

Prävention

N-Acetylcystein: neue Option zur frühen Bekämpfung von Schizophrenie

Sven Wasserthal, Christian Kloss, René Hurlmann und Johannes Schultz, Bonn

Symptomfreiheit sowie Erhalt der Selbstbestimmung über die eigene Lebensführung gehören zu den Zielen der Schizophreniebehandlung. Die erreichten Genesungsraten sind jedoch eher moderat, was sich auch in den langfristigen Kosten für das Gesundheitssystem widerspiegelt. Die Prävention der Schizophrenie, mit dem Ziel attenuierte psychotische Symptome zu diagnostizieren, bevor eine manifeste Schizophrenie auftritt, steht daher im Fokus von Forschung und Praxis. Dazu gehören auch früh einsetzbare moderne Behandlungsmethoden mit geringem Nebenwirkungsprofil wie N-Acetylcystein.

Schizophrenie ist eine schwerwiegende psychische Störung, von der weltweit etwa 0,5–1% der Bevölkerung betroffen sind [1]. Jedoch genesen im Median innerhalb eines Jahrzehnts lediglich 13,5% der Patienten vollständig von klinischen Symptomen oder den sozialen Folgen der Krankheit [2]. So findet sich Schizophrenie auf Rang 6 der Krankheiten, der im Schnitt die meisten Lebensjahre durch Behinderung zum Opfer fallen [3]. Die moderate Genesungsrate spiegelt sich auch in den langfristigen Kosten für das Gesundheitssystem wider: So errechnet Frey [4] direkte und indirekte gesellschaftliche Kosten zwischen 9,6 und 13,5 Milliarden € per annum alleine in Deutschland. Aus diesen Gründen rückt die Prävention der Schizophrenie stärker in den Fokus von Forschung und Praxis, mit dem gemeinsamen Ziel, die Krankheit möglichst früh zu erkennen und zu behandeln [5, 6].

In diesem Zusammenhang gewinnt die – im DSM-5 eingeführte – Konzeption des erhöhten Psychoserisikos an Bedeutung, die es erlaubt, attenuierte psychotische Symptome zu diagnostizieren, bevor eine manifeste Schizophrenie entsteht [7]. Da letztlich im Schnitt nur etwa ein Fünftel der Patienten mit einem klinisch erhöhten Psychoserisiko in einem Zeitraum von zwei bis vier Jahren

tatsächlich eine Schizophrenie entwickelt, stellt sich die Frage nach modernen Behandlungsmethoden mit geringem Nebenwirkungsprofil [8, 9].

Aktueller Stand der Therapien

Wichtige Ziele der Schizophreniebehandlung bestehen in der Erlangung von Symptomfreiheit sowie im Erhalt der Selbstbestimmung über Lebensführung und alle weiteren therapeutischen Maßnahmen [10]. Faktoren, durch die eine Behandlung optimiert werden kann, sind unter anderem Früherkennung und Frühintervention, Berücksichtigung koexistenter Gesundheitsprobleme und verbesserte Unterstützung von Angehörigen und Pflegenden [11].

Die leitliniengerechte Behandlung sieht eine Kombination aus Pharmakotherapie sowie psycho-, sozio- und ergotherapeutischen Maßnahmen vor [10]. Adjuvant kann durch Benzodiazepine, Antikonvulsiva und Lithium sowie Antidepressiva mitbehandelt werden [10]. In der Pharmakotherapie finden konventionelle und atypische Antipsychotika zur Akut- und Rezidivbehandlung Anwendung [12]. Bei ausreichender Therapieadhärenz erleben nur 8% der Ersterkrankten nach einem Jahr noch weiterhin milde bis moderate Halluzinationen [13]. Bei ausgeprägter Ne-

gativsymptomatik führt die Medikation mit Atypika häufig nicht zu ausreichendem Therapieerfolg [14]. Die Behandlung der Negativsymptomatik erfolgt bis dato allein symptomatisch [15], da zugrunde liegende neurobiologische Mechanismen noch unzureichend bekannt sind und nicht gezielt ursächlich adressiert werden können [16, 17]. Obschon die Behandlung mit Antipsychotika ein zentrales Behandlungselement mit empirisch nachgewiesenem Nutzen ist [11, 18], lehnen 40–50% der Patienten diese medikamentöse Behandlung ab oder beenden sie vorzeitig [18]. Mögliche Gründe für reduzierte Adhärenz stellen pessimistische Grundannahmen zu Medikamenten, herabgesetzte Erkrankungs- und Behandlungseinsicht, unzureichende Psychoedukation, Substanzabusus, geringe familiäre Unterstützung, Medikationsnebenwirkungen oder Erkrankungschronifizierung dar [19, 20].

