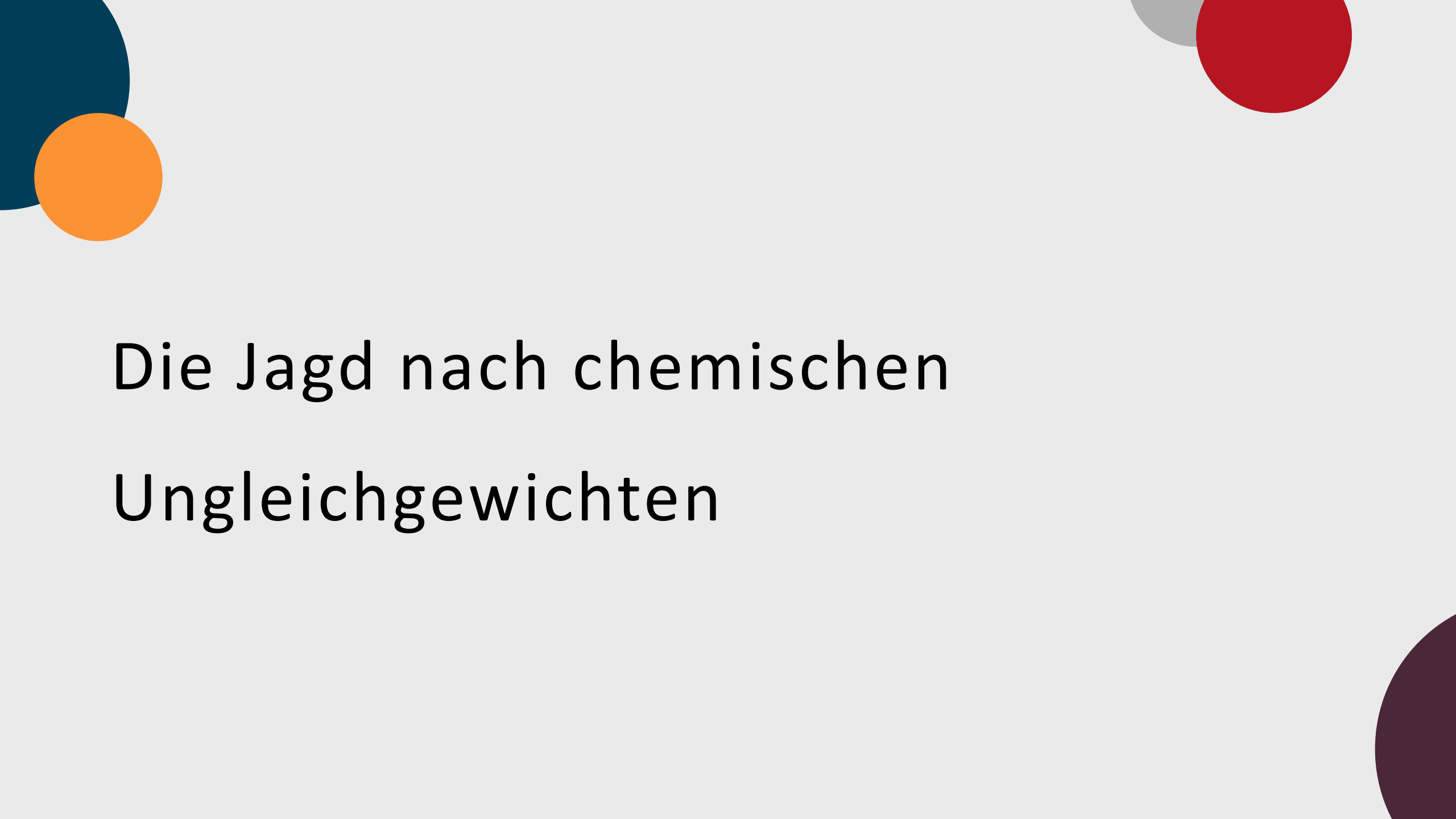




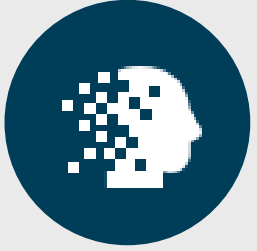
# *Anatomy of an epidemic*

## Kapitel 5

Hanna Christiansen



# Die Jagd nach chemischen Ungleichgewichten



# Die Jagd nach chemischen Ungleichgewichten

*„The great tragedy of science – the slaying of a beautiful hypothesis by an ugly fact.“*

[Die große Tragödie der Wissenschaft – der Verlust einer wunderschönen Hypothese durch hässliche Fakten.]

