

Quetiapin: Neue Forschungserkenntnisse zu Norquetiapin tragen zur Erklärung der antidepressiven Wirkung von Quetiapin bei

Hans-Jürgen Möller, München

Antipsychotika der 2. Generation (Second generation antipsychotics, SGA), oft auch als atypische Antipsychotika bezeichnet, sind mittlerweile zu Standardmedikamenten in der Therapie schizophrener Psychosen und bipolarer Störungen geworden. Die zu dieser Wirkstoffklasse gehörenden Substanzen wirken auf die Positivsymptomatik ebenso wie Antipsychotika der 1. Generation (FGA), weisen aber deutlich weniger extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen auf. Hinzu kommt, dass sie Vorteile bei der Beeinflussung von Negativsymptomatik, affektiver Symptomatik und kognitiven Störungen bei Patienten mit schizophrenen Psychosen haben. Am Beispiel von Quetiapin wird der Wirksamkeit bei depressiver Symptomatik im Kontext und außerhalb schizophrener Psychosen nachgegangen und die möglichen Wirkungsmechanismen werden erörtert.

Schlüsselwörter: Quetiapin, Antipsychotika, antidepressive Wirksamkeit

Psychopharmakotherapie 2009;16:156–60.

Depressionen im Rahmen bipolarer Erkrankungen werden traditionell mit Medikamenten behandelt, von denen bekannt ist, dass sie bei unipolaren Depressionen wirksam sind [14]. Da sie im Vergleich zu trizyklischen Antidepressiva ein geringeres Switch-Risiko in die Manie bergen, werden dabei insbesondere selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) genutzt. Allerdings ist der Einsatz der SSRI durch eine begrenzte Wirksamkeit und unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Schwindel, Übelkeit, Akathisie, sexuelle Dysfunktion und Agitation limitiert. Das gilt auch für andere Antidepressiva (z. B. für Trizyklika), die zum Teil andere Nebenwirkungen haben. Da auch Mood-Stabilizer wie Lithiumsalze oder verschiedene Antiepileptika (Valproinsäure, Carbamazepin, Lamotrigin) keine für die Akutbehandlung einer depressiven Episode einer bipolaren Störung befriedigende Alternative bieten, wird intensiv nach weiteren Möglichkeiten gesucht. Dabei rücken die Antipsychoti-

ka der 2. Generation (SGA) zunehmend ins Blickfeld.

Probleme wie die hohe Quote therapieresistenter Patienten erschweren auch die Therapie der unipolaren Depression und machen besser wirksame Antidepressiva erforderlich. Auch hier scheinen Antipsychotika der 2. Generation eine interessante Option zu sein.

Antidepressive Wirkung von Antipsychotika der 2. Generation

Es gibt klinische Erfahrungen darüber, dass traditionelle Neuroleptika – insbesondere starke D₂-Rezeptorblocker wie Haloperidol – depressive Symptome induzieren können [1, 3]. Diese Beobachtungen wurden in der frühen Phase der Antipsychotika der 1. Generation (FGA) zum Teil unter anderen Begrifflichkeiten wie „pharmakogene Depression“, „akinetische Depression“, „neuroleptisch induzierte Dysphorie“ oder „postpsychotische Depression“ publi-

ziert [9, 10, 18, 21]. Insbesondere der Begriff „akinetische Depression“ deutet auf einen Zusammenhang zwischen parkinsonoiden Nebenwirkungen und Depression hin [18]. Die Antipsychotika der 2. Generation hingegen scheinen nicht das Risiko zu bergen, eine depressive Symptomatik hervorzurufen.

Schizophrene Psychosen

Verschiedene Ergebnisse zeigen, dass Antipsychotika der 2. Generation – im Gegensatz zu klassischen Antipsychotika – die depressive Symptomatik im Rahmen schizophrener Psychosen wirksam reduzieren [11, 12]. Dies scheint mit ihren verschiedenen pharmakologischen Eigenschaften zusammenzuhängen (s. u.) [13]. Ergebnisse bezüglich antidepressiver Effekte von

Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Möller, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinikum der Universität München, Nussbaumstraße 7, 80336 München, E-Mail: hans-juergen.moeller@med.uni-muenchen.de

