacy of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia patients with treatment-resistant negative symptoms treated with clozapine (Wagner, Wobrock, et al., 2019)**

Einleitung: Die nicht-invasive Hirnstimulation bei Clozapin-resistenter Schizophrenie könnte eine vielversprechende Therapieoption darstellen. Die Elektrokonvulsionstherapie (EKT) hat sich als hochwirksame nicht-pharmakologische Augmentationsstrategie für Positivsymptome bei Clozapin-Resistenz erwiesen (Lally et al., 2016; Petrides et al., 2015). Die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) ist eine nicht-invasive Hirnstimulationstechnik, bei der wiederholt magnetische Impulse über die Kopfhaut verabreicht werden (Arumugham, Thirhalli, & Andrade, 2016). Zur Verbesserung von Negativsymptomatik bei Patienten mit Schizophrenie ist die hochfrequente rTMS (10 Hz) im Bereich des linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) die häufigste Stimulationsart (Lefaucheur et al., 2014). Eine Metaanalyse von Aleman et al., die 22 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit ein- oder beidseitiger DLPFC-Stimulation analysierte, zeigte moderate Effekte der rTMS im Bereich des frontalen Kortex zur Verbesserung der Negativsymptome bei der Schizophrenie (nach Korrektur für sog. Outlier: mittlere gewichtete Effektstärke 0,31 (95% CI: 0,12-0,50; k=18, N=721) mit einer stärkeren Verbesserung für aktive rTMS-Stimulation im Vergleich zur Sham-Behandlung (Aleman, Enriquez-Geppert, Knegtering, & Dlabac-de Lange, 2018). In der „RESIS“-Studie (rTMS for the Treatment of Negative Symptoms in Schizophrenia), einer multizentrischen rTMS-Studie, die an 157 Schizophrenie-Patienten mit prädomanter Negativsymptomatik durchgeführt wurde, hatte sich jedoch keine Überlegenheit der aktiven rTMS im Vergleich zur Sham-rTMS am linken DLPFC gezeigt (Wobrock et al., 2015). Da es Hinweise gibt, dass eine Clozapin-Behandlung neuroplastische Veränderungen induziert (Ahmed, Gurevich, Dalby, Benovic, & Gurevich, 2008; Konradi & Heckers, 2001; Morais et al., 2017) und sich speziell auf bestimmte kortikale Parameter auswirkt, war eine Hypothese, dass eine Clozapin-Therapie im Vergleich zu anderen Antipsychotika (Liu, Fitzgerald, Daigle, Chen, & Daskalakis, 2009) mit einer möglichen rTMS-Response assoziiert sein kann. In diesem Kontext erschien eine Analyse von nicht-invasiver Hirnstimulation (z.B. rTMS) in einem Sample von Clozapin-Patienten besonders interessant.

Methodik: Anhand von Daten aus der RESIS-Studie untersuchten wir die Auswirkungen der rTMS auf die PANSS-Gesamtscore Skala (engl. Positive and Negative Syndrome Scale (Kay, Fiszbein, & Opler, 1987)) - die PANSS-Allgemeinsymptom-Scores sowie die PANSS Positiv- und Negativsymptomatik-Scores bei Teilnehmern, die zum Zeitpunkt der Studie mit Clozapin behandelt wurden. Die rTMS-Behandlung wurde am linken DLPFC für fünf Behandlungssitzungen pro Woche über einen Zeitraum von drei Wochen als Augmentationsbehandlung für Patienten mit prädominanter Negativsymptomatik (nach PANSS bewertet) appliziert.

Ergebnisse: 26 Teilnehmer der RESIS-Studie erhielten Clozapin und wurden mit aktiver (N=12) oder sham (N=14) rTMS behandelt. In unserer Linear Mixed Model (LMM)-Analyse waren die Interaktionen zwischen Zeit und Gruppe signifikant für die PANSS-Positivsymptom Subskala ( $p = 0,003$ ) (die nicht den entsprechenden Verhaltensoutput für die DLPFC-Stimulation darstellt), die PANSS-Allgemeinsymptom Subskala ( $p < 0,001$ ), die PANSS Total Subskala ( $p = 0,015$ ), aber nicht für die PANSS-Negativsymptom Subskala ( $p = 0,301$ ) (primärer Endpunkt der RESIS-Studie), wenn alle PANSS-Messungen vom Screening bis zum Tag 105 einbezogen wurden (**siehe Abbildung 1**). Die deskriptiven Daten deuten darauf hin, dass die Verbesserung in der aktiven Gruppe ausgeprägter war als in der rTMS-Sham-Gruppe.



**Abbildung 2: Zeitlicher Verlauf der vier PANSS Symptomdomänen von Screening bis zum Tag 105 (FU105) in der LMM-Analyse.** Für die PANSS Positivsymptomatik-Subskala (A) wurden folgende Fallzahlen in den beiden Gruppen für die Analysen verwendet: Verum: Screening: N = 12, Baseline: N = 12, Treat 0: N = 12, Treat 21: N = 11, FU 28: N = 9, FU45: N = 11, FU105: N = 7; Sham: Screening: N = 14, Baseline: N = 14, Treat 0: N = 13, Treat 21: N = 11, FU 28: N = 11, FU45: N = 10, FU105: N = 7. Für die PANSS Negativsymptomatik-Subskala (B) wurden folgende Fallzahlen in den beiden Gruppen für die Analysen verwendet: Verum: Screening: N = 12, Baseline: N = 12, Treat 0: N = 12, Treat 21: N = 11, FU 28: N = 9, FU45: N = 11, FU105: N = 7; Sham: Screening: N = 14, Baseline: N = 14, Treat 0: N = 13, Treat 21: N = 11, FU 28: N = 11, FU45: N = 10, FU105: N = 7. Für die PANSS Allgemeinsymptomatik-Subskala (C) wurden folgende Fallzahlen in den beiden Gruppen für die Analysen verwendet: Verum: Screening: N = 12, Baseline: N = 12, Treat 0: N = 12, Treat 21: N = 11, FU 28: N = 9, FU45: N = 10, FU105: N = 7; Sham: Screening: N = 14, Baseline: N = 14, Treat 0: N = 13, Treat 21: N = 11, FU 28: N = 11, FU45: N = 10, FU105: N = 7. Für die PANSS Gesamtscores (D) wurden folgende Fallzahlen in den beiden Gruppen für die Analysen verwendet: Verum: Screening: N = 12, Baseline: N = 12, Treat 0: N = 12, Treat 21: N = 11, FU 28: N = 9, FU45: N = 10, FU105: N = 7; Sham: Screening: N = 14, Baseline: N = 14, Treat 0: N = 13, Treat 21: N = 11, FU 28: N = 11, FU45: N = 10, FU105: N = 7. Die Fehlerbalken stellen die Standardfehler des Mittelwerts dar. Entnommen aus (Wagner, Wobrock, et al., 2019).

Diskussion: In dieser größten verfügbaren Kohorte an Clozapin-Patienten mit persistierender Negativsymptomatik ist die aktive rTMS möglicherweise wirksamer als die Sham-rTMS, wenn sie zusätzlich zu Clozapin bei persistierenden Positivsymptomen eingesetzt wird. Diese Ergebnisse sollten mit Vorsicht interpretiert werden, da es sich um eine Sekundäranalyse mit begrenzter Fallzahl handelt.

### 3.1.3 Untersuchung des Einflusses des Rauchverhaltens auf klinische, metabolische und kognitive Parameter bei Patienten mit Schizophrenie, die mit Clozapin therapiert werden

**Wagner, E., Oviedo-Salcedo T. (shared-first) et al. (2020): Effects of Smoking Status on Remission and Metabolic and Cognitive Outcomes in Schizophrenia Patients Treated with Clozapine (Wagner, Oviedo-Salcedo, et al., 2020)**

Einleitung: Es wird berichtet, dass bis zu 60% der Patienten mit TRS trotz adäquater Clozapin-Therapie weiterhin symptomatisch bleiben (D. Siskind et al., 2017). Um zu beurteilen, ob sich ein Patient in symptomatischer Remission befindet, muss im Allgemeinen ein Zeitraum von sechs Monaten berücksichtigt werden, bevor ein therapieresistenter Verlauf als gesichert gilt (Andreasen et al., 2005; Correll, Kishimoto, Nielsen, & Kane, 2011; Howes et al., 2017). Derselbe Zeitraum von sechs Monaten sollte auch für die Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit von Clozapin bei der CRS gelten. Ein potenzieller Risikofaktor für ein schlechtes Ansprechen auf eine Behandlung mit Clozapin könnte das Rauchverhalten sein, d. h. das Rauchen von mehr als einer Schachtel Zigaretten pro Tag (Rajkumar, 2011). Dies lässt sich v.a. durch die Pharmakokinetik erklären, da das Rauchen (von Tabak) den Clozapin-Wirkspiegel im Blut durch die Aktivierung von Enzymen der Cytochrom-P-450-Familie um mehr als ein Drittel senken kann. Der prozentuale Anteil an Rauchern ist bei Menschen mit Schizophrenie bis zu fünfmal höher als in der Allgemeinbevölkerung, wobei der Anteil an Rauchern bei Menschen mit einer Schizophrenie bis zu 60% beträgt (de Leon & Diaz, 2005). Ein täglicher Konsum von 7-12 Zigaretten pro Tag kann für eine maximale Induktion des Clozapin-Metabolismus bereits ausreichend sein (Haslemo, Eikeseth, Tanum, Molden, & Refsum, 2006).

Tabakkonsum wurde daher als möglicher Risikofaktor für ein schlechtes Ansprechen auf Clozapin genannt, der sich negativ auf Remissionsraten und somatische Outcomes auswirkt.

Methodik: Unser Ziel war es, zu überprüfen, ob der Rauchstatus mit den Remissionsraten und anderen symptomatischen und somatischen Outcomes in Verbindung steht. Wir untersuchten daher die Remissionsraten gemäß den Kriterien der „Remission in Schizophrenia Working Group (RSWG)“ (Andreasen et al., 2005), sowie die metabolischen und kognitiven Parameter bei Patienten mit Schizophrenie-Spektrum-Störungen, die mindestens sechs Monate lang mit Clozapin behandelt wurden. Für die Analysen wurde die Kohorte je nach Dauer der Clozapin-Behandlung in 3 Gruppen eingeteilt (6 Monate, 2 Jahre, 5 Jahre).

Ergebnisse: 105 Patienten wurden in unsere Analysen eingeschlossen und nach Dauer ihrer Clozapin-Behandlung gruppiert. In den 6-Monats-Analysen konnten keine Unterschiede in den Remissionsraten zwischen den Gruppen festgestellt werden ( $X^2_{(1)}=0,48$ ,  $p=0,490$ ). Raucher waren signifikant jünger ( $t_{(103)}= 3,19$ ,  $p=0,002$ ), hatten eine signifikant längere Behandlung mit Clozapin ( $Z_{(1)}=-2,05$ ,  $p=0,041$ ) trotz ähnlicher Krankheitsdauer in beiden Gruppen ( $Z_{(1)}=-1,06$ ,  $p=0,289$ ) und wurden signifikant häufiger mit stimmungsstabilisierender Begleitmedikation behandelt ( $X^2_{(1)}=4,72$ ,  $p=0,030$ ) als Nichtraucher. Ein nicht-signifikanter Unterschied konnte hinsichtlich höherer Clozapin-Dosierungen in der Rauchergruppe beobachtet werden ( $Z_{(1)}=-1,76$ ,  $p=0,078$ ). Raucher hatten signifikant niedrigere Clozapin-Wirkspiegel im Serum (zuletzt verfügbare klinische Daten) im Vergleich mit Nichtrauchern ( $Z_{(1)}=-2,24$ ,  $p=0,025$ ). Die Framingham Risk Prediction Scores (FRPS) zeigten sich in der Rauchergruppe signifikant erhöht im Vergleich zur Nichtrauchergruppe ( $Z_{(1)}=- 3,07$ ,  $p=0,002$ ). Weitere metabolische und kognitive Variablen unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Eine explorative Analyse, bei der Patienten mit oder ohne Begleitmedikation mit Stimmungsstabilisatoren unabhängig vom Raucherstatus verglichen wurden, ergab keinen signifikanten Unterschied bezogen auf die FRPS-Scores ( $t_{(67)}=- 0,83$ ,  $p=0,407$ ,  $n=67$ ). Ähnliche Ergebnisse konnten bei den 2- und 5-Jahres-Analysen beobachtet werden.

Diskussion: Das Rauchverhalten von mit Clozapin behandelten Schizophrenie-Patienten könnte eine Kohorte mit einem früheren Krankheitsbeginn abgrenzen. Dennoch waren die meisten Vergleiche von krankheitsspezifischen und klinischen Parametern von Rauchern und Nichtrauchern negativ. Weitere Forschungsarbeiten sind erforderlich, um Strategien zur Überwindung unzureichender Remissionsraten in dieser Patientengruppe zu ermitteln.

### **3.1.4 Metaanalyse zum Zusammenhang von Rauchverhalten und Clozapin-Wirkspiegeln**

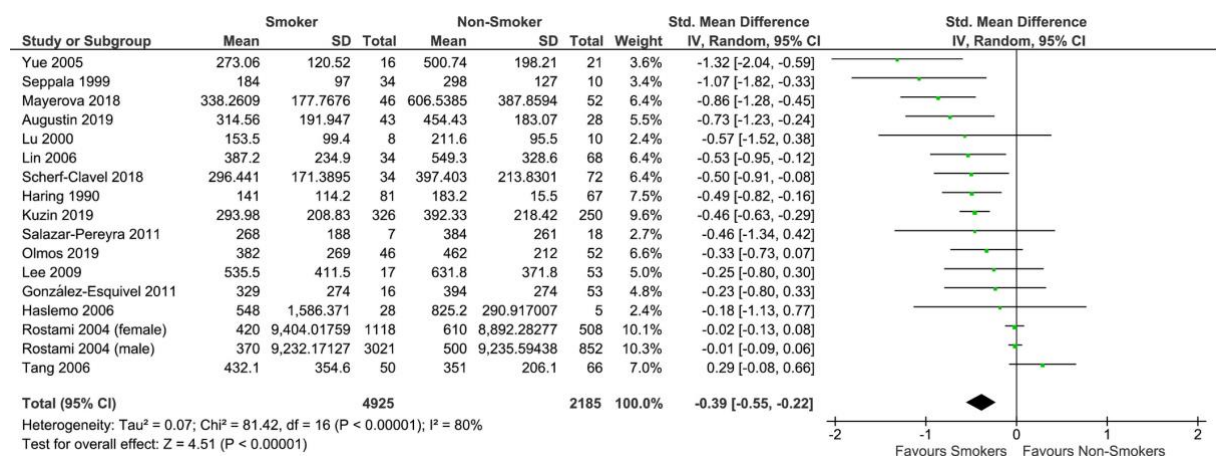
**Wagner E. et al. (2020): Impact of smoking behavior on clozapine blood levels – a systematic review and meta-analysis (Wagner, McMahon, et al., 2020)**

Einleitung: Tabakrauchen hat einen erheblichen Einfluss auf die Clozapin-Wirkspiegel im Serum/Plasma und wirkt sich erheblich auf die individuelle Wirksamkeit und Sicherheit aus. Durch die Untersuchung der Unterschiede in den Clozapin-Wirkspiegeln von rauchenden und

nicht-rauchenden Clozapin-Patienten wollten wir Klinikern eine wissenschaftlich fundierte Anleitung geben, wie sie die Clozapin-Wirkspiegel bei Clozapin-Patienten, die ihre Rauchgewohnheiten ändern, anpassen können.

Methodik: Wir führten eine Metaanalyse der Clozapin-Spiegel, Norclozapin-Spiegel, der Norclozapin/Clozapin-Ratio sowie der Konzentration/Dosis (C/D)-Ratio bei Rauchern und Nichtrauchern unter Clozapin-Therapie durch. Die Daten wurden mit Hilfe eines Random Effects-Modells mit Sensitivitätsanalysen hinsichtlich Clozapin-Dosis, ethnischer Herkunft und Studienqualität analysiert.

Ergebnisse: In diese Metaanalyse wurden Daten aus 23 Studien inkludiert, von denen 21 die Unterschiede zwischen den Clozapin-Spiegeln in Sera/Plasma von Rauchern und Nichtrauchern untersuchten. Insgesamt wurden Daten von 7125 Proben für das primäre Outcome (Clozapin-Wirkspiegel in ng/ml) in diese Metaanalyse einbezogen. Eine Metaanalyse aller Studien (N=16) ergab, dass die Clozapin-Spiegel bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern signifikant niedriger waren (Standardized Mean Difference (SMD) -0,39, 95% Konfidenzintervall (CI) -0,55 bis -0,22,  $p < 0,001$ ,  $I^2 = 80\%$ ) (siehe **Abbildung 3**). In Bezug auf das sekundäre Outcome waren die Konzentration/Dosis-Ratios (N=16 Studien) in der Rauchergruppe (n=645) im Vergleich zur Nichtrauchergruppe (n=813; SMD -0,70, 95%CI -0,84 bis -0,56,  $p < 0,00001$ ,  $I^2 = 17\%$ ) signifikant niedriger.



**Abbildung 3:** Forest Plot der Clozapin-Wirkspiegel in ng/ml zwischen den Gruppen Raucher vs. Nicht-Raucher. Entnommen aus (Wagner, McMahon, et al., 2020).

Diskussion: Das Rauchverhalten und jede Änderung des Rauchverhaltens ist mit einem substanziellen Einfluss auf die Wirkspiegel von Clozapin (Serum/Plasma) assoziiert. Eine graduelle Reduzierung der verabreichten Clozapin-Dosis um 30% im Vergleich zur Ausgangsdosis unter engmaschiger Kontrolle des psychopathologischen Befunds wird empfohlen, wenn es unter Clozapin-Therapie zu einem Rauchstopp kommt, um schwerwiegende Nebenwirkungen (z.B. Intoxikation) zu verhindern und die Sicherheit des Patienten zu gewährleisten. Die Verringerung der kumulativen Clozapin-Dosis sollte auf der Grundlage von Steady-State-Talspiegeln und einer klinischen Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen, da eine hohe Variabilität zwischen einzelnen Individuen zu erwarten ist (95% CI im Bereich von -0,55 bis -0,22 in unseren Analysen).