Thomas Huxley (1870)



# Die Jagd nach chemischen Ungleichgewichten Zusammenfassung in einfacher Sprache

- Das menschliche Gehirn ist sehr komplex
- Psychische Erkrankungen, z. B. Depression, Schizophrenie, ADHS, Angststörungen sind sehr komplex
- Theorie, dass psychische Erkrankungen durch ein chemisches Ungleichgewicht im Gehirn ausgelöst werden (zu viel oder zu wenig von bestimmten Stoffen im Gehirn)
- Diese Theorie ist sehr einfach – im Gegensatz zum Gehirn und den Erkrankungen
- Diese Theorie ist nicht bestätigt – es gibt keine Forschung, die das zeigt
- Menschen mit psychischen Erkrankungen haben kein chemisches Ungleichgewicht im Gehirn
- Die Medikamente lösen ein chemisches Ungleichgewicht aus und verändern das Gehirn
- Das ist nicht gut, da das Gehirn gestört wird und nicht mehr normal funktioniert

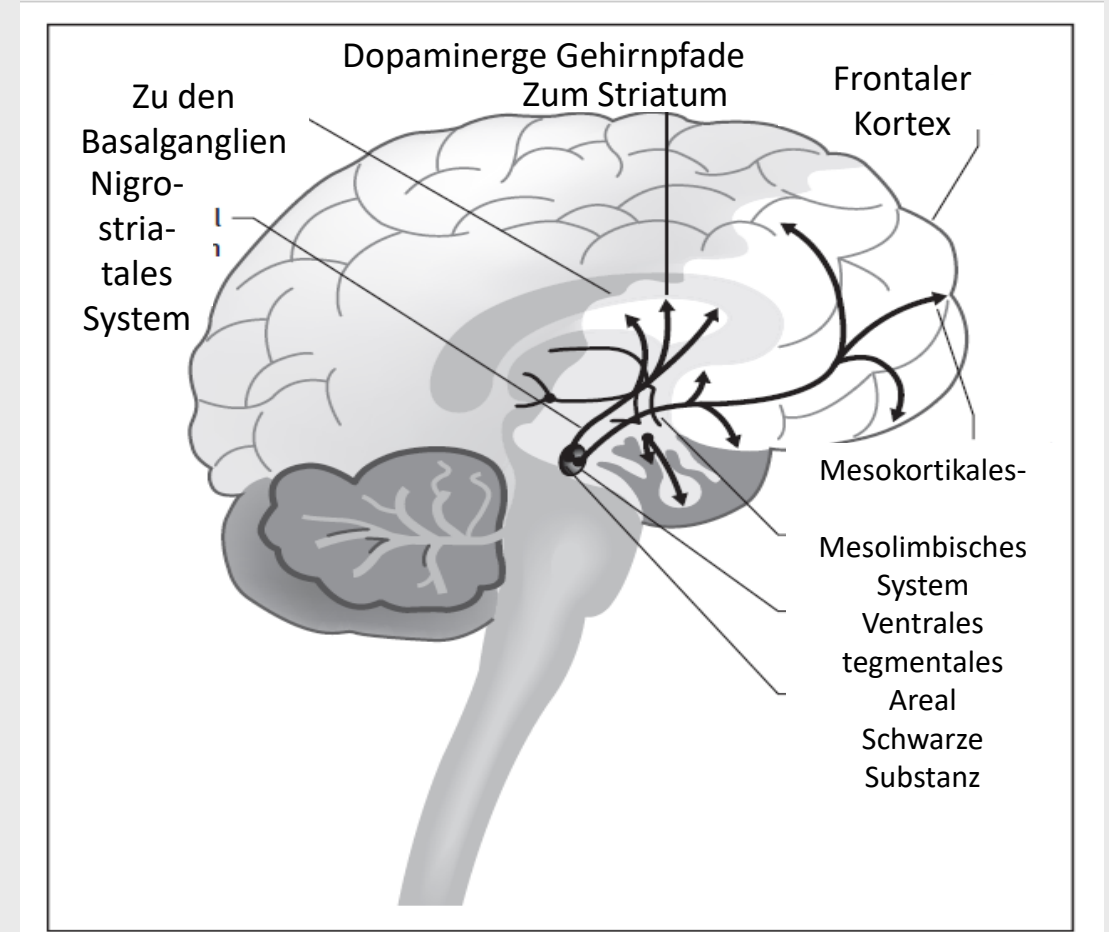
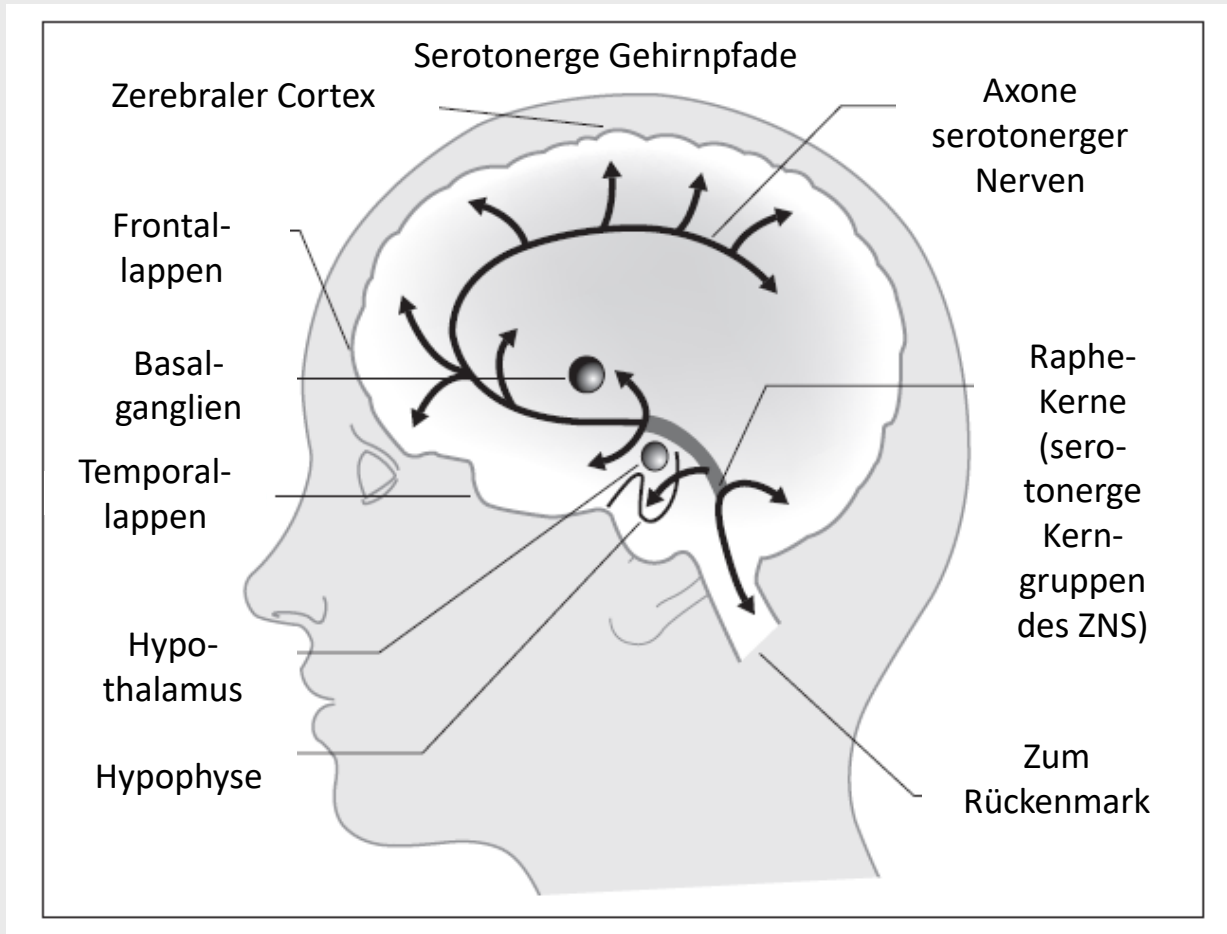