Auch nicht medikamentöse Behandlungsmaßnahmen zeigen Wirkung: Kognitiv-behavioraler Therapie wird zum Beispiel ein augmentativer Nutzen zugesprochen [13, 21], während metakognitives Training eine Abnahme kognitiver Verzerrungen bewirkt und die Einsichtsfähigkeit verbessert [22]. In der Behandlung von Negativsymptomen haben sich das soziale Kompetenztraining, die kog-



© auremar / Adobe Stock.com (Symbolbild mit Fotomodellen)

Die Chance, selbstbestimmt den Alltag zu meistern und sein Leben zu führen – das erwarten Patienten von ihrer Therapie.

nitiv Verhaltenstherapie sowie Familieninterventionen bewährt [23]. Durch Integration von kognitiver Remediation und Training sozialer Kompetenzen wurden noch bessere Effekte auf das psychosoziale Funktionsniveau beobachtet [24, 25]. Leitliniengerecht sollte jede psychologische Intervention zudem Elemente der Stressreduktion, alternative Coping-Mechanismen bei Symptombelastung und Selbstmonitoring der Patienten beinhalten [11].

Entwicklungsstörung und pathophysiologische Folgen

Das vorherrschende Modell der Schizophrenie als Entwicklungsstörung postuliert [26, 27], dass sich vererbte Risikofaktoren mit Umgebungsrisikofaktoren kombinieren und zumindest teilweise durch epigenetische Fehlprogrammierung die Entwicklung des Gehirns sowohl während der Perinatalperiode als auch während der Adoleszenz beeinflussen [28, 29].

Gegenwärtig ist es weitgehend akzeptiert, dass die Ätiologie der Schizophrenie Faktoren umfasst, die kritische Peri-

oden in der Hirnentwicklung beeinflussen, bevor es zur klinischen Manifestation der zur Diagnose führenden Symptome kommt [30, 31]. Boyle et al. haben kürzlich argumentiert, dass das genetische Risiko für eine Krankheit hauptsächlich durch solche Gene vermittelt wird, die keine unmittelbare Relevanz für die jeweilige Krankheit haben, aber als Modifikatoren grundlegender biologischer Prozesse fungieren [32]. Passend dazu zeigen jüngste Daten, dass die mit Schizophrenie assoziierten genetischen Varianten unter anderem auch die Plazentafunktion beeinflussen und auf diese Weise das Risiko für Schwangerschaftskomplikationen erhöhen können, die ihrerseits ein bekannter Risikofaktor für Schizophrenie sind [33].

Der relativ lange Zeitraum, in dem schädliche genetische und umweltbedingte Faktoren eine Schizophrenie verursachen können sowie das Auftreten einer klinischen Prodromalphase weisen auf ein kritisches Zeitfenster hin, in dem Prävention gelingen könnte. Diese optimistische Sicht wird durch mechanistische Einblicke in die Pathophysiologie

der Erkrankung unterstützt. Mit oxidativem Stress einerseits und Dysfunktion des NMDA-Rezeptors (NMDAR) andererseits wurden zwei relevante Faktoren identifiziert, die im ungünstigsten Fall synergistisch an der Krankheitsentstehung beteiligt sind [31]. Hardingham und Do [31] beschreiben, wie das Vorliegen beider Faktoren während der Hirnentwicklung zu einer Fehlfunktion der schnell feuernden Parvalbumin-positiven Interneuronen (PVI) führen kann [34], was letztlich ein verändertes Gleichgewicht zwischen neuronaler Anregung und Hemmung zur Folge hat [35]. Zusammen mit Myelinisierungsdefekten [36], die ebenfalls durch oxidativen Stress verursacht werden können [37], könnte dies die Entstehung von Schizophreniesymptomen im frühen Erwachsenenalter erklären.