Antipsychotika der 2. Generation resultieren allerdings hauptsächlich aus Ex-post-Analysen von Daten aus Phase-III-Studien, welche in erster Linie zum Nachweis eines antipsychotischen Effekts bei Patienten mit akuter Schizophrenie durchgeführt wurden. Daher lassen sie nur eingeschränkte Schlussfolgerungen bezüglich der Wirksamkeit von Antipsychotika der 2. Generation bei der Behandlung von schizophrenen Patienten mit depressiver Symptomatik zu. Nicht alle Ergebnisse waren positiv und der antidepressive Effekt war nicht immer statistisch bedeutsam, oftmals weil die Studien nicht genug statistische Aussagekraft hatten, um diese Frage zu beantworten. In einigen Studien wurden Depressionsskalen, wie etwa die Hamilton-Depressions-Skala (HAM-D) oder die Montgomery-Åsberg-Depressions-Skala (MADRS) angewendet. In anderen Studien wurden lediglich depressionsbezogene Schizophrenie-Unterskalen, beispielsweise aus der Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) oder der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), einbezogen. In allen diesbezüglichen Studien wurden die Stichproben nicht hinsichtlich schizophrener Patienten mit depressiver Symptomatik angereichert. Allerdings wurden in einigen Studien die Analysen bei einer Subgruppe von Patienten durchgeführt, die einen bestimmten Grenzwert für depressive Symptome erreichten. Einige der Befunde wurden nur im Rahmen einer „pooled analysis“ mehrerer Studien zu bestimmten Antipsychotika dargestellt, ohne dass die Ergebnisse der einzelnen Studien publiziert wurden [4, 20]. In Anbetracht all dieser methodischen Einschränkungen sind weitere Studien notwendig, um antidepressive Effekte von Antipsychotika der 2. Generation in Zusammenhang mit schizophrenen Psychosen in prospektiver Weise zu bestätigen.

Depression

Aus Studien im Bereich der Depression gibt es starke Anhaltspunkte für die antidepressive Wirksamkeit von Antipsychotika der 2. Generation. Speziell die kontrollierten Studien zu Quetiapin

(Seroquel®) bei depressiven Episoden im Rahmen bipolarer Störungen sind in diesem Zusammenhang von großer Relevanz. In einer 8-wöchigen randomisierten klinischen Doppelblindstudie an 542 Patienten mit einer depressiven Episode einer bipolaren Erkrankung wurde Quetiapin in einer Dosierung von 300 bzw. 600 mg pro Tag mit Placebo verglichen [4]. Unter Quetiapin waren die Durchschnittswerte der MADRS- und Hamilton-Depressionsskala zu jedem Messzeitpunkt von Woche 1 bis 8 besser als unter Placebo ($p < 0,001$). Ab Woche 2 bis zum Ende der Studie gab es unter den mit Quetiapin behandelten Patienten deutlich mehr ($p < 0,001$) Responder ($\geq 50\%$ Rückgang vom Baseline-MADRS-Score). Nach 8 Wochen war die Remissionsrate unter Quetiapin signifikant größer als unter Placebo (53 % vs. 28 %; $p < 0,001$). Diese Ergebnisse konnten in einer analogen Placebo-kontrollierten Studie bestätigt werden [20]. Der Effekt zeigte sich insbesondere in den Kernsymptomen der Depression wie Traurigkeit, pessimistische und suizidale Gedanken. Die Ergebnisse aus diesen klinischen Studien lassen darauf schließen, dass Quetiapin nicht nur ausgeprägte antipsychotische, sondern darüber hinaus auch antidepressive Eigenschaften aufweist [4, 20, 22]. Diese positiven Ergebnisse wurden inzwischen auch bei der unipolaren Depression bestätigt [2, 5].

Pharmakologische Mechanismen der antidepressiven Effekte von Antipsychotika der 2. Generation

Ein depressiogener Effekt von Antipsychotika der 1. Generation, insbesondere von starken und mehr oder weniger selektiven D_2 -Blockern wie Haloperidol, scheint theoretisch plausibel, da die Dopaminrezeptoren in Beziehung mit den das Belohnungssystem stimulierenden Bahnen stehen [8, 23]. Dies wurde auf überzeugende Weise in Tierversuchen dargestellt, in denen beispielsweise Racioleprid und Haloperidol, die eine hohe Affinität zu D_2 -Rezeptoren besitzen, das Belohnungssystem in negativer Weise

beeinflussten, während D_3 - und D_4 -Antagonisten hierauf keinen Einfluss hatten [16]. Wenn ein Antipsychotikum das Erleben von Belohnung oder Vergnügen stört, könnte die daraus resultierende relative Anhedonie einem depressiven Zustand gleichkommen [19].