# Die Jagd nach chemischen Ungleichgewichten

- Das menschliche Gehirn wiegt ca. 3 Pfund und enthält 100 Milliarden Neuronen
- Ein typisches Neuron empfängt Signale aus einem weit verzweigten Netz von Dendriten und sendet über ein einzelnes Axon Signale zu entfernten Gehirnarealen oder dem Rückenmark
- An seinem Ende verzweigt sich das Axon und von diesen Schaltstellen werden die Neurotransmitter (Dopamin, Serotonin etc.) in den synaptischen Spalt entlassen
- Ein einzelnes Neuron umfasst zwischen 1000 und 10.000 synaptischen Verbindungen; ein erwachsenes Gehirn enthält ca. 150 Trillionen Synapsen
- Axone von Neuronen, die gleiche Neurotransmitter nutzen, sind in Kerngruppen gebündelt
- Die Neurotransmitter Dopamin, Norepinephrin und Serotonin fluoreszieren unterschiedlich in Formalaldehyd, so dass auf diese Weise die Kerngruppen sichtbar gemacht werden können



# Die Jagd nach chemischen Ungleichgewichten





# Die Jagd nach chemischen Ungleichgewichten

- Theorie des chemischen Ungleichgewichts (Schildkraut & Van Rossum)
  - Depression: Zu wenig Serotonin
- Serotonerger Pfad evolutionär sehr alt; serotonerge Neurone lassen sich bei allen Wirbeltieren und bei fast allen wirbellosen Lebewesen finden
- Beim Menschen finden sich serotonerge Zellkerne im Hirnstamm und in den Raphekernen. Einige dieser Neurone haben Axone, die in alle Hirnareale reichen – das Cerebellum, den Hypothalamus, die Basalganglien, die Temporallappen, das limbische System, den zerebralen Cortex und den Frontallappen
- Der serotonerge Pfad steuert Gedächtnis, Lernen, Schlaf, Appetit sowie die Regulation von Stimmung und Verhalten



# Die Jagd nach chemischen Ungleichgewichten

- Theorie des chemischen Ungleichgewichts (Schildkraut & Van Rossum)
  - Schizophrenie: Zu viel Dopamin
- 3 große Dopaminergepfade im Gehirn mit Zellkernen am oberen Hirnstamm, entweder in der schwarzen Substanz oder dem ventralen Tegmentum
- Die Axone reichen zu den Basalganglien (nigrostriatales System), den limbischen Regionen (mesolimbisches System) und dem Frontallappen (mesokortikales System)
- Basalganglien initiieren und kontrollieren Bewegung
- Die limbischen Strukturen – u.a. das olfaktorische Tuberkel, der Nucleus Accumbens und die Amygdala – befinden sich hinter den Temporallappen und regulieren unsere Emotionen
- Der Frontallappen steuert unser Verhalten