Oxidativer Stress

Oxidativer Stress ist definiert als ein Ungleichgewicht zwischen Pro- und Antioxidantien, und es ist bekannt, dass dieses Ungleichgewicht zu makromolekularen Schäden führen kann. Aufgrund

Hier steht eine Anzeige.



des hohen Lipidgehaltes, der hohen metabolischen Rate und der engen Grenzen neuronaler Regenerationsfähigkeit ist die Aufrechterhaltung des Redoxgleichgewichts im Gehirn ein kritischer und für gesunde Neurogenese und neuronale Differenzierung entscheidender biochemischer Prozess [31]. Insbesondere wurde eine Funktionsstörung im Glutathion (GSH)-System, einem wichtigen Antioxidans, mit der Pathophysiologie der Schizophrenie in Verbindung gebracht:

- bei chronischer Schizophrenie finden sich verminderte GSH-Werte,
- niedrigere kortikale GSH-Spiegel korrelieren mit ausgeprägten Negativsymptomen,
- bleibt die Synthese von GSH unter oxidativem Stress aus, ist das Risiko für Schizophrenie erhöht [38],
- Dysfunktionen von wichtigen Enzymen im GSH-System und eine reduzierte Funktion des Glutathion-Biosynthese-Enzyms GCLC wurden ebenfalls berichtet.

Dysfunktion der weißen Substanz

Wie bereits erwähnt, sind die Folgen einer dysfunktionalen Oxidation im Gehirn eine Störung der Neurogenese, der neuronalen Differenzierung und der Myelinisierung. Dies führt zu Dysfunktionen der neuronalen Konnektivität, die bei Schizophrenie vielfach beschrieben wurden und als zentrale Anomalie gelten [36]. Umgekehrt wurde auch gezeigt, dass eine Unterbrechung der normalen Myelinentwicklung zu Psychosen führen kann [39]. Eine Fehlfunktion der Oligodendrozyten wird schon seit vielen Jahren als primäres ätiopathogenetisches Ereignis bei Schizophrenie postuliert [36]. In Tiermodellen wurde gezeigt, dass Veränderungen des Redoxzustandes über Funktionsstörungen der Oligodendrozyten zu Myelinisierungsdefekten führen [37]. Gene, die mit Oligodendroglia und Myelin verwandt sind, sind zudem mit einem erhöhten genetischen Risiko für Schizophrenie assoziiert [36].

N-Acetylcystein als präventive Maßnahmen gegen Schizophrenie

Auf der Grundlage dieser Befunde zielt ein vielversprechender Behandlungsansatz in frühen klinischen Stadien der Er-

krankung darauf ab, die Fehlfunktionen des Redoxsystems während der Entwicklung therapeutisch zu adressieren, um eine extensive Schädigung der Myelinisierung des Gehirns zu vermeiden und somit die Konversion vom erhöhten Psychoserisiko in eine Schizophrenie zu reduzieren. Diese neuen Behandlungsmethoden haben den Abbau von oxidativem Stress und eine Regeneration der oxidativen Homöostase als konkretes Ziel und werden auch bei anderen psychischen Störungen wie beispielsweise Suchterkrankungen in Betracht gezogen [40, 41]. Beflügelt wird diese Forschungsrichtung durch neueste Untersuchungsmethoden wie die In-vitro Forschung an Stammzellen oder die In-vivo-Messung von wichtigen Antioxidantien wie GSH mithilfe von Magnetresonanztomographie (MRS) [37, 42].

Die Anregung der GSH-Produktion mithilfe von N-Acetylcystein (NAC) stellt in diesem Zusammenhang ein geeignetes Behandlungsziel dar [43]. NAC weist für die psychiatrische Anwendung pharmakologisch günstige Eigenschaften auf, da es die Blut-Hirn-Schranke überwindet [44] und ein geringes Nebenwirkungsprofil aufweist. Zudem wird NAC bereits in anderen Bereichen der Medizin erfolgreich eingesetzt, unter anderem als Mukolytikum und bei akuter Paracetamol-Intoxikation [45].