### **3.1.5 Untersuchung von gepoolten individuellen Daten von Clozapin-Patienten aus internationalen randomisierten placebo-kontrollierten rTMS Studien hinsichtlich des Parameters Therapieresponse**

**Wagner, E. et al. (2021): Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for schizophrenia patients treated with clozapine (Wagner, Honer, et al., 2021)**

Einleitung: Innovative biologische Strategien zur Verbesserung der Behandlungseffektivität bei mit Clozapin behandelten Patienten sind dringend erforderlich. Die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) stellt eine weitere Behandlungsoption dar, die relativ sicher ist (Arumugham et al., 2016), aber die Evidenz für die Wirksamkeit bei CRS ist aufgrund der geringen Anzahl von rTMS-Studien an CRS-Populationen, noch gering (de Jesus et al., 2011). Metaanalytischen Daten zufolge war die rTMS-Behandlung überlegen und zeigte kleine bis moderate Effektstärken für akustische Halluzinationen (N. I. Kennedy, Lee, & Frangou, 2018; Slotema, Blom, van Lutterveld, Hoek, & Sommer, 2014) und Negativsymptome (Aleman et al., 2018; N. I. Kennedy et al., 2018; Osoegawa et al., 2018) im Vergleich zur Sham-Behandlung, zeigte aber auch keine signifikanten Behandlungseffekte (He et al., 2017). Da Patienten, die mit Clozapin behandelt werden, Veränderungen in den neurophysiologischen Reaktionen auf TMS zeigen, wie z. B. eine erhöhte kortikale Inhibition (Daskalakis et al., 2008), könnte Clozapin die Wahrscheinlichkeit für eine rTMS-Response erhöhen. Außerdem wurde sowohl für rTMS (Huang et al., 2017) als auch für Clozapin (Konradi & Heckers, 2001) ein plastizitätssteigernder Effekt postuliert. Daher könnte man die Hypothese aufstellen, dass die Kombination beider

Interventionen die Wahrscheinlichkeit eines plastizitätsvermittelten Behandlungseffekts bei Betroffenen mit Schizophrenie erhöhen könnte.

Ziel der Arbeit war es, rTMS als Intervention bei Patienten mit persistierenden akustischen Halluzinationen oder persistierender Negativsymptomatik zu untersuchen, die nicht adäquat auf eine Behandlung mit Clozapin reagiert haben.

#### Methodik:

Basierend auf fünf rezent durchgeführten Metaanalysen (Aleman et al., 2018; He et al., 2017; N. I. Kennedy et al., 2018; Osoegawa et al., 2018; Slotema et al., 2014) mit insgesamt 51 rTMS-RCTs wurden die in dieser vorliegenden Studie verwendeten Originalstudien selektiert, indem systematisch alle korrespondierenden Autoren kontaktiert und gebeten wurden, Clozapin-Patientendatensätze aus den Originaldatensätzen zu extrahieren. Die Strategie der Identifizierung von Originaldaten (hier: RCTs) auf der Grundlage systematisch durchgeführter Metaanalysen bewegt sich im Rahmen der nationalen und internationalen Leitlinienentwicklungsverfahren. Die Einschlusskriterien lauteten: (1) RCTs, die in einer der fünf Metaanalysen enthalten sind, (2) rTMS/Sham-Intervention unabhängig von der individuellen Stichprobengröße, (3) Verfügbarkeit von Clozapin-behandelten Patienten in den Datensätzen und (4) Verfügbarkeit von mindestens einem Outcome-Maß vor und nach Intervention. Die entsprechenden Autoren wurden per E-Mail kontaktiert, um anonymisierte Datensätze zur Verfügung zu stellen. Aufgrund des retrospektiven Charakters dieser Analyse basierend auf individuellen Patientendaten konnte CRS nicht als Einschlusskriterium gelten, da dieses Kriterium nicht systematisch in den Einzelstudien erfasst worden war. Insgesamt wurden 10 RCTs eingeschlossen (Bais et al., 2014; Blumberger et al., 2012; Cordes et al., 2010; Dlabac-de Lange et al., 2015; Klirova et al., 2013; Koops et al., 2016; Novák et al., 2006; Poulet et al., 2005; Slotema et al., 2011; Wobrock et al., 2015) mit einer Gesamtzahl von n = 152 Teilnehmern, die mit Clozapin behandelt waren (31% aller Gesamtstudienteilnehmer). Von diesen 152 Teilnehmern wurden 21 aufgrund fehlender Daten oder anderer Diagnosen als Schizophrenie oder schizoaffektiver Störung ausgeschlossen, was zu einer Stichprobengröße von 131 für weitere Analysen führte. Die lokale Ethikkommission hatte dieses Projekt a priori genehmigt (Referenznummer: 19-307). Es wurden sechs Studien eingeschlossen, in denen rTMS bei Patienten mit persistierenden akustischen Halluzinationen eingesetzt wurde und die den Bereich des linken temporo-parietalen Kortex (TPC) als stimulierte Kortexregion definiert



hatten (Bais et al., 2014; Blumberger et al., 2012; Klirova et al., 2013; Koops et al., 2016; Poulet et al., 2005; Slotema et al., 2011), und vier Studien mit rTMS bei Patienten mit prädominanter Negativsymptomatik, die entweder den Bereich des linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) (Cordes et al., 2010; Novák et al., 2006; Wobrock et al., 2015) oder beide DLPFCs (Dlabac-de Lange et al., 2015) als stimulierte Bereiche definiert hatten.

In einem RCT, in der das P3-PANSS-Einzelitem als primärer Endpunkt definiert war (Bais et al., 2014), wurde der PANSS-Gesamtscore als primärer Endpunkt der Analysen verwendet, da keine Einzelitems analysiert wurden. In einem anderen RCT, in dem die Clinical Global Impressions Skala (CGI) als primärer Endpunkt definiert war (Cordes et al., 2010), wurde ebenfalls der PANSS-Gesamtscore als primärer Endpunkt verwendet, da es eine hohe positive Korrelation zwischen PANSS- und CGI-Scores gibt (Samara et al., 2014) und die CGI-Skala nicht primär auf das Rating Schizophrenie-typischer Symptome abzielt. Die prozentuale Verbesserung im PANSS Score wurde in Bezug auf das mathematische Problem korrigiert, dass der niedrigste mögliche Score dieser Skala nicht Null ist (Samara et al., 2014). Für den PANSS Gesamtscore wurde die relative Veränderung wie folgt berechnet:  $1 - (\text{PANSS}_{\text{total, endpoint}} - 30) / (\text{PANSS}_{\text{total, baseline}} - 30)$ .

Die Number needed to treat (NNT) wurde berechnet, indem der Kehrwert der Risikodifferenz zwischen aktiver und Sham-rTMS gebildet wurde (Laupacis, Sackett, & Roberts, 1988). Zunächst wurde das primäre Outcome in Bezug auf die Studien zu akustischen Halluzinationen und Negativsymptomatik bewertet. Um die Gesamtwirkung der rTMS unabhängig von der stimulierten Kortexregion zu untersuchen, analysierten wir dann alle Patienten in kombinierten explorativen Analysen. Der sekundäre Endpunkt war der PANSS-Gesamtscore, der in allen 10 Studien am häufigsten verwendet wurde, unabhängig davon, ob diese Skala als primärer oder sekundärer Endpunkt verwendet wurde.

Es wurden zwei Stufen der symptomatischen Response auf die Behandlung definiert: Verbesserung von  $\geq 20\%$  und  $\geq 50\%$  auf studienspezifischen primären Endpunktskalen (Samara et al., 2014). Die Veränderungen auf der Positive and Negative Syndroms Scale (PANSS) (Kay et al., 1987) vom Ausgangswert bis zum Endpunkt wurden ebenfalls analysiert.

Ergebnisse: Die Analysen von 131 Patienten ergaben keinen signifikanten Unterschied zwischen den aktiven und den sham-rTMS-Gruppen bei den Ansprechschwellen von  $\geq 20\%$  und  $\geq 50\%$  für die Verbesserung akustischer Halluzinationen-, sowie Negativ- oder Gesamtsymptomatik. Die NNT für eine Verbesserung persistierender akustischer Halluzinationen lag nach aktiver rTMS

bei neun (siehe Tabelle 2). Die PANSS-Scores verbesserten sich in den Studien, die Negativsymptomatik und akustische Halluzinationen untersuchten, vom Ausgangswert bis zum Endpunkt nicht signifikant zwischen aktiven und sham-Behandlungsgruppen.

| a) Primary outcome | Active         |                | Sham           |                | Group comparisons |     |
|--------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-------------------|-----|
|                    | ≥20 % response | <20 % response | ≥20 % response | <20 % response | p*                | NNT |
| AH <sup>1</sup>    | 15             | 41             | 5              | 27             | .295              | 9   |
| NS <sup>2</sup>    | 7              | 16             | 5              | 15             | .745              | 19  |
| All                | 22             | 57             | 10             | 42             | .303              | 12  |
|                    | ≥50 % response | <50 % response | ≥50 % response | <50 % response | p*                | NNT |
| AH <sup>1</sup>    | 3              | 53             | 0              | 32             | .298              | 19  |
| NS <sup>2</sup>    | 2              | 21             | 1              | 19             | 1.000             | 28  |
| All                | 5              | 74             | 1              | 51             | .402              | 23  |
| b) PANSS total     | Active         |                | Sham           |                | Group comparisons |     |
|                    | ≥20 % response | <20 % response | ≥20 % response | <20 % response | p*                | NNT |
| AH <sup>1</sup>    | 12             | 29             | 7              | 20             | 1.000             | 30  |
| NS <sup>2</sup>    | 7              | 16             | 6              | 14             | 1.000             | 230 |
| All patients       | 19             | 45             | 13             | 34             | .836              | 50  |
|                    | ≥50 % response | <50 % response | ≥50 % response | <50 % response | p*                | NNT |
| AH <sup>1</sup>    | 1              | 40             | 0              | 27             | 1.000             | 41  |
| NS <sup>2</sup>    | 1              | 22             | 0              | 20             | 1.000             | 23  |
| All                | 2              | 62             | 0              | 47             | .507              | 32  |

a) Symptomatic response (defined as ≥20% and ≥50% improvement of the primary outcome of the respective study) for RCTs with TPC (positive symptoms, e.g. auditory hallucinations) and DLPFC (negative symptoms) as stimulation locus and for all patients independent of the stimulation locus and b) PANSS total as available primary or secondary outcome in the trials with regard to symptomatic response (defined as ≥20% and ≥50% improvement of the primary outcome of the respective study).

The numbers for response represent the respective number of cases (n).

<sup>1</sup>included trials: Blumberger et al. (2012), Poulet et al. (2005), Bais et al. (2014), Koops et al. (2016), Slotema et al. (2011), Klirova et al. (2013).

<sup>2</sup>included trials: Cordes et al. (2010), Novak et al. (2006), Dlabac-de Lange et al. (2015), Wobrock et al. (2015).

\*Fisher's exact test (2-sided).

AH: auditory hallucinations; NS: negative symptoms; NNT: number needed to treat.

**Tabelle 2: Vergleich zwischen aktiver rTMS und Sham-Behandlung je nach Symptomdomäne (akustische Halluzinationen, Negativsymptomatik und beide Symptomdomänen gemeinsam) im Hinblick auf den primären Studienendpunkt und PANSS Gesamtscores (PANSS total) mit den Response Cut-Offs 20% und 50%. Entnommen aus (Wagner, Honer, et al., 2021).**

Diskussion: Die rTMS als Behandlung für persistierende Symptome bei Clozapin-behandelten Patienten zeigte keine positive Wirkung der aktiven Behandlung im Vergleich zur Sham-Behandlung. Es wurden symptomdomänenübergreifend auch keine signifikanten Unterschiede in den relativen Veränderungen der PANSS-Gesamtscores sowie keine signifikanten Unterschiede in den Response-Raten zwischen aktiver rTMS-Behandlung und sham-Behandlung festgestellt. Für die Symptomdomäne der akustischen Halluzinationen deutet die NNT von neun (siehe Tabelle 2) auf eine mögliche positive therapeutische Wirkung der rTMS hin.

### 3.1.6 Delphi-Expertenbefragung zu Behandlungsoptionen bei Clozapin-resistenter Schizophrenie

Wagner E et al. (2020): Clozapine Combination and Augmentation Strategies in Patients With Schizophrenia -Recommendations From an International Expert Survey Among the Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group (Wagner, Kane, et al., 2020)

Einleitung: Die wissenschaftliche Evidenz für das klinische Management von Patienten mit therapieresistenter Schizophrenie, die nicht adäquat von Clozapin profitieren, ist gering. Dementsprechend wurde eine internationale Initiative mit dem Ziel durchgeführt, klinische Empfehlungen für Behandlungsstrategien für Clozapin-resistente Patienten mit Schizophrenie zu entwickeln.

Methodik: Wir führten eine Online-Umfrage unter den Mitgliedern der Arbeitsgruppe "Treatment Response and Resistance in Psychosis" (TRRIP) durch. Eine Zustimmungsschwelle von  $\geq 75\%$  (Zustimmung + starke Zustimmung) wurde festgelegt, um einen Konsens in der ersten Runde zu definieren. Fragen, die in der ersten Runde einen Anteil von mehr als 50 % Zustimmung oder Ablehnung erreichten, wurden erneut präsentiert, um in der zweiten Runde endgültige Konsensempfehlungen zu erarbeiten.

Ergebnisse: Vierundvierzig (erste Runde) und 49 (zweite Runde) von 63 TRRIP-Mitgliedern nahmen an der Befragung teil. Zu den Empfehlungen der Experten, die mit einer Mehrheit von  $\geq 75\%$  beschlossen wurden, gehörte die Erhöhung der Clozapin-Plasmaspiegel auf  $\geq 350$  ng/ml bei refraktärer prädominanter Positivsymptomatik, prädominanter Negativsymptomatik und gemischter Symptomatik (Positiv- und Negativsymptomatik in gleicher Symptomschwere vorhanden). Wenn eine plasmaspiegelorientierte Clozapin-Dosissteigerung bei Clozapin-refraktärer Positivsymptomatik unwirksam war, wurde zudem mehrheitlich empfohlen, auf eine verzögerte Therapie-Response zu warten. Bei Clozapin-refraktärer Positivsymptomatik wurde die Kombination von Clozapin mit einem zweiten Antipsychotikum (Amisulprid und Aripiprazol oral) (**siehe Abbildung 4**) und die Augmentation mit EKT konsentiert. Bei Clozapin-refraktärer Negativsymptomatik wurde empfohlen, eine verzögerte Therapie-Response abzuwarten, und als Intervention eine Clozapin-Augmentation mit einem Antidepressivum (v.a.

SSRI/SNRI) empfohlen. Bei Clozapin-refraktärer Suizidalität wurde eine Augmentation mit Antidepressiva oder Stimmungsstabilisatoren sowie die EKT konsentiert. Bei Clozapin-refraktärer Aggression wurde die Behandlung mit einem Stimmungsstabilisator oder einem Antipsychotikum als konsensfähig angesehen. Im Allgemeinen erreichten die kognitive Verhaltenstherapie (kVT) und psychosoziale Interventionen symptomübergreifend einen Konsens (alle Schlüsselempfehlungen siehe Tabelle 3).

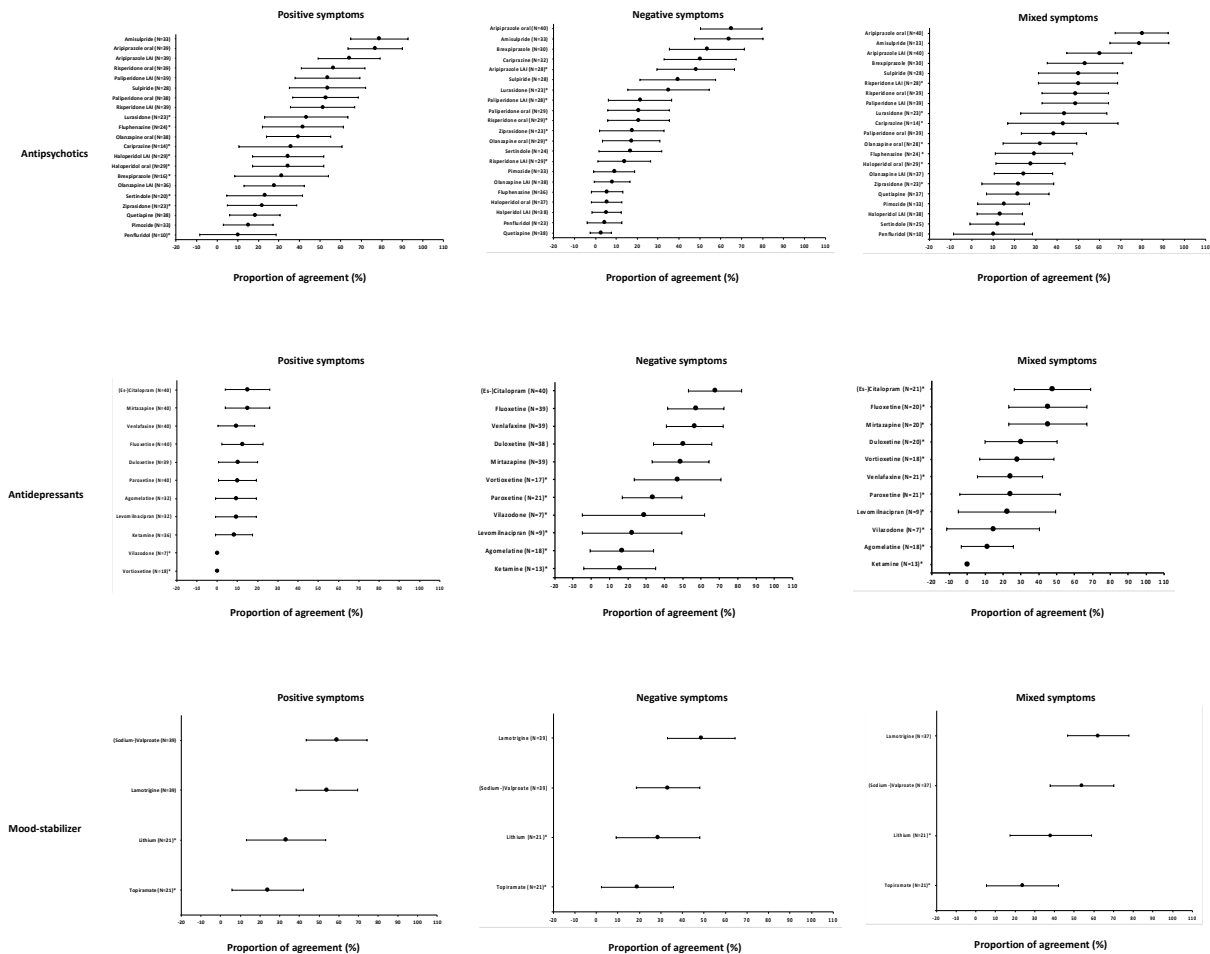


Abbildung 4: Anteil an Zustimmung (in %) nach Art der pharmakologischen Intervention (Antipsychotika, Antidepressiva und Stimmungsstabilisatoren) und nach jeweiliger Symptomdomäne (Positivsymptome, Negativsymptome, gemischte Positiv- und Negativsymptome). Entnommen aus (Wagner, Kane, et al., 2020).

