

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

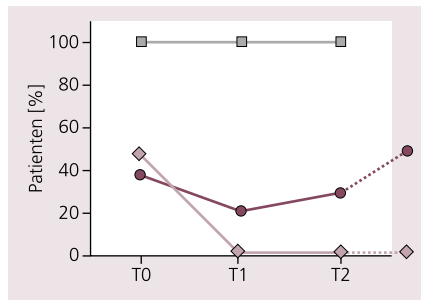


Abb. 1. Lächelhäufigkeit als Reaktion auf emotional positive Bilder bei Schizophreniekranken unter Therapie mit den atypischen Neuroleptika Risperidon oder Olanzapin (dunkelrot) im Vergleich zu Patienten unter konventionellen Neuroleptika (hellrot) oder gesunden Kontrollen (grau); T0 = vor Therapiebeginn, 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

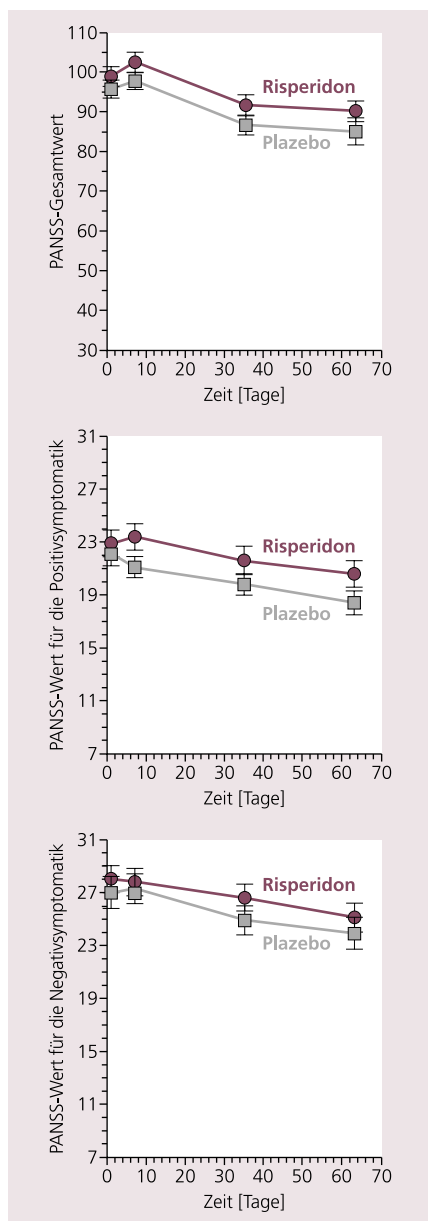


Abb. 1. Einfluss auf die Schwere der Schizophrenie-Symptomatik (gemessen mit PANSS) bei Patienten, die bislang nicht ausreichend auf die Therapie mit Clozapin angesprochen hatten: Vergleich der zusätzlichen Risperidon- mit einer zusätzlichen Placebo-Gabe (Ergebnisse nach 8 Wochen) [nach Honer et al. 2006]

in der Risperidon-Gruppe. Das Ausmaß der unerwünschten Arzneimittelwirkungen war in beiden Gruppen etwa gleich groß. Lediglich die Blutglucosewerte waren in der Risperidon-Gruppe leicht erhöht. Die Autoren der Studie folgern daraus, dass die Kombinationstherapie von Clozapin als einem atypischen Neuroleptikum mit D₄-Rezeptoraffinität und Risperidon als einem D₂-Rezeptorantagonisten keine klinisch relevanten

Vorteile im Vergleich zur Clozapin-Monotherapie aufweist.

Die optionale Weiterführung der Clozapin-Risperidon-Kombinationstherapie über weitere 18 Wochen verbesserte die Schizophrenie-Symptomatik zwar nochmals, aber auch hier war kein Unterschied zwischen der vorher mit Placebo oder Verum behandelten Gruppe zu erkennen.

In zwei weiteren Studien von Yagcioglu [2] und Josiassen [3] wurde der Nutzen dieser Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie untersucht. Beide Autoren zeigen im Gegensatz zu Honer et al. einen klaren Nutzen der Kombinationstherapie. Hier wurden allerdings die Risperidon-Dosen mit 4,3 bis 5,1 mg/d wesentlich höher gewählt als die in der Honer-Studie mit durchschnittlich 2,8 mg/d. Außerdem zeigten die Teilnehmer der Honer-Studie deutlich ausgeprägtere Schizophrenie-Symptome als die der anderen beiden Studien.

Nicht weniger uneindeutig ist die Studienlage beim Vergleich unterschiedlicher Neuroleptika. Eine Metaanalyse von Studien mit atypischen und klassischen Neuroleptika zeigte einen Vorteil in der Therapie mit Vertretern der zweiten Generation von Neuroleptika wie Clozapin, Olanzapin, Risperidon und Amisulprid gegenüber der Behandlung mit klassischen Neuroleptika der ersten Generation [4]. Hier zeigte sich Cloz-

apin auch neueren Neuroleptika wie Quetiapin, Sertindol und Aripiprazol in der Therapie überlegen.

Entscheidend bei der Wahl des geeigneten Neuroleptikums ist schließlich auch deren Nebenwirkungspotenzial. Das Agranulozytose-Risiko von Clozapin ist dabei ebenso zu beachten wie extrapyramidale Nebenwirkungen vor allem der älteren Neuroleptika und die unerwünschte Gewichtszunahme wie beispielsweise bei der Therapie mit Haloperidol.

Wichtig bei allen Therapien bleibt der frühzeitige Start der Behandlung, um ein Fortschreiten der Erkrankung zu stoppen oder zumindest zu verlangsamen.

Quellen

1. Honer WG, Thornton AE, Chen EYH, et al. Clozapin alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. *N Engl J Med* 2006;354:472–82.
2. Anil Yagcioglu AE, Kivircik Akdede BB, Turgut TI, et al. A double-blind controlled study of adjunctive treatment with risperidone in schizophrenic patients partially responsive to clozapine: efficacy and safety. *J Clin Psychiatry* 2005;66:63–72.
3. Josiassen RC, Joseph A, Kohegy E, et al. Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2005;162:130–6.
4. Davis JM. The choice of drugs for schizophrenia. *N Engl J Med* 2006;354:518–20.

Dr. Dorothee Rüsing,
Gelsenkirchen

MIST-Studie

Verschluss des Foramen ovale verringert Migräneattacken nicht

Erste Daten der MIST-Studie zeigen, dass der Verschluss eines offenen Foramen ovale mit dem STARFlex-Septum-Reparaturimplantat keine signifikante Wirkung auf Migräneattacken hat.

Etwa 25 % der Bevölkerung weisen ein offenes Foramen ovale auf. Bei Patienten mit Migräne ist ein offenes Foramen ovale noch häufiger. Da beobachtet wurde, dass Migräneanfälle ganz oder zum Teil bei den Patienten ausblieben, deren offenes Foramen ovale aus ande-

ren Gründen geschlossen wurde, wurde in der MIST-Studie untersucht, wie sich ein Verschluss eines offenen Foramen ovale mit einem STARFlex-System auf die Häufigkeit von Migräneattacken auswirkt. In die Studie wurden Patienten mit häufiger Migräne aufge-