# Die Jagd nach chemischen Ungleichgewichten

- Diese komplexe Physiologie – 100 Milliarden Neurone, 150 Trillionen Synapsen, die verschiedenen Neurotransmitterpfade – umfasst ein nahezu unendliches komplexes System
- Im Gegenzug reduziert die Hypothese des chemischen Ungleichgewichts dieses komplexe System auf einen einfachen Mechanismus
  - Bei Depression schütten die Neurone zu wenig Serotonin aus, die serotonergen Pfade sind unteraktiviert und Antidepressiva heben das Serotoninniveau im synaptischen Spalt auf ein normales Niveau an
  - Halluzinationen und das Hören von Stimmen, Charakteristika der Schizophrenie, resultieren aus überaktiven dopaminergen Pfaden – entweder schütten die präsynaptischen Neurone zu viel Dopamin in die Synapse oder die aufnehmenden Neurone verfügen über eine abnorm hohe Dichte von Dopaminrezeptoren – Antipsychotika bremsen dieses System und ermöglichen eine normale Funktion der dopaminergen Pfade
- Studien zu Iproniazid und Imipramin zeigten, dass die Neurotransmitter von der Synapse auf zwei Weisen entfernt werden:
  - Entweder wird der Transmitter wieder in das präsynaptische Neuron aufgenommen
  - Oder es wird über ein Enzym metabolisiert und als „Abfall“ entsorgt
  - Serotonin wird zu 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) und Dopamin zu Homovanillinsäure (HVA) metabolisiert
  - Die Spinalflüssigkeit kann dann auf diese Metaboliten untersucht werden – niedrige 5-HIAA-Werte indizieren depressive Störungen; hohe HVA-Werte Schizophrenie



# Die Jagd nach chemischen Ungleichgewichten

## Testung der Serotoninhypothese

- 1969 Malcom Bowers, Yale University: N = 8 Pat. mit Depression, alle zuvor antidepressiv medikamentös behandelt, und niedrigeren Serotonin-Metaboliten (5-HIAA-Werte) in Spinalflüssigkeit als normal, aber nicht signifikant verschieden
- Ähnliche, nicht-signifikante Ergebnisse anderer Forscher:innen; keine Zusammenhänge zwischen 5-HIAA-Werten und depressiver Symptomschwere
- 1974 Bowers: Pat. mit Depression, die zuvor nicht mit Antidepressiva behandelt wurden, haben völlig normale 5-HIAA-Werte
- Mendels & Frazer, 1974, University of Pennsylvania, prüfen erneut Schildkrauts initiale Hypothese, wonach Reserpin die Monoamine (Norepinephrin, Serotonin und Dopamin) reduziert und depressive Symptome hervorruft
  - Von den Pat. mit Bluthochdruck, die mit Reserpin behandelt wurden, entwickelten nur 6 % depressive Symptome
  - 1955 Daten aus England, mit Reserpin behandelte Hochdruck-Pat. zeigen positive Stimmungsveränderungen



# Die Jagd nach chemischen Ungleichgewichten

## Testung der Serotoninhypothese

- 1975, Marie Asberg, Karolinska Institut, Stockholm, Schweden: 20 von 68 Pat. wiesen niedrige 5-HIAA-Werte auf und hatten ein höheres Suizidrisiko; 2 suizidierten sich
  - Schlussfolgerung: biochemische Subgruppe depressiver Pat. mit Störungen im Serotoninstoffwechsel
- ABER: 25 % der gesunden Kontrollgruppe in Asbergs Studie wiesen 5-HIAA-Werte unter 15 Nanogramm/Milliliter auf; 50 % hatten Werte zwischen 15-25 Nanogramm und die übrigen 25 % Werte > 25 Nanogramm
- Die Glockenkurve der Verteilungen der Pat. und Kontrollgruppe war nahezu identisch: 29 % der Pat. 5-HIAA-Werte unter 15 Nanogramm; 47 % Werte zwischen 15-25; 24 % Werte > 25
- 1984 NIMH: Studie, ob Pat. der „biologischen Subgruppe“ mit niedrigen 5-HIAA-Werten besser auf Antidepressiva (Amitriptylin, selektiver Wiederaufnahmehemmer) anspricht – es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen 5-HIAA-Werten und Ansprechen auf Amitriptylin. Zugleich zeigte sich eine große Varianz der Werte
- Schlussfolgerung NIMH: Hohe oder niedrige 5-HIAA-Werte zeigen keinen Zusammenhang mit Depression
- 2003 David Burns, Stanford: Keinerlei wissenschaftliche Evidenz, dass eine klinische Depression ursächlich auf ein biologisches Defizit zurück geht
- David Healy, 2005: Die Serotonintheorie der Depression ist vergleichbar zur Masturbationstheorie des Irrsinns