### Konsensus-Empfehlungen der TRRIP Working Group

#### 1. Allgemeine Empfehlungen

- Erhöhung der Clozapin-Wirkspiegel  $\geq 350\text{ng/ml}$  bei Clozapin-resistenten prädominanten Positivsymptomen, Negativsymptomen und gemischter Symptomatik
- Augmentation mit kognitiver Verhaltenstherapie und psychosozialen Interventionen bei Clozapin-resistenten prädominanten Positivsymptomen, Negativsymptomen und gemischter Symptomatik
- Beibehaltung der Clozapin-Dosis unter Monotherapie bei allen folgenden Augmentations- und Kombinationsstrategien
- Kein Absetzen von Clozapin und kein Wechsel auf pharmakologische Therapieverfahren, Neurostimulationsverfahren oder komplementäre Therapieverfahren bei Clozapin-resistenten Positiv- und Negativsymptomen

#### 2. Clozapin-resistente Positivsymptome

- Kombination mit einem 2. Antipsychotikum, präferentiell Amisulprid oder Aripiprazol oral
- Augmentation mit EKT

#### 3. Clozapin-resistente Negativsymptome

- Augmentation mit einem Antidepressivum

#### 4. Clozapin-resistente gemischte Symptomatik

- Kombination mit einem 2. Antipsychotikum, präferentiell Amisulprid oder Aripiprazol oral
- Augmentation mit EKT

#### 5. Clozapin-resistente Suizidalität

- Augmentation mit einem Stimmungsstabilisierer (Lithium, Lamotrigin) oder Antidepressivum (Escitalopram/Citalopram oder Fluoxetin) oder mit EKT

#### 6. Clozapin-resistente Aggressivität

- Augmentation mit einem Stimmungsstabilisierer oder Kombination mit einem zusätzlichen Antipsychotikum

*Table 3: Schlüsselempfehlung der TRRIP Working Group zu Clozapin add-on Strategien. Adaptiert aus (Wagner, Kane, et al., 2020).*

### Diskussion:

Bei Clozapin-refraktären Positivsymptomen wurde nach Erhöhung der Clozapin-Plasmaspiegel - die Kombination mit einem zweiten Antipsychotikum, nämlich Amisulprid oder orales Aripiprazol von den Experten empfohlen. In einer Metaanalyse zeigte die Kombination von Sulpirid/Amisulprid keinen therapeutischen Benefit im Hinblick auf die Verbesserung der Gesamtsymptomatik, und Sulpirid zeigte keinen therapeutischen Benefit hinsichtlich der Positivsymptomatik (D. J. Siskind et al., 2018). In ähnlicher Weise war orales Aripiprazol im Hinblick auf die Gesamtsymptome, nicht aber auf die Positivsymptomatik signifikant besser als Placebo (D. J. Siskind et al., 2018). Somit ist die empirische Evidenz für die Kombination von Clozapin mit Amisulprid und oralem Aripiprazol bei Positivsymptomatik nach wie vor spärlich, obwohl beide Kombinationen den Konsensus Cut-Off erreichten. Indirekt deckt sich der potenzielle Nutzen von oralem Aripiprazol bei Positivsymptomatik mit den Ergebnissen einer kürzlich durchgeführten naturalistischen Studie, die zeigte, dass die Kombination von Clozapin

und Aripiprazol im Vergleich zur Clozapin-Monotherapie mit besseren Outcomes in der klinischen Praxis assoziiert war (Tiihonen et al., 2019).

Bei Clozapin-refraktären Negativsymptomen bestand die nächste therapeutische Maßnahme - nach Erhöhung der Clozapin-Plasmaspiegel - in der Augmentation mit einem nicht-antipsychotisch wirksamen Agens, wobei insbesondere Escitalopram/Citalopram bevorzugt vorgeschlagen wurde. Dieser Wirkstoff wurde bisher noch nicht speziell für Clozapin-refraktäre Negativsymptome untersucht. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass add-on Antidepressiva eher einen geringen therapeutischen Benefit auf die Negativsymptomatik haben (Galling et al., 2018; Helfer et al., 2016). Bei Clozapin-refraktären kognitiven Beeinträchtigungen wurde die Add-on Therapie mit pro-kognitiv wirksamer Medikation oder alternativen Wirkstoffen nicht empfohlen, was mit der vorhanden metaanalytischen Evidenz übereinstimmt (Correll et al., 2017).

Die Mehrheit der Experten empfahl EKT bei Clozapin-refraktärer Positivsymptomatik und schlug vor, dass bei Positivsymptomatik eine anschließende EKT-Erhaltungstherapie angeboten werden sollte, während die Zustimmung zur EKT bei Clozapin-refraktärer Negativsymptomatik gering war. In Übereinstimmung mit metaanalytischen Daten kann die EKT-Augmentation in open-label Studien als wirksam angesehen werden (Lally et al., 2016; Wang et al., 2018). Es werden jedoch weitere hochwertige Studien zur Clozapin-Augmentation mit EKT benötigt, um die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Therapieoption weiter zu belegen.

Die Anwendung von Fluvoxamin als CYP1A2-Inhibitor, der die Clozapin-Plasmaspiegel und/oder die Clozapin/Norclozapin-Ratio verändert, wurde zur Verbesserung der Positivsymptomatik bzw. Negativsymptomatik generell nicht empfohlen. In einer systematischen Übersichtsarbeit wurde die Wirkung von Fluvoxamin auf die Erhöhung des Clozapin-Plasmaspiegels mit der Stufe A bewertet, aber die Auswirkungen von Fluvoxamin auf Clozapin-refraktäre Positivsymptome wurden nur in zwei Studien mit niedriger Fallzahl untersucht (Polcwiartek & Nielsen, 2016).

Für die Clozapin-refraktäre Negativsymptomatik liegen keine verlässlichen Daten vor, da die einzige relevante Studie keine Angaben zu den Clozapin-Plasmaspiegeln machte und nicht zwischen primärer und sekundärer Negativsymptomatik differenzierte (Polcwiartek & Nielsen, 2016).

Bisher wurde nur in einer groß angelegten randomisierten kontrollierten Studie die kognitive Verhaltenstherapie (kVT, engl. Cognitive-behavioral therapy, CBT) als Therapie speziell für die Indikation CRS untersucht (Morrison et al., 2018). Unsere Expertenempfehlung, CBT für

verschiedene Clozapin-refraktäre Symptombereiche anzubieten, steht im Einklang mit dieser klinische Studie, die gezeigt hatte, dass einige Patienten von CBT profitieren könnten, auch wenn die durchschnittlichen Symptomverbesserungen gering sind und bei der Nachbeobachtung nach einem Jahr nicht mehr beobachtet werden konnten (Morrison et al., 2018). Nichtsdestotrotz stimmen die insgesamt negativen Ergebnisse dieser Studie mit den Empfehlungen unserer Experten überein, dass kVT nicht primär vor pharmakologischen Augmentationsstrategien angeboten werden sollte. Bemerkenswert ist, dass mehr kVT-Sitzungen für Negativsymptomatik als für Positivsymptomatik empfohlen wurden, während die mittlere Anzahl der Sitzungen für beide Symptomdomänen innerhalb des von den NICE-Richtlinien empfohlenen Bereichs lag. Die negative Empfehlung für rTMS zur Clozapin-Augmentation in unserer Umfrage stimmt mit den Ergebnissen von Metaanalysen überein, in denen keine Überlegenheit der rTMS-Augmentation bei CRS festgestellt wurde (D. J. Siskind et al., 2018). Die meisten Studien, die rTMS bei akustischen Halluzinationen untersuchten, schlossen CRS-Patienten ein und fanden im Allgemeinen kleine Effektstärken für akustische Halluzinationen, sowie minimale therapeutische Auswirkungen auf wahnhaftes Erleben (He et al., 2017).

Nach Ansicht der Experten sollte eine anfängliche Verschlechterung oder das Ausbleiben einer offensichtlichen Verbesserung nach einer angemessenen Clozapin-Therapie nicht zum Absetzen von Clozapin führen, da bei einigen Patienten eine Verschlechterung beobachtet werden kann (Tollefson et al., 1999). Stattdessen schlugen die Experten vor, den Clozapin-Plasmaspiegel auf  $\geq 350$  ng/ml zu erhöhen und, falls die Symptome persistieren, Clozapin mit einem zweiten Antipsychotikum zu kombinieren. Allerdings existiert keine empirische Evidenz für dieses Szenario und auch CRS-spezifische Leitlinien sind zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht verfügbar.

Bei Clozapin-refraktärer Suizidalität schlugen die Experten vor, dass die Ergänzung mit einem Antidepressivum (Escitalopram/Citalopram und Fluoxetin) oder mit einem Stimmungsstabilisator (Lamotrigin und Lithium) der EKT vorausgehen sollte. Bei Clozapin-refraktärer Aggression empfahlen die Experten die Kombination mit einem Antipsychotikum oder mit einem Stimmungsstabilisator. Amisulprid und Valproat wurden am häufigsten als bevorzugte Wirkstoffe genannt. Verfügbare Daten zur Wirksamkeit der Valproat-Augmentation sind jedoch negativ (Correll et al., 2017).

Als Limitationen des Dephi-Projekts sind folgende Punkte zu nennen: erstens wurden Experten ausgewählt, die möglicherweise nicht repräsentativ sind, und in der Gruppe fehlten die Interessenvertreter von Patienten/Betreuern, Kostenträgern und politischen Entscheidungsträgern; da wir uns jedoch auf die Verschreibungspraxis von Clozapin fokussierten, waren wir der Ansicht, dass diese Interessenvertreter für diese spezielle Umfrage nicht geeignet sind. Zweitens wird die Qualität der Evidenz für Expertenmeinungen nach dem GRADE-System (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) als sehr niedrig (Empfehlungsgrad D) eingestuft (GRADE, 2015). Drittens sollten sich Kliniker und andere Nutzer dieser Konsensuserklärung darüber im Klaren sein, dass die Zusammensetzung der Expertengruppe nicht pluralistisch war - d. h., Patienten oder ihre Angehörigen waren nicht beteiligt. Obwohl die Zusammensetzung der TRRIP-Arbeitsgruppe ähnlich war wie in der vorangegangenen Publikation (Howes et al., 2017), mit einer Mehrheit an erfahrenen klinisch tätigen Ärzten aus dem Fachgebiet der Psychiatrie, sowie Experten, die an der Entwicklung von Leitlinien auf nationaler und internationaler Ebene beteiligt sind, sollte die Art des hier erzielten Konsensus als nicht repräsentativ bezeichnet werden. In einer klinischen Konstellation wie der CRS, in der es an aggregierter Evidenz mangelt, kann unser Ansatz jedoch dazu beitragen, die klinische Unsicherheit zu verringern und die Durchführung dringend benötigter klinischer Studien zu fördern. In Anbetracht der Einschränkungen, die sich aus dem insgesamt niedrigen Evidenzgrad unserer Studie ergeben, und angesichts der Tatsache, dass einige unserer Empfehlungen für die pharmakologische Augmentation "off-label" sind und künftige RCTs erfordern, sollten Kliniker jede empfohlene Augmentationsstrategie von Fall zu Fall sorgfältig abwägen und jeden Augmentationsversuch bei unzureichendem Ansprechen auf die Zielsymptome, relevanter Unverträglichkeit oder bei Sicherheitsbedenken abbrechen. Schließlich war das wichtige Management von Clozapin-bedingten Nebenwirkungen und Komplikationen nicht Gegenstand unserer Arbeit und sollte in künftigen Projekten behandelt werden. Angesichts der begrenzten Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien zu Behandlungsstrategien für die CRS bieten diese konsensbasierten Empfehlungen einen Rahmen für die Entscheidungsfindung zur Bewältigung einer schwierigen klinischen Konstellation.



### 3.1.7 Systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse zu Charakteristika und Definitionen von ultra-therapieresistenter Schizophrenie

Campana M., (...), Wagner E. (last-author) (2021): Characteristics and definitions of ultra-treatment-resistant schizophrenia - A systematic review and meta-analysis (Campana, Falkai, et al., 2021)

Einleitung: Ziel dieser systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse war es, ultra-therapieresistente Schizophrenie-Patienten, auch bekannt als Clozapin-resistente Schizophrenie (CRS), in Clozapin-Kombinations- und Augmentationsstudien anhand demografischer und klinischer Ausgangsdaten zu charakterisieren. Außerdem untersuchten wir die Variabilität und Konsistenz der CRS-Definitionen zwischen den einzelnen Studien.

Methodik: Im März 2020 wurde eine systematische Literaturrecherche in PubMed, EMBASE, dem Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) und PsycINFO durchgeführt. 1541 randomisierte und nicht-randomisierte klinische Studien, die pharmakologische und nicht-pharmakologische Clozapin-Add-on-Strategien untersuchten, wurden gescreent und insgesamt 71 Studien wurden eingeschlossen. Das primäre Outcome war der Gesamtsymptomwert bei Studienbeginn, gemessen mit dem Gesamtscore der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) oder der Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS).

In Übereinstimmung mit den Empfehlungen der Schizophrenie-Leitlinien (Buchanan et al., 2010; Hasan et al., 2012; Howes et al., 2017; Remington et al., 2017) wurde ein "Guidelines Affinity Score (GAS)" entwickelt, um die Umsetzung einer Best-Practice-CRS-Definition in jeder einzelnen Studie zu quantifizieren, die sich an den oben genannten Schizophrenie-Leitlinien orientiert und so angepasst wurde, dass sie auch einen standardisierten klinischen Score (in diesem Fall den PANSS) enthält, um "inadäquates Ansprechen" einheitlicher zu definieren. Der GAS basiert auf 5 Items mit einem Maximalwert von 5 Punkten. Jede Studie wurde bewertet:

- 1 Punkt für die Einbeziehung eines Zeitkriteriums (mindestens 8 Wochen Clozapin-Therapie vor Studienbeginn)

2. 1 Punkt für die Verwendung der höchsten verträglichen Clozapin-Dosis vor der Bewertung von Clozapin-Resistenz ODER 2 Punkte für die Messung des Clozapin-Plasmaspiegels mit einem Cut-off-Wert von 350 ng/ml vor der Aufnahme in die Studie

3. 1 Punkt für die Verwendung einer klinischen Skala zur Bestimmung des unzureichenden Ansprechens auf Clozapin ODER 2 Punkte, wenn unzureichendes Ansprechen als ein PANSS-Gesamtwert von mindestens 58 oder ein BPRS-Wert von mindestens 32 definiert wurde. Ein PANSS-Wert von 58 oder höher wurde gewählt, da er einem "leicht kranken" Clinical Global Impression (CGI)-Score entspricht (Leucht et al., 2005), ein BPRS-Wert von 32 oder höher wurde gewählt, da er einem PANSS-Wert von 58 entspricht (Leucht, Rothe, Davis, & Engel, 2013). Schließlich wurde die Studienqualität der RCTs mit dem Cochrane Risk of Bias Tool (Higgins et al., 2011) bewertet.

Ergebnisse: Es wurden Daten von 2731 Patienten ausgewertet. Die Patienten waren insgesamt mäßig krank mit einem mittleren PANSS-Gesamtwert bei Studienbeginn von 79,16 ( $\pm 7,52$ ), einer mittleren Krankheitsdauer von 14,64 ( $\pm 4,14$ ) Jahren und einer mittleren Clozapin-Dosis von 436,94 ( $\pm 87,47$ ) mg/Tag. Die Daten über den Schweregrad der Erkrankung waren bei den Patienten unabhängig von der jeweiligen Augmentationsstrategie relativ homogen, obwohl starke geografische Unterschiede festgestellt wurden: In nordamerikanischen Studien waren die Teilnehmer signifikant älter ( $t_{(64)}=-2,64$ ,  $p=0,010$ ) und hatten eine längere Krankheitsdauer ( $t_{(29)}=-3,63$ ,  $p=0,001$ ) als in europäischen Studien (**siehe Tabelle 4**).