Es gibt verschiedene pharmakologische Hypothesen zur Erklärung der Atypikalität (Atypikalität im engeren Sinne, d. h. wenige oder keine extrapyramidal-motorischen Symptome) der Antipsychotika der 2. Generation wie auch ihres breiten klinischen Wirksamkeitsspektrums einschließlich der Beeinflussung von Negativsymptomatik, kognitiven Störungen und depressiven Symptomen (Atypikalität im weiteren Sinne): Als Mechanismen der atypischen antipsychotischen Wirkung im engeren Sinne gelten die Kombination der D_2 -Blockade mit einer $5-HT_{2A}$ -Blockade, eine lockere Bindung an D_2 -Rezeptoren oder ein D_2 -Partial-Agonismus. Diese Mechanismen sind möglicherweise ebenfalls für die Atypikalität im weiteren Sinne oder zumindest für das Fehlen des depressiogenen Effekts relevant.

Für das antidepressive beziehungsweise fehlende depressiogene Potenzial der meisten neuen Antipsychotika sind vermutlich insbesondere der $5-HT_{2A}$ -Antagonismus sowie der $5-HT_{1A}$ -Agonismus von besonderer Bedeutung (siehe **Kasten**). Neben Interaktionen mit dem dopaminergen System (bei Amisulprid und Aripiprazol) sind aber wahrscheinlich auch spezielle Mechanismen wie die Noradrenalin- und/oder Serotonin-Wiederaufnahmehemmung (bei Ziprasidon, Zotepin und Quetiapin [Norquetiapin]) von Bedeutung. Abgesehen von ihrem antidepressiven Effekt werden diese pharmakologischen Mechanismen auch für die therapeutischen Effekte auf negative Symptome und kognitive Störungen im Kontext schizophrener Psychosen verantwortlich gemacht.

Mögliche pharmakologische Mechanismen der antidepressiven Wirkung von Quetiapin

Die Hemmung der Serotonin-, Noradrenalin- oder Dopamin-Wiederauf-

Einfluss von Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), Quetiapin und Norquetiapin auf das Serotonin-System:

Eine wachsende Zahl wissenschaftlicher Hinweise deutet auf eine Dysfunktion serotonerger Aktivitäten bei der Pathophysiologie der Depression hin. Eine effektive antidepressive Behandlung – beispielsweise mit SSRI – erreicht ihre therapeutische Wirkung möglicherweise durch Augmentation der Serotonin-Transmission. Es wurden verschiedene Mechanismen zur Erklärung der Wirkung von SSRI auf das Serotonin-System postuliert. Dazu gehören: Herunterregulierung der 5-HT_{2A}-Rezeptoren, Herunterregulierung der präsynaptischen und Heraufregulierung der postsynaptischen 5-HT_{1A}-Rezeptoren sowie Blockade des Serotonin-Transporters.

5-HT_{1A}-Rezeptor:

SSRI erhöhen die Serotonin-Neurotransmission, indem sie durch die anhaltende Wiederaufnahmehemmung von Serotonin eine abgeschwächte (desensitivierte) Antwort auf hemmende 5-HT_{1A}-Autorezeptoren hervorrufen.

Quetiapin und Norquetiapin haben eine niedrige bis gemäßigte Affinität zu 5-HT_{1A}-Rezeptoren (**Tab. 1**) und wirken partiell agonistisch an diesen Rezeptoren. Dadurch könnte mit der Zeit die 5-HT-Freisetzung über eine Desensibilisierung hemmender 5-HT-Autorezeptoren erhöht werden.

5-HT_{2A}-Rezeptor:

SSRI regulieren die 5-HT_{2A}-Rezeptoraktivität herunter (indirekter Effekt durch Erhöhung der Serotonin-Transmission über Inhibition der Serotonin-Wiederaufnahme). Quetiapin und Norquetiapin haben eine gemäßigte bzw. hohe Affinität zu 5-HT_{2A}-Rezeptoren (**Tab. 1**). Beide sind funktionelle Antagonisten an diesem Rezeptor und dürften somit die 5-HT_{2A}-Rezeptoraktivität durch einen direkten antagonistischen Effekt herunterregulieren.

