

und verantwortlich für den Unterschied zwischen Placebo- und aktiv behandelten Gruppen war eine unzureichende Wirkung.

Schlafstörungen wurden in allen Gruppen (inkl. Placebo) etwa gleich häufig beklagt, *Somnolenz* trat am häufigsten bei Olanzapin-Behandlung auf. In den Paliperidon-Gruppen wurde häufiger als in den Placebo-Gruppen über *Kopfschmerzen* und über *Tachykardie* geklagt. *Extrapyramidale Störungen* und *Hyperkinesie* traten hier mit einer gewissen Dosisabhängigkeit bei bis zu 10 % bzw. 11 % der Patienten auf, in den Placebo- und Olanzapin-Gruppen bei 1 bis 4 %. Sie waren meist leicht bis mäßig ausgeprägt. Verschiedene Skalen zur Bewertung extrapyramidal-motorischer Störungen (AIMS, SAS, BARS) ergaben in den meisten Fällen keinen Unterschied zwischen Paliperidon und Placebo. Mit dem *Prolactin-Anstieg* assoziierte Nebenwirkungen traten mit geringer Inzidenz (n=1 bis 2) in allen Gruppen auf, lediglich in der 15-mg-Paliperidon-Gruppe gab es 4 Fälle. In allen Paliperidon-Gruppen kam es zu einer leichten, dosisabhängigen *Gewichtszunahme*, die aber geringer ausfiel als bei Olanzapin-Behandlung.

Sie betrug in Studie 1 0,2 bis 0,5 kg (Olanzapin 1,3 kg), in Studie 2 1,0 bzw. 2,0 kg (2,7 kg) und in Studie 3 0,6 bis 1,9 kg (2,2 kg).

Nach Abwägung der Ergebnisse zu Wirksamkeit und Verträglichkeit wird derzeit eine Einstiegsdosis von 6 mg/d Paliperidon ER empfohlen.

Zulassung beantragt

Die Zulassung zur Therapie bei Schizophrenie wurde im November 2005 in den USA und im Mai 2006, nach Vorlage der Ergebnisse der offenen Verlängerungsstudie, in der EU beantragt. Kürzlich wurde mitgeteilt, dass Paliperidon in den USA nach Vorlage weiterer Daten zulassungsfähig ist.

Eine *Depotformulierung* von Paliperidon ist ebenfalls in der Erprobung. Die Hydroxylgruppe an Position 9 eröffnet die Möglichkeit, das Molekül mit einer Fettsäure zu verestern – bei konventionellen Antipsychotika ist dieses Verfahren seit langem gebräuchlich (z. B. Haloperidoldecanoat), bei den bisherigen atypischen Antipsychotika war es aber mangels geeigneter funktioneller Gruppen nicht möglich. In einer laufenden Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie wird Paliperidon als Palmitat in den Do-

sierungen 50, 100 oder 150 mg zu vier Zeitpunkten (Tag 1, 8, 36 und 64) intramuskulär verabreicht.

Quellen

Prof. Dr. Dr. Ekkehard Haen, Regensburg, Dr. Andreas Schreiner, Neuss, Workshop „Outcomeparameter in der Schizophrenietherapie: Sind sie noch zeitgemäß?“, veranstaltet von Janssen-Cilag GmbH, Bergisch Gladbach, 28. und 29. März 2006.

Poster beim Winter Workshop on Schizophrenia, Davos (Schweiz), 5. bis 11. Februar 2006:

Davidson M, et al. Efficacy, safety and effect on functioning of paliperidone extended-release tablets in schizophrenia: an international 6-week placebo-controlled study. (Poster 17)

Kane J, et al. Treatment of schizophrenia using oral paliperidone extended-release tablets: a 6-week placebo-controlled study. (Poster 44)

Marder S, et al. Efficacy and safety of oral paliperidone extended-release tablets in the treatment of schizophrenia: a 6-week placebo-controlled study. (Poster 51)

A study to evaluate the effectiveness and safety of 3 doses of paliperidone palmitate in treating subjects with schizophrenia. <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00210548>

FDA issues approvable letter for paliperidone ER for the treatment of schizophrenia. Pressemitteilung vom 29. September 2006. <http://www.janssen.com>

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk,
Stuttgart

Schizophrenie

Mit atypischen Neuroleptika Emotionen (wieder)erwecken

Die Prognose von Schizophreniepatienten hängt auch davon ab, wie gut sie in ein soziales Gefüge eingebunden sind. Das krankheitstypische – und durch die Therapie mit konventionellen Neuroleptika noch forcierte – Defizit, Emotionen zu erkennen und zu zeigen, vermindert jedoch ihre Fähigkeit, Bindungen einzugehen und zu halten.