NAC verstärkt durch das Bereitstellen von Cystein, das den limitierenden Faktor bei der GSH-Produktion darstellt, die Aktivität des Cystein-Glutamat-Antiporters, der wiederum Einfluss auf die folgenden Signalkaskaden nimmt [40] (Abb. 1):

1. Das auf diese Weise freigesetzte GSH agiert als antioxidativer Radikalfänger, der Sauerstoffradikale (ROS) und Stickstoffmonoxid (NO) neutralisiert und so zur oxidativen Homöostase beiträgt [46]. Es wird angenommen, dass besonders Oligodendrozyten aufgrund ihrer niedrigen endogenen GSH-Spiegel und ihrer hohen Metabolisierungsrate durch die Anregung der GSH-Produktion profitieren können [47]. So konnte ein GSH-Defizit in oligodendritischen Vorläuferzellen mithilfe von NAC rückgängig gemacht werden [37]. Eine Tierstudie zeigte zudem einen positiven korrelativen Zusammenhang zwischen der Blockade des Cystein-Glutamat-Antiporters und der Degeneration von Oligodendrozyten [48].
2. Zusätzlich bereitgestelltes extrazelluläres Glutamat stimuliert extrasynaptische metabotrope Glutamatrezeptoren der Gruppe II, was psychotomimetische Effekte von Phencyclidin im Tiermodell reduzieren konnte [49].

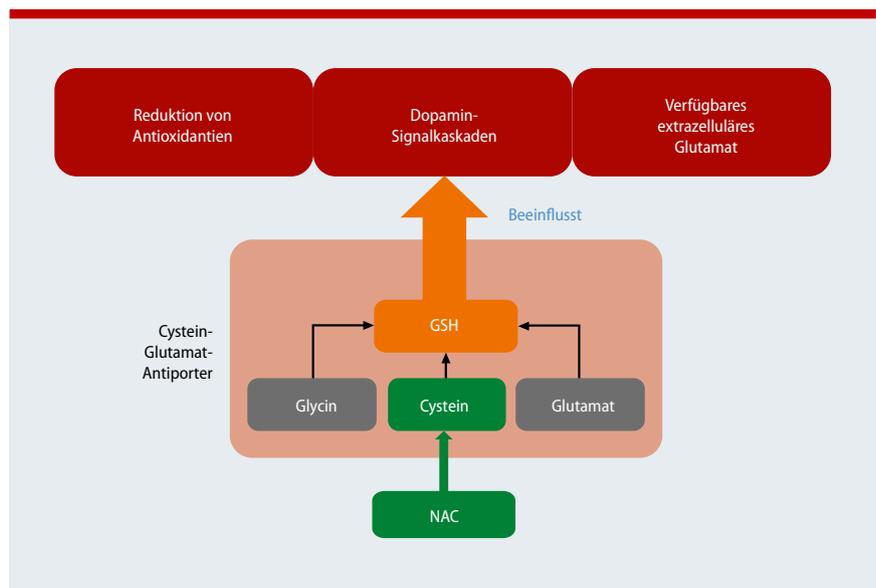


Abb. 1: Einfluss von N-Acetylcystein (NAC) auf den Cystein-Glutamat-Antiporter.

Mod.nach [40]

3. Die Blockade des Cystein-Glutamat-Antiporters führte experimentell zu einem Anstieg des striatalen Dopamins, der durch erneute Aktivierung desselben rückgängig gemacht werden konnte [50].

Man vermutet daher, dass die Gabe von NAC zu einer Verbesserung der kognitiven Symptome der Schizophrenie beitragen kann, zumal angenommen wird, dass gerade diesen Symptomen eine Überfunktion des striatalen Dopaminsystems zugrunde liegen könnte [51]. Folglich konnte im Tiermodell – aber auch in ersten Untersuchungen mit unterschiedlich lange erkrankten schizophrenen Patienten – eine Verbesserung bestimmter kognitiver Domänen wie beispielsweise des Arbeitsgedächtnisses festgestellt werden [52, 53], weiterhin eine Verbesserung der Negativsymptome und in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer überdies eine Wirkung auf die Positivsymptomatik [43]. So profitierten vor allem chronisch Erkrankte (> 20 Jahre) von der Wirkung des NAC auf die produktive Symptomatik, während diese Wirkung bei einer geringeren Erkrankungsdauer nicht sichtbar wurde [54]. NAC wird deshalb ein potenzieller Nutzen als adjunktives Therapeutikum bei Erkrankten mit einer chronischen Schizophrenie zugeschrieben.