Die Herunterregulierung der Serotonin-5-HT_{2A}-Rezeptoren scheint eine starke Gemeinsamkeit zwischen Quetiapin und SSRI darzustellen. Allerdings unterscheiden sich die SSRI von Quetiapin bezüglich der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Nebenwirkungen aufgrund einer erhöhten 5-HT-Konzentration (z. B. Übelkeit, Erbrechen, sexuelle Dysfunktion, Akathisie, Agitation).

5-HT_{2C}-Rezeptor:

Einige atypische Antipsychotika wirken antagonistisch auf 5-HT_{2C}-Rezeptoren und könnten in Kombination mit ihrer Blockade von 5-HT_{2A}-Rezeptoren mit kognitiven und stimmungsaufhellenden Eigenschaften in Zusammenhang gebracht werden. Norquetiapin hat eine hohe, Quetiapin eine niedrige Affinität zu 5-HT_{2C}-Rezeptoren (**Tab. 1**).

5-HT-Transporter:

SSRI erhöhen die synaptische 5-HT-Konzentration über die Blockade des 5-HT-Transporters, Quetiapin und Norquetiapin haben keine Affinität zum 5-HT-Transporter (**Tab. 1**).

Tab. 1. In-vitro-Bindungsaffinitäten der 5-HT-Rezeptoren zu Quetiapin und Norquetiapin

Rezeptor/Transporter	Quetiapin (K _i [nM])	Norquetiapin (K _i [nM])
5-HT _{1A} -Rezeptor	717	190
5-HT _{2A} -Rezeptor	148	3
5-HT _{2C} -Rezeptor	1041	18,5
5-HT-Transporter	> 1000	> 1000

nahme ist der typische Wirkansatz fast aller klassischen und modernen Antidepressiva. Zusätzlich sind andere Mechanismen zu erwähnen, wie die Blockade von 5-HT_{2A}-Rezeptoren, agonistische Effekte und präsynaptische Alpha₂-Re-

zeptorblockade. In diesem Zusammenhang ist bemerkenswert, dass *Quetiapin* neben der für ein Antipsychotikum typischen D₂-Rezeptorblockade einen blockierenden Effekt auf 5-HT_{2A}-Rezeptoren hat (siehe **Tab. 1** und **Kasten**).

Bezüglich der D₂-Blockade existiert ein wichtiger Unterschied zu konventionellen Neuroleptika: Die Bindungsaffinität von Quetiapin zum Rezeptor ist offenbar deutlich schwächer ausgeprägt und die Dissoziation vom Rezeptor erfolgt rascher. Diese rasche Dissoziation vom D₂-Rezeptor ist möglicherweise eine Erklärung dafür, dass die Inzidenz einer Depression unter der Therapie mit Quetiapin deutlich geringer ist als unter konventionellen Neuroleptika [15].

Weitere Erkenntnisse zur antidepressiven Wirkung von Quetiapin kann sein wichtigster aktiver Metabolit *Norquetiapin* liefern (**Tab. 2**), der im Mittelpunkt der aktuellen Forschung steht. Norquetiapin hat im Gegensatz zu Quetiapin eine hohe Bindungsaffinität zum Noradrenalin-Transporter (NET; K_i = 35 nM), ähnlich wie verschiedene andere Antidepressiva (**Tab. 2**) [7]. Das ließ sich auch in einem tierexperimentellen Modell bestätigen [17]. Es ist bekannt, dass Störungen im noradrenergen System eine bedeutende Rolle in der Neurobiologie der unipolaren Depression spielen. Strategien, die zu einer Optimierung der noradrenergen Transmission beitragen, sollten daher auch zu einer Besserung der depressiven Symptomatik führen können. Antidepressiva beeinflussen Noradrenalin auf verschiedenen Ebenen, vor allem mittels einer Wiederaufnahmehemmung durch eine Blockade des Noradrenalin-Transporters, was für die trizyklischen Antidepressiva (TZA) sowie für selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer wie Reboxetin zutrifft, sowie gegebenenfalls durch eine Inhibition alpha₂-adrenerger Rezeptoren, wie im Falle von Mirtazapin. Bezüglich der Inhibition am Alpha₂-Rezeptor zeigt sich, dass Quetiapin lediglich eine gering ausgeprägte Bindungsaffinität zu diesen Rezeptoren aufweist (**Tab. 3**). Funktionelle Studien deuten aber darauf hin, dass Quetiapin als Antagonist an Alpha₂-Rezeptoren wirkt und darüber analog dem Wirkungsmechanismus von Mirtazapin sowohl die noradrenerge als auch die serotonerge Transmission verstärken kann [6]. Insgesamt, so das Fazit von Goldstein et al. [7], scheint eine einzigartige Kombi-

