

**Akute Schizophrenie**

**Nitroprussidnatrium bei Psychosen**

**Nitroprussidnatrium bessert bei einmaliger Infusion in niedriger Dosierung die Symptome einer akuten Schizophrenie, so das Ergebnis einer kleinen, doppelblinden Plazebo-kontrollierten Studie mit insgesamt 20 Patienten.**

Der N-Methyl-D-aspartat(NMDA)-Rezeptor, ein Glutamat-Rezeptorsubtyp, spielt im Zentralnervensystem eine wichtige Rolle. So wird der NMDA-Antagonist *Memantin* seit längerer Zeit zur Behandlung der mäßig schweren bis schweren Alzheimer-Demenz eingesetzt, der NMDA-Antagonist *Aman-tadin* wird zur Behandlung des Parkinson-Syndroms verwendet.

Wird der NMDA-Rezeptor stimuliert, kommt es zu einer Aktivierung der Stickstoffmonoxid-Synthase (NO-Synthase), welche die Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) aus der Aminosäure Arginin katalysiert. NO hat im Organismus eine Vielzahl physiologischer Funktionen, so aktiviert es die Guanylatcyclase zur Produktion von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP), das wiederum auf die neuronale Plastizität wirkt. Eine Reihe von Studienergebnissen weist darauf hin, dass eine Unterfunktion des NMDA-Rezeptors an der Pathogenese der Schizophrenie beteiligt ist, insbesondere an Negativsymptomen und kognitiven Störungen. Bei Patienten mit Schizophrenie wurden erniedrigte Spiegel von NO-Metaboliten und cGMP im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen gefunden.

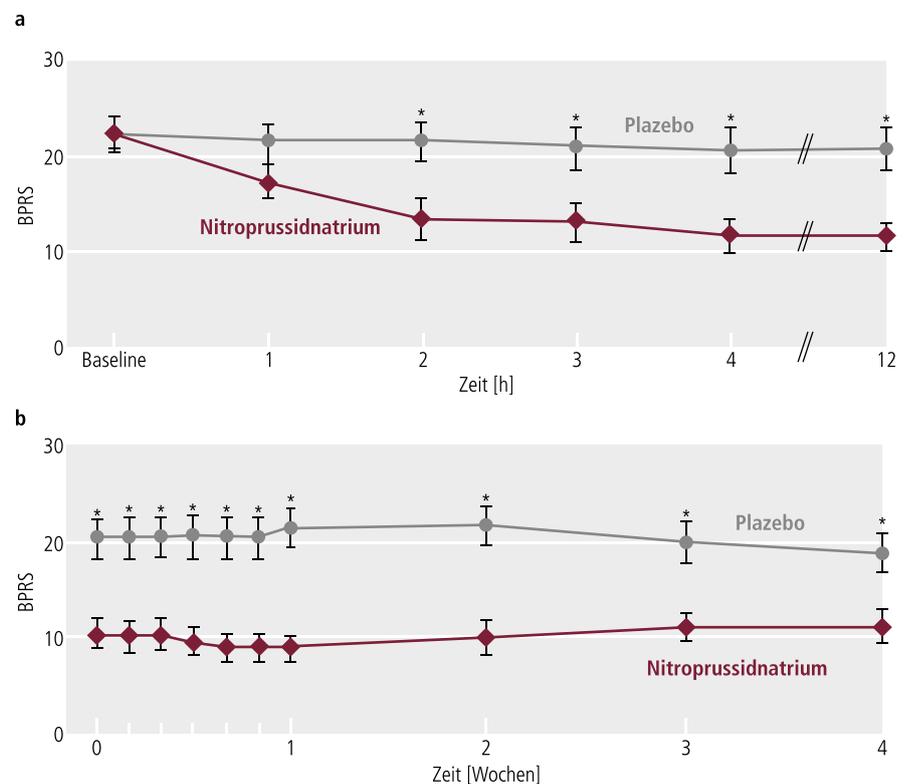
Daher wurde in einer Proof-of-Concept-Studie untersucht, ob durch NO-Substitution mit *Nitroprussidnatrium* eine akute Schizophrenie gebessert werden kann. Nitroprussidnatrium ist ein Vasodilatator, der für die Behandlung von hypertensiven Krisen und zur kontrollierten Hypotonie bei Operationen zugelassen ist. Nach der Infusion

wird aus der anorganischen Komplexverbindung sehr rasch NO freigesetzt. In die doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Studie wurden 20 Patienten mit akuter Psychose eingeschlossen. Sie wurden alle mit einem Neuroleptikum (außer Clozapin) behandelt. Je 10 Patienten erhielten zusätzlich einmalig Nitroprussidnatrium in einer niedrigen Dosierung von 0,5 µg/kg pro Minute über vier Stunden oder Plazebo (5%ige Glucoselösung) infundiert. Die zusätzliche Medikation durfte 48 Stunden, die antipsychotische Medikation über sieben Tage nach der Infusion nicht ver-

ändert werden. Die Patienten waren für die Dauer der Studie über vier Wochen hospitalisiert.

Primäre Endpunkte waren die Änderungen auf der 18 Punkte umfassenden *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS-18) und der *negativen Subskala* der *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS).

Nitroprussidnatrium verbesserte im Vergleich zu Plazebo den Gesamtscore der BPRS-18 signifikant, wobei sich der Unterschied bereits ab der zweiten Stunde zeigte und bis zum Ende der vierwöchigen Nachbeobachtungszeit anhielt (**Abb. 1**). Die Wirkungen von Nitroprussidnatrium wurden auch in verschiedenen Subskalen des BPRS-18 signifikant nachgewiesen. Die negative Subskala des PANSS verbesserte sich ebenfalls rasch nach Infusionsbeginn von Nitroprussidnatrium, die Besserung hielt über die gesamte Nach-



**Abb. 1.** Mittelwerte des BPRS-18 in den ersten zwölf Stunden (oben) und im Verlauf von vier Wochen (unten) nach der Nitroprussidnatrium-Gabe [mod. nach Hallak et al.]  
\* Signifikante p-Werte

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

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

beobachtungszeit an. Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen wurden nicht beobachtet.

Aus der lang anhaltenden Wirkung schließen die Autoren, dass der Effekt des NO-Donators vermutlich nicht auf seine vasodilatierende Wirkung zurückzuführen ist, denn diese Effekte klingen in der Regel 10 Minuten nach Ende der Infusion wieder ab. Sie vermuten, dass

NO den NMDA-Rezeptor-NO-cGMP-Stoffwechselweg so moduliert, dass Symptome der Psychose günstig beeinflusst werden. In die Studie waren allerdings nur wenige Patienten eingeschlossen, sodass weitere Untersuchungen mit größeren Patientengruppen über längere Zeit zur Bestätigung erforderlich sind.

#### Quellen

Hallak JEC, et al. Rapid improvement of acute schizophrenia symptoms after intravenous sodium nitroprusside. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JAMA Psychiatry* 2013;70:668–76.

Coyle JT. Nitric oxide and symptom reduction in schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2013. 70:664–5.

Dr. Susanne Heinzl,  
Reutlingen

## Schizophrenie und bipolare Störungen

### Neue Therapieoption beim psychiatrischen Akutfall

Eine akute Agitation gilt bei psychiatrischen Erkrankungen als Krisensituation, die eine rasche Deeskalation erfordert. Wird keine baldige Rückführung in die Therapiefähigkeit erreicht, sind sowohl der Patient als auch seine Umgebung stark gefährdet. Mit der Möglichkeit der nichtinvasiven Gabe des Wirkstoffs Loxapin als inhalative Akuttherapie (Adasuve®) steht ab dem dritten Quartal 2013 eine neue Therapieoption zur Vermeidung von Eskalationen bei agitierten Patienten zur Verfügung [1].