Aufgrund der protektiven Wirkung für die oligodendritischen Vorläuferzellen besteht darüber hinaus die Annahme, dass NAC besonders in der Prodromal- oder frühen klinischen Phase der Schizophrenie wirksam ist [43, 55]. Um die Wirksamkeit von NAC bei prodromalen Patienten zu untersuchen, wird derzeit an mehreren deutschen Standorten eine Studie durchgeführt, in der die Gabe von NAC (2.000 mg/Tag) mit einer psychotherapeutischen Intervention kombiniert wird, um sowohl das soziale Funktionsniveau als auch die kognitive Leistungsfähigkeit wiederherzustellen (ClinicalTrials.gov Nummer NCT 03149107).

Herausforderungen

Eine neue Ausrichtung der psychotherapeutischen und medizinischen Behandlung auf die frühe Phase der Schizophrenie oder das erhöhte Psychoserisiko stellt psychiatrische Kliniken vor

neue Herausforderungen, die gemeistert werden müssen, um indizierte Prävention betreiben zu können: Früherkennungszentren, die seit Mitte der 1990er-Jahre zunehmend Verbreitung finden [56], sollten ähnlich den psychiatrischen Ambulanzen flächendeckend an psychiatrischen Krankenhäusern als feste Einrichtungen etabliert werden, um eine niederschwellige Konsultation zu ermöglichen. Das Früherkennungszentrum muss zudem für niedergelassene Fach- und Hausärzte beratend in Erscheinung treten und im Umkreis Bekanntheit erlangen.

In einer Metaanalyse von Fusar-Poli et al. [57] konnte gezeigt werden, dass es für eine präzise Frühdiagnostik günstig ist, wenn Patienten von psychiatrisch fachkundigem Personal an das Früherkennungszentrum verwiesen werden. Da nur knapp ein Fünftel der Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko tatsächlich im weiteren Verlauf eine Psychose entwickelt, werden gegenwärtig weitere Verfahren wissenschaftlich geprüft, um die Vorhersagegenauigkeit zu verbessern, Stigma zu reduzieren und eine unbegründete antipsychotische Behandlung möglichst zu vermeiden. So trainierten Koutsouleris et al. [58] ein auf MRT-Bildgebung basierendes Prognose-system, das mit 80%iger Genauigkeit vorhersagen konnte, ob ein Patient mit potenziellem Prodrom voraussichtlich eine Psychose entwickelt. In einem anderen Ansatz verwendeten Lavoie et al. [59] in Erythrozyten messbares Glutathion als Biomarker, um festzustellen, ob ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer Psychose besteht. Dabei konnte die Rate korrekter Diagnosen verdoppelt werden.

Fazit für die Praxis

Die derzeit neuesten Entwicklungen in der Therapie der Schizophrenie bestehen darin, die psychotherapeutischen und medizinischen Behandlungsmaßnahmen auf die frühe Phase der Schizophrenie oder das Prodrom auszurichten. Damit verbindet sich die Hoffnung, die Konsequenzen früher Störungen in der Entwicklung, die der Schizophrenie vorausgehen könnten, entweder zu verhindern oder zumindest zu reduzieren. Eine vielversprechende Strategie, die

derzeit geprüft wird, besteht darin, Fehlfunktionen des Redoxsystems durch Verabreichung von N-Acetylcystein zu kompensieren. Kombiniert mit neuen Formen der Psychotherapie könnte diese Behandlung die Konversionsrate von Prodromalzuständen in die Schizophrenie vielleicht reduzieren. Fach- und Hausärzten wird empfohlen, sich über die Standorte der Früherkennungszentren zu informieren und einen Kontakt herzustellen, um Patienten mit einem potenziellen Prodrom professionell diagnostizieren zu lassen. Eine Verkettung der Behandlungsangebote kann so zu einer verbesserten Prävention beitragen.