# Die Jagd nach chemischen Ungleichgewichten

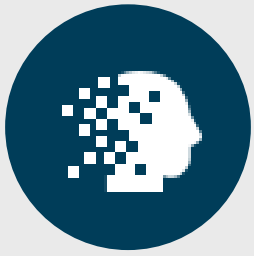
## Dopamin Déjà-vu

- Solomon Snyder, 1975, Johns Hopkins Medical School & Philip Seeman, University of Toronto: 2 distinkte Dopaminrezeptoren, D1 & D2; Antipsychotika blockieren 70-90 % der D2-Rezeptoren
- Malcom Bowers: Dopaminmetaboliten in Spinalflüssigkeit unmedizierter Pat. mit Schizophrenie liegen im Normbereich
- 1975, Robert Post, NIMH: keine Unterschiede der HVA-Werte unmedizierter Pat. mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen
- Autopsiestudien an unmedizierten Pat. mit Schizophrenie konnten ebenfalls keine abnormen Dopaminwerte nachweisen
- 1982, John Haracz, UCLA: Studiendaten unterstützen die Theorie hoher Dopaminwerte bei unmedizierten Pat. mit Schizophrenie nicht
- 1978, Philip Seeman, University of Toronto: Autopsiedaten von 20 Pat. mit Schizophrenie wiesen 70 % mehr D2-Rezeptoren als normal auf – allerdings hatten alle Pat. eine Langzeitmedikation mit Neuroleptika erhalten
- Tierstudien: mit Neuroleptika behandelte Ratten hatten eine hohe D2-Rezeptordichte (D1 Blockade führt zu höherer Rezeptordichte) – Kompensation des Gehirns auf die Blockade



# Die Jagd nach chemischen Ungleichgewichten Dopamin Déjà-vu

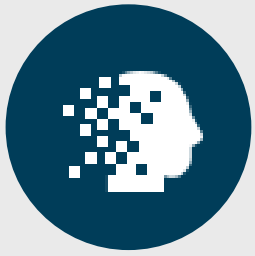
- 1982, Angus MacKay, UK: Zunahme an D2-Rezeptoren in Autopsiestudien nur bei den Pat., die zuvor dauerhaft neuroleptisch behandelt wurden – reiner Behandlungseffekt der Neuroleptika
- Analoge Ergebnisse von Forschungsgruppen aus Dtl., Frankreich, Schweden und Finnland
- 1990, Pierre Deniker: Die Dopamintheorie der Schizophrenie ist wenig glaubwürdig
- 1994, John Kane, Long Island Jewish Medical Center: keine ausreichende Evidenz für die Dopaminhypothese der Schizophrenie
- 2002, Steve Hyman, NIMH Direktor: Keine überzeugende Evidenz, dass eine Veränderung des Dopaminsystems primäre Ursache der Schizophrenie ist



# Die Jagd nach chemischen Ungleichgewichten

## Requiem für eine Theorie

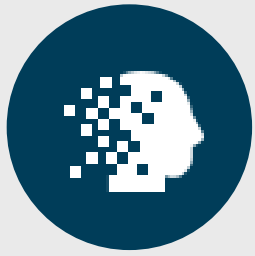
- Pfeiler der Theorie des chemischen Ungleichgewichts waren die Serotoninhypothese der Depression (zu wenig) und die Dopaminhypothese (zu viel) der Schizophrenie
- Eltern von Kindern mit ADHS wurde erklärt, dass ihre Kinder zu niedrige Dopaminwerte haben und Ritalin diese normalisiert
- Topos der Pharmaindustrie: die Wissenschaft identifiziert einen biologischen Wirkmechanismus (zu viel oder zu wenig Neurotransmitter) und der Öffentlichkeit wird ein Behandlungsangebot gemacht, dass das biochemische Gleichgewicht wieder herstellt
- Aber: Psychopharmaka basieren nicht auf einem ätiologischen Wirkmechanismus; diverse Publikationen, die dies stützen (Valenstein, 1998; Satcher, 1999; Glenmullen, 2000; Kendler, 2005)
- David Healy: Psychopharmaka wurden von der Psychiatrie so willkommen geheißen, da sie so zu „richtigen“ Ärzt:innen wurden – Internisten haben Antibiotika, Psychiater:innen „Anti-Störungsmedikamente“
- In der Öffentlichkeit persistiert der Glaube an die Theorie des chemischen Ungleichgewichts
- **Frage: Wenn Psychopharmaka kein abnormes biologisches Ungleichgewicht ausgleichen – was machen sie dann?**