Tab. 2. Bindungsaffinität atypischer Antipsychotika und Antidepressiva zum Noradrenalin-Transporter (NET)

Klasse	Arzneistoff	NET K _i [nM]	Quelle
Antipsychotika	Quetiapin (wichtigster aktiver Metabolit: Norquetiapin)	> 10 000 (35)	PDSP (AZ intern)
	Haloperidol	2 122	PDSP
	Clozapin	3 168	PDSP
	Olanzapin	> 10 000	PDSP
	Risperidon	> 10 000	PDSP
	Aripiprazol	2 093	PDSP
	Ziprasidon	44*	PDSP
	Antidepressiva	Nortriptylin	2
Duloxetin		8	PDSP
Amitriptylin		13,3–35	PDSP
Paroxetin		40–85	PDSP
Mianserin		71	PDSP
Venlafaxin		1 060–8 310	PDSP
Desmethylvenlafaxin		2 753	PDSP
Mirtazapin		4 600	PDSP

PDSP: Psychoactive Drug Screening Program [http://pdsp.med.unc.edu/pdsp.php]

AZ intern: AstraZeneca intern

* Unter Verwendung von Ex-vivo-Methoden konnte keine Inhibition der Noradrenalin-Wiederaufnahme mit Ziprasidon bei während der Behandlung typischerweise auftretenden Serumkonzentrationen beobachtet werden [Owens and Nemeroff, persönliche Mitteilung]

Tab. 3. Beeinflussung der noradrenergen und serotonergen Neurotransmission über Alpha₂-Rezeptoren

Wirkort	Wirkung	Mechanismus
Zellkörper noradrenerger Neuronen	Erhöhung Noradrenalin-Transmission	Blockierung inhibitorischer Alpha ₂ -Autorezeptoren
Terminale noradrenerger Neuronen	Erhöhung Noradrenalin-Freisetzung	Blockierung inhibitorischer Alpha ₂ -Autorezeptoren
Terminale serotonerger Neuronen	Erhöhung Serotonin-Freisetzung	Blockierung inhibitorischer Alpha ₂ -Heterorezeptoren

Antidepressiva wie Mirtazapin zeigten sich als wirksame Antagonisten der alpha₂-adrenergen Autorezeptoren und Heterorezeptoren, welche zu einer erhöhten noradrenergen und serotonergen Transmission führen.

Quetiapin hat eine gemäßigte Affinität zu Alpha₂-Rezeptoren (K_i = 617 nM), während Norquetiapin eine niedrige Affinität hat (K_i = 1 290 nM). Funktionsstudien zeigten, dass Quetiapin ein Antagonist an diesen Rezeptoren ist. Quetiapin könnte durch Blockieren der Alpha₂-Rezeptoren auf verschiedenen Ebenen die noradrenergen und serotonergen Transmission erhöhen.

nation direkter und indirekter pharmakologischer Effekte, wie sie für Quetiapin und seinen Hauptmetaboliten Norquetiapin beschrieben worden sind, für die antidepressive Wirkung der Substanz verantwortlich zu sein.

Quetiapine: New research results on norquetiapine help explain the antidepressive effect of quetiapine

Second-generation antipsychotics (SGAs), often referred to as atypical antipsychotics, have now become part of the standard medication in the treatment of schizophrenic psychoses and bipolar disorders. The substances belonging to this class of active ingredients, have an effect on positive

symptoms, as do first-generation antipsychotics (FGAs), but show fewer extrapyramidal side effects. In addition, they also have advantages in influencing negative symptoms, affective symptoms and cognitive disorders in patients with schizophrenic psychoses. Using quetiapine as an example, the effects on depressive symptoms within and outside the context of schizophrenic psychoses are outlined and the mechanisms involved are discussed.

