

Vorkommen bei autosomal dominanter Parkinson-Erkrankung geschlossen wurde. Vor kurzem wurde dann das entsprechende Gen *LRRK2* (leucine-rich repeat kinase 2) mit verschiedenen Mutationen identifiziert.

LRRK2 kodiert für ein Protein, das nach dem baskischen Wort für Tremor „dardara“ als *Dardarin* bezeichnet wird; es enthält verschiedene Domänen, darunter die katalytische Domäne einer Tyrosinkinase. *Dardarin* ist somit die erste bekannte *Kinase*, die an der Pathogenese der Parkinson-Erkrankung beteiligt ist. Kennzeichnend für *LRRK2-Mutationen* sind die typischen klinischen Merkmale der Parkinson-Erkrankung und die variable Neuropathologie. Das Alter bei Krankheits-Manifestation schwankt zwischen 35 und 78 Jahren, aber alle Patienten zeigen die Hauptmerkmale der Erkrankung (Steifheit, Bradykinesie, Ruhetremor mit einseitigem Beginn), sprechen gut auf Levodopa an und weisen häufig behandlungsinduzierte Dyskinesien auf. Dagegen variieren die pathologischen Marker der Erkrankung selbst innerhalb derselben Familie, obwohl die dopaminergen Neuronen in der Substantia nigra immer in Verbindung mit Gliose degenerieren. Einige Patienten zeigen das pathologische Kennzeichen der Parkinson-Erkrankung, die α -Synuclein-positiven Lewy-Körper im Gehirnstamm. Bei anderen sind die Lewy-Körper wei-

ter verbreitet, sogar im Kortex, wieder andere weisen eine Tau-Pathologie und keine Lewy-Körper auf. Es gibt auch Patienten ohne α -Synuclein- oder Tau-Anomalien (nigrale Degeneration ohne unverwechselbare histopathologischen Befunde).

Vor kurzem veröffentlichten drei verschiedene Arbeitsgruppen Ergebnisse über *Gly2019Ser-Mutationen* im *LRRK2*-Gen, wobei am Codon 2019 die Aminosäure Glycin durch die Aminosäure Serin ersetzt wird. Diese Mutation, die in früheren Untersuchungen nicht entdeckt worden war, wurde in mehreren neuen Familien aus verschiedenen Populationen gefunden und scheint eine wichtige Ursache für die Parkinson-Erkrankung zu sein.

Eine Arbeitsgruppe fand die *Gly2019Ser-Mutation* bei 20 von 358 Familien aus Nordamerika mit familiärer Parkinson-Erkrankung, einschließlich eines Falls mit einer homozygoten Form. Ein weiteres Team wies die Mutation bei vier von 61 Familien mit Parkinson-Erkrankung in Europa und Brasilien nach, eine dritte Arbeitsgruppe entdeckte die Mutation bei acht von 482 offensichtlich sporadisch auftretenden Fällen, bei drei davon konnte eine positive Familiengeschichte hergestellt werden.

Die *Gly2019Ser-Mutation* ist nach derzeitigem Kenntnisstand für etwa 5 bis 6% der familiären und 1 bis 2% der

offensichtlich sporadisch auftretenden Fälle der Parkinson-Erkrankung verantwortlich.

Bevor diese Befunde mit Hilfe der Molekulargenetik in klinische Screening-Tests umgesetzt werden, mit denen Mutationsträger identifiziert werden können, gibt es noch viele offene Fragen zu klären, wie die nach den verschiedenen Phänotypen der Mutation, dem unterschiedlichen klinischen Spektrum der Parkinson-Erkrankung oder den asymptomatischen Trägern. Ohne eine wirksame präventive Therapie bietet ein Test auch keinen direkten Nutzen für den Patienten. Obwohl die *LRRK2-Mutation* weit davon entfernt ist, alle autosomal dominanten Fälle der Parkinson-Erkrankung erklären zu können, eröffnet sie die Chance, neue Erkenntnisse über die Pathologie der Parkinson-Erkrankung zu gewinnen und neue Behandlungsmöglichkeiten zu entwickeln.

Quellen

- Brice A. How much does dardarin contribute to Parkinson's disease. *Lancet* 2005;365:363–4.
 Nichols WC, et al. Genetic screening for a single common *LRRK2* mutation in familial Parkinson's disease. *Lancet* 2005;365:410–2.
 Di Fonzo A, et al. A frequent *LRRK2* gene mutation associated with autosomal dominant Parkinson's disease. *Lancet* 2005;365:412–5.
 Gilks WP, et al. A common *LRRK2* mutation in idiopathic Parkinson's disease. *Lancet* 2005;365:415–6.

Dr. Barbara Ecker-Schlipf,
Holzgerlingen

Bipolare Störungen

Indikationserweiterung für Valproinsäure

2005 hat das BfArM ein lange bestehendes Hindernis für den – erstattungsfähigen – Einsatz von Valproinsäure als Stimmungsstabilisierer beseitigt. Die Erweiterung der Indikation von der Epilepsitherapie auf die „Behandlung von akuten Manien und Prophylaxe bipolarer Störungen“ gilt für die Verordnung von Retard-Valproinsäure, z. B. in Form von Retard-Minitabletten.

Die Erkenntnisse um den stimmungsstabilisierenden Effekt von Valproinsäure sind fast ebenso alt wie das Wissen um die antikonvulsive Wirksamkeit der Substanz. Die ersten klinischen Erfahrungen wurden bereits 1966 publiziert.

Heute hat die Valproinsäure in einigen Ländern wie beispielsweise den USA sogar den „Goldstandard“ Lithium vom Platz eins in der Verordnungshäufigkeit bei der Indikation bipolare Störungen verdrängt.

Grundlage für den breiten Einsatz sind eine Vielzahl von kontrollierten Studien und Erfahrungsberichten zur zuverlässigen Wirksamkeit bei *akuten Manien*. Auch für die *Langzeittherapie* gibt es Daten, die zeigen, dass Valproinsäure mindestens ebenso gut wie Lithiumsalze vor einer manischen oder depressiven Exazerbation schützt.

Bewährt hat sich Valproinsäure insbesondere bei vermeintlich *atypischen* oder *schweren Verläufen*. Darunter fallen unter anderem das gleichzeitige Vorhandensein von manischen und depressiven Symptomen oder der sehr schnelle Wechsel von „Hoch-“ und „Tiefphasen“.

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