Den überwiegenden Teil der Entscheidungen trifft der Mensch emotional und intuitiv – nicht durch Kognition. Das allein grenzt ihn jedoch noch nicht vom Tier ab. Was dagegen die beiden Spezies unterscheidet, ist die Vielfalt an Emotionen. Je differenzierter jemand Emotionen selbst leben, bei anderen erkennen und kommunizierbar machen kann, desto eher gelingt es ihm, Beziehungen her-

zustellen und ein zufriedenes Leben in einer komplexen Gesellschaft zu führen. Das bedeutet auf der anderen Seite, dass bereits geringe Veränderungen der Emotionalität massive Einbußen bei der Fähigkeit, Bindungen einzugehen, zu halten und sich sozial aufgehoben zu fühlen, nach sich ziehen können.

Schizophreniekranken haben erhebliche Probleme bei der Wahrnehmung von

Emotionen – und zwar ganz spezifisch bei der Interpretation der *Gesichtsmimik*. Die kognitive Fähigkeit, Emotionen zu erkennen, beispielsweise im gesprochenen Wort, ist dagegen nicht gestört. Ebenfalls ein Manko besteht beim *Zeigen von Emotionen*. Die Hypomimie betrifft stärker positive (Freude) als negative Stimuli (Trauer). Als hirnanorganische Korrelate wurde mit Hilfe der funktionellen Bildgebung eine verminderte Aktivierbarkeit emotionsrelevanter limbischer und paralimbischer Strukturen inklusive des ventralen Striatums nachgewiesen.

Weil zum einen die emotionale „Starre“ nicht selten in die Isolation und Ausgrenzung aus Lebensgemeinschaften mündet und zum anderen gerade bei schizophrenen Patienten die Einbindung in ein soziales Gefüge ganz wesentlich Verlauf und Rückfallgefährdung mit-

prägt, wird seit einiger Zeit dem Einfluss von Neuroleptika auf den Funktionsbereich der Emotionen vermehrt Aufmerksamkeit geschenkt.

Es gibt aus verschiedenen Untersuchungen übereinstimmende Hinweise, dass Sedierung, extrapyramidal-motorische Störungen, Positivsymptomatik, Depression und – als mit Abstand wichtigstes Kriterium – das Negativsyndrom mit der gestörten Emotionalität der Schizophreniekranken zusammenhängen.

Der stärkere Effekt auf die Negativsymptomatik erklärt möglicherweise, warum atypische Neuroleptika (z. B. Risperdal® Consta®) auch im Bereich „Emotion“ den typischen Neuroleptika überlegen sind. In einem Pilotprojekt wurden Schizophreniekranken zu verschiedenen Zeitpunkten nach Beginn der Therapie mit einem atypischen Neuroleptikum Bilder mit fröhlichen Inhalten vorgelegt; gleichzeitig wurde mit

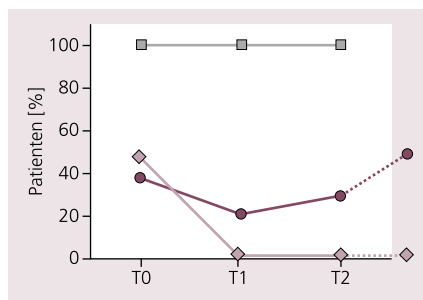


Abb. 1. Lächelhäufigkeit als Reaktion auf emotional positive Bilder bei Schizophreniekranken unter Therapie mit den atypischen Neuroleptika Risperidon oder Olanzapin (dunkelrot) im Vergleich zu Patienten unter konventionellen Neuroleptika (hellrot) oder gesunden Kontrollen (grau); T0 = vor Therapiebeginn, T1/T2 = nach der 1. bzw. 2. Therapiewoche [nach Wolf et al. 2005/Schneider et al. 1992]

einer innovativen EMG-Methode ihr Verhalten dokumentiert. Dabei ließ sich in Hinblick auf die Lächelhäufigkeit ein positiver Trend erkennen (Abb. 1).