Literatur

www.springermedizin.de/dnp



Sven Wasserthal, M. Sc.
Abteilung für Medizinische Psychologie, Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25
53105 Bonn



Christian Kloss, M. Sc. Psych.
Abteilung für Medizinische Psychologie, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Bonn



Prof. Dr. Dr. med. René Hurlemann
Abteilung für Medizinische Psychologie, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Bonn



Johannes Schultz, Ph. D.
Abteilung für Medizinische Psychologie, Universitätsklinikum Bonn

Finanzierung

Diese Arbeit wurde zum Teil von dem BMBF-geförderten Projekt ESPRIT (Kennzeichen 01EE1407A) finanziert.

Literatur

1. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, „just the facts“ what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res.* 2008;102:1–18.
2. Jääskeläinen E, Juola P, Hirvonen N, McGrath JJ, Saha S, Isohanni M, et al. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin.* 2013;39:1296–1306.
3. World Health Organisation. The Global burden of disease: 2004 update. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2004.
4. Frey S. The economic burden of schizophrenia in Germany: A population-based retrospective cohort study using genetic matching. *European Psychiatry.* 2014;29:479–489.
5. Campion J, Bhui K, Bhugra D. European Psychiatric Association (EPA) guidance on prevention of mental disorders. *European Psychiatry.* 2012;27:68–80.
6. Seidman LJ, Nordentoft M. New Targets for Prevention of Schizophrenia: Is It Time for Interventions in the Premorbid Phase? *Schizophrenia Bulletin.* 2015;41:795–800.
7. American Psychiatric Association. *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen - DSM-5*; 2015.
8. Ruhrmann S, Klosterkötter J, Bodatsch M, Bechdolf A, Schimmelmann BG, Nikolaidis A, et al. Pharmacological Prevention and Treatment in Clinical At-Risk States for Psychosis. *Current Pharmaceutical Design.* 2012;18:550–557.
9. Schmidt SJ, Schultze-Lutter F, Schimmelmann BG, Maric NP, Salokangas RKR, Riecher-Rössler A, et al. EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses. *European Psychiatry.* 2015;30:388–404.
10. DGPPN. *S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie.* Darmstadt: Steinkopff; 2006.
11. National Institute for Health Care Excellence. *Psychosis and Schizophrenia in adults. The NICE guideline on treatment and management*; 2014.
12. Leucht S, Barnes TRE, Kissling W, Engel RR, Correll C, Kane JM. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: A systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry.* 2003;160:1209–1222.
13. Sommer IEC, Slotema CW, Daskalakis ZJ, Derks EM, Blom JD, van der Gaag M. The treatment of hallucinations in schizophrenia spectrum disorders. *Schizophrenia Bulletin.* 2012;38:704–714.
14. Li P, L. Snyder G, E. Vanover K. Dopamine Targeting Drugs for the Treatment of Schizophrenia: Past, Present and Future. *CTMC.* 2016;16:3385–3403.
15. Nowak I, Sabariego C, Świątaj P, Ażewska M. Disability and recovery in schizophrenia: A systematic review of cognitive behavioral therapy interventions. *BMC Psychiatry.* 2016;16:1–15.
16. Kirschner M, Aleman A, Kaiser S. Secondary negative symptoms - A review of mechanisms, assessment and treatment. *Schizophr Res.* 2017;186:29–38.
17. Remington G, Agid O, Foussias G, Fervaha G, Takeuchi H, Lee J, Hahn M. What does schizophrenia teach us about antipsychotics? *Can J Psychiatry.* 2015;60:514–8.
18. Morrison AP, Turkington D, Pyle M, Spencer H, Brabban A, Dunn G, et al. Cognitive therapy for people with schizophrenia spectrum disorders not taking antipsychotic drugs: A single-blind randomised controlled trial. *The Lancet.* 2014;383:1395–1403.
19. Anderson JP, Icten Z, Alas V, Benson C, Joshi K. Comparison and predictors of treatment adherence and remission among patients with schizophrenia treated with paliperidone palmitate or atypical oral antipsychotics in community behavioral health organizations. *BMC Psychiatry.* 2017;17:1–10.
20. Velligan DI, Sajatovic M, Hatch A, Kramata P, Docherty JP. Why do psychiatric patients stop antipsychotic medication? A systematic review of reasons for nonadherence to medication in patients with serious mental illness. *Patient Prefer Adherence.* 2017;11:449–468.
