

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,

die von der zu erwartenden Belohnung ausgehende Motivation, den Zielreiz als besonders bedeutsam anzusehen. Bei *gesunden Probanden* ist in dieser Phase eine *Aktivierung des ventralen Striatums* (mit dem Nucleus accumbens) zu beobachten. Bei *unbehandelten Schizophrenie-Patienten* bleibt diese Aktivierung weitgehend aus, wie in einer Untersuchung mit zehn Patienten gezeigt werden konnte. Infolge des hohen „Grundrauschens“ der dopaminergen

Aktivität (das herausgerechnet wird) kann hier keine zusätzliche Aktivierung nachgewiesen werden.

Erste Untersuchungen ergaben, dass auch unter dem Einfluss typischer Antipsychotika die Aktivierung des ventralen Striatums ausbleibt, während sie unter atypischen Antipsychotika zu einem gewissen Grad erfolgt. Bei der Umstellung von einem typischen Antipsychotikum auf ein atypisches (Risperidon) verschiebt sich die Reaktion des ventra-

len Striatums in Richtung auf die Reaktion bei gesunden Kontrollpersonen, wie Untersuchungen an bislang acht männlichen Patienten ergaben. Weitere Studien hierzu sind in Planung oder werden bereits durchgeführt.

Quelle

Prof. Dr. Georg Juckel, Bochum, Satellitensymposium „Langzeittherapie der Schizophrenie – Aktuelle Erkenntnisse und Perspektiven“, veranstaltet von Janssen-Cilag im Rahmen des DGPPN-Kongresses, Berlin, 23. November 2005. *ho*

Schizophrenie

Geburt während Hungersnot erhöht das Risiko

Eine Hungersnot zum Zeitpunkt der Konzeption und Geburt ist mit einem zweifach erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Schizophrenie in späteren Lebensjahren assoziiert. Dieser zunächst an einem kleinen Kollektiv gefundene Zusammenhang wurde jetzt durch die Auswertung einer großen chinesischen Bevölkerungskohorte bestätigt.

Schizophrenie ist eine zu etwa 85 % erblich bedingte Erkrankung, bei deren phänotypischer Entwicklung in der Regel Umweltfaktoren hinzukommen. Weltweit beträgt das Lebenszeitrisko für eine Schizophrenie 1 %. Pathophysiologisch wird die Schizophrenie heute als eine Störung in den frühen Phasen der Gehirnentwicklung angesehen. Als auslösende Faktoren gelten unter anderem eine pränatale Influenza-Exposition, Geburtskomplikationen, der Geburtsmonat sowie starker Stress und Nahrungsmangel.

Nahrungsmangel in der pränatalen Entwicklung könnte den Ausbruch einer Schizophrenie bei prädisponierten Personen begünstigen, könnte aber auch die Erkrankung ohne Vorliegen eines genetischen Risikos im späteren Leben auslösen. Die bisher wichtigste „klinische“ Quelle für eine entsprechende Hypothese waren Studien zum „holländischen Hungerwinter“ 1944 bis 1945, in dem sich plötzlich ein extremer Nahrungsmangel über einen überschaubaren Zeitraum einstellte. Kinder, die in dieser Zeit gezeugt wurden und deren Mütter extrem unterernährt waren, hatten ein zweifach erhöhtes Risiko, später eine Schizophrenie zu entwickeln.

Allerdings war die Gesamtfallzahl sehr klein. Eine wertvolle Ergänzung zum Thema Hunger und Schizophrenie liefert jetzt eine Erhebung bei Kindern, die zum Zeitpunkt der großen chinesischen Hungersnot 1959 bis 1961 gezeugt und geboren wurden. Dabei konnte auf erstaunlich gut geführte und erhaltene Geburts- und Sterberegister der Region Wuhu in der Provinz Anhui, einer der am schlimmsten betroffenen Regionen, zurückgegriffen werden. In der Region leben 3 Millionen Menschen. Die Region wird von einem großen psychiatrischen Krankenhaus versorgt. Dessen Krankenakten aus den Jahren 1971 bis 2001 wurden durchgesehen und klinische und soziodemographische Angaben von Patienten mit einer Schizophrenie entnommen. Außerdem konnte auf ein 1988 zum Zweck der Geburtenkontrolle angelegtes Register zurückgegriffen werden. Diese beiden unabhängigen Quellen wurden verwendet, um das Mortalitäts-adjustierte Risiko für eine Schizophrenie für Personen zu ermitteln, die während der Hungerperiode 1959 bis 1961 geboren worden waren.

Während der Hungersnot fiel die Geburtenrate um 80 %. Kinder, die während

dieser Hungerszeit geboren wurden, hatten ein signifikant erhöhtes adjustiertes Risiko, später an einer Schizophrenie zu erkranken. Das Risiko stieg von 0,84 % für 1959 Geborene auf 2,15 % für 1960 Geborene und auf 1,81 % für 1961 Geborene.

Das Mortalitäts-adjustierte relative Risiko betrug 2,30 für den Jahrgang 1960 und 1,93 für den Jahrgang 1961.

Diskussion und Fazit

Mit diesen Ergebnissen wurde der bereits anhand der Daten des „holländischen Hungerwinters“ gefundene Zusammenhang zwischen einem etwa zweifach erhöhten Schizophrenie-Risiko bei einer herrschenden Hungersnot zum Zeitpunkt der Empfängnis oder Geburt an einem großen Kollektiv und einer anderen Ethnie nachgewiesen.

Da die Risikoerhöhung noch nicht für die zu Beginn der Hungersnot geborenen Kinder galt, dürfte ein Nahrungsmangel der Mutter während der *frühen pränatalen Entwicklungsperioden* der kritische Faktor sein. Die Ernährungslage war in allen Bevölkerungsschichten schlecht, allerdings fehlen Angaben über zusätzliche belastende Faktoren wie Epidemien oder der Verzehr von Baumrinden und Ähnlichem, was eventuell zusätzlich schädigend gewirkt haben könnte. Doch bestätigen die Ergebnisse, dass der Schizophrenie eine Störung der normalerweise fein ausregulierten Schritte bei der Gehirnentwicklung zugrunde liegt und dass durch extremen Stress der Mutter Abweichungen von den Entwicklungsmustern nicht mehr ausgeglichen werden können.