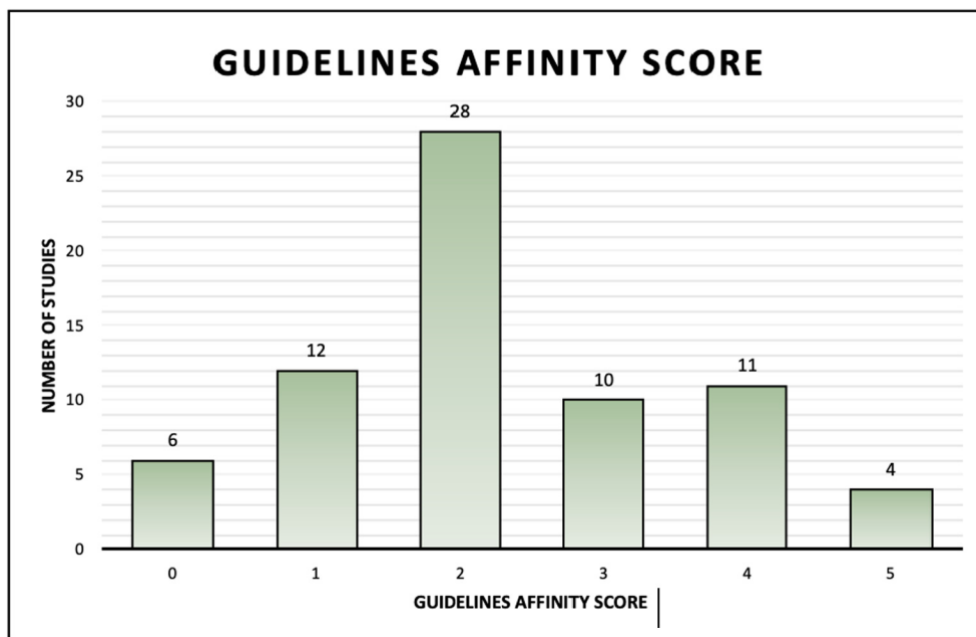
|                                | European studies |        |          | North American studies |        |          | Group comparisons |      |                  |
|--------------------------------|------------------|--------|----------|------------------------|--------|----------|-------------------|------|------------------|
|                                | n                | Mean   | SD $\pm$ | n                      | Mean   | SD $\pm$ | t                 | df   | p                |
| Age (years)                    | 40               | 37.26  | 4.90     | 26                     | 40.38  | 4.34     | -2.64             | 64   | <b>0.010</b>     |
| Duration of illness (years)    | 20               | 11.09  | 4.38     | 11                     | 17.38  | 5.05     | -3.63             | 29   | <b>0.001</b>     |
| Clozapine dose (mg/day)        | 34               | 417.35 | 116.10   | 20                     | 466.87 | 52.37    | -2.14             | 49.5 | <b>0.037</b>     |
| Clozapine plasma level (ng/ml) | 11               | 372.91 | 126.71   | 19                     | 562.01 | 126.90   | -3.94             | 28   | <b>&lt;0.001</b> |
| PANSS total                    | 24               | 77.15  | 8.07     | 15                     | 76.03  | 15.26    | 0.26              | 19.0 | 0.796            |
| BPRS total                     | 18               | 36.10  | 5.27     | 17                     | 42.97  | 3.08     | -4.74             | 27.7 | <b>&lt;0.001</b> |

In bold statistically significant results, that is  $p \leq 0,05$ .

**Tabelle 4: Allgemeine Charakteristika der Patient\*innen aus Clozapin-Add-on-RCTs.** Abkürzungsverzeichnis: n = Anzahl der Patient\*innen, SD = Standardabweichung, PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale, BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale. Mittelwerte und gewichtete Mittelwerte wurde mit der Software CMA (Comprehensive Meta-Analysis Software) unter Verwendung eines random-effects Modells berechnet. Entnommen aus (Campana, Falkai, et al., 2021).

Darüber hinaus wurden in nordamerikanischen Studien signifikant höhere Clozapin-Dosierungen, Clozapin-Plasmaspiegel und BPRS-Scores beobachtet ( $t_{(49,5)}=-2,14$ ,  $p=0,037$ ,  $t_{(28)}=-3,94$ ,  $p<0,001$  bzw.  $t_{(27,7)}=-4,74$ ,  $p<0,001$ ). Für die PANSS-Gesamtscores wurden keine

signifikanten Unterschiede festgestellt ( $t_{(19,0)}=0,26$ ,  $p=0,796$ ) (siehe Tabelle 3). Ein ähnliches Muster ergab sich auch beim Vergleich europäischer Studien mit außereuropäischen und nicht-nordamerikanischen Studien. Die Teilnehmer europäischer Studien wiesen eine kürzere Krankheitsdauer ( $t_{(43)}=-3,55$ ,  $p=0,001$ ), niedrigere Clozapin-Plasmaspiegel ( $t_{(13)}=-2,81$ ,  $p=0,015$ ) sowie einen geringeren Schweregrad der Erkrankung auf, gemessen anhand der PANSS- und BPRS-Scores ( $t_{(38)}=-2,79$ ,  $p=0,008$  bzw.  $t_{(30)}=-4,09$ ,  $p<0,001$ ). Für Alter und Clozapin-Dosis wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt ( $t_{(76)}=-0,81$ ,  $p=0,421$  bzw.  $t_{(59)}=-0,69$ ,  $p=0,492$ ). Auch beim Vergleich nordamerikanischer Studien mit nicht-europäischen und nicht-nordamerikanischen Studien wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Insgesamt zeigten die Studien eine große Heterogenität der CRS-Definitionen und eine unzureichende Umsetzung der Leitlinien, was sich anhand des GAS zeigt (siehe Abbildung 5).



**Abb. 5: GAS-Score.** X-Achse: Score (0 - 5 Punkte); Y-Achse: Anzahl der Studien (N=71). GAS basiert auf 5 Items mit einem Maximalscore von 5 Punkten. Definition siehe oben. Entnommen aus (Campana, Falkai, et al., 2021).

Diskussion: Diese erste Metaanalyse zur Charakterisierung von CRS-Patienten und zum Vergleich von CRS-Definitionen ergab, dass eine CRS-Definition aus Leitlinien in klinischen Studien nicht konsequent umgesetzt wurde, was die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse und ihre Anwendbarkeit in der klinischen Praxis beeinträchtigt. Wir bieten einen neuen Score an, der auf einer Best-Practice-Definition basiert, um die Zuverlässigkeit künftiger Studien zu erhöhen.

### 3.1.8 Systematisches Umbrella-Review zu Effektivität und Sicherheit von Clozapin bei psychotischen Erkrankungen

Wagner, E., Sifis S. (shared-first) et al. (2021): Efficacy and safety of clozapine in psychotic disorders-a systematic quantitative meta-review (Wagner, Sifis, et al., 2021)

Einleitung: Aufgrund der in letzter Zeit zunehmenden Literatur zur Evidenzbasis für Clozapin wird es für Kliniker immer schwieriger, die "beste Evidenz" für den Einsatz von Clozapin zu beurteilen. Unser Ziel war es daher, den aktuellen Stand der Wissenschaft zu Clozapin in Bezug auf Wirksamkeit, Effektivität, Verträglichkeit und Behandlung von Clozapin und Clozapin-assoziierten Nebenwirkungen bei neuropsychiatrischen Störungen zu ermitteln.

Methodik: Wir führten eine systematische, PRISMA-konforme quantitative Metaanalyse der verfügbaren metaanalytischen Evidenz zur Applikation von Clozapin durch. Die Effektstärken der primären Outcomes wurden extrahiert und in relative Risiken (RR) und „standardized mean differences“ (SMD) transformiert. Die methodische Qualität der einzelnen Metaanalysen wurde anhand der AMSTAR-2-Checkliste bewertet.

Ergebnisse: Von den 112 Metaanalysen, die in unsere Überprüfung einbezogen wurden, wiesen 61 (54,5 %) eine insgesamt hohe methodische Qualität gemäß AMSTAR-2 auf. Clozapin scheint bei der Schizophrenie (therapieresistente und nicht therapieresistente Subpopulationen) im Vergleich zu Antipsychotika der ersten Generation (engl. first-generation antipsychotics, FGA) und zu einer Kombination aus FGA und Antipsychotika der zweiten Generation (engl. second-generation antipsychotics, SGA) eine überlegene Wirkung auf Positiv-, Negativ- und Gesamtsymptome sowie Rezidivraten zu haben. Trotz eines ungünstigen metabolischen und hämatologischen Nebenwirkungsprofils im Vergleich zu anderen Antipsychotika zeigen die Hospitalisierungs-, Mortalitäts- und Gesamtabbruchraten von Clozapin überraschenderweise ein Muster der Überlegenheit.

Diskussion: Unser Umbrella Review zeigt die überlegene Gesamtwirksamkeit von Clozapin im Vergleich zu FGAs und den meisten anderen SGAs bei Schizophrenie und deutet auf günstige Wirksamkeitsergebnisse bei bipolaren Störungen und Psychosen im Rahmen des Morbus Parkinson hin. Über die Applikation von Clozapin bei Schizophrenie-Spektrum-Störungen hinaus sind weitere klinische Studien und anschließende Metaanalysen erforderlich, und künftige Studien sollten sich mit dem multidimensionalen Clozapin-Nebenwirkungsmanagement befassen, um die Evidenz zu fördern und künftige Leitlinien zu informieren.

### **3.2 Phenotyping von therapieresistenten Verläufen bei der Schizophrenie**

Nachdem die Evidenz der State-of-the-art Therapieoptionen bei therapieresistenten Verläufen im ersten Teil der Habilitationsschrift unter Punkt 3.1 dargestellt worden sind, wird nun unter 3.2 im zweiten Abschnitt der Fokus auf charakteristische (entzündliche, autoimmunvermittelte) Veränderungen im Serum und im Liquor bei Menschen mit schizophrenen Erkrankungen gelegt, die ebenfalls mit klinisch schwierig zu behandelnden (oder sogar therapieresistenten) Verläufen assoziiert sein können.

#### **3.2.1 Liquorpathologien bei Erstmanifestation psychotischer Erkrankungen**

Campana M., (...), Wagner E. (last-author) (2021): Cerebrospinal Fluid Pathologies in Schizophrenia-Spectrum Disorder—A Retrospective Chart Review (Campana, Strauß, et al., 2021)

#### Einleitung:

Die Liquordiagnostik hat sich als Goldstandard für neurologische Krankheitsbilder etabliert, insbesondere für neurodegenerative, immunologische und entzündliche Erkrankungen, wobei unterschiedliche Liquorbefundmuster auf distinkte Krankheitsentitäten hinweisen. Wie eine internationale Konsensgruppe festgestellt hat, gibt es immer mehr Belege für einen Zusammenhang zwischen Entzündung, immunologischer Dysregulation, Autoimmunität und psychotischen Störungen, ähnlich wie bei der Autoimmunpsychose und der Autoimmunenzephalitis, was auf einen ähnlichen pathologischen Verlauf zwischen

psychotischen Störungsbildern und der Autoimmunenzephalitis schließen lässt (Pollak et al., 2020).

Daher wurden insbesondere die verschiedenen autoimmunreaktiven Antikörper des ZNS (z.B. Anti-NMDA, CASPR2, LGI1) häufig als immunologische menschliche Modellsysteme für Psychosen vorgeschlagen. Die überwiegende Mehrheit der Patienten mit Schizophrenie erfüllt jedoch nicht die klinischen Kriterien für eine Autoimmunpsychose, wie sie an anderer Stelle definiert sind (Pollak et al., 2020), sondern kann auch subtile neuroimmunologische Funktionsstörungen von noch unklarer klinischer Bedeutung aufweisen. Ein Zusammenhang zwischen Psychose und Entzündungsaktivität, die mit verschiedenen Biomarkern gemessen wurde, ist aktuell Gegenstand vermehrter neuropsychiatrischer Forschungsaktivität. Das C-reaktive Protein (CRP) ist ein weltweit häufig verwendeter Biomarker für systemische Entzündungen und hier zeigte sich in einer repräsentativen Metaanalyse bei Menschen mit Schizophrenie unabhängig von der Einnahme von Antipsychotika mäßig erhöhte Werte, die stabil zwischen der ersten Krankheitsepisode (engl. first-episode psychosis, FEP) und dem Fortschreiten der Erkrankung blieben ( $g=0,66$ , 95 % Konfidenzintervall (95 % CI) 0,43 bis 0,88,  $p<0,001$ ) (Fernandes et al., 2016). Unser Ziel war es in der bisher weltweit größten verfügbaren Liquor-FEP-Kohorte Veränderungen v.a. in Liquorbasisdiagnostik-Parametern retrospektiv hinsichtlich entzündlicher oder neurodegenerativer Biomarker zu analysieren.

Methodik: Wir führten eine retrospektive Analyse der klinischen Daten aller stationären Patienten durch, die zwischen dem 01.01.2008 und dem 01.08.2018 mit einer ICD-10-Diagnose F2x.x (Schizophrenie-Spektrum-Störungen) in unser Tertiärkrankenhaus aufgenommen wurden und sich im Rahmen der klinischen Routine einer Lumbalpunktion unterzogen.

Ergebnisse: Insgesamt wurden  $n = 314$  FEP-Patienten in unsere Stichprobe aufgenommen. 42,7% der Patienten (134/314) wiesen Veränderungen im Liquor auf. Oligoklonale Banden vom Typ II, III oder IV zeigten sich in 21,8% (67/307) der Patienten, und 12,4% (27/217) zeigten oligoklonale Banden vom Typ II oder III, die auf autoimmune Genese hindeuten (liquorspezifische OKBs). 15,8 % (49/310) unserer Kohorte zeigten Anzeichen einer Blut-Hirn-Schrankenstörung mit erhöhten Albuminwerten. Der durchschnittliche CRP-Serumspiegel betrug 2,4 mg/l (SD = 9,5). Eine CRP-Erhöhung lag in 116/280 Fällen (41,4 %) vor.

| Demographics and Clinical Characteristics                 | Mean            | SD   | N Total |
|---|-----------------|------|---------|
| Age (years)   | 35.1            | 15.4 | 314     |
| Gender (m:f)  | Frequency       |      | N Total |
| Diagnosis*  | 172:142         | –    | 314     |
| Schizophrenia (ICD-10: F20.x)                             | 314 (100%)      | –    | 314     |
| Schizotypal personality disorder (ICD-10: F21.x)          | 143/314 (45.5%) | –    | 314     |
| Persistent delusional disorder (ICD-10: F22.x)            | 8/314 (2.5%)    | –    | 314     |
| Acute and transient psychotic disorder (ICD-10: F23.x)    | 24/314 (7.6%)   | –    | 314     |
| Shared psychotic disorder (ICD-10: F24.x)                 | 73/314 (23.2%)  | –    | 314     |
| Schizoaffective disorder (ICD-10: F25.x)                  | 1/314 (0.3%)    | –    | 314     |
| Unspecified nonorganic psychotic disorder (ICD-10: F29.x) | 35/314 (11.2%)  | –    | 314     |
| Others**  | 2/314 (0.6%)    | –    | 314     |
|   | 28/314 (8.9%)   | –    | 314     |
| Duration of illness (months)                              | Mean            | SD   | N Total |
| Positive psychiatric family history***                    | 13.1            | 25.7 | 176     |
| Antipsychotic treatment                                   | Frequency       |      | N total |
| None  | 139/277 (50.2%) | –    | 277     |
| One AP  | 294 (100%)      | –    | 294     |
| Two APs   | 11/294 (3.7%)   | –    | 294     |
| Three APs   | 209/294 (71.1%) | –    | 294     |
| Active smokers  | 68/294 (23.1%)  | –    | 294     |
| Any neurologic comorbidity****                            | 6/294 (2.0%)    | –    | 294     |
| Active drug abuse*****                                    | 107/297 (36.0%) | –    | 297     |
| Cannabis abuse  | 28/178 (15.7%)  | –    | 178     |
| Diabetes type I and II                                    | 84/306 (27.5%)  | –    | 306     |
| Cardiovascular condition                                  | 66/306 (21.6%)  | –    | 306     |
| Lung condition  | 10/311 (3.2%)   | –    | 311     |
| Cancer  | 45/310 (14.5%)  | –    | 310     |
| Active  | 20/312 (6.4%)   | –    | 312     |
| In remission  | 25/309 (8.1%)   | –    | 309     |
|   | 3/309 (1.0%)    | –    | 309     |
|   | 22/309 (7.1%)   | –    | 309     |
| Cerebrospinal Fluid                                       | Mean            | SD   | N Total |
| Number of cells (/µl)                                     | 1.7             | 2.0  | 314     |
| Pleocytosis >5 cells/µl                                   | Frequency       |      | N Total |
| Albumin (g/l)   | 11/314 (3.5%)   | –    | 314     |
| IgG (g/l)   | Mean            | SD   | N Total |
| Oligoclonal bands#  | 0.25            | 0.11 | 314     |
| No oligoclonal bands, type 1 (n%)                         | 0.04            | 0.17 | 313     |
| Any oligoclonal bands, type 2 to 5                        | Frequency       |      | N Total |
| Oligoclonal bands type 2 (n%)                             | 153/217 (70.5%) | –    | 217     |
| Oligoclonal bands type 3 (n%)                             | 64/217 (29.5)   | –    | 217     |
| Oligoclonal bands type 4 (n%)                             | 7/217 (3.2%)    | –    | 217     |
| Oligoclonal bands type 5 (n%)                             | 20/217 (9.2%)   | –    | 217     |
|   | 37/217 (17.1%)  | –    | 217     |
|   | 0/217 (0%)      | –    | 217     |
| Protein level (mg/dl)                                     | Mean            | SD   | N Total |
| positive MRZR (n%)  | 38.2            | 24.2 | 312     |
|   | Frequency       |      | N Total |
| Serum   | 1/145 (0.7%)    | –    | 145     |
| WBC (g/l)   | Mean            | SD   | N Total |
| ANC (g/l)##   | 6.8             | 2.2  | 310     |
| Albumin (g/l)   | 4.0             | 1.7  | 289     |
| IgG (g/l)   | 44.8            | 4.1  | 313     |
| CRP (mg/l)  | 13.7            | 59.5 | 312     |
|   | Mean            | SD   | N Total |
|   | 2.4             | 9.5  | 280     |

Tabelle 5: Übersicht über die Charakteristika der retrospektiv analysierten Kohorte. Entnommen aus (Campana, Strauß, et al., 2021).

| Demographics and Clinical Characteristics | Mean                         | SD        | N Total        |
|---|------------------------------|-----------|----------------|
| CRP elevation ( $\geq 1.0$ mg/l)          | Frequency<br>116/280 (41.4%) | –         | N total<br>280 |
| CSF/serum ratios                          |                              |           |                |
| Albumin ratio (CSF/serum)                 | Mean<br>5.5                  | SD<br>2.5 | N Total<br>310 |
| Elevated albumin ratios                   | Frequency<br>49/310 (15.8%)  | –         | N Total<br>310 |
| IgG ratio (CSF/serum)                     | Mean<br>2.8                  | SD<br>1.9 | N Total<br>309 |
| Any CSF alteration###                     | Frequency<br>134/314 (42.7%) | –         | N Total<br>314 |
| MRI                                       | Frequency                    |           | N Total        |
| Any MRI pathologies                       | 118/301 (39.2%)              | –         | 301            |
| White matter lesion(s)                    | 85/301 (28.2%)               | –         | 301            |
| MS suspect lesion(s)                      | 6/301 (2.0%)                 | –         | 301            |

Note: AP, antipsychotic; CRP, c-reactive protein; CSF, cerebrospinal fluid; MRI, magnetic resonance imaging; MS, multiple sclerosis.