# Die Jagd nach chemischen Ungleichgewichten

## Prozac im Kopf

- In den 1970er und 80er Jahren vielfältige Studien zu den verschiedenen Psychopharmaka Wirkstoffklassen
- Senkrechtstart der Theorie des chemischen Ungleichgewichts durch Vermarktung von Prozac (Fluoxetin; Serotoninwiederaufnahmehemmer) durch Eli Lilly
- Serotoninwiederaufnahmehemmer blockieren die Wiederaufnahme von Serotonin, so dass sich Serotonin an der Synapse aufstaut
  - Wenn Serotoninwerte zu hoch sind, reguliert das Gehirn gegen, um eine Balance herzustellen
  - Wird Serotonin nicht wieder von der Synapse aufgenommen, signalisieren die Autorezeptoren den präsynaptischen Neuronen, mit verringerter Rate zu feuern, so dass geringere Mengen als normal ausgeschüttet werden
  - Rückmeldesysteme verändern auch die postsynaptischen Neuronen
  - Innerhalb von 4 Wochen verringert sich die Dichte der Serotoninrezeptoren um 25 % unter Normwert
  - 1981, Forscher:innen von Eli Lilly: eine kontinuierliche Fluoxetinbehandlung kann zu einer 50 % Reduktion von Serotoninrezeptoren in bestimmten Gehirnbereichen führen
  - Die Serotonin-Autorezeptoren der präsynaptischen Neurone nehmen ab und der Rückmeldemechanismus des Gehirns wird gestört
  - Die präsynaptischen Neurone feuern wieder mit normaler Rate, zumindest für eine Weile, und es wird mehr Serotonin als normal ausgeschüttet, gleichzeitig werden die postsynaptischen Neurone für Serotonin desensibilisiert
    - das Serotonergesystem ist „versaut“

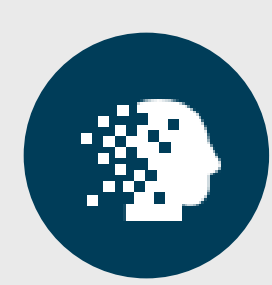


# Die Jagd nach chemischen Ungleichgewichten

## Prozac im Kopf

- 1977, Wissenschaftler:innen von Eli Lilly: verschiedene Tierstudien, um die Effekte von Fluoxetin auf verschiedene Maße – Verhalten, Schlaf, Regulation der Hypophysenhormonausschüttung, Thermoregulation, Schmerzresponsivität usw. – zu prüfen, welche Funktionen dadurch **eingeschränkt** werden, d. h. es wurde das **Auftreten von Psychopathologie** untersucht
- 1977, Fuller & Wong: Fluoxetin verursacht stereotype Hyperaktivität und unterdrückt REM-Schlaf bei Ratten und Katzen
- 1991, Barry Jacobs: Jegliche Verhaltens- oder Physiologischeveränderung unter Fluoxetinbehandlung sollte angemessener als pathologisch und nicht als Reflexion einer normalen biologischen Funktion von 5-HAT (Serotonin) angesehen werden
- Forschungen der 1970er und 80er Jahre zur Dopamintheorie zeigten, dass Neuroleptika zwischen 70-90 % aller D2-Rezeptoren im Gehirn blockieren; in Reaktion schütten die präsynaptischen Neurone mehr Dopamin aus und die postsynaptischen Neurone erhöhen die D2-Rezeptor Dichte um 30 % oder mehr – das Gehirn versucht, die Effekte der Neuroleptika zu kompensieren, um die Funktion des dopaminergen Pfades aufrechtzuerhalten – nach ca. 3 Wochen bricht das Rückmeldesystem zusammen, die Neurone feuern irregulär oder werden stillgelegt, d. h. die Psychopharmaka normalisieren das Gehirn nicht, sondern verändern es in einen pathologischen Zustand





# Die Jagd nach chemischen Ungleichgewichten

## Ein Paradigma zum Verständnis psychotroper Substanzen

- Steve Hyman, Rektor der Harvard University, NIMH Direktor von 1996-2001: Antipsychotika, Antidepressiva und andere Psychopharmaka stören die Neurotransmitterfunktionen
- In Reaktion darauf versucht das Gehirn, diese Effekte aufzuheben, um den homöostatischen Zustand wieder herzustellen (Equilibrium)
- Nach einer Weile bricht dieser Kompensationsmechanismus zusammen und die Substanzen führen zu substantiellen und langanhaltenden Veränderungen neuronaler Funktionen
- Nach einigen Wochen sind die Gehirne behandelter Personen qualitativ und quantitativ verschieden vom Normalzustand
- Vor einer Behandlung mit Psychopharmaka leiden Patient:innen mit Schizophrenie, Depression oder anderen psychischen Störungen nicht an einem „chemischen Ungleichgewicht“ – aber wenn die Pat. Psychopharmaka erhalten, wird der normale Mechanismus gestört und das Gehirn funktioniert abnorm



# Die Jagd nach chemischen Ungleichgewichten Zurück zum Anfang

- Thorazin, Miltown, Marsilid sind alles Derivate, die originär zu anderen Zwecken entwickelt wurden, z. B. für die Chirurgie oder als „Wunderwaffen“ gegen Infektionskrankheiten.
- Diese Substanzen zeigten Veränderungen im Verhalten, der Stimmung und im Denken, die als hilfreich für Pat. mit psychischen Störungen angesehen wurden – es wurden hilfreiche **Nebenwirkungen** gesehen
- Sie störten die normale Funktion des Gehirns und erhielten Namen, die diese „positiven Nebenwirkungen“ widerspiegelten
  - Chlorpromazin als Neuroleptikum, das Veränderungen ähnlich zu einer Frontallobotomie bewirken kann
  - Meprobamate als Anxiolytikum, das die Muskeln entspannt und eine normale emotionale Reaktion auf Umweltstressoren blockiert
  - Iproniazid als Stimulanzium, das Symptome ähnlich zur Manie hervorruft
- In der Psychiatrie wurden diese Substanzen zu „Wunderwaffen“ für psychische Störungen – zu Gegenmitteln für chemische Ungleichgewichte
- ***Wenn sie aber die normalen Gehirnfunktionen abnorm verändern – helfen oder schaden sie dann langfristig?***