Refraktäre Formen der Schizophrenie

Monotherapie versus Kombinationstherapie

Bei Patienten mit Schizophrenie, die bislang nicht ausreichend auf eine Therapie mit Clozapin ansprachen, konnte durch die zusätzliche Gabe von Risperidon im Vergleich zur zusätzlichen Placebo-Gabe keine signifikante Verbesserung der Schizophrenie-Symptomatik gezeigt werden, so das Ergebnis einer randomisierten, doppelblinden Studie aus Kanada.

Bei der Behandlung von Schizophrenien ist der Einsatz von Neuroleptika neben psycho- und soziotherapeutischen Maßnahmen die bedeutende Säule in der Therapie. Alle Substanzen dieser Arzneistoffgruppe greifen in den gestörten Neurotransmitter-Stoffwechsel ein. Unterschieden wird dabei zwischen den so genannten klassischen und den atypischen Neuroleptika. Während die älteren Vertreter (Phenothiazine, Phenothiazin-Analoga, Butyrophenone und Diphenylbutylpiperidine) Antagonisten am Dopamin-D₂- (und D₃-) Rezeptor sind, blockieren die atypischen Neuroleptika vorrangig Rezeptoren wie den D₄- und den Serotonin-5-HT_{2A}-Rezeptor. Wodurch die neuroleptische Wirksamkeit letztendlich vermittelt wird, ist noch nicht eindeutig geklärt. Bedeutend-

der Vorteil der Vertreter der atypischen Neuroleptika ist deren zusätzliche günstige Beeinflussung der Negativsymptomatik und die bessere Verträglichkeit. Neben der Monotherapie mit einem Neuroleptikum wird häufig eine Kombinationstherapie eingesetzt, besonders bei therapieresistenten Patienten. Ob die Kombination zweier Neuroleptika mit unterschiedlichen Angriffspunkten und Rezeptoraffinitäten einen entsprechenden Nutzen für den Therapieerfolg mit sich bringt, untersuchte unter anderen die Gruppe um Honer et al. in Kanada [1]. Sie testeten, ob Clozapin als Antagonist am D₄-Rezeptor in Kombination mit dem D₂-selektiven Risperidon bei therapieresistenten Patienten eine Verbesserung der Schizophreniesymptome – gemessen mit

Quellen

- Dr. med. Karsten Wolf, Marienheide, Pressekonferenz „Langzeittherapie der Schizophrenie – Mit Risperdal®Consta® neue Ziele erreichen“, Veranstalter Janssen Cilag GmbH, Hamburg, 6. September 2006.
- Herbener ES, et al. Effects of antipsychotic treatment on emotion perception deficits in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2005;162:1746–8.
- Schneider F, et al. The effects of neuroleptics on facial action in patients with schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 1992;25:233–9.
- Taylor SF, et al. Neural response to emotional saliency in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:984–95.
- Wolf K, et al. The influence of olanzapine versus risperidone on facial expression of emotions in schizophrenia – A facial EMG study. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:278–81.
- Wolf K, et al. Characterization of the facial expression of emotions in schizophrenia: First results with a new EMG method. *Canad J Psychiatry* 2006;51:335–41.

Gabriele Blaeser-Kiel,
Hamburg

auf der PANSS (Positive and negative syndrome scale) – zeigt und zudem die kognitiven Fähigkeiten (neuropsychologische Tests) steigert. In dieser randomisierten, doppelblinden Studie wurden 68 Patienten, die nur minimal auf eine Neuroleptika-Therapie ansprachen, in zwei Gruppen eingeteilt. Beide Patientengruppen nahmen seit mindestens 12 Wochen täglich 400 mg oder mehr Clozapin ein. Über einen Zeitraum von acht Wochen erhielt die erste Gruppe neben der täglichen Clozapin-Dosis bis zu 3 mg Risperidon, während die zweite Gruppe mit Clozapin und Placebo behandelt wurde. Optional wurden die Patienten nach dieser Studienphase für weitere 18 Wochen mit Clozapin und Risperidon weiterbehandelt.

Während des achtwöchigen Behandlungszeitraums wurde in beiden Patientengruppen eine signifikante Verbesserung der Schizophrenie-Symptome beobachtet ($p < 0,001$). Sowohl die Positiv- als auch die Negativsymptomatik nahm in beiden Gruppen ab. Die Unterschiede zwischen der Verum- und der Placebo-Gruppe waren jedoch nicht signifikant (Abb. 1). Die kognitiven Fähigkeiten verschlechterten sich eher leicht