Keywords: Quetiapine, antipsychotics, antidepressive effect

Literatur

1. Awad AG. Subjective response to neuroleptics in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1993;19:609–18.

2. Bauer M, Pretorius HW, Constant EL, Earley WR, et al. Extended-release quetiapine as adjunct to an antidepressant in patients with major depressive disorder: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 2009;70:540–9.

3. Browne S, Garavan J, Gervin M, Roe M, et al. Quality of life in schizophrenia: insight and subjective response to neuroleptics. *J Nerv Ment Dis* 1998;186:74–8.

4. Calabrese JR, Keck PE Jr., Macfadden W, Minkwitz M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 2005;162:1351–60.

5. Cutler AJ, Montgomery SA, Feifel D, Lazarus A, et al. Extended release quetiapine fumarate monotherapy in major depressive disorder: a placebo- and duloxetine-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2009;70:526–39.

6. Goldstein J, Christoph G, Brecher M, McIntyre R. Unique mechanism of action of quetiapine in bipolar depression. *Int J Psychiat Clin* 2007;11:321–2, Abs P 23.

7. Goldstein JM, Christoph G, Grimm S, Liu JW, et al. Unique mechanism of action for the antidepressant properties of the atypical antipsychotic quetiapine. *American Psychiatric Association Meeting* 2007.

8. Harrow M, Yonan CA, Sands JR, Marengo J. Depression in schizophrenia: are neuroleptics, akinesia, or anhedonia involved? *Schizophr Bull* 1994;20:327–38.

9. Helmchen H, Hippus H. [Depression syndrome in the course of neuroleptic therapy]. *Nervenarzt* 1967;38:455–8.

10. McGlashan TH, Carpenter WT Jr. Postpsychotic depression in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1976;33:231–9.

11. Möller HJ. Definition, psychopharmacological basis and clinical evaluation of novel/atypical neuroleptics: methodological issues and clinical consequences. *World J Biol Psychiatry* 2000;1:75–91.

12. Möller HJ. State of the art of drug treatment of schizophrenia and the future position of the novel/atypical antipsychotics. *World J Biol Psychiatry* 2000;1:204–14.

13. Möller HJ. Antipsychotic and antidepressive effects of second generation antipsychotics: two different pharmacological mechanisms? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005;255:190–201.

14. Möller HJ, Grunze H, Broich K. 2006. Do recent efficacy data on the drug treatment of acute bipolar depression support the position that drugs other than antidepressants are the treatment of choice? A conceptual review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 256: 1–16.

15. Möller HJ, Johnson S, Mateva T, Brecher M, et al. Evaluation of the feasibility of switching from immediate release quetiapine to extended release quetiapine fumarate in stable outpatients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2008;23:95–105.

16. Nakajima S, Patterson RL. The involvement of dopamine D2 receptors, but not D3 or D4 receptors, in the rewarding effect of brain stimulation in the rat. *Brain Res* 1997;760:74–9.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

17. Nyberg S, Takano A, Grimm S, Gulyas B, et al. PET-measured D₂, 5HT_{2A}, and NET occupancy by quetiapine and norquetiapine in non-human primates. *Biol Psychiatry* 2008;63(Suppl 1):105S–6S, Abs 320.
18. Rifkin A, Quitkin F, Klein DF. Akinesia: a poorly recognized drug-induced extrapyramidal disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1975; 32:672–4.
19. Siris SG, Bench C. Depression and schizophrenia. In: Hirsch SR, Weinberger DR (eds.). *Schizophrenia*. Oxford: Blackwell Publishing, 2003:142–67.
20. Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, Chang W, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol* 2006;26: 600–9.
21. Van Putten T, May RP. "Akinetic depression" in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1978;35:1101–7.
22. Weisler RH, Calabrese JR, Thase ME, Arvekvist R, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy for the treatment of depressive episodes in bipolar I disorder: a post hoc analysis of combined results from two double-blind, randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry* 2008;69:769–82.
23. Wise RA. Neuroleptics and operant behaviour: the anhedonia hypothesis. *Behav Brain Sci* 1982;5:39–87.

PPT – Bücherforum

Akutpsychiatrie

Das Notfall-Manual. Herausgegeben von Peter Neu. Schattauer GmbH Verlag für Medizin und Naturwissenschaften, Stuttgart 2008. 232 Seiten, 8 Abbildungen, 30 Tabellen. Kartoniert. 29,95 Euro.