# Die Jagd nach chemischen Ungleichgewichten Forschungsaktualisierung 2022

Molecular Psychiatry

www.nature.com/mp

SYSTEMATIC REVIEW OPEN

Check for updates

## The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence

Joanna Moncrieff<sup>1,2</sup>, Ruth E. Cooper<sup>3</sup>, Tom Stockmann<sup>4</sup>, Simone Amendola<sup>5</sup>, Michael P. Hengartner<sup>6</sup> and Mark A. Horowitz<sup>1,2</sup>

© The Author(s) 2022

The serotonin hypothesis of depression is still influential. We aimed to synthesise and evaluate evidence on whether depression is associated with lowered serotonin concentration or activity in a systematic umbrella review of the principal relevant areas of research. PubMed, EMBASE and PsycINFO were searched using terms appropriate to each area of research, from their inception until December 2020. Systematic reviews, meta-analyses and large data-set analyses in the following areas were identified: serotonin and serotonin metabolite, 5-HIAA, concentrations in body fluids; serotonin 5-HT<sub>1A</sub> receptor binding; serotonin transporter (SERT) levels measured by imaging or at post-mortem; tryptophan depletion studies; SERT gene associations and SERT gene-environment interactions. Studies of depression associated with physical conditions and specific subtypes of depression (e.g. bipolar depression) were excluded. Two independent reviewers extracted the data and assessed the quality of included studies using the AMSTAR-2, an adapted AMSTAR-2, or the STREGA for a large genetic study. The certainty of study results was assessed using a modified version of the GRADE. We did not synthesise results of individual meta-analyses because they included overlapping studies. The review was registered with PROSPERO (CRD42020207203). 17 studies were included: 12 systematic reviews and meta-analyses, 1 collaborative meta-analysis, 1 meta-analysis of large cohort studies, 1 systematic review and narrative synthesis, 1 genetic association study and 1 umbrella review. Quality of reviews was variable with some genetic studies of high quality. Two meta-analyses of overlapping studies examining the serotonin metabolite, 5-HIAA, showed no association with depression (largest  $n = 1002$ ). One meta-analysis of cohort studies of plasma serotonin showed no relationship with depression, and evidence that lowered serotonin concentration was associated with antidepressant use ( $n = 1869$ ). Two meta-analyses of overlapping studies examining the 5-HT<sub>1A</sub> receptor (largest  $n = 561$ ), and three meta-analyses of overlapping studies examining SERT binding (largest  $n = 1845$ ) showed weak and inconsistent evidence of reduced binding in some areas, which would be consistent with increased synaptic availability of serotonin in people with depression, if this was the original, causal abnormality. However, effects of prior antidepressant use were not reliably excluded. One meta-analysis of tryptophan depletion studies found no effect in most healthy volunteers ( $n = 566$ ), but weak evidence of an effect in those with a family history of depression ( $n = 75$ ). Another systematic review ( $n = 342$ ) and a sample of ten subsequent studies ( $n = 407$ ) found no effect in volunteers. No systematic review of tryptophan depletion studies has been performed since 2007. The two largest and highest quality studies of the SERT gene, one genetic association study ( $n = 115,257$ ) and one collaborative meta-analysis ( $n = 43,165$ ), revealed no evidence of an association with depression, or of an interaction between genotype, stress and depression. The main areas of serotonin research provide no consistent evidence of there being an association between serotonin and depression, and no support for the hypothesis that depression is caused by lowered serotonin activity or concentrations. Some evidence was consistent with the possibility that long-term antidepressant use reduces serotonin concentration.

Molecular Psychiatry; <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01661-0>