\*Diagnosis according to International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems criteria, version 10 (ICD-10).

\*\*Patients that initially presented themselves with psychotic symptoms and a non F2x-diagnosis (eg drug-induced psychosis) and were later diagnosed within the schizophrenia-spectrum.

\*\*\*For any psychiatric disorder.

\*\*\*\*Neurological comorbidities:  $n = 28$  (meningitis with epileptic seizure at age of 11 years, meningoencephalitis at 11 years, diabetic polyneuropathy, epilepsy (2 $\times$ ), intracerebral venous anomalia, Morbus Charcot-Marie-Tooth without any symptoms, intracranial hypertension, infantile cerebral palsy, polyneuropathy of unclear origin (2 $\times$ ), migraine (2 $\times$ ), stroke (2 $\times$ ), alcoholic polyneuropathy, traumatic brain injury (5 $\times$ ), weak dorsiflexion of the foot, multiple sclerosis, normal pressure hydrocephalus, polyneuropathy due to vitamin-b12 deficiency, minor stroke, history of neuroborreliosis with ipsilateral facial palsy, history of migraine attacks.

\*\*\*\*\*Abuse of at least one substance (other than tobacco).

#Five types of OCBs patterns were proposed: type 1 = normal CSF, type 2 = two or more CSF restricted OCB, type 3 = CSF restricted OCB and additional, identical OCB in serum and CSF, type 4 = identical OCB in CSF and serum, "mirror pattern," type 5 = monoclonal bands in CSF and serum.

##If not available, ANC absolute was calculated according to the following formula: ANC [cells/ $\mu$ l] = (segmented neutrophils [%]  $\times$  total WBC [cells/ $\mu$ l]) OR (neutrophils [%]  $\times$  total WBC [cells/ $\mu$ l]).

###Any positive OCBs in CSF OR pleocytosis  $>5$  cells/ $\mu$ l OR increased age-adjusted albumin ratio OR positive MRZR.

**Tabelle 6: Serum-, Liquor- und MRT-assoziierte Pathologien der retrospektiv analysierten Kohorte.** Entnommen aus (Campana, Strauß, et al., 2021).

Diskussion: Diese große retrospektive Analyse einer FEP-Kohorte stellt eine große Bereicherung der klinischen Daten zu dieser Bevölkerungsgruppe dar und trägt wesentlich zur Diskussion über entzündliche Veränderungen bei psychotischen Erkrankungen bei. Obwohl sowohl im Liquor- als auch in Blutuntersuchungen verschiedene entzündliche Veränderungen festgestellt wurden, fanden wir keine Hinweise auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen peripherer Entzündung und entzündlichen Liquorveränderungen. Außerdem konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Liquorpathologien und der mit CRP als Korrelat gemessenen peripheren Entzündungsaktivität festgestellt werden. Insgesamt deuten die Ergebnisse der Untersuchung darauf hin, dass es eine Subgruppe an Patienten mit psychotischen Erkrankungen gibt, in denen autoimmune bzw. neuroinflammatorische Prozesse eine Rolle in der Krankheitsentstehung oder Aufrechterhaltung spielen, wobei in einer retrospektiven Analyse keine Kausalität zwischen Liquorpathologien und Symptomausprägung hergestellt werden kann.



### 3.2.2 Retrospektive Analyse von Liquorpathologien bei erst- und mehrfacherkrankten Patienten mit Schizophrenie

Oviedo-Salcedo T., Wagner E. (shared-first), et al. (2021): Cerebrospinal fluid abnormalities in first- and multi-episode schizophrenia-spectrum disorders: impact of clinical and demographical variables (Oviedo-Salcedo et al., 2021)

#### Einleitung:

In den letzten Jahren hat die Entdeckung von Krankheiten wie der N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor (NMDAR)-Antikörper-vermittelten Enzephalitis, die in bestimmten Fällen primär Schizophrenie-ähnliche Symptome aufweisen können, zur Diskussion über die empfohlene diagnostische Abklärung bei Patienten mit Erstmanifestation einer psychotischen Erkrankung (first-episode psychosis, FEP) beigetragen (Pollak et al., 2020). Während die klinische Bedeutung des Nachweises von NMDAR-Antikörpern im Serum bei bis zu 10% gesunder Kontrollprobanden sowie bei Patienten mit psychotischen Symptomen (Hammer et al., 2014) nach wie vor unklar ist, gibt es neuere Hinweise darauf, dass die Raten bei Patienten mit FEP höher sind als bei gesunden Kontrollprobanden (Lennox et al., 2017), was die Hypothese stützt, dass eine verminderte Aktivität des NMDAR eine wichtige Rolle bei der Schizophrenie spielt. NMDAR-Antikörper im Liquor, insbesondere bei gleichzeitigen neurologischen Symptomen, deuten stark auf eine Autoimmunenzephalitis hin, die eine andere Krankheitsentität als Schizophrenie-Spektrumstörungen darstellt. Inwieweit beide Krankheitsentitäten gemeinsame Pathomechanismen aufweisen, muss in Zukunft noch präziser untersucht werden. Bei der Diagnose einer FEP gehören zu den Erstuntersuchungen eine körperliche und neurologische Untersuchung, eine strukturierte neuropsychologische Testung und Laboruntersuchungen, während weitere Untersuchungen wie bildgebende Verfahren (zerebrales MRT oder CCT) oder Liquordiagnostik als Zusatzuntersuchungen angesehen werden, die für Fälle mit atypischer Präsentation der Symptomatik oder bei Verdacht auf eine organische Genese der Symptomatik vorgesehen ist (Hasan, 2019). Die länderspezifischen Unterschiede hinsichtlich der diagnostischen Abklärung somatischer Ursachen psychotischer Syndrome führten zu einschlägigen Diskussionen darüber, ob eine ausführliche Liquordiagnostik bei psychotischen Erkrankungen mindestens einmal im Laufe der Behandlung angeboten werden sollte oder nicht. In der deutschen S3-Leitlinie Schizophrenie der DGPPN wird beispielsweise bei jedem Patienten mit FEP eine zerebrale MRT-Bildgebung empfohlen, während eine Liquordiagnostik

in allen Fällen empfohlen wird, in denen klinische, labor- oder instrumentengestützte diagnostische Tests auf eine mögliche sekundäre Ursache der psychotischen Symptome hinweisen (Hasan, 2019). Die britische NICE-Leitlinie enthält nur wenige Informationen über die somatische Diagnostik bei FEP (NICE, 2014a), und die kürzlich veröffentlichten US-amerikanische APA-Leitlinie empfiehlt ein zerebrales MRT, wenn dies aufgrund der neurologischen Untersuchung oder der Anamnese indiziert ist (APA, 2020). Die Liquordiagnostik hat sich als Standarddiagnostik für neurologische Erkrankungen etabliert, insbesondere für neurodegenerative, immunologische und entzündliche Erkrankungen, wobei unterschiedliche Liquorbefundmuster auf verschiedene Krankheitsentitäten hinweisen. Obwohl Liquoranalysen die beste Strategie sind, um Entzündungsprozesse im ZNS zu untersuchen, ist unser Wissen über die Prävalenz abnormaler Liquorbefunde bei Menschen mit Schizophrenie noch gering. Der Grund dafür ist, dass im Gegensatz zur Neurologie Lumbalpunktionen und anschließende Liquoranalysen in vielen psychiatrischen Einrichtungen immer noch nicht zum Standard gehören. Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse lieferte Belege aus 112 Liquor-Studien, von denen 32 Fall-Kontroll-Studien waren, die neuroinflammatorische Veränderungen bei Schizophrenie und affektiven Störungen zeigen, wie z.B. einen Anstieg des Gesamt-Liquorproteins, einen Anstieg der Liquor/Serum-Albumin-Ratio ( $Q_{Alb}$ ), einen Anstieg der IgG-Ratio oder einen Anstieg der pro-inflammatorischen Zytokine (Orlovska-Waast et al., 2019). Oligoklonale Banden (OKBs) wurden in bis zu 12,5% der Fälle bei der Untersuchung von Schizophrenie-Patienten festgestellt, mit einer intrathekalen Immunglobulinsynthese in bis zu 7,2%, doch wurden OKBs in den meisten Publikationen gar nicht untersucht (Orlovska-Waast et al., 2019). Eine neuere Publikation analysierte retrospektiv Liquorbefunde von 992 Patienten mit affektiven und nicht-affektiven Psychosen (456 mit schizophreniformen Syndromen) und zeigte einen Anstieg der Leukozyten (absolut) bei 4%, OKBs bei 10 % (bei 4% intrathekale OKBs) und eine erhöhte Proteinkonzentration bei 45% der Untersuchten. Insgesamt zeigten 8% der untersuchten Patienten Anzeichen einer Neuroinflammation (basierend auf den Befunden erhöhter Leukozyten (absolut), IgG-Indizes und/oder Liquor-spezifischer OKBs) und 18% Anzeichen einer Dysfunktion der Blut-Liquor-Schranke (Endres et al., 2020). Zusammenfassend gibt zahlreiche Hinweise darauf, dass immunologische und entzündliche Veränderungen zumindest bei einer Untergruppe zur Pathophysiologie der Schizophrenie beitragen. Da die klinische Relevanz oder die Implikationen dieser Liquorveränderungen nicht ausreichend untersucht sind, wurde in einer retrospektiven

Übersichtsarbeit untersucht, ob klinische Faktoren zu veränderten Liquorbefunden bei Schizophrenie-Spektrum-Störungen beitragen.

Methodik: Eingeschlossen wurden klinische Daten aus elektronischen Krankenakten von Patienten mit psychotischen Störungen (ICD-10: F20-F29), die eine routinemäßige Standard-Liquordiagnostik an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München erhielten. Chi<sup>2</sup>-Tests für dichotome Parameter und unabhängige t-Tests für kontinuierliche Parameter wurden verwendet, um Gruppenunterschiede zu vergleichen.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 331 Patienten in die Analyse einbezogen (43,2 % Frauen und 56,8 % Männer). Das Durchschnittsalter betrug 37,67 Jahre ( $\pm 15,58$ ). Die mittlere Krankheitsdauer betrug 71,96 Monate ( $\pm 102,59$ ). Insgesamt handelte es sich bei 40 % (128/320) um Patienten mit einer Erstepisode-Psychose (FEP) und bei 60 % (192/320) um Patienten mit einer Mehrepisoden-Psychose (MEP). Erhöhte Liquor-Proteinwerte wurden in 19,8 % und eine erhöhte Liquor/Serum-Albumin-Ratio ( $Q_{Alb}$ ) in 29,4 % der Fälle festgestellt. Eine Pleozytose wurde bei 6,1 % der Patienten festgestellt. MEP-Patienten wiesen im Vergleich zu FEP-Patienten einen signifikant höheren mittleren  $Q_{Alb}$ -Wert auf ( $t_{(304,57)} = -2,75$ ,  $p=0,006$ ), der nach Korrektur für das Alter nicht signifikant blieb (**siehe Tabelle 7**).

| Variables                               | N total | Mean            | SD    |
|---|---------|-----------------|-------|
| Protein level (mg/dl)                   | 328     | 38.82           | 14.99 |
| Albumin ratio                           | 330     | 5.86            | 2.62  |
| White blood cell count (cells/ $\mu$ l) | 329     | 1.56            | 1.80  |
|   | N total | Frequency       |       |
| Protein level elevated (yes/no)         | 328     | 65/328 (19.8%)  |       |
| Albumin ratio elevated (yes/no)         | 330     | 97/330 (29.4%)  |       |
| Pleocytosis (> 4/ $\mu$ l) (yes/no)     | 329     | 20/329 (6.1%)   |       |
| Pleocytosis (> 5/ $\mu$ l) (yes/no)     | 329     | 12/329 (3.6%)   |       |
| Pleocytosis (> 6/ $\mu$ l) (yes/no)     | 329     | 8/329 (2.4%)    |       |
| OCB (yes/no)                            | 329     | 122/329 (37.1%) |       |
| OCB intrathecal synthesis (yes/no)      | 122     | 39/122 (32%)    |       |
| OCB type 2                              |         | 9/122 (7.4%)    |       |
| OCB type 3                              |         | 29/122 (23.8%)  |       |
| OCB not specified                       |         | 1/122 (0.8%)    |       |

OCB oligoclonal bands.

**Tabelle 7: Liquorpathologien der Kohorte.** Entnommen aus (Oviedo-Salcedo et al., 2021).

| Variables                               | N       | First-episode | Multi-episode   | t/ $\chi^2$ | df     | p                   |
|---|---------|---------------|-----------------|-------------|--------|---------------------|
| <i>Demographics</i>                     |         |               |                 |             |        |                     |
| Age at time of LP                       | 128/192 | 34.43 ± 15.00 | 40.05 ± 15.67   | -3.195      | 318    | 0.002 <sup>a</sup>  |
| Duration of illness (months)            | 95/180  | 11.17 ± 27.06 | 103.31 ± 112.82 | -10.405     | 215.28 | <0.001 <sup>a</sup> |
| Age at onset of disease (years)         | 112/181 | 34.34 ± 14.89 | 31.52 ± 12.91   | 1.653       | 210.22 | 0.100 <sup>a</sup>  |
| Gender (f/m)                            | 320     | 49/79         | 87/105          | 1.554       | 1      | 0.213 <sup>b</sup>  |
| <i>CSF parameter</i>                    |         |               |                 |             |        |                     |
| Protein level (mg/dl)                   | 127/190 | 36.77 ± 13.12 | 40.41 ± 16.29   | -2.196      | 304.1  | 0.029 <sup>a</sup>  |
| Protein level elevated (yes/no)         | 317     | 19/108        | 45/145          | 3.595       | 1      | 0.058 <sup>b</sup>  |
| Albumin ratio                           | 127/192 | 5.41 ± 2.28   | 6.19 ± 2.83     | -2.745      | 304.57 | 0.006 <sup>a</sup>  |
| Albumin ratio elevated (yes/no)         | 319     | 32/95         | 64/128          | 2.405       | 1      | 0.121 <sup>b</sup>  |
| White blood cell count (cells/ $\mu$ l) | 127/191 | 1.32 ± 1.37   | 1.70 ± 2.02     | -2.017      | 315.87 | 0.044 <sup>a</sup>  |
| Pleocytosis (> 4/ $\mu$ l)              | 318     | 6/121         | 13/178          | 0.589       | 1      | 0.443 <sup>b</sup>  |
| Pleocytosis (> 5/ $\mu$ l)              | 318     | 3/124         | 8/183           |             |        | 0.536 <sup>c</sup>  |
| Pleocytosis (> 6/ $\mu$ l)              | 318     | 1/126         | 6/185           |             |        | 0.250 <sup>c</sup>  |
| OCB (yes/no)                            | 318     | 38/89         | 77/114          | 3.569       | 1      | 0.059 <sup>b</sup>  |
| OCB intrathecal synthesis (yes/no)      | 115     | 12/26         | 24/53           | 0.002       | 1      | 0.964 <sup>b</sup>  |

<sup>a</sup>Independent t test.

<sup>b</sup> $\chi^2$  test.

<sup>c</sup>Fisher's exact test (two-sided) was used in case  $n < 5$  in a  $2 \times 2$  table.

CSF cerebrospinal fluid, f female, LP lumbar puncture, m male, OCB oligoclonal bands.

**Tabelle 8: Charakteristika im Gruppenvergleich zwischen Ersterkrankten und Mehrfacherkrankten.** Entnommen aus (Oviedo-Salcedo et al., 2021).

Ein erhöhter  $Q_{Alb}$ -Wert trat häufiger bei Männern auf ( $X^2_{(1)} = 14,76$ ,  $p < 0,001$ ). Bei positiver Familienanamnese für psychiatrische Erkrankungen und bei zerebralen MRT-Veränderungen wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Veränderungen im Liquor festgestellt.