21. Thase ME, Kingdon D, Turkington D. The promise of cognitive behavior therapy for treatment of severe mental disorders: A review of recent developments. *World psychiatry.* 2014;13:244–250.
22. Pankowski D, Kowalski J, Gaweda L. The effectiveness of metacognitive training for patients with schizophrenia: a narrative systematic review of studies published between 2009 and 2015. *Psychiatr Pol.* 2016;50:787–803.
23. Wykes T, Huddy V, Cellard C, McGurk SR, Czobor P. A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: Methodology and effect sizes. *Am J Psychiatry.* 2011;168:472–485.
24. Fiszdon JM, Reddy LF. Review of social cognitive treatments for psychosis. *Clin Psychol Rev.* 2012;32:724–740.
25. Medalia A, Saperstein AM. Does cognitive remediation for schizophrenia improve functional outcomes? *Current Opinion in Psychiatry.* 2013;26:151–157.
26. Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry.* 1987;44:660–669.
27. Murray RM, Lewis SW. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *British medical journal (Clinical research ed.).* 1988;296:681–682.
28. Weinberger DR, Harrison P, editors. *Schizophrenia, 3rd Edition.* 3rd ed.: Wiley-Blackwell; 2011.
29. Millan MJ, Andrieux A, Bartzokis G, Cadenhead K, Dazzan P, Fusar-Poli P, et al. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. *Nature Reviews Neuroscience.* 2016:1–31.
30. Brown AS. The environment and susceptibility to schizophrenia. *Progress in neurobiology.* 2011;93:23–58.
31. Hardingham GE, Do KQ. Linking early-life NMDAR hypofunction and oxidative stress in schizophrenia pathogenesis. *Nature Reviews Neuroscience.* 2016:1–9.
32. Boyle EA, Li YI, Pritchard JK. An Expanded View of Complex Traits: From Polygenic to Omnigenic. *Cell.* 2017;169:1177–1186.
33. Ursini G, Punzi G, Chen Q, Marenco S, Robinson J, Porcelli A, et al. Placental gene expression mediates the interaction between obstetrical history and genetic risk for schizophrenia. *bioRxiv.* 2017:1–41.
34. Lewis DA, Curley AA, Glausier JR, Volk DW. Cortical parvalbumin interneurons and cognitive dysfunction in schizophrenia. *Trends in Neurosciences.* 2012;35:57–67.
35. Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature.* 2010;468:187–193.
36. Mighdoll MI, Tao R, Kleinman JE, Hyde TM. Myelin, myelin-related disorders, and psychosis. *Schizophr Res.* 2015;161:85–93.
37. Monin A, Baumann PS, Griffa A, Xin L, Mекle R, Fournier M, et al. Glutathione deficit impairs myelin maturation: Relevance for white matter integrity in schizophrenia patients. *Molecular Psychiatry.* 2015;20:827–838.
38. Gysin R, Kraftsik R, Sandell J, Bovet P, Chapuis C, Conus P, et al. Impaired glutathione synthesis in schizophrenia: convergent genetic and functional evidence. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2007;104:16621–16626.
39. Walterfang M, Wood SJ, Velakoulis D, Copolov D, Pantelis C. Diseases of White Matter and Schizophrenia-Like Psychosis. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry.* 2016;39:746–756.
40. Berk M, Malhi GS, Gray LJ, Dean OM. The promise of N-acetylcysteine in neuropsychiatry. *Trends in pharmacological sciences.* 2013;34:167–177.
41. Skvarc DR, Dean OM, Byrne LK, Gray L, Lane S, Lewis M, et al. The effect of N-acetylcysteine (NAC) on human cognition - A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* 2017;78:44–56.
42. Emiliani FE, Sedlak TW, Sawa A. Oxidative stress and schizophrenia: Recent breakthroughs from an old story. *Current Opinion in Psychiatry.* 2014;27:185–190.
43. Berk M, Ng F, Dean O, Dodd S, Bush AI. Glutathione: A novel treatment target in psychiatry. *Trends in pharmacological sciences.* 2008;29:346–351.
44. Farr SA, Poon HF, Dogrukol-Ak D, Drake J, Banks WA, Eyerhan E, et al. The antioxidants alpha-lipoic acid and N-acetylcysteine reverse memory impairment and brain oxidative stress in aged SAMP8 mice. *Journal of neurochemistry.* 2003;84:1173–1183.
45. Arakawa M, Ito Y. N-acetylcysteine and neurodegenerative diseases: Basic and clinical pharmacology. *Cerebellum.* 2007;6:308–314.
46. Wu JQ, Kosten TR, Zhang XY. Free radicals, antioxidant defense systems, and schizophrenia. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry.* 2013;46:200–206.
47. Monin A, Fournier M, Baumann PS, Cuénod M, Do KQ. Role of Redox Dysregulation in White Matter Anomalies Associated with Schizophrenia. In: *Modeling the Psychopathological Dimensions of Schizophrenia -*

