

# Schizophrenie und atypische Psychosen

Von der Pathophysiologie zur Therapie

*Die Schizophrenie wird seit den Fünfzigerjahren mit klassischen (typischen), seit rund zehn Jahren mit modernen (atypischen) Neuroleptika behandelt. Über die Neurobiochemie der Schizophrenie, die Wirksamkeit, die Vor- und Nachteile typischer und atypischer Antipsychotika wie auch über erste Erfahrungen mit Aripiprazol, dem ersten partiellen Dopaminagonisten, wurde am Satellitensymposium von Bristol-Myers Squibb am 6. Dreiländer-Symposium für Biologische Psychiatrie in Bern diskutiert.*

«Klassische und moderne Antipsychotika besitzen eine vergleichbare antipsychotische Wirksamkeit», so Prof. Dr. Max Schmauss vom Bezirkskrankenhaus Augsburg. Unterschiede zeigten sich einzig im Wirkmechanismus sowie in den Nachteilen der beiden Klassen und selbstverständlich auch bei der einzelnen Substanz. Bei der Entstehung der Schizophrenie seien auf neurobiochemischer Ebene das glutamaterge, serotonerge und insbesondere das dopaminerge System beteiligt. Letzteres, die so genannte Dopaminhypothese, werde heute in zwei Subhypothesen geteilt: Die positive Symptomatik der Erkrankung gehe auf eine relative Überfunktion der Nervenzellen im mesolimbischen dopaminergen System zurück, die negativen Symptome auf eine dopaminerge Hypoaktivität im präfrontalen Kortex. Eine Blockade der Dopaminrezeptoren, genauer der D2-Rezeptorenfamilie (D2, D3 und D4), führe zur wissenschaftlich gut belegbaren antipsychotischen Wirkung; dies gelte für alle Neuroleptika, typische wie atypische. Das therapeutische Fenster sei gering: Die Wirkung würde sich ab einer 70-prozentigen Blockade einstellen, hingegen sei mit Nebenwirkungen zu rechnen, würden mehr als 80 Prozent der Rezeptoren besetzt (so genannte «EPS-Schwelle»).

«Das Risiko von Spätdyskinesien unter Behandlung mit klassischen Neuroleptika ist beträchtlich», so Schmauss. Nach sechs Jahren Medikamenteneinnahme litten 30 Prozent der Patientinnen und Patienten an Spätdyskinesien. In Anlehnung an den Hamburger Schizophrenieforscher Dieter Naber verwies er auf weitere Defizite der Therapie mit klassischen Neuroleptika: Eine Therapieresistenz bei bis zu

30 Prozent, eine ausgeprägte Einschränkung von Affekt und Emotionalität, eine kognitive Beeinträchtigung sowie eine geringe Wirkung auf die Negativsymptomatik träten auf. Atypika hingegen könnten die Negativsymptomatik verbessern, doch zeigten sich auch hier «nachgewiesene Nachteile»: Gewichtszunahme, QTc-Prolongation, Einfluss auf den Glukose- und den Lipidstoffwechsel, ferner eine Prolaktinerhöhung.

Basierend auf der Pathophysiologie bei schizophrenen Erkrankungen mit unterschiedlichen Veränderungen der dopaminergen Systeme erscheine jenes Antipsychotikum interessant, das die Überaktivität in limbischen Strukturen hemme, aber möglichst spezifisch die dopaminerge Unterfunktion in mesokortikalen Strukturen ausgleiche. Ziel sei, das Dopamin unter Behandlung möglichst in den physiologischen Bereich «hineinzukorrigieren».

Diesen partiellen Dopaminagonismus/-antagonismus als therapeutisches Prinzip erläuterte Prof. Dr. pharm. Ulrich Honegger vom Pharmakologischen Institut in Bern am Beispiel von Aripiprazol. Partielle Agonisten seien immer auch partielle Antagonisten. Ein endogener Agonist (hier Dopamin) würde durch einen partiellen Agonisten kompetitiv antagonisiert, während ein Mangel oder gar das Fehlen eines Agonisten durch die intrinsische Aktivität des partiellen Agonisten kompensiert würde. Das Resultat sei immer eine Stabilisierung der Neurotransmission auf niedrigem Niveau.

Honegger wies auf die unterschiedlichen prä- und postsynaptischen Effekte hin. Für die (mesolimbische) hyperdopaminerge Situation gelte: An der postsynaptischen Membrane mit

einer begrenzten Rezeptorendichte überwiege die antagonistische Eigenschaft, an der präsynaptischen, bedingt durch die grosse Anzahl an Autorezeptoren mit einer hohen Rezeptorenreserve, die agonistische Komponente. Dieser duale Wirkmechanismus führe nicht nur zu einer präsynaptischen reduzierten Neurotransmittersynthese und -ausschüttung, sondern auch zu einer postsynaptischen Transmissionshemmung. Immer bleibe aber eine Restaktivierung der D2-Rezeptoren erhalten. Umgekehrt komme es bei der (präfrontalen) hypodopaminergen Situation prä- und postsynaptisch zu einer überwiegend agonistischen Wirkung. Ein weiterer Vorteil von partiellen Agonisten sei der Wegfall der Modulation der Rezeptorendichte bei chