

Man schätzt, dass etwa 40 % der Patienten an bipolaren Mischzuständen und 10 bis 20 % an Rapid Cycling (mindestens vier Exazerbationen pro Jahr bis hin zum Stimmungsumschwung innerhalb von Stunden – zum Teil ohne euthymes Intervall) leiden. Für diese Klientel wird in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde die Valproinsäure als Medikament der ersten Wahl (vor Lithiumsalzen) empfohlen.

Darüber hinaus hat Valproinsäure aufgrund seiner *angstlösenden* und *entzugsmindernden* Eigenschaften einen hohen Stellenwert bei bipolaren Patienten mit *Komorbidität*. Dies ist ebenfalls keine kleine Gruppe: Bei mehr als

20 % der Patienten liegt auch eine organische Erkrankung vor und bei fast 40 % besteht gleichzeitig eine weitere psychiatrische Indikation – am häufigsten Angstsyndrome, Zwangsneurosen oder Essstörungen. Außerdem ist bei bipolaren Patienten das Risiko für Alkoholabusus etwa drei- (Männer) bis siebenmal (Frauen) höher als in der Allgemeinbevölkerung.

Die Zulassung von Valproinsäure als Retard-Minitabletten (Orfiril®long) hilft den Patienten auch bei der für eine dauerhafte Stimmungsstabilisierung unerlässlichen Compliance. Aufgrund ihrer geringen Größe (Durchmesser etwa 2 mm) werden die Retard-Minitabletten aus dem Magen unverzüglich – unab-

hängig vom Füllungszustand – in den Dünndarm weitertransportiert, wo sie dann den Wirkstoff kontinuierlich abgeben. Vorteile der extragastralen Resorption und gleichmäßigen Plasmaspiegel sind eine gute Verträglichkeit und die nur einmal täglich erforderliche Einnahme.

Quelle

Dr. med. Heinz Grunze, München, Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Jörg Walden, Münster, Pressegespräch „Neue Chancen bei bipolaren Störungen: Orfiril®long im breiten Einsatz“, veranstaltet von Desitin Arzneimittel GmbH, München, 14. Juli 2005.

Gabriele Blaeser-Kiel,
Hamburg

Atypische Neuroleptika

Ziprasidon bei Schizophrenie und bei Bipolarstörungen

Bei der Schizophrenie-Behandlung mit Ziprasidon muss nicht mit Gewichtszunahme und entsprechenden metabolischen Veränderungen gerechnet werden. In einer offenen Studie wurde sogar eine Gewichtsabnahme und Verbesserung des Lipidprofils beobachtet. Inzwischen ist Ziprasidon auch zur Behandlung manischer und gemischter Phasen bei Bipolarstörungen zugelassen.

Ziprasidon (Zeldox®) ist in Deutschland seit 2002 zur Behandlung der Schizophrenie zugelassen. Neben dem Klassenmerkmal der atypischen Antipsychotika, wenig extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen (EPS) hervorzurufen, ist ein Charakteristikum von Ziprasidon, dass es – anders als andere Atypika – nicht zur Gewichtszunahme führt und in Übereinstimmung damit kein Risiko für ein metabolisches Syndrom beinhaltet. Dieser Befund aus randomisierten klinischen Studien zeigte sich unter praxisnahen Bedingungen auch in der noch vor Markteinführung durchgeführten *ZEISIG-Studie* (Ziprasidon experience in schizophrenia in Germany/Austria).

An dieser prospektiven, offenen Studie nahmen 276 Patienten mit einer schizophrenen oder schizoaffectiven Störung in 52 Zentren teil. Die zuvor nicht adäquat behandelten Patienten erhielten

Ziprasidon in einschleichender Dosierung, beginnend mit 80 mg/d (40–0–40) und nach Bedarf schrittweise erhöht auf bis zu 160 mg/d (80–0–80). Die mittlere Dosis betrug 112,2 mg/d.