Um die Therapieresistenz als Maß für die Schwere der Erkrankung zu berücksichtigen, wurden die klinischen Daten auf eine dokumentierte Behandlung mit Clozapin (Lebenszeit) hin untersucht und diese Patienten mit einer Clozapin-naiven Kohorte verglichen. Wir fanden keine signifikanten Unterschiede in den mittleren Proteinkonzentrationen zwischen Patienten mit Clozapin-Behandlung (Lebenszeit) und Patienten ohne dokumentierte Therapie mit Clozapin in der Anamnese ( $t_{(326)} = 1,63$ ,  $p = 0,104$ ). Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit der Erhöhung der Proteinwerte ( $X^2_{(1)} = 3,56$ ,  $p = 0,059$ ). Beide Gruppen unterschieden sich weder signifikant im mittleren  $Q_{Alb}$ -Wert ( $t_{(328)} = 1,81$ ,  $p = 0,071$ ) noch in der Häufigkeit von  $Q_{Alb}$ -Erhöhungen ( $X^2_{(1)} = 0,361$ ,  $p = 0,548$ ). Der mittlere WBC-Wert zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Untergruppen ( $t_{(327)} = 0,84$ ,  $p = 0,402$ ). Auch bei einem Vorhandensein einer Pleozytose gab es in keiner der drei zuvor beschriebenen Kategorien einen signifikanten Unterschied (alle  $p > 0,102$ ). Auch in Bezug auf das Vorhandensein von OKBs ( $X^2_{(1)} = 0,117$ ,  $p = 0,732$ ) und auf das Vorhandensein einer intrathekalen OKB-Produktion ( $X^2_{(1)} = 1,292$ ,  $p = 0,256$ ) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Clozapin-behandelten und Clozapin-naiven Patienten. Bemerkenswert ist, dass Patienten, die in ihrem

Leben mit Clozapin behandelt wurden, eine signifikant längere Krankheitsdauer aufwiesen als Clozapin-naive Patienten ( $t_{(80,98)} = 3,83, p < 0,001$ ) (siehe Tabelle 9).

| Variables                               | N      | Clozapine treatment lifetime (N = 68) | No documented clozapine treatment lifetime (N = 263) | t/ $\chi^2$ | df    | p                   |
|---|--------|---------------------------------------|--|-------------|-------|---------------------|
| <i>Demographics</i>                     |        |                                       |  |             |       |                     |
| Age at time of LP                       | 68/263 | 38.75 ± 17.45                         | 37.40 ± 15.08  | 0.586       | 94.48 | 0.559 <sup>a</sup>  |
| Duration of illness (months)            | 66/211 | 123.53 ± 135.98                       | 55.82 ± 83.74  | 3.83        | 80.98 | <0.001 <sup>a</sup> |
| Age at onset of disease (years)         | 65/229 | 28.94 ± 12.63                         | 33.64 ± 13.87  | -2.456      | 292   | 0.015 <sup>a</sup>  |
| Gender (f/m)                            | 331    | 29/39                                 | 114/149  | 0.011       | 1     | 0.917 <sup>b</sup>  |
| <i>CSF parameter</i>                    |        |                                       |  |             |       |                     |
| Protein level (mg/dl)                   | 328    | 41.45 <sub>(N=68)</sub> ± 17.26       | 38.13 <sub>(N=260)</sub> ± 14.30                     | 1.63        | 326   | 0.104 <sup>a</sup>  |
| Protein level elevated (yes/no)         | 328    | 19/49                                 | 46/214   | 3.56        | 1     | 0.059 <sup>b</sup>  |
| Albumin ratio                           | 330    | 6.37 <sub>(N=68)</sub> ± 3.05         | 5.72 <sub>(N=262)</sub> ± 2.48                       | 1.81        | 328   | 0.071 <sup>a</sup>  |
| Albumin ratio elevated (yes/no)         | 330    | 22/46                                 | 75/187   | 0.361       | 1     | 0.548 <sup>b</sup>  |
| White blood cell count (cells/ $\mu$ l) | 329    | 1.72 <sub>(N=68)</sub> ± 1.91         | 1.52 <sub>(N=261)</sub> ± 1.77                       | 0.839       | 327   | 0.402 <sup>a</sup>  |
| Pleocytosis (> 4/ $\mu$ l) (yes/no)     | 329    | 7/61                                  | 13/248   | 2.667       | 1     | 0.102 <sup>b</sup>  |
| Pleocytosis (> 5/ $\mu$ l) (yes/no)     | 329    | 4/64                                  | 8/253  |             |       | 0.279 <sup>c</sup>  |
| Pleocytosis (> 6/ $\mu$ l) (yes/no)     | 329    | 3/65                                  | 5/256  |             |       | 0.369 <sup>c</sup>  |
| OCB (yes/no)                            | 329    | 24/44                                 | 98/163   | 0.117       | 1     | 0.732 <sup>b</sup>  |
| OCB intrathecal synthesis (yes/no)      | 122    | 10/14                                 | 29/69  | 1.292       | 1     | 0.256 <sup>b</sup>  |

<sup>a</sup>Independent t test.

<sup>b</sup> $\chi^2$  test.

<sup>c</sup>Fisher's exact test (two-sided) was used in case  $n < 5$  in a  $2 \times 2$  table.

CSF cerebrospinal fluid, f female, LP lumbar puncture, m male, OCB oligoclonal bands.

**Tabelle 9: Charakteristika im Gruppenvergleich zwischen Clozapin-Behandlung (Lebenszeit) und keine Clozapin-Behandlung (Lebenszeit).**  
Entnommen aus (Oviedo-Salcedo et al., 2021).

Diskussion: Unsere Arbeit erweitert andere retrospektive Kohorten, die ein relevantes Ausmaß an Liquorveränderungen bei Schizophrenie-Spektrum-Störungen bestätigen, und zeigt, wie schwierig es ist, diese Veränderungen mit dem klinischen Verlauf und dem Krankheitsverlauf in Verbindung zu bringen. Weitere Forschungsarbeiten mit longitudinalem Studiendesign sind erforderlich, um mit Hilfe der Liquordiagnostik Prädiktoren für Therapieresponse zu entwickeln.

## 5 Diskussion und Ausblick

60% der mit Clozapin behandelten Betroffenen mit einer Schizophrenie sprechen nicht adäquat auf eine medikamentöse Therapie mit Antipsychotika an (D. Siskind et al., 2017), was die Behandler im klinischen Alltag vor große Herausforderungen stellt, da bisherige pharmakologische, psychotherapeutische und soziotherapeutische Strategien auch insgesamt nur sehr begrenzt zu relevanter Symptomlinderung beitragen können. Bei der Therapieresistenz werden komplexe, multi-ätiologische Erklärungsmodelle entwickelt, unter anderem hinsichtlich charakteristischer glutamaterger, inflammatorischer oder neurodegenerativer Veränderungen. Ziel dieser Habilitation war es daher, die Evidenz zur Wirksamkeit multipler therapeutischer Verfahren zu untersuchen und zu bewerten und Evidenz für neurobiologische Korrelate von Therapieresistenz v.a. durch Analysen des Liquor cerebrospinalis zu sammeln, um in der Zukunft mögliche personalisierte Verfahren bei Menschen mit einer Schizophrenie mit refraktärer Symptomatik zu untersuchen.

### 5.1 Studien am Menschen und Metaanalysen bei TRS und CRS

Im ersten Abschnitt des Habilitationsprojekts standen Fragestellungen zur Wirksamkeit und Sicherheit von pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Therapieoptionen bei TRS und CRS sowie der Einfluss von extrinsischen Faktoren (z.B. Rauchverhalten) auf Krankheitsverläufe und Behandlungssicherheit bei dieser Patientenpopulation im Fokus. Diese wurden v.a. mit Methoden der evidenzbasierten Medizin (Systematische Übersichtsarbeiten, Metaanalysen, Umbrella Reviews, zweistufige Delphi-Prozesse) systematisch untersucht. Evidenzbasierte Verfahren stellen einen elementaren Baustein zur Evaluation und somit Verbesserung des medizinischen Wissens hinsichtlich Effektivität und Sicherheit von pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Therapieoptionen in der psychiatrischen Versorgung dar. Es zeigte sich jedoch übergreifend, dass die Primärquellen bei therapieresistenten schizophrenen Psychosen limitiert sind in Anzahl und teilweise auch in der methodischen Qualität.

Im zweiten Abschnitt des Habilitationsprojekts wurde daher in retrospektiven Untersuchungen das Thema der Therapieresistenz in zwei Liquor-Kohorten der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München aufgegriffen und wichtige Beiträge zum besseren Verständnis von existierenden alternativen Krankheitshypothesen (z.B. Autoimmunhypothese)

geleistet, die ebenfalls therapieresistente Krankheitsverläufe begünstigen können. Da die Limitationen durch das retrospektive Design (z.B. keine Erfassung von Symptomschwere) und das Fehlen von gesunden Kontrollprobanden es nicht ermöglichen, valide krankheitsspezifische Muster zu detektieren, wurde meinerseits - um die biologischen Grundlagen der Resistenzentwicklung in psychiatrischen Krankheitsbildern besser zu verstehen und um in Zukunft weitere „Targets“ für die klinische Forschung zu detektieren - eine groß angelegte Fall-Kontroll-Studie am Menschen mit Biobanking (Clinical Deep Phenotyping) an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München im Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS) prä-registriert ("Clinical Deep Phenotyping (CDP) - Studie", 2021) und erfolgreich initiiert. In diesem Kontext werden auch Signaturen der Therapieresistenz auf struktureller und neurophysiologischer Ebene systematisch und multidimensional untersucht. Zusätzlich wurde im Jahr 2020 gemeinsam Dr. Florian Raabe und Dr. Daniel Keeser eine eigenständige Arbeitsgruppe (sog. Clinical Deep Phenotyping – Arbeitsgruppe) an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München gegründet, die RDoC-basierte transdiagnostische und translationale Forschung im Bereich psychotischer Störungen betreibt. Die CDP-Studie verfolgt einen breiten naturalistischen Ansatz. Es werden transdiagnostische Gemeinsamkeiten und Unterschiede bei Menschen mit einer psychotischen Erkrankung im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden untersucht (aktuelle Fallzahl: 300, davon 150 Menschen mit einer Psychose und 150 gesunde Kontrollen, Stand März 2022) und das sog. *Deep phenotyping* umfasst ein standardisiertes neurokognitives Assessment mit der systematischen Erhebung klinischer Parameter und Scores sowie ein neuropsychiatrisches Interview nach DSM-V-Kriterien (M.I.N.I.) zur Diagnosesicherung (Sheehan et al., 1998). Es werden unter anderem die Hirnstruktur mit Hilfe struktureller und funktioneller Bildgebung (z.B. T1-MPRAGE, T2-SPACE, Multi-Voxel MRS, DTI, Field Maps), die Elektrophysiologie und Plastizität des Gehirns mit Hilfe des EEGs (P300 und Resting State) und diagnostischer transkranieller Magnetstimulation, die anatomische Struktur der Retina als Teil des ZNS (optische Kohärenztomographie, OCT) sowie die Elektrophysiologie der Retina (Elektroretinogramm) in der Kohorte im Querschnitt untersucht.

Da neuroinflammatorische und neurodegenerative Prozesse oft miteinander assoziiert sind (Ransohoff, 2016), könnten spezifische, serum-basierte Biomarker in einer repräsentativen Kohorte diesbezügliche Erkenntnisse liefern, aber auch den Nutzen dieser Biomarker hinsichtlich diagnostischer und prädiktiver Funktionen zu überprüfen, um in Zukunft ggf. neue,

personalisierte Therapieoptionen für kognitive Defizite bei psychotischen Erkrankungen (z.B. immunmodulatorische Therapien bei Subpopulation von Betroffenen mit Schizophrenie) zu ermöglichen.

Der naturalistische „Deep-Phenotyping-Ansatz“ ermöglicht die Untersuchung multivariater Zusammenhänge auf Basis eines multimodalen Designs. Somit ist eine Stratifizierung von Subgruppen (z.B. schizophrene Psychosen vs. nicht-schizophrene Psychosen, Ersterkrankte vs. Mehrfacherkrankte, inflammatorischer Subtyp vs. nicht-inflammatorischer Subtyp) und Symptomclustern (kognitive High-performer vs. Low-performer, remittierte vs. nicht-remittierte Populationen) möglich. Als Konsequenz sollen basierend hierauf in Zukunft personalisierte klinische Studien (z.B. mit immunmodulatorischer Therapie) entstehen.



## 6 Literaturverzeichnis

- Adam, D. (2013). Mental health: On the spectrum. *Nature*, 496(7446), 416-418.  
doi:10.1038/496416a
- Ahmed, M. R., Gurevich, V. V., Dalby, K. N., Benovic, J. L., & Gurevich, E. V. (2008). Haloperidol and clozapine differentially affect the expression of arrestins, receptor kinases, and extracellular signal-regulated kinase activation. *J Pharmacol Exp Ther*, 325(1), 276-283.  
doi:10.1124/jpet.107.131987
- Aleman, A., Enriquez-Geppert, S., Knegtering, H., & Dlabac-de Lange, J. J. (2018). Moderate effects of noninvasive brain stimulation of the frontal cortex for improving negative symptoms in schizophrenia: Meta-analysis of controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev*, 89, 111-118. doi:10.1016/j.neubiorev.2018.02.009
- Andreasen, N. C., Carpenter, W. T., Jr., Kane, J. M., Lasser, R. A., Marder, S. R., & Weinberger, D. R. (2005). Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry*, 162(3), 441-449. doi:10.1176/appi.ajp.162.3.441
- Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia, (2010).  
The American Psychiatric Association Practice Guideline For The Treatment Of Patients With Schizophrenia, (2020).
- Arumugham, S. S., Thirthalli, J., & Andrade, C. (2016). Efficacy and safety of combining clozapine with electrical or magnetic brain stimulation in treatment-refractory schizophrenia. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 9(9), 1245-1252.  
doi:10.1080/17512433.2016.1200971
- Bais, L., Vercammen, A., Stewart, R., van Es, F., Visser, B., Aleman, A., & Knegtering, H. (2014). Short and long term effects of left and bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia patients with auditory verbal hallucinations: a randomized controlled trial. *PLoS One*, 9(10), e108828.  
doi:10.1371/journal.pone.0108828
- Blumberger, D. M., Christensen, B. K., Zipursky, R. B., Moller, B., Chen, R., Fitzgerald, P. B., & Daskalakis, Z. J. (2012). MRI-targeted repetitive transcranial magnetic stimulation of Heschl's gyrus for refractory auditory hallucinations. *Brain Stimul*, 5(4), 577-585.  
doi:10.1016/j.brs.2011.12.002
- Buchanan, R. W., Kreyenbuhl, J., Kelly, D. L., Noel, J. M., Boggs, D. L., Fischer, B. A., . . . Keller, W. (2010). The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull*, 36(1), 71-93.  
doi:10.1093/schbul/sbp116
- Campana, M., Falkai, P., Siskind, D., Hasan, A., & Wagner, E. (2021). Characteristics and definitions of ultra-treatment-resistant schizophrenia - A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*, 228, 218-226. doi:10.1016/j.schres.2020.12.002
- Campana, M., Strauß, J., Münz, S., Oviedo-Salcedo, T., Fernando, P., Eichhorn, P., . . . Wagner, E. (2021). Cerebrospinal Fluid Pathologies in Schizophrenia-Spectrum Disorder-A Retrospective Chart Review. *Schizophr Bull*. doi:10.1093/schbul/sbab105
- Clinical Deep Phenotyping (CDP) - Studie (2021). Retrieved from  
[https://www.drks.de/drks\\_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL\\_ID=DRKS00024177](https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00024177)
- Cordes, J., Thünker, J., Agelink, M. W., Arends, M., Mobascher, A., Wobrock, T., . . . Gaebel, W. (2010). Effects of 10 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on clinical

- global impression in chronic schizophrenia. *Psychiatry Res*, 177(1-2), 32-36.  
doi:10.1016/j.psychres.2009.01.014
- Correll, C. U., Kishimoto, T., Nielsen, J., & Kane, J. M. (2011). Quantifying clinical relevance in the treatment of schizophrenia. *Clin Ther*, 33(12), B16-39.  
doi:10.1016/j.clinthera.2011.11.016
- Correll, C. U., Rubio, J. M., Inczedy-Farkas, G., Birnbaum, M. L., Kane, J. M., & Leucht, S. (2017). Efficacy of 42 Pharmacologic Cotreatment Strategies Added to Antipsychotic Monotherapy in Schizophrenia: Systematic Overview and Quality Appraisal of the Meta-analytic Evidence. *JAMA Psychiatry*, 74(7), 675-684.  
doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.0624
- Cullen, A. E., Holmes, S., Pollak, T. A., Blackman, G., Joyce, D. W., Kempton, M. J., . . . Mondelli, V. (2019). Associations Between Non-neurological Autoimmune Disorders and Psychosis: A Meta-analysis. *Biol Psychiatry*, 85(1), 35-48.  
doi:10.1016/j.biopsych.2018.06.016
- Daneman, R. (2012). The blood-brain barrier in health and disease. *Ann Neurol*, 72(5), 648-672. doi:10.1002/ana.23648
- Daskalakis, Z. J., Christensen, B. K., Fitzgerald, P. B., Moller, B., Fountain, S. I., & Chen, R. (2008). Increased cortical inhibition in persons with schizophrenia treated with clozapine. *J Psychopharmacol*, 22(2), 203-209. doi:10.1177/0269881107084002
- de Jesus, D. R., Gil, A., Barbosa, L., Lobato, M. I., Magalhães, P. V., Favalli, G. P., . . . Belmonte-de-Abreu Pda, S. (2011). A pilot double-blind sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation for patients with refractory schizophrenia treated with clozapine. *Psychiatry Res*, 188(2), 203-207. doi:10.1016/j.psychres.2010.11.022
- de Leon, J., & Diaz, F. J. (2005). A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res*, 76(2-3), 135-157. doi:10.1016/j.schres.2005.02.010
- Diamond, B., Huerta, P. T., Mina-Osorio, P., Kowal, C., & Volpe, B. T. (2009). Losing your nerves? Maybe it's the antibodies. *Nat Rev Immunol*, 9(6), 449-456.  
doi:10.1038/nri2529
- Dlabac-de Lange, J. J., Bais, L., van Es, F. D., Visser, B. G., Reinink, E., Bakker, B., . . . Knegtering, H. (2015). Efficacy of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: results of a multicenter double-blind randomized controlled trial. *Psychol Med*, 45(6), 1263-1275. doi:10.1017/s0033291714002360
- Endres, D., Meixensberger, S., Dersch, R., Feige, B., Stich, O., Venhoff, N., . . . Tebartz van Elst, L. (2020). Cerebrospinal fluid, antineuronal autoantibody, EEG, and MRI findings from 992 patients with schizophreniform and affective psychosis. *Transl Psychiatry*, 10(1), 279. doi:10.1038/s41398-020-00967-3
- Faay, M. D. M., Czobor, P., & Sommer, I. E. C. (2018). Efficacy of typical and atypical antipsychotic medication on hostility in patients with psychosis-spectrum disorders: a review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*, 43(12), 2340-2349.  
doi:10.1038/s41386-018-0161-2
- Falkai, P., Rossner, M. J., Schulze, T. G., Hasan, A., Brzozka, M. M., Malchow, B., . . . Schmitt, A. (2015). Kraepelin revisited: schizophrenia from degeneration to failed regeneration. *Mol Psychiatry*, 20(6), 671-676. doi:10.1038/mp.2015.35
- Fernandes, B. S., Steiner, J., Bernstein, H. G., Dodd, S., Pasco, J. A., Dean, O. M., . . . Berk, M. (2016). C-reactive protein is increased in schizophrenia but is not altered by antipsychotics: meta-analysis and implications. *Mol Psychiatry*, 21(4), 554-564.  
doi:10.1038/mp.2015.87

