

Diese unterschiedlichen Wirkungsqualitäten der Dopamin-Agonisten macht man sich zunutze, wenn die Effektivität eines Agonisten in der Kombinationstherapie mit Levodopa nachlässt. Entsprechend klinischer Erfahrungen und den Ergebnissen einiger kleinerer Studien kann hierbei die Umstellung der Dopamin-Agonisten sowohl sukzessive als auch abrupt erfolgen.

In einer Studie mit 217 Parkinson-Patienten in fortgeschrittenem Stadium mit motorischen Komplikationen, die sich nicht mehr ausreichend durch die kombinierte Gabe von Levodopa mit Bromocriptin (z. B. Pravidel®), Pergolid (Parkotil®) oder Ropinirol (Requip®) kontrollieren ließen, sollten Wirksamkeit und Verträglichkeit einer abrupten Umstellung des jeweiligen Dopamin-Agonisten auf Pramipexol (Sifrol®) untersucht werden. Pramipexol ist ein Dopamin-Agonist, der Affinität zu D₂-, insbesondere aber zu D₃-Rezeptoren besitzen soll.

In dieser Studie wurde der bisher gegebene Dopamin-Agonist durch Pramipexol ersetzt. Dabei wurden zunächst geschätzte Pramipexol-Äquivalenzdosen eingesetzt, bei ungenügendem Ansprechen erhöhte man die Dosis auf maximal 4,5 mg/Tag. Andere Begleitmedikationen wie Selegilin (Antiparkin®),

Amantadin (Adekin®) und Antidepressiva waren erlaubt.

Nach zwölf Wochen betrug die durchschnittliche Pramipexol-Dosierung bei einer Umstellung von Bromocriptin 2,8 mg/Tag, von Pergolid 2,9 mg/Tag und von Ropinirol 3,4 mg/Tag. Die motorische Symptomatik wurde entsprechend der UPDRS-Subskalen II, III und IV – für Alltagsaktivitäten, motorische Symptome und motorische Komplikationen – beurteilt und ging bei allen Patienten um 26 bis 30 % zurück ($p < 0,0001$). Die psychiatrischen Parameter, insbesondere die depressive Symptomatik, wurden ebenfalls signifikant reduziert (UPDRS-Subskala I und Hamilton-Depressionsskala). Die Levodopa-Dosis konnte leicht, aber nicht signifikant zurückgenommen werden. Schwere oder unerwartete Nebenwirkungen traten nicht auf. Am häufigsten wurden leichte gastrointestinale Störungen und kardiovaskuläre Nebenwirkungen berichtet.

Die in dieser Studie errechneten Pramipexol-Äquivalenzdosen betragen 1:6,9 für Bromocriptin, 1:0,9 für Pergolid und 1:1,5 für Ropinirol.

Die Umstellung von einem Dopamin-Agonisten auf einen anderen scheint somit problemlos abprut durchführbar. Bei der Umstellung von verschiedenen Do-

pamin-Agonisten auf den non-ergolinen Agonisten Pramipexol besserten sich die untersuchten motorischen und psychologischen Funktionen signifikant. Die Beurteilung dieser gezeigten Effekte scheint allerdings nicht einfach, vielmehr sind mehrere Erklärungsansätze möglich. Diskutiert wurden in diesem Zusammenhang ein Placebo-Effekt, eine hohe Erwartungshaltung der Patienten, eine zu kurze Lauf-/Beobachtungszeit der Studie und die Möglichkeit, die Pramipexol-Dosierung bis zum vollen Ansprechen aufzutitrieren. Wahrscheinlich trug aber auch das besondere Wirkungsprofil von Pramipexol – beispielsweise die beobachtete Reduktion von Tremor und ein antidepressiver Effekt – zu diesem Ergebnis bei.

Insgesamt sind weitere Studien notwendig, um herauszufinden, inwiefern ein bestimmter, und wenn ja, welcher Dopamin-Agonist am besten für die Behandlung des Parkinson-Syndroms geeignet ist.

Quelle

Linazasoro G, on behalf of the Spanish Dopamine Agonists Study Group. Conversion from dopamine agonists to pramipexole. *J Neurol* 2004;251: 335–9.