113 Patienten (41 %) nahmen bis zum Schluss an der 12-wöchigen Studie teil. In dieser Gruppe („completer“) kam es zu einer signifikanten Besserung des *psychopathologischen Zustands*: Der BPRS-Wert (Brief psychiatric rating scale) sank von $44,8 \pm 14,1$ auf $33,5 \pm 11,1$ ($p < 0,0001$), wobei eine deutliche Besserung auf $38,3 \pm 10,8$ Punkte bereits nach einer Woche erkennbar war. Im klinischen Gesamteindruck (CGI) ging es nach 12 Wochen 62 % der Patienten viel oder sehr viel besser. Begleitet war dies von einer signifikanten Verbesserung des *subjektiven Wohlbefindens* der Patienten laut SWN-K-Skala (Subjective well-being on neuroleptic medication/Kurzform).

Die Patienten nahmen durchschnittlich 1,3 kg ab; besonders ausgeprägt war die Gewichtsabnahme mit 2,0 kg bei den Patienten, für die Gewichtszunahme unter der vorherigen Medikation einer der Einschlussgründe gewesen war. Wie Messungen an insgesamt mehr als 190 Patienten ergaben, verbesserte sich das *Lipidprofil* unter der Behandlung mit Ziprasidon, erkennbar an einer Abnahme der Triglycerid- ($-20,6$ mg/dl), LDL-Cholesterol- ($-9,7$ mg/dl) und Gesamtcholesterol-Spiegel ($-13,6$ mg/dl). Das *QT_c-Intervall* verlängerte sich um durchschnittlich 3,4 ms, aber in keinem Fall auf über 470 ms. Bei Patienten mit einem Ausgangswert über 400 ms kam es zu einer durchschnittlichen *Abnahme* des QT_c-Intervalls um 9,8 ms.

Die Abbrecherquote war mit 59 % relativ hoch. Abbruchgrund war in knapp einem Viertel der Fälle ungenügende Wirksamkeit; in knapp der Hälfte der Fälle waren es unerwünschte Ereignisse, wobei diese zum Teil ebenfalls als Ausdruck einer ungenügenden antipsychotischen Wirkung anzusehen sind. Insgesamt werden diese Daten so interpretiert, dass die Ziprasidon-Dosis eher zu gering war.

Indikation akute Manie

Seit Oktober 2005 ist Ziprasidon auch in Europa, wie zuvor in den USA, zur Behandlung manischer und gemischter

Episoden mittleren Schweregrads bei Bipolarstörungen zugelassen. Zu dieser Indikation gibt es unter anderem eine dreiwöchige Placebo-kontrollierte, randomisierte Doppelblindstudie mit 210 Patienten, die im Verhältnis 2:1 mit Ziprasidon oder Placebo behandelt wurden. Die Ziprasidon-Dosis betrug am ersten Tag 80 mg, am zweiten Tag 160 mg, danach je nach Einschätzung des Arztes 80 bis 160 mg (mittlere Dosis: 132,5 mg/d), jeweils aufgeteilt in zwei Einzelgaben. Nach Bedarf konnte ergänzend ein Benzodiazepin gegeben werden.

Die *manische Symptomatik* wurde mit der Young Mania Rating Scale (YMRS) erfasst. Sie hatte sich bereits nach zwei Tagen in der Ziprasidon-Gruppe signifikant stärker gebessert als in der Placebo-Gruppe. Nach einer Woche war

der Unterschied noch deutlicher und blieb bis zum Ende der dreiwöchigen Beobachtung erhalten. Am Schluss betrug die Abnahme gegenüber dem Ausgangswert in Höhe von 26,7 bzw. 27,0 Punkten in der Placebo-Gruppe 7,8 und in der Ziprasidon-Gruppe 12,4 Punkte. *Psychotische Merkmale* der Manie wurden mit der Positivskala der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) erfasst; die Werte besserten sich ebenfalls anhaltend.

Häufiger als in der Placebo-Gruppe traten in der Ziprasidon-Gruppe Müdigkeit, Schwindel, Hypertonie und Akathisie auf. Im Durchschnitt gab es jedoch keine Veränderung der Vitalparameter. Das QT_c-Intervall verlängerte sich in der Ziprasidon-Gruppe um durchschnittlich 11 ms, überstieg aber in keinem Fall 500 ms.

Eine zweite Placebo-kontrollierte Studie mit gleichem Design hatte vergleichbare Ergebnisse. Ziprasidon stellt sich damit als eine gut verträgliche Option für die Therapie der akuten Manie dar. Studien zum Vergleich mit Lithiumsalzen oder Valproinsäure stehen noch aus.

