

Pharmazeutische Forschung in der Schizophrenie – Im Spannungsfeld zwischen Wissenschaft, Klinik, Politik und unternehmerischer Verantwortung

Die Pathophysiologie der Schizophrenie ist nach wie vor unklar und Gegenstand umfangreicher Forschung. Derzeitig favorisierte Modelle betonen die komplexe Interaktion zwischen Veranlagungsfaktoren (genetisch, epigenetisch) sowie Umweltfaktoren (psychologische sowie biologische Stressoren, Traumata, nutritive, immunologische Einflüsse u.a.) die zu einer Reihe von Veränderungen in der Gehirnstruktur, der Gehirnchemie und der Physiologie des Gehirns führen [1, 2, 7].

Die Behandlung der Schizophrenie wird überwiegend zum Zeitpunkt der Erstmanifestation begonnen, d.h. mit dem Auftreten der charakteristischen Symptome und Verhaltensauffälligkeiten, und stellt daher einen tertiärpräventiven Ansatz dar. Sekundärpräventive Ansätze wie die Früherkennung und Frühintervention nehmen an Bedeutung zu und stellen eine evidenzbasierte Möglichkeit dar, die Häufigkeit und den Langzeitverlauf der Erkrankung positiv zu beeinflussen. Im Gegensatz dazu sind primärpräventive Ansätze derzeit aufgrund des bisherigen Verständnisses der Erkrankung nur theoretisch denkbar. Zielgerichtete Entwicklungen von diesbezüglichen Behandlungsansätzen oder pharmakologischen Strategien lassen sich derzeit noch nicht ableiten.

Entsprechend unserem derzeitigen Verständnis der Pathophysiologie der Erkrankung müssen wir davon ausgehen, dass die derzeitigen Behandlungsschemata insgesamt relativ spät initiiert werden, obwohl die zugrundeliegende Pathophysiologie unter Umständen bereits Jahre oder Jahrzehnte zuvor biologisch angestoßen wurde [1].

Die Entwicklung von Wirkstoffen zur Behandlung der psychotischen Symptome der Schizophrenie hat sich über viele Jahrzehnte maßgeblich an der pharmakologischen Beeinflussung des Dopamin-Transmittersystems beziehungsweise an der Beeinflussung von dessen extra- und zunehmend auch intrazellulären Signalübertragungsmechanismen orientiert. Die Dopa-

min-Hypothese der Schizophrenie sowie notwendige Erweiterungen dieser Hypothese unter Berücksichtigung anderer Botenstoffsysteme und Interaktionsmuster stellen das bisher vielleicht einflussreichste pharmakologische Modell dar und haben zu der Entwicklung einer Vielzahl von Antipsychotika mit zum Teil distinkten Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofilen geführt, mit Hilfe derer meist eine ausreichende bis zufriedenstellende Wirkung auf Verhaltensauffälligkeiten und die charakteristische Positivsymptomatik erreicht werden kann. Die Entwicklung von Dopamin-antagonistischen sowie partial Dopamin-agonistischen Wirkstoffen stellt heute die Hauptgruppe der zur Behandlung zugelassenen antipsychotischen Medikamente dar. Darüber hinausgehende Wirkstoffentwicklungen beispielsweise im Bereich der glutamatergen, serotonergen, acetylcholinergen und GABAergen Neurotransmission befinden sich in der Entwicklung und könnten unter Umständen innerhalb der nächsten Jahre zugelassen und eingesetzt werden [2, 3].

Jedoch muss festgehalten werden, dass die bisher zur Verfügung stehenden pharmakologischen Ansätze allesamt nicht zu dem erhofften fundamentalen Durchbruch in der Behandlung der Schizophrenie geführt haben, in dem Sinne, dass eine grundlegendere und nachhaltigere Veränderung hinsichtlich des Beginns, des Verlaufs sowie des Ausgangs der Erkrankung erreicht werden konnte. Vor allem eine signifikante und anhaltende Verbesserung der kognitiven Beeinträchtigung sowie der Negativsymptomatik der Erkrankung ist bisher ausgeblieben und stellt daher auch einen wesentlichen Bedarf zur weiteren pharmakologischen Entwicklung dar. Im Hinblick auf diesbezüglich vielversprechendere Behandlungsansätze wird ein erheblicher Bedarf an zunehmend komplexeren, translationalen Forschungsuntersuchen erkennbar, die genetische und epigenetische Interaktionen im Bereich der Rezeptorfunktion und -expression, der intrazellulären Transmissionskaskaden und der Transmittersystem-übergreifenden In-