Dr. Barbara Kreuzkamp,
München

Atypische Neuroleptika

Argumente aus der Neurobiologie: Exzessive Dopamin-Blockade vermeiden

In den letzten Jahren haben besonders Befunde aus der funktionellen Bildgebung die bisherigen neurobiologischen Erklärungsmuster zur Entstehung der Schizophrenie um wichtige Aspekte ergänzt. Auch für die medikamentöse Behandlung ergeben sich daraus entscheidende Handlungspräferenzen.

Ein zentraler neurobiologischer Erklärungsansatz zur Entstehung schizophrener Psychosen geht von einer Interaktion zwischen sozialem Stress und einer lebenslangen Vulnerabilität aus. Eine frühe Störung der Hirnreifung scheint dabei besonders die Interaktion zwischen dem dorsolateralen präfrontalen und dem temporolimbischen Kortex

zu betreffen. Die Folge ist eine temporolimbisch-präfrontale Fehlvernetzung mit verminderter Kontrolle des präfrontalen Kortex über die subkortikale Dopamin-Freisetzung. Dies kann vor allem in Stress-Situationen bei Aktivierung des präfrontalen Kortex zu einer Erhöhung der mesolimbisch-mesokortikalen Dopamin-Freisetzung führen.

Sowohl tierexperimentell als auch in Human-Bildgebungsstudien hat sich eine Reihe von Indizien für diese Theorie ergeben. Unter anderem wurde gezeigt, dass besonders in der akuten Psychose das Ausmaß der temporolimbischen und präfrontalen neuronalen Organisationsstörung mit einer verstärkten Produktion und Freisetzung von Dopamin im Striatum einhergeht. Dieser Dopamin-Überschuss wird mit Positivsymptomen der Schizophrenie in Verbindung gebracht. Antipsychotika der ersten Generation bewirken eine hochgradige Blockade der striären Dopamin-Freisetzung und damit im Vergleich zu atypischen Neuroleptika häufiger extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen. Beispielsweise treten unter einem klassischen Neuroleptikum innerhalb von 10 Jahren

bei 5 % aller Patienten *tardive Dyskinesien* auf, unter Atypika liegt diese Rate bei maximal 1 %. Die exzessive striäre Dopamin-Blockade unter klassischen Neuroleptika führt auch zu einer Störung des *dopaminergen Belohnungssystems*, das die Aufmerksamkeit gegenüber belohnungsanzeigenden Reizen steuert. Daraus können *sekundäre Negativsymptome* resultieren, die oft nur schwer von der erkrankungsbedingten, primären Negativsymptomatik zu unterscheiden sind.

Kognitive Funktion unter Atypika verbessert?

Besonderheiten der Pharmakologie von Antipsychotika der zweiten Generation tragen wahrscheinlich auch zu einem günstigeren Profil bezüglich *kognitiver Funktionen* bei. Der Einfluss von Atypika auf Dopamin-Rezeptoren ist überwiegend auf den *ventralen Teil* des Striatums begrenzt. Zudem führen sie über eine Blockade serotonerger

5-HT₂-Rezeptoren zu einer zusätzlichen Hemmung der verstärkten Dopamin-Freisetzung im Striatum und damit zu einer guten antipsychotischen Wirkung, während sie in frontalen Arealen sogar eine vermehrte Ausschüttung von Dopamin bewirken und damit eine Besserung der Negativsymptomatik. Viele Atypika sind zudem *5-HT_{1A}-Agonisten* und haben dem entsprechend ein gewisses anxiolytisches und antidepressives Potenzial.

In Bildgebungsstudien konnten bereits verschiedene Hinweise auf eine günstige Wirkung von Atypika für kognitive Funktionen gefunden werden. Beispielsweise konnten Honey et al. (1999) zeigen, dass nach Umstellung von einem klassischen Neuroleptikum auf Risperidon während einer Arbeitgedächtnisaufgabe eine höhere Aktivität im dorso-lateralen präfrontalen Kortex induziert wurde als davor. In einer anderen funktionellen Kernspinresonanz-(MR-)Studie sahen Braus et al. (2003), dass sich die

schizophreniebedingt verminderte Hirnaktivität im Frontal- und im Parietallappen oberhalb des visuellen Kortex unter einer Olanzapin-Therapie normalisierte. Erste Ergebnisse aus entsprechenden neuropsychologischen Tests scheinen die Befunde aus der Bildgebung zwar zu bestätigen, erlauben aber noch keine abschließende Einschätzung der klinischen Relevanz dieser Effekte.