Quellen

Prof. Dr. Dr. Margot Albus, Haar, Dr. Dürten Kudla, Hamburg, Priv.-Doz. Dr. Stephanie Krüger, Dresden, Symposium „(Re-)Integration mit Ziprasidon – Erfahrungen und Perspektiven“, veranstaltet von Pfizer Neuroscience, Berlin, 24. November 2005.

Keck PE, et al. Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Am J Psychiatry* 2003;160:741–8.

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk,
Stuttgart

Schizophrenie

Fehlfunktion des dopaminergen Belohnungssystems

Ein phasisch hochreguliertes dopaminerges Belohnungs- und Verstärkungssystem spielt eine wesentliche Rolle für die Pathophysiologie der Schizophrenie. Darauf weisen auch aktuelle Untersuchungen an Patienten mit bildgebenden Verfahren hin. Möglicherweise können hier atypische Antipsychotika eher als typische modulierend einwirken.

Die dopaminerge Neurotransmission hat eine zentrale psychopathologische Rolle für die Schizophrenie. Der Hirnentwicklung-Hypothese zufolge kommt es durch frühe mesiotemporale Läsionen zu einer verstärkten *phasischen Dopamin-Ausschüttung* im *Striatum*. Dies hat unter anderem zur Folge, dass das mesolimbische dopaminerge Belohnungssystem (ventrales Tegmentum, Nucleus accumbens) überaktiv ist. Der *physiologische Zweck* dieses Belohnungssystems ist, Stimuli oder Empfindungen zu verstärken, die für den Organismus etwas Angenehmes (Freude, Hedonik, „gutes Gefühl“) bedeuten. Dopamin moduliert dabei die Antizipation und Motivation, eine Belohnung zu erlangen, aber nicht den eigentlichen Konsum der Belohnung.

Bei Patienten mit *Schizophrenie* liegt ein *hyperdopaminerger* Zustand vor. Dieser führt dazu, dass sehr viele Stimuli und ihre inneren Repräsentationen als bedeutsam wahrgenommen werden und es letztlich zu einer Reizüberflutung und einem Zusammenbruch des Informationsprozesses kommt. Der von Dopamin vermittelte Anreiz, inneren und äußeren Stimuli eine Bedeutung zu geben („motivationale Verstärkung“), wird durch die Behandlung mit *Antipsychotika* gedämpft – im günstigen Fall bis auf ein Niveau, das eine „normale“ Auseinandersetzung mit solchen Stimuli ermöglicht. Allerdings verursachen vor allem typische Antipsychotika eine so weit gehende D₂-Rezeptorblockade, dass nur noch wenigen Stimuli eine Bedeutung zugeschrieben wird. Das äußert

sich in Depressionen, die bei bis zu 60% der Patienten auftreten, sowie in sekundärer Negativsymptomatik (Verlust von Antrieb und Motivation, Apathie, Anhedonie). Dadurch wird auch die Compliance negativ beeinflusst.

Motivation sichtbar gemacht

Dass mesolimbische Strukturen bei Erwartung eines bedeutungsvollen Ereignisses aktiviert werden, lässt sich mit der funktionellen Kernspintomographie (fMRI) sichtbar machen. In einem typischen Versuchsansatz wird den Probanden an einem Bildschirm für 250 ms ein Reiz präsentiert, der für einen zu erwartenden Geldgewinn (oder einen zu vermeidenden Geldverlust) steht. Es folgt eine Pause von 2000 bis 2500 ms, dann wird ein Zielreiz präsentiert, den der Proband möglichst rasch mit einem Knopfdruck beantworten muss, um seinen Gewinn zu erhalten (oder den angekündigten Betrag nicht zu verlieren). Die Dauer des Zielreizes wird dabei der Reaktionszeit des Probanden angepasst (max. 1000 ms), so dass dieser in etwa zwei Drittel der Fälle rechtzeitig reagiert.

Eine fMRI-Aufnahme in der *Pause* vor dem Zielreiz spiegelt dessen *Antizipation* wider oder, anders ausgedrückt,