- From Molecules to Behavior: Elsevier; 2016. p. 481–500.
48. Soria FN, Zabala A, Pampliega O, Palomino A, Miguelez C, Ugedo L, et al. Cystine/glutamate antiporter blockage induces myelin degeneration. *Glia*. 2016;64:1381–1395.
 49. Baker DA, Madayag A, Kristiansen LV, Meador-Woodruff JH, Haroutunian V, Raju I. Contribution of cystine-glutamate antiporters to the psychotomimetic effects of phencyclidine. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33:1760–1772.
 50. Baker DA, Xi Z, Shen H, Swanson CJ, Kalivas PW. The Origin and Neuronal Function of In Vivo Nonsynaptic Glutamate. *The Journal of Neuroscience*. 2002;22:9134–9141.
 51. Simpson EH, Kellendonk C, Kandel E. A possible role for the striatum in the pathogenesis of the cognitive symptoms of schizophrenia. *Neuron*. 2010;65:585–596.
 52. Phensy A, Duzdabanian HE, Brewer S, Panjabi A, Driskill C, Berz A, et al. Antioxidant Treatment with N-acetyl Cysteine Prevents the Development of Cognitive and Social Behavioral Deficits that Result from Perinatal Ketamine Treatment. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 2017;11:1–17.
 53. Rapado-Castro M, Dodd S, Bush AI, Malhi GS, Skvarc DR, On ZX, et al. Cognitive effects of adjunctive N-acetyl cysteine in psychosis. *Psychological Medicine*. 2017;47:866–876.
 54. Rapado-Castro M, Berk M, Venugopal K, Bush AI, Dodd S, Dean OM. Towards stage specific treatments: Effects of duration of illness on therapeutic response to adjunctive treatment with N-acetyl cysteine in schizophrenia. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2015;57:69–75.
 55. Asevedo E, Cunha GR, Zugman A, Mansur RB, Brietzke E. N-acetylcysteine as a potentially useful medication to prevent conversion to schizophrenia in at-risk individuals. *Reviews in the neurosciences*. 2012;23:353–362.
 56. Yung AR, McGorry PD, McFarlane CA, Patton GC. The Pace Clinic: Development of a Clinical Service for Young People at High Risk of Psychosis. *Australasian Psychiatry*. 1995;3:345–349.
 57. Fusar-Poli P, Schultze-Lutter F, Cappucciati M, Rutigliano G, Bonoldi I, Stahl D, et al. The Dark Side of the Moon: Meta-analytical Impact of Recruitment Strategies on Risk Enrichment in the Clinical High Risk State for Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*. 2016;42:732–743.
 58. Koutsouleris N, Riecher-Rossler A, Meisenzahl EM, Smieskova R, Studerus E, Kambaitz-Ilankovic L, et al. Detecting the psychosis prodrome across high-risk populations using neuroanatomical biomarkers. *Schizophrenia Bulletin*. 2015;41:471–482.
 59. Lavoie S, Berger M, Schlogelhofer M, Schaffer MR, Rice S, Kim S, et al. Erythrocyte glutathione levels as long-term predictor of transition to psychosis. *Translational Psychiatry*. 2017;7:1–5.