teraktionen sowie auch etwaige immunologische Faktoren berücksichtigen müssen. Hierfür ist die Verfeinerung unserer pathophysiologischen Modelle, das Auffinden und Ausarbeiten aussagekräftiger Tiermodelle, eine zunehmend an Symptom-Domänen orientierte Erprobung von Wirkansätzen, die Erforschung von Biomarkern, die Identifizierung von geeigneten Subpopulationen innerhalb des heterogenen biologischen Spektrums der Erkrankung sowie die Weiterentwicklung unserer psychometrischen Testverfahren in der präklinischen und klinischen Forschung unter Verwendung hypothesengeleiteter sowie hypothesenfreier Forschungsansätze notwendig [4, 5, 7, 9].

Diese hier nur kurz skizzierten Ansätze im Bereich der Therapieentwicklung und Entwicklung von Wirkstoffen oder Wirkstoffkombinationen geben Grund zur der Hoffnung, dass wir uns an einem wichtigen und vielversprechenden Zeitpunkt der Neuorientierung befinden (anderweitig auch als „bottle neck of drug development“ bezeichnet). Allerdings stellt diese Neuorientierung in der Entwicklung von antipsychotischen Medikamenten, vor allem unter dem Aspekt der Therapie kognitiver Störungen und der Negativsymptomatik, nicht nur die akademische Grundlagenforschung, sondern auch die pharmazeutischen Unternehmen vor komplexe wissenschafts- und wirtschaftsstrategische Fragen.

Diese Herausforderungen verweisen auf die Notwendigkeit einer engen, unter Umständen aber auch völlig andersartigen Zusammenarbeit zwischen akademischer Grundlagenforschung, klinischer Forschung, den Zulassungsbehörden, den Gesundheitsbehörden und der pharmazeutischen Industrie, wollen wir gemeinsam dem wichtigen Ziel nachgehen, die Entwicklung neuer Wirkstoffe oder Wirkstoffkombinationen für diese wichtige Erkrankung aufrecht zu erhalten, voranzutreiben und langfristig qualitativ bessere Behandlungsergebnisse zu erreichen.

Interessenkonflikte

L. Hargarter ist Mitarbeiter der Janssen-Cilag GmbH.

Autor



Ludger Hargarter
Janssen-Cilag EMEA, Neuss,
Deutschland

Korrespondenzadresse

Ludger Hargarter

Medical and Scientific Affairs, Janssen-Cilag
EMEA (Europe, Middle-East and Africa)
Johnson & Johnson Platz 1
41470 Neuss
lhargart@its.jnj.com

Literatur

- [1] Kahn S. The neurobiology and treatment of first-episode schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 2015; 20: 84–97
- [2] Albert C, Yang AC, Shih-Jen Tsai SJ. New Targets for Schizophrenia Treatment beyond the Dopamine Hypothesis. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 1689
- [3] Carpenter WT, Koenig JI. The Evolution of Drug Development in Schizophrenia: Past Issues and Future Opportunities. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 2061–2079
- [4] Breier A. Developing Drugs for Cognitive Impairment in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2005; 31: 816–822
- [5] Gray JA, Roth BL. The pipeline and future of drug development in schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 2007; 12: 904–922
- [6] Clementz BA, Sweeney JA, Hamm JP. Identifying psychosis biotypes from biomarkers. *Am J Psychiatry* 2016; 173: 373–384
- [7] Nestler EJ, Hyman SE. Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nature Neurosci* 2010; 13: 1161–1169
- [8] Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architecture of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nature Rev Genet* 2012; 13: 537–551
- [9] Hyman SE. Psychiatric drug development: diagnosing a crisis. *Cerebrum* 2013; 2013: 5
- [10] Javitt DC. Biotypes in Psychosis: Has the RDoC Era Arrived? *Am J Psychiatry* 2016; 173: 313–314