- Galletly, C., Castle, D., Dark, F., Humberstone, V., Jablensky, A., Killackey, E., . . . Tran, N. (2016). Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. *Aust N Z J Psychiatry, 50*(5), 410-472. doi:10.1177/0004867416641195
- Galling, B., Vernon, J. A., Pagsberg, A. K., Wadhwa, A., Grudnikoff, E., Seidman, A. J., . . . Correll, C. U. (2018). Efficacy and safety of antidepressant augmentation of continued antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand, 137*(3), 187-205. doi:10.1111/acps.12854
- Gardner, D. M., Murphy, A. L., O'Donnell, H., Centorrino, F., & Baldessarini, R. J. (2010). International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry, 167*(6), 686-693. doi:10.1176/appi.ajp.2009.09060802
- Geng, J., Wang, L., Zhang, L., Qin, C., Song, Y., Ma, Y., . . . Yang, G. Y. (2018). Blood-Brain Barrier Disruption Induced Cognitive Impairment Is Associated With Increase of Inflammatory Cytokine. *Front Aging Neurosci, 10*, 129. doi:10.3389/fnagi.2018.00129
- Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) Working Group (2015). Available from gradeworkinggroup.org., (2015).
- Hammer, C., Stepniak, B., Schneider, A., Papiol, S., Tantra, M., Begemann, M., . . . Ehrenreich, H. (2014). Neuropsychiatric disease relevance of circulating anti-NMDA receptor autoantibodies depends on blood-brain barrier integrity. *Mol Psychiatry, 19*(10), 1143-1149. doi:10.1038/mp.2013.110
- S3-Leitlinie Schizophrenie, (2019).
- Hasan, A., Falkai, P., Wobrock, T., Lieberman, J., Glenthøj, B., Gattaz, W. F., . . . Möller, H. J. (2012). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry, 13*(5), 318-378. doi:10.3109/15622975.2012.696143
- Haslemo, T., Eikeseth, P. H., Tanum, L., Molden, E., & Refsum, H. (2006). The effect of variable cigarette consumption on the interaction with clozapine and olanzapine. *Eur J Clin Pharmacol, 62*(12), 1049-1053. doi:10.1007/s00228-006-0209-9
- He, H., Lu, J., Yang, L., Zheng, J., Gao, F., Zhai, Y., . . . Ma, X. (2017). Repetitive transcranial magnetic stimulation for treating the symptoms of schizophrenia: A PRISMA compliant meta-analysis. *Clin Neurophysiol, 128*(5), 716-724. doi:10.1016/j.clinph.2017.02.007
- Helfer, B., Samara, M. T., Huhn, M., Klupp, E., Leucht, C., Zhu, Y., . . . Leucht, S. (2016). Efficacy and Safety of Antidepressants Added to Antipsychotics for Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry, 173*(9), 876-886. doi:10.1176/appi.ajp.2016.15081035
- Hemmer, B., Archelos, J. J., & Hartung, H. P. (2002). New concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurosci, 3*(4), 291-301. doi:10.1038/nrn784
- Hennen, J., & Baldessarini, R. J. (2005). Suicidal risk during treatment with clozapine: a meta-analysis. *Schizophr Res, 73*(2-3), 139-145. doi:10.1016/j.schres.2004.05.015
- Higgins, J. P., Altman, D. G., Gøtzsche, P. C., Jüni, P., Moher, D., Oxman, A. D., . . . Sterne, J. A. (2011). The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj, 343*, d5928. doi:10.1136/bmj.d5928
- Hoffmann, C., Zong, S., Mané-Damas, M., Molenaar, P. C., Losen, M., Titulaer, M. J., & Martinez-Martinez, P. (2020). Absence of Autoantibodies Against Neuronal Surface Antigens in Sera of Patients With Psychotic Disorders. *JAMA Psychiatry, 77*(3), 322-325. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.3679

- Howes, O. D., McCutcheon, R., Agid, O., de Bartolomeis, A., van Beveren, N. J., Birnbaum, M. L., . . . Correll, C. U. (2017). Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *Am J Psychiatry*, *174*(3), 216-229. doi:10.1176/appi.ajp.2016.16050503
- Huang, Y. Z., Lu, M. K., Antal, A., Classen, J., Nitsche, M., Ziemann, U., . . . Rothwell, J. (2017). Plasticity induced by non-invasive transcranial brain stimulation: A position paper. *Clin Neurophysiol*, *128*(11), 2318-2329. doi:10.1016/j.clinph.2017.09.007
- Idänpään-Heikkilä, J., Alhava, E., Olkinuora, M., & Palva, I. P. (1977). Agranulocytosis during treatment with chlozapine. *Eur J Clin Pharmacol*, *11*(3), 193-198. doi:10.1007/bf00606409
- Insel, T., Cuthbert, B., Garvey, M., Heinssen, R., Pine, D. S., Quinn, K., . . . Wang, P. (2010). Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry*, *167*(7), 748-751. doi:10.1176/appi.ajp.2010.09091379
- James, S. L., Abate, D., Abate, K. H., Abay, S. M., Abbafati, C., Abbasi, N., . . . Murray, C. J. L. (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, *392*(10159), 1789-1858. doi:10.1016/s0140-6736(18)32279-7
- Kahn, R. S., & Keefe, R. S. (2013). Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus. *JAMA Psychiatry*, *70*(10), 1107-1112. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.155
- Kane, J., Honigfeld, G., Singer, J., & Meltzer, H. (1988). Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*, *45*(9), 789-796. doi:10.1001/archpsyc.1988.01800330013001
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*, *13*(2), 261-276. doi:10.1093/schbul/13.2.261
- Kennedy, J. L., Altar, C. A., Taylor, D. L., Degtiar, I., & Hornberger, J. C. (2014). The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: a systematic literature review. *Int Clin Psychopharmacol*, *29*(2), 63-76. doi:10.1097/YIC.0b013e32836508e6
- Kennedy, N. I., Lee, W. H., & Frangou, S. (2018). Efficacy of non-invasive brain stimulation on the symptom dimensions of schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Psychiatry*, *49*, 69-77. doi:10.1016/j.eurpsy.2017.12.025
- Klirova, M., Horacek, J., Novak, T., Cermak, J., Spaniel, F., Skrdlantova, L., . . . Höschl, C. (2013). Individualized rTMS neuronavigated according to regional brain metabolism ((18)FDG PET) has better treatment effects on auditory hallucinations than standard positioning of rTMS: a double-blind, sham-controlled study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, *263*(6), 475-484. doi:10.1007/s00406-012-0368-x
- Konradi, C., & Heckers, S. (2001). Antipsychotic drugs and neuroplasticity: insights into the treatment and neurobiology of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, *50*(10), 729-742. doi:10.1016/s0006-3223(01)01267-7
- Koops, S., van Dellen, E., Schutte, M. J., Nieuwdorp, W., Neggers, S. F., & Sommer, I. E. (2016). Theta Burst Transcranial Magnetic Stimulation for Auditory Verbal Hallucinations: Negative Findings From a Double-Blind-Randomized Trial. *Schizophr Bull*, *42*(1), 250-257. doi:10.1093/schbul/sbv100
- Lally, J., Tully, J., Robertson, D., Stubbs, B., Gaughran, F., & MacCabe, J. H. (2016). Augmentation of clozapine with electroconvulsive therapy in treatment resistant

- schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*, 171(1-3), 215-224. doi:10.1016/j.schres.2016.01.024
- Laupacis, A., Sackett, D. L., & Roberts, R. S. (1988). An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl J Med*, 318(26), 1728-1733. doi:10.1056/nejm198806303182605
- Law, H., & Morrison, A. P. (2014). Recovery in psychosis: a Delphi study with experts by experience. *Schizophr Bull*, 40(6), 1347-1355. doi:10.1093/schbul/sbu047
- Lefaucheur, J. P., André-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S. S., Baeken, C., Benninger, D. H., . . . Garcia-Larrea, L. (2014). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol*, 125(11), 2150-2206. doi:10.1016/j.clinph.2014.05.021
- Lennox, B. R., Palmer-Cooper, E. C., Pollak, T., Hainsworth, J., Marks, J., Jacobson, L., . . . Vincent, A. (2017). Prevalence and clinical characteristics of serum neuronal cell surface antibodies in first-episode psychosis: a case-control study. *Lancet Psychiatry*, 4(1), 42-48. doi:10.1016/s2215-0366(16)30375-3
- Leucht, S., Kane, J. M., Kissling, W., Hamann, J., Etschel, E., & Engel, R. R. (2005). What does the PANSS mean? *Schizophr Res*, 79(2-3), 231-238. doi:10.1016/j.schres.2005.04.008
- Leucht, S., Rothe, P., Davis, J. M., & Engel, R. R. (2013). Equipercentile linking of the BPRS and the PANSS. *Eur Neuropsychopharmacol*, 23(8), 956-959. doi:10.1016/j.euroneuro.2012.11.004
- Li, M., Li, Y., Zuo, L., Hu, W., & Jiang, T. (2021). Increase of blood-brain barrier leakage is related to cognitive decline in vascular mild cognitive impairment. *BMC Neurol*, 21(1), 159. doi:10.1186/s12883-021-02189-6
- Liu, S. K., Fitzgerald, P. B., Daigle, M., Chen, R., & Daskalakis, Z. J. (2009). The relationship between cortical inhibition, antipsychotic treatment, and the symptoms of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 65(6), 503-509. doi:10.1016/j.biopsych.2008.09.012
- Lotan, I., Benninger, F., Mendel, R., Hellmann, M. A., & Steiner, I. (2019). Does CSF pleocytosis have a predictive value for disease course in MS? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 6(5), e584. doi:10.1212/nxi.0000000000000584
- Morais, M., Patrício, P., Mateus-Pinheiro, A., Alves, N. D., Machado-Santos, A. R., Correia, J. S., . . . Bessa, J. M. (2017). The modulation of adult neuroplasticity is involved in the mood-improving actions of atypical antipsychotics in an animal model of depression. *Transl Psychiatry*, 7(6), e1146. doi:10.1038/tp.2017.120
- Morrison, A. P., Pyle, M., Gumley, A., Schwannauer, M., Turkington, D., MacLennan, G., . . . Kingdon, D. (2018). Cognitive behavioural therapy in clozapine-resistant schizophrenia (FOCUS): an assessor-blinded, randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry*, 5(8), 633-643. doi:10.1016/s2215-0366(18)30184-6
- Nation, D. A., Sweeney, M. D., Montagne, A., Sagare, A. P., D'Orazio, L. M., Pachicano, M., . . . Zlokovic, B. V. (2019). Blood-brain barrier breakdown is an early biomarker of human cognitive dysfunction. *Nat Med*, 25(2), 270-276. doi:10.1038/s41591-018-0297-y
- clinical guideline 178 - Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management (2014a).
- Psychosis and Schizophrenia in Adults. The NICE Guideline on Treatment and Management. Updated edition 2014., (2014b).
- Nielsen, R. E., Levander, S., Kjaersdam Tellús, G., Jensen, S. O., Østergaard Christensen, T., & Leucht, S. (2015). Second-generation antipsychotic effect on cognition in patients with schizophrenia--a meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Psychiatr Scand*, 131(3), 185-196. doi:10.1111/acps.12374

- Novák, T., Horáček, J., Mohr, P., Kopeček, M., Skrdlantová, L., Klírova, M., . . . Höschl, C. (2006). The double-blind sham-controlled study of high-frequency rTMS (20 Hz) for negative symptoms in schizophrenia: negative results. *Neuro Endocrinol Lett*, *27*(1-2), 209-213.
- Orlovska-Waast, S., Köhler-Forsberg, O., Brix, S. W., Nordentoft, M., Kondziella, D., Krogh, J., & Benros, M. E. (2019). Cerebrospinal fluid markers of inflammation and infections in schizophrenia and affective disorders: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*, *24*(6), 869-887. doi:10.1038/s41380-018-0220-4
- Osoegawa, C., Gomes, J. S., Grigolon, R. B., Brietzke, E., Gadelha, A., Lacerda, A. L. T., . . . Trevizol, A. P. (2018). Non-invasive brain stimulation for negative symptoms in schizophrenia: An updated systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*, *197*, 34-44. doi:10.1016/j.schres.2018.01.010
- Oviedo-Salcedo, T., Wagner, E., Campana, M., Gagsteiger, A., Strube, W., Eichhorn, P., . . . Hasan, A. (2021). Cerebrospinal fluid abnormalities in first- and multi-episode schizophrenia-spectrum disorders: impact of clinical and demographical variables. *Transl Psychiatry*, *11*(1), 621. doi:10.1038/s41398-021-01751-7
- Petrides, G., Malur, C., Braga, R. J., Bailine, S. H., Schooler, N. R., Malhotra, A. K., . . . Mendelowitz, A. (2015). Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: a prospective, randomized study. *Am J Psychiatry*, *172*(1), 52-58. doi:10.1176/appi.ajp.2014.13060787
- Pillinger, T., McCutcheon, R. A., Vano, L., Mizuno, Y., Arumham, A., Hindley, G., . . . Howes, O. D. (2020). Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*, *7*(1), 64-77. doi:10.1016/s2215-0366(19)30416-x
- Polcwiartek, C., & Nielsen, J. (2016). The clinical potentials of adjunctive fluvoxamine to clozapine treatment: a systematic review. *Psychopharmacology (Berl)*, *233*(5), 741-750. doi:10.1007/s00213-015-4161-1
- Pollak, T. A., Drndarski, S., Stone, J. M., David, A. S., McGuire, P., & Abbott, N. J. (2018). The blood-brain barrier in psychosis. *Lancet Psychiatry*, *5*(1), 79-92. doi:10.1016/s2215-0366(17)30293-6
- Pollak, T. A., & Lennox, B. R. (2018). Time for a change of practice: the real-world value of testing for neuronal autoantibodies in acute first-episode psychosis. *BJPsych Open*, *4*(4), 262-264. doi:10.1192/bjo.2018.27
- Pollak, T. A., Lennox, B. R., Müller, S., Benros, M. E., Prüss, H., Tebartz van Elst, L., . . . Bechter, K. (2020). Autoimmune psychosis: an international consensus on an approach to the diagnosis and management of psychosis of suspected autoimmune origin. *Lancet Psychiatry*, *7*(1), 93-108. doi:10.1016/s2215-0366(19)30290-1
- Poulet, E., Brunelin, J., Bediou, B., Bation, R., Forgeard, L., Dalery, J., . . . Saoud, M. (2005). Slow transcranial magnetic stimulation can rapidly reduce resistant auditory hallucinations in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, *57*(2), 188-191. doi:10.1016/j.biopsych.2004.10.007
- Rajkumar, A. P. C. C. B. S. P., B.; Kuruvilla, A.; Jacob, K.S. (2011). Clinical Predictors of Response to Clozapine in Patients with Treatment Resistant Schizophrenia. *Psychopharmacol Bull*, *44*(3), 51-65.
- Ransohoff, R. M. (2016). How neuroinflammation contributes to neurodegeneration. *Science*, *353*(6301), 777-783. doi:10.1126/science.aag2590

- Räuber, S., Heming, M., Repple, J., Ruland, T., Kuelby, R., Schulte-Mecklenbeck, A., . . . Meyer Zu Hörste, G. (2021). Cerebrospinal fluid flow cytometry distinguishes psychosis spectrum disorders from differential diagnoses. *Mol Psychiatry*. doi:10.1038/s41380-021-01244-5
- Remington, G., Addington, D., Honer, W., Ismail, Z., Raedler, T., & Teehan, M. (2017). Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults. *Can J Psychiatry*, 62(9), 604-616. doi:10.1177/0706743717720448
- Samara, M. T., Dold, M., Gianatsi, M., Nikolakopoulou, A., Helfer, B., Salanti, G., & Leucht, S. (2016). Efficacy, Acceptability, and Tolerability of Antipsychotics in Treatment-Resistant Schizophrenia: A Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 73(3), 199-210. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.2955
- Samara, M. T., Engel, R. R., Millier, A., Kandenwein, J., Toumi, M., & Leucht, S. (2014). Equipercenile linking of scales measuring functioning and symptoms: examining the GAF, SOFAS, CGI-S, and PANSS. *Eur Neuropsychopharmacol*, 24(11), 1767-1772. doi:10.1016/j.euroneuro.2014.08.009
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., . . . Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*, 59 Suppl 20, 22-33;quiz 34-57.
- Management of Schizophrenia., (2013).
- Siskind, D., McCartney, L., Goldschlager, R., & Kisely, S. (2016). Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 209(5), 385-392. doi:10.1192/bjp.bp.115.177261
- Siskind, D., Siskind, V., & Kisely, S. (2017). Clozapine Response Rates among People with Treatment-Resistant Schizophrenia: Data from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Psychiatry*, 62(11), 772-777. doi:10.1177/0706743717718167
- Siskind, D. J., Lee, M., Ravindran, A., Zhang, Q., Ma, E., Motamarri, B., & Kisely, S. (2018). Augmentation strategies for clozapine refractory schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry*, 52(8), 751-767. doi:10.1177/0004867418772351
- Slotema, C. W., Blom, J. D., de Weijer, A. D., Diederens, K. M., Goekoop, R., Looijestijn, J., . . . Sommer, I. E. (2011). Can low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation really relieve medication-resistant auditory verbal hallucinations? Negative results from a large randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*, 69(5), 450-456. doi:10.1016/j.biopsych.2010.09.051
- Slotema, C. W., Blom, J. D., van Lutterveld, R., Hoek, H. W., & Sommer, I. E. (2014). Review of the efficacy of transcranial magnetic stimulation for auditory verbal hallucinations. *Biol Psychiatry*, 76(2), 101-110. doi:10.1016/j.biopsych.2013.09.038
- Sweeney, M. D., Sagare, A. P., & Zlokovic, B. V. (2018). Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurol*, 14(3), 133-150. doi:10.1038/nrneurol.2017.188
- Sweeney, M. D., Zhao, Z., Montagne, A., Nelson, A. R., & Zlokovic, B. V. (2019). Blood-Brain Barrier: From Physiology to Disease and Back. *Physiol Rev*, 99(1), 21-78. doi:10.1152/physrev.00050.2017
- The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry, (2021).
- Tiihonen, J., Taipale, H., Mehtälä, J., Vattulainen, P., Correll, C. U., & Tanskanen, A. (2019). Association of Antipsychotic Polypharmacy vs Monotherapy With Psychiatric