Weiterer Forschungsbedarf besteht auch in Bezug auf unabhängige Vergleiche der klinischen Wirksamkeit verschiedener Atypika. In einer verblindeten Analyse der Abstracts von 34 randomisierten Direktvergleichen atypischer Antipsychotika fiel das Ergebnis in mehr als 90 % der Fälle zugunsten des Studien-Sponsors aus.

Quelle

Prof. Dr. Andreas Heinz, Berlin, Priv.-Doz. Dr. Georg Juckel, Berlin, Dr. med. Stephan Heres, München, 2. Deutscher Psychoedukationskongress, München, 11. bis 12. März 2005.

Dr. Thomas Heim, Freiburg

Beilagenhinweis:

Dieses Heft enthält die Supplemente Nr. 13 und Nr. 14 zur „Psychopharmakotherapie“. Wir bitten unsere Leser um Beachtung.

Psychopharmakotherapie

Arzneimitteltherapie psychischer und neurologischer Erkrankungen

Herausgeber

Prof. Dr. G. Laux (federführend), Bezirksklinikum Gabersee, Fachkrankenhaus für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatische Medizin und Neurologie, 83512 Wasserburg a. Inn
Prof. Dr. H.-J. Möller, Psychiatrische Klinik und Poliklinik der Universität, Nussbaumstraße 7, 80336 München
Prof. Dr. W. E. Müller, Pharmakologisches Institut, Biozentrum Niederursel, Universität Frankfurt, Marie-Curie-Str. 9, 60489 Frankfurt/M.
Prof. Dr. Heinz Reichmann, Neurologische Universitätsklinik, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden

Redaktion

Dr. Susanne Heinzl (verantwortlich), Dr. Heike Oberpichler-Schwenk, Dipl.-Journ. Bettina Polk

Anzeigen

Anzeigenleitung: Kornelia Wind, Tel. (07 11) 25 82-245, Objektbetreuung: Karin Hoffmann, Tel. (07 11) 25 82-242, Fax (07 11) 25 82-294; Anzeigenvertretung Süd (Bayern, Baden-Württemberg): Verlagsbüro Eva Sagemüller, Lindenstr. 33, 88450 Berkheim/Illertal, Tel. (083 95) 9 28-28, Fax (083 95) 76 44. Anzeigenvertretung Nord (alle anderen Bundesländer): Kommunikation und Marketing, M. Brindöpke, Moltkestr. 19, 33330 Gütersloh, Irene Nowak, Tel. (052 41) 23 46 88-0, Fax (052 41) 23 46 88-8

Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 12 vom 1. 10. 2004

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart, Telefon (07 11) 25 82-353/352/357, Telefax (07 11) 25 82-290

Bezugsbedingungen

Die „Psychopharmakotherapie“ erscheint sechsmal jährlich. Preis im Abonnement jährlich € 68,40,-, sFr 109,40, Einzelheft € 14,-, sFr 22,40 (alle Preise jeweils zuzüglich Versandkosten). Bestellungen nehmen jede Buchhandlung im In- und Ausland sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein.

Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Verlag: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

Verantwortlich für den Textteil: Dr. Susanne Heinzl, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

Verantwortlich für den Anzeigenteil: Kornelia Wind, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden. Mit der Annahme zur Veröffentlichung überträgt der Autor dem Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen und zur Einspeicherung in Datenbanken sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Alle in dieser Zeitschrift veröffentlichten Beiträge

sind urheberrechtlich geschützt. Kein Teil dieser Zeitschrift darf außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ohne schriftliche Genehmigung des Verlags in irgendeiner Form reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsanlagen verwendbare Sprache übertragen werden. Ein Markenzeichen kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Hinweis

Wie jede Wissenschaft sind Pharmazie und Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Herausgeber, Autoren und Redaktion sehr sorgfältig darauf geachtet haben, dass diese Angaben dem aktuellen Wissenstand entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann von Redaktion und Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Fachinformation der verwendeten Präparate oder gegebenenfalls durch Konsultation von Spezialisten festzustellen, ob die Empfehlung für Dosierungen und die Angaben zu Indikationen und Kontraindikationen gegenüber den Angaben in der Zeitschrift abweichen. Benutzer sollten ihnen auffallende Abweichungen der Redaktion mitteilen.

© 2005 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
Printed in F. R. Germany

Druck und buchbinderische Verarbeitung

W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG, Augsburg
Str. 722, 70329 Stuttgart