#### Hintergrund

Akute Agitation tritt beispielsweise bei Patienten mit Schizophrenie oder bipolaren Störungen auf. Solche Krisensituationen, die mit gestörtem Verhalten einhergehen, stellen in der psychiatrischen Notaufnahme oder für den Notarzt vor Ort eine große therapeutische Herausforderung dar, denn oft wird von den Betroffenen aus mangelnder Einsicht orale Medikation abgelehnt. Ohne frühzeitige Intervention kann der Zustand aber schnell hin zu unkontrolliertem gewalttätigem Verhalten eskalieren, das sich auf die gesamte Umgebung auswirken kann. Eine schnellstmögliche Stabilisierung des Patienten ist deshalb das oberste Ziel des behandelnden Arztes. Invasive Zwangsmaßnahmen – besonders bei der Erstversorgung durch den Notarzt – sind oft die Folge daraus, wenn die Gabe oraler Präparate nicht möglich ist.

Das widerspricht den generellen Empfehlungen aus der Projekt-BETA-Konsensus-Erklärung, die die Einbeziehung der Patienten in den therapeutischen Prozess vorsieht und vom Einsatz von Medikamenten zur Ruhigstellung ab-

rät [2]. Neben nichtpharmakologischen Maßnahmen wie Reizabschirmung, ruhiger Gesprächsführung sowie dem Entfernen potenziell gefährlicher Gegenstände wird ein beruhigendes, aber nicht Schlaf-induzierendes Medikament angezeigt; orale Präparate sind möglichst zu bevorzugen.

#### Eigenschaften von inhalativem Loxapin

Inhalatives Loxapin (Abb. 1) als neue Therapieoption könnte hier eine Lücke schließen. Es wirkt als Antagonist mittelpotent auf D<sub>2</sub>- und hochpotent auf 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren, ist aber nicht selektiv für D<sub>2</sub>-Rezeptoren; des Weiteren wirkt es auch antagonistisch an H<sub>1</sub>-, α<sub>1</sub>- und Acetylcholinrezeptoren. Unter anderem in Nordamerika war Loxapin bereits seit den 70er-Jahren zur

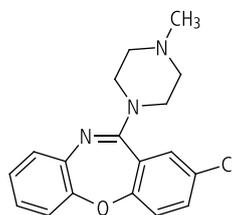


Abb. 1. Molekülstruktur Loxapin

antipsychotischen Therapie zugelassen. Im Einmal-Inhalator wird die als dünner, hilfsstofffreier Film aufgetragene Substanz hochoverhitzt (ca. 400 °C), verdampft und gelangt als Aerosol in die Lunge. Auslöser des thermischen Prozesses ist der Atemzug des Patienten. Die Absorption des Wirkstoffs liefert maximale Wirkstoffspiegel im arteriellen Kreislauf nach <2 min und ist vergleichbar mit intravenöser Gabe (Abb. 2). Oral oder intramuskulär verabreichte Antipsychotika benötigen dagegen zwischen 12 und 60 Minuten bis zum Erreichen von therapeutischen Wirkstoffspiegeln.

Der Wirkstoff wird über die Leber verstoffwechselt und innerhalb von 24 Stunden wieder ausgeschieden. Bei Mehrfacheinnahmen kam es aufgrund der kurzen Halbwertszeit (6 bis 8 Stunden) nur zu geringer Akkumulation. Die Pharmakokinetik wird weder durch Alter, Geschlecht, Rasse, Körpergewicht noch durch Rauchen beeinflusst [3, 4].

#### Zulassungsstudien

Die beiden Placebo-kontrollierten, doppelblinden Zulassungsstudien wurden mit an Schizophrenie Erkrankten (n=344) [3] und Patienten mit bipolaren Störungen (n=314) [4] durchgeführt. In beiden Studien wurden die Dosierungen 5 mg und 10 mg mit Placebo verglichen; die Dosierungen entsprechen einer abgegebenen Menge von 4,5 mg bzw. 9,1 mg Loxapin. Den Patienten wurden bei Bedarf nach der ersten Dosis zwei weitere verabreicht. Der primäre Endpunkt war die Änderung des PANSS-EC-Scores (Positive and negative syndrome scale–excited component; 5–35 Punkte) zwei Stunden