- Rehospitalization Among Adults With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 76(5), 499-507. doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.4320
- Tollefson, G. D., Dellva, M. A., Mattler, C. A., Kane, J. M., Wirshing, D. A., & Kinon, B. J. (1999). Controlled, double-blind investigation of the clozapine discontinuation symptoms with conversion to either olanzapine or placebo. The Collaborative Crossover Study Group. *J Clin Psychopharmacol*, 19(5), 435-443. doi:10.1097/00004714-199910000-00007
- Tong, J., Huang, J., Luo, X., Chen, S., Cui, Y., An, H., . . . Tan, Y. (2019). Elevated serum anti-NMDA receptor antibody levels in first-episode patients with schizophrenia. *Brain Behav Immun*, 81, 213-219. doi:10.1016/j.bbi.2019.06.017
- Varma, S., Bishara, D., Besag, F. M., & Taylor, D. (2011). Clozapine-related EEG changes and seizures: dose and plasma-level relationships. *Ther Adv Psychopharmacol*, 1(2), 47-66. doi:10.1177/2045125311405566
- Vermeulen, J. M., van Rooijen, G., van de Kerkhof, M. P. J., Sutherland, A. L., Correll, C. U., & de Haan, L. (2019). Clozapine and Long-Term Mortality Risk in Patients With Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis of Studies Lasting 1.1-12.5 Years. *Schizophr Bull*, 45(2), 315-329. doi:10.1093/schbul/sby052
- Vigo, D., Thornicroft, G., & Atun, R. (2016). Estimating the true global burden of mental illness. *The Lancet Psychiatry*, 3(2), 171-178. doi:10.1016/s2215-0366(15)00505-2
- Wagner, E., Honer, W. G., Sommer, I. E., Koops, S., Blumberger, D. M., Daskalakis, Z. J., . . . Hasan, A. (2021). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for schizophrenia patients treated with clozapine. *World J Biol Psychiatry*, 22(1), 14-26. doi:10.1080/15622975.2020.1733080
- Wagner, E., Kane, J. M., Correll, C. U., Howes, O., Siskind, D., Honer, W. G., . . . Hasan, A. (2020). Clozapine Combination and Augmentation Strategies in Patients With Schizophrenia -Recommendations From an International Expert Survey Among the Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group. *Schizophr Bull*, 46(6), 1459-1470. doi:10.1093/schbul/sbaa060
- Wagner, E., Löhrs, L., Siskind, D., Honer, W. G., Falkai, P., & Hasan, A. (2019). Clozapine augmentation strategies - a systematic meta-review of available evidence. Treatment options for clozapine resistance. *J Psychopharmacol*, 33(4), 423-435. doi:10.1177/0269881118822171
- Wagner, E., McMahon, L., Falkai, P., Hasan, A., & Siskind, D. (2020). Impact of smoking behavior on clozapine blood levels - a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*, 142(6), 456-466. doi:10.1111/acps.13228
- Wagner, E., Oviedo-Salcedo, T., Pelzer, N., Strube, W., Maurus, I., Gutwinski, S., . . . Hasan, A. (2020). Effects of Smoking Status on Remission and Metabolic and Cognitive Outcomes in Schizophrenia Patients Treated with Clozapine. *Pharmacopsychiatry*, 53(6), 273-283. doi:10.1055/a-1208-0045
- Wagner, E., Siafis, S., Fernando, P., Falkai, P., Honer, W. G., Röh, A., . . . Hasan, A. (2021). Efficacy and safety of clozapine in psychotic disorders-a systematic quantitative meta-review. *Transl Psychiatry*, 11(1), 487. doi:10.1038/s41398-021-01613-2
- Wagner, E., Wobrock, T., Kunze, B., Langguth, B., Landgrebe, M., Eichhammer, P., . . . Hasan, A. (2019). Efficacy of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia patients with treatment-resistant negative symptoms treated with clozapine. *Schizophr Res*, 208, 370-376. doi:10.1016/j.schres.2019.01.021
- Wang, G., Zheng, W., Li, X. B., Wang, S. B., Cai, D. B., Yang, X. H., . . . Correll, C. U. (2018). ECT augmentation of clozapine for clozapine-resistant schizophrenia: A meta-analysis of



randomized controlled trials. *J Psychiatr Res*, 105, 23-32.

doi:10.1016/j.jpsychires.2018.08.002

Wobrock, T., Guse, B., Cordes, J., Wölwer, W., Winterer, G., Gaebel, W., . . . Hasan, A. (2015). Left prefrontal high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of schizophrenia with predominant negative symptoms: a sham-controlled, randomized multicenter trial. *Biol Psychiatry*, 77(11), 979-988.

doi:10.1016/j.biopsych.2014.10.009

Xiao, M., Xiao, Z. J., Yang, B., Lan, Z., & Fang, F. (2020). Blood-Brain Barrier: More Contributor to Disruption of Central Nervous System Homeostasis Than Victim in Neurological Disorders. *Front Neurosci*, 14, 764. doi:10.3389/fnins.2020.00764

## 7 Erklärung zur eigenständigen Anfertigung

In der elektronischen Version wurde auf die Erklärung zur eigenständigen Anfertigung verzichtet.

## 8 Anhang

### 8.1 Wissenschaftlicher Lebenslauf und Publikationen

In der elektronischen Version wurde auf den Lebenslauf verzichtet.

## Publikationsverzeichnis

### Erst- und Letztautorenschaften (Originalarbeiten)

1. Eggart V., (...), **Wagner E.** Psychotropic drugs for the treatment of non-suicidal self-injury in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2022 Feb. online ahead of print. doi: 10.1007/s00406-022-01385-w.
2. **Wagner E.**, et al., 60 Years of Combining Tranylcypromine – A Systematic Review of Available Evidence. *Clin Psychopharmacol*. 2022 Jan-Feb 01;42(1):51-70. doi: 10.1097/JCP.0000000000001498. IF (2022): 3.153
3. **Wagner E\***, Siafis S\* (\*shared-first author), et al., Efficacy and safety of clozapine in psychotic disorders – a systematic quantitative meta-review. *Translational Psychiatry* 2021; 2021 Sep 22;11(1): 487.doi: 10.1038/s41398-021-01613-2. IF (2021): 5.28
4. Campana M\*, Strauß J\*, Münz S, Oviedo-Salcedo T, Fernando P, Eichhorn P, Falkai P, Hasan A, **Wagner E.**, Cerebrospinal fluid pathologies in schizophrenia-spectrum disorder - a retrospective chart review. *Schizophrenia Bulletin*. 2021 Sep 4;sbab105. doi: 10.1093/schbul/sbab105. Online ahead of print; IF (2021): 9.306
5. Oviedo T\*, **Wagner E\*** (\*shared-first author), et al., Cerebrospinal fluid abnormalities in first- and multi-episode schizophrenia-spectrum disorders: impact of clinical and demographical variables. *Translational Psychiatry*. 2021 Dec 8;11(1):621. doi: 10.1038/s41398-021-01751-7. IF (2021): 5.28
6. Campana M\*, **Wagner E\*** (shared-first author) et al., Effects of high-frequency prefrontal rTMS on heart frequency rates and blood pressure in schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2021 Jun 7;140: 243-249. doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.06.010. Online ahead of print. IF (2021): 4.791
7. Campana M, (...), **Wagner E.** Characteristics and definitions of ultra-treatment-resistant schizophrenia - A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*. *Schizophr Res*. 2021 Feb;228: 218-226. doi: 10.1016/j.schres.2020.12.002.Epub 2021 Jan 14. IF (2021): 4.939
8. **Wagner E** et al., Clozapine combination and augmentation strategies in patients with schizophrenia –recommendations from an international expert survey among the Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) working group. *Schizophrenia Bulletin*. *Schizophr Bull*. 2020 Dec 1;46(6):1459-1470. doi: 10.1093/schbul/sbaa060. IF (2020): 9.306
9. **Wagner E.**, et al., Impact of smoking behavior on clozapine blood levels – a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. *Acta Psychiatr Scand*. 2020 Dec;142(6):456-466. doi: 10.1111/acps.13228. Epub 2020 Sep 27. PMID: 32869278. IF (2020): 6.392
10. **Wagner E** et al., Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for schizophrenia patients treated with clozapine. *World Journal of Biological Psychiatry*. *World J Biol Psychiatry*. 2020 Mar 13:1-13. doi: 10.1080/15622975.2020.1733080. IF (2020): 4.132
11. **Wagner E\***, Oviedo-Salcedo T\* (\*shared-first author) et al., Effects of Smoking Status on Remission and Metabolic and Cognitive Outcomes in Schizophrenia Patients Treated with Clozapine. *Pharmacopsychiatry* 2020 Nov;53(6):273-283. IF (2020): 4.13 **Wagner E.**, et al., Clozapine augmentation strategies - a systematic meta-review of available

evidence. Treatment options for clozapine resistance. *Journal of Psychopharmacology*. *J Psychopharmacol*. 2019 Apr;33(4):423-435. doi: 10.1177/0269881118822171. [IF \(2019\): 3.121](#)

12. **Wagner E** et al., Efficacy of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia patients with treatment-resistant negative symptoms treated with clozapine. *Schizophrenia Research*. *Schizophr Res*. 2019 Jun;208: 370-376. doi: 10.1016/j.schres.2019.01.021. [IF \(2019\): 3.938](#)
13. **Wagner E** et al., Concomitant drug abuse of opioid dependent patients in maintenance treatment detected with a multi-target screening of oral fluid. *Am J Addict*. 2018 May 24. doi: 10.1111/ajad.12737. [IF \(2018\): 2.129](#)

## Erst- und Letztautorenschaften (Übersichtsarbeiten und Case Reports)

- Cariprazin – eine neue medikamentöse Therapieoption in der Schizophreniebehandlung. **Wagner E**, Hasan A. *Psychopharmakotherapie* 2018; 25: 278-85.
- The psychotic patient. Handrack-Bonnet M, Falkai P, **Wagner E**. *MMW Fortschr Med*. 2022 Mar;164(4):52-59. doi: 10.1007/s15006-022-0706-5

## Ko-Autorenschaften

- Amisulpride and olanzapine combination treatment versus each monotherapy in acutely ill patients with schizophrenia in Germany (COMBINE): a double-blind randomised controlled trial. Schmidt-Kraepelin C, (...) **Wagner E**, (...), Cordes J, COMBINE Study Group. *Lancet Psychiatry*. 2022 Apr;9(4):291-306. doi: 10.1016/S2215-0366(22)00032-3
- Genome-wide association analyses of symptom severity among clozapine-treated patients with schizophrenia spectrum disorder. Luykx J, (...) **Wagner E**, (...), Hasan A. *Transl Psychiatry* 2022. Accepted manuscript (2021TP001278RR).
- Cognitive and functional deficits are associated with white matter abnormalities in two independent cohorts of patients with schizophrenia. Yamada S, Takahashi S, Malchow B, Papazova I, Stöcklein S, Ertl-Wagner B, Papazov B, Kumpf U, Wobrock T, Keller-Varady K, Hasan A, Falkai P, **Wagner E**, Raabe FJ, Keeser D. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2021 Dec 21. doi: 10.1007/s00406-021-01363-8. Online ahead of print.
- Clozapine Levels as a Predictor for Therapeutic Response: A Systematic Review and Meta-Analysis. Siskind D, Sharma M, Pawar M., Pearson E, **Wagner E**, Warren N, Kisely S. *Acta Psychiatr Scand*. 2021 Nov;144(5):422-432. doi: 10.1111/acps.13361. Epub 2021 Aug 25.
- Subjective burden and perspectives of German healthcare workers during the COVID-19 pandemic. Kramer V, Papazova I, Thoma A, Kunz M, Falkai P, Schneider-Axmann T, Hierundar A, **Wagner E**, Hasan A. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2021 Mar;271(2):271-281. doi: 10.1007/s00406-020-01183-2. Epub 2020 Aug 19.
- Evaluation of evidence grades in psychiatry and psychotherapy guidelines. Löhrs L, Handrack M, Kopp I, Jessen F, **Wagner E**, Falkai P, Röh A, Strube W, Hasan A. *BMC Psychiatry*. 2020 Oct 12;20(1):503. doi: 10.1186/s12888-020-02897-2.

- Sleeping Patterns in Patients with Opioid Use Disorder: Effects of Opioid Maintenance Treatment and Detoxification. Chrobok A, Krause D, Winter C, Plörer D, Martin G, Koller G, Adorjan K, Canolli M, Adam R, **Wagner E**, Peles E, Paul D, Vogel T, Pogarell O. *Journal of Psychoactive Drugs*. May 2020.
- Add-on spironolactone as antagonist of the NRG1-ERBB4 signaling pathway for the treatment of schizophrenia: Study design and methodology of a multicenter randomized, placebo-controlled trial. Hasan A, Roeh A, Leucht S, Langguth B, Hansbauer M, Oviedo-Salcedo T, Kirchner SK, Papazova I, Löhrs L, **Wagner E**, Maurus I, Strube W, Rossner MJ, Wehr MC, Bauer I, Heres S, Leucht C, Kreuzer PM, Zimmermann S, Schneider-Axmann T, Görlitz T, Karch S, Egert-Schwender S, Schossow B, Rothe P, Falkai P. *Contemp Clin Trials Commun*. 2020 Jan 28;17: 100537. doi: 10.1016/j.conctc.2020.100537.
- rTMS and tDCS for the treatment of catatonia: A systematic review. Hansbauer M, **Wagner E**, Röh A, Strube W, Padberg F, Keeser D, Falkai P, Hasan A. *Schizophrenia Research* 2020 Aug;222: 73-78. doi: 10.1016/j.schres.2020.05.028. Epub 2020 Jun 26.
- rTMS for clozapine refractory schizophrenia - A systematic review and pairwise meta-analysis. Siskind D, Honarparvar F, Hasan A, **Wagner E**, Sinha S, Orr S, Kisely S. *Schizophr Res*. 2019 Sep;211: 113-114. doi: 10.1016/j.schres.2019.07.004. Epub 2019 Jul 11

## 8.2 Danksagung

Besonderer Dank gilt Prof. Dr. Peter Falkai, der mich immer gefördert hat und mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Habilitation überhaupt durchführen zu dürfen.

Besonderer Dank gilt auch Prof. Dr. Alkomiet Hasan, der mir früh das eigenständige wissenschaftliche Arbeiten gelernt hat, und mich klinisch und wissenschaftlich gefordert und gefördert hat.

Meinen Eltern und meinem Bruder, meinen Freunden und vor allem meiner geliebten Frau Vera danke ich abschließend von ganzem Herzen für die Begleitung auf dem Weg bis hin zum Abschluss dieses Projekts. Ohne ihre Unterstützung wäre diese Habilitation nicht möglich gewesen.

### 8.3 Übersicht und Anhang der relevanten Publikationen als Erst- oder Letztautor

Nachfolgend sind die habilitationsrelevanten Publikationen in alphabetischer Reihenfolge aufgeführt:

- Campana M\*, Strauß J\*, Münz S, Oviedo-Salcedo T, Fernando P, Eichhorn P, Falkai P, Hasan A, **Wagner E\***, Cerebrospinal fluid pathologies in schizophrenia-spectrum disorder - a retrospective chart review. *Schizophrenia Bulletin*. 2021 Sep 4;sbab105. doi: 10.1093/schbul/sbab105. Online ahead of print; IF (2021): 9.306  
\*Letztautor
- Campana M, (...), **Wagner E\***. Characteristics and definitions of ultra-treatment-resistant schizophrenia - A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*. Schizophr Res. 2021 Feb;228:218-226. doi: 10.1016/j.schres.2020.12.002. Epub 2021 Jan 14. IF (2021): 4.939  
\*Letztautor
- Oviedo T\*, **Wagner E\*** (\*shared-first author), et al., Cerebrospinal fluid abnormalities in first- and multi-episode schizophrenia-spectrum disorders: impact of clinical and demographical variables. *Translational Psychiatry*. *Transl Psych*. 2021 Dec 8;11(1):621. doi: 10.1038/s41398-021-01751-7. IF (2021): 5.28
- **Wagner E et al.**, Clozapine combination and augmentation strategies in patients with schizophrenia –recommendations from an international expert survey among the Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) working group. *Schizophrenia Bulletin*. *Schizophr Bull*. 2020 Dec 1;46(6):1459-1470. doi: 10.1093/schbul/sbaa060. IF (2020): 9.306
- **Wagner E et al.**, Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for schizophrenia patients treated with clozapine. *World Journal of Biological Psychiatry*. *World J Biol Psychiatry*. 2020 Mar 13:1-13. doi: 10.1080/15622975.2020.1733080. IF (2020): 4.132
- **Wagner E et al.**, Efficacy of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia patients with treatment-resistant negative symptoms treated with clozapine. *Schizophrenia Research*. *Schizophr Res*. 2019 Jun;208:370-376. doi: 10.1016/j.schres.2019.01.021. IF (2019): 3.938
- **Wagner E\***, Oviedo-Salcedo T\* (\*shared-first author) et al., Effects of Smoking Status on Remission and Metabolic and Cognitive Outcomes in Schizophrenia Patients Treated with Clozapine. *Pharmacopsychiatry* 2020 Nov;53(6):273-283. IF (2020): 4.13
- **Wagner E**, et al., Clozapine augmentation strategies - a systematic meta-review of available evidence. Treatment options for clozapine resistance. *Journal of Psychopharmacology*. *J Psychopharmacol*. 2019 Apr;33(4):423-435. doi: 10.1177/0269881118822171. IF (2019): 3.121
- **Wagner E et al.**, Impact of smoking behavior on clozapine blood levels – a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. *Acta Psychiatr Scand*. 2020 Dec;142(6):456-466. doi: 10.1111/acps.13228. Epub 2020 Sep 27. PMID: 32869278. IF (2020): 6.392
- **Wagner E\***, Siafis S\* (\*shared-first author), *et al.*, Efficacy and safety of clozapine in psychotic disorders – a systematic quantitative meta-review. *Translational Psychiatry* 2021; 2021 Sep 22;11(1):487. doi: 10.1038/s41398-021-01613-2. IF (2021): 5.28