Im ärztlichen Notdienst, in einer Allgemeinpraxis, in der Notaufnahme eines Krankenhauses und im ambulanten oder stationären Bereich einer psychiatrischen Klinik sind psychiatrische Notfälle diagnostisch und therapeutisch oft komplex und schwerwiegend. Sie erfordern ein rasches, zielgerichtetes Handeln von gravierender medizinischer und auch juristischer Tragweite. Gerade im Bereich der Notfallpsychiatrie fehlte bislang ein aktuelles, kompaktes und vor allem praxisorientiertes Buch.

Die Autorengruppe um Peter Neu (Charité Berlin) wendet sich in ihrem „Notfall-Manual“ als Zielgruppe an psychiatrisch tätige Klinikärzte, klinische Psychologen, Amtsärzte und psychiatrisches Pflegepersonal.

Das Manual wurde jetzt als Neuerscheinung vom Schattauer-Verlag herausgegeben. Es ist vom Design übersichtlich in insgesamt 21 Kapitel aufgeteilt und enthält 30 umfangreiche, gut gegliederte Tabellen sowie 8 Abbildungen. Jeweils voran-

gestellt ist ein meist anschauliches Fallbeispiel.

Die einzelnen Kapitel werden zunächst nach „akuten Syndromen“ dargestellt, beispielsweise akute Erregung, Suizidalität, Delir, Angst und Intoxikationen. Danach folgt eine detaillierte Beschreibung einzelner Krankheitsbilder wie Schizophrenie, Persönlichkeitsstörungen, affektive Störungen, Demenz und Traumatisierung. Dabei werden pharmakologische und nichtmedikamentöse Therapieoptionen eingehend und umfassend aufgeführt. Das Buch enthält ein eigenes Kapitel über Psychotherapie und Psychoedukation im Rahmen der psychiatrischen Notfallmedizin sowie eine umfangreiche Darstellung forensischer und ethischer Aspekte, die für Mediziner häufig relevant, aber oftmals diffizil und vielschichtig sind. Hilfreich für den stationären Bereich ist das letzte Kapitel über „Organisationsstrukturen auf der psychiatrischen Akutstation“.

In dem vorliegenden Buch sind Diagnostik und Differenzialdiagnostik in der Notfallpsychiatrie sowie überwiegend aktuelle, neue pharmakologische und nichtmedikamentöse Therapiemaßnahmen gut integriert, wissenschaftlich fundiert, umfassend und plastisch dargestellt. Nach den meisten Kapiteln folgen Literaturhinweise, deren Umfang allerdings deutlich variiert. Das Sachverzeichnis ist übersichtlich und hilfreich. Das Buch ist, unter anderem durch die einleitenden Kasuistiken,

anschaulich und gut lesbar und damit vor allem für die praktische Arbeit von hohem Nutzen. Allerdings wird in einigen Kapiteln auf das jeweilige Fallbeispiel nicht näher eingegangen, dies wirkt wenig stringent. Einige Kasuistiken erscheinen dagegen recht konstruiert. Vermeidbar wären einige Druckfehler auch in einer 1. Auflage gewesen, beispielsweise auf Seite 125 „Velafaxin“ statt „Venlafaxin“, auf Seite 12 „Ceratin kinase“ statt „Creatinkinase“ sowie auf den Seiten 15, 86 und 87. Als Haupt-Kritikpunkt ist zusammenzufassen, dass die einzelnen Kapitel in Abhängigkeit vom jeweiligen Autor zum Teil sehr heterogen geschrieben sind und dass einige Krankheitsbilder, wie beispielsweise „Demenz“ und „Traumatisierung“, zu umfangreich und ausführlich dargestellt und für den Akutbereich weniger geeignet sind. In einer weiteren Auflage wäre eine einheitlichere Präsentation wünschenswert.

Preis und Umfang des Manuals erscheinen angemessen. Es ist dem Allgemein- arzt, Ärzten im Notdienst, in einer psychiatrischen Praxis und in der Klinik, speziell Berufsanfängern, aber auch klinischen Psychologen und Psychotherapeuten trotz allem sehr zu empfehlen.

*Dr. Detlef Degner,
Göttingen*