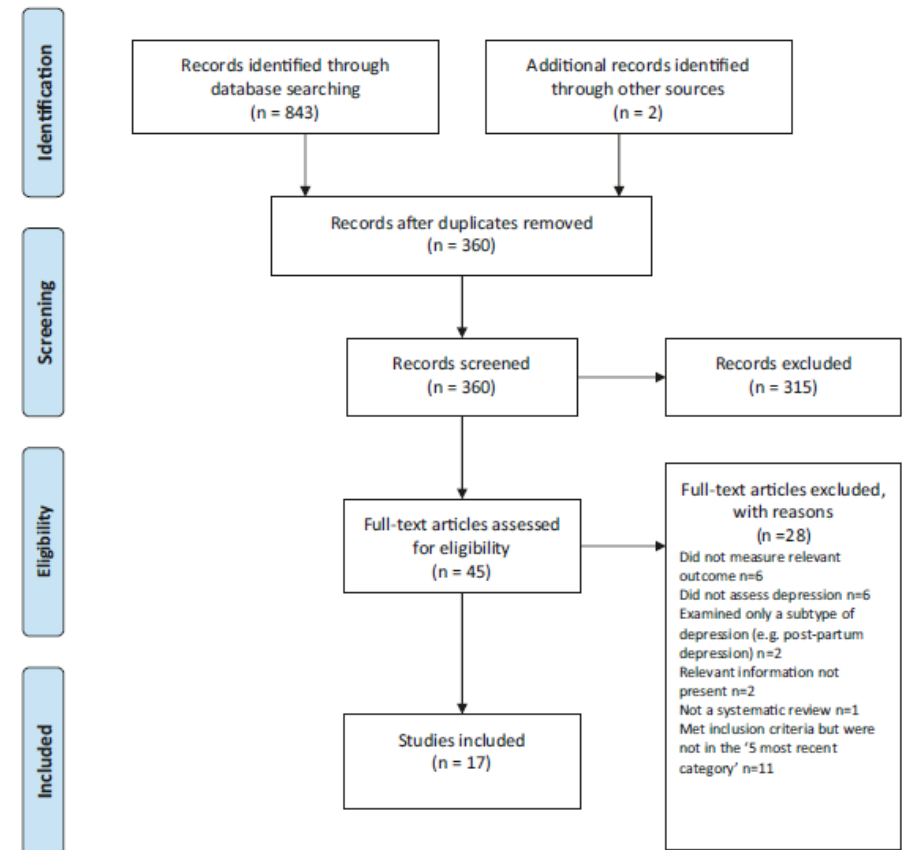


Fig. 1 Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) flow diagramme.



# Die Jagd nach chemischen Ungleichgewichten

## Forschungsaktualisierung 2022

- Moncrieff et al., 2022
  - K = 17 Studien mit N > 165.000 Personen
  - Untersucht wurden:
    1. Serotonin und Serotoninmetaboliten (5-HIAA)
    2. Potentielle Veränderungen der Serotoninrezeptoren
    3. Potentiell höhere Werte des Serotonintransporters (wenn diese erhöht wären, hätten Pat. mit Depression geringere synaptische Serotoninwerte)
    4. Studien, in denen Serotonin chemisch (mit Tryptophan) reduziert wurde, um Depression zu induzieren
    5. Genstudien – zeigen sich erhöhte Werte des Serotonintransportergens bei Pat. mit Depression?
    6. Mögliche Interaktionen zwischen dem SERT-Gen und Stress bei Depression
- **Schlussfolgerung:**
  - *Keine überzeugende Evidenz, dass Depression mit niedrigen Serotoninwerten assoziiert oder dadurch verursacht wird.*
  - *Serotonintheorie der Depression empirisch nicht haltbar.*
  - *Mehrzahl der Studien hatten nur eine geringe methodische Qualität und Effekte einer vorangegangenen antidepressiven Behandlung wurden nicht systematisch kontrolliert.*



# Die Jagd nach chemischen Ungleichgewichten

## Forschungsaktualisierung 2022

- Dopamin
  - Recherche ab 2015-2022 (Zeitraum nach Literaturupdate in „Anatomie einer Epidemie“)
  - Kein Review, das explizit die Dopaminhypothese testet
  - Schlussfolgerung Review von Spark et al. (2022)
    - Trotz 50+ Jahren pharmakologischer Forschung keine befriedigende Zunahme der Behandlungseffektivität
    - Annahme, dass Beeinträchtigungen bei Schizophrenie durch multiple Neurotransmitter verursacht werden und verschiedene Gehirnregionen betreffen
    - Dopaminhypothese weiterhin Hypothese, da inkonsistente Studienlage

Translational Psychiatry

www.nature.com/tp

REVIEW ARTICLE **OPEN**

Check for updates

### Beyond antipsychotics: a twenty-first century update for preclinical development of schizophrenia therapeutics

Daisy L. Spark<sup>1</sup>, Alex Fornito<sup>2</sup>, Christopher J. Langmead<sup>1</sup>✉ and Gregory D. Stewart<sup>1</sup>✉

© The Author(s) 2022

Despite 50+ years of drug discovery, current antipsychotics have limited efficacy against negative and cognitive symptoms of schizophrenia, and are ineffective—with the exception of clozapine—against any symptom domain for patients who are treatment resistant. Novel therapeutics with diverse non-dopamine D<sub>2</sub> receptor targets have been explored extensively in clinical trials, yet often fail due to a lack of efficacy despite showing promise in preclinical development. This lack of translation between preclinical and clinical efficacy suggests a systematic failure in current methods that determine efficacy in preclinical rodent models. In this review, we critically evaluate rodent models and behavioural tests used to determine preclinical efficacy, and look to clinical research to provide a roadmap for developing improved translational measures. We highlight the dependence of preclinical models and tests on dopamine-centric theories of dysfunction and how this has contributed towards a self-reinforcing loop away from clinically meaningful predictions of efficacy. We review recent clinical findings of distinct dopamine-mediated dysfunction of corticostriatal circuits in patients with treatment-resistant vs. non-treatment-resistant schizophrenia and suggest criteria for establishing rodent models to reflect such differences, with a focus on objective, translational measures. Finally, we review current schizophrenia drug discovery and propose a framework where preclinical models are validated against objective, clinically informed measures and preclinical tests of efficacy map onto those used clinically.

*Translational Psychiatry* (2022)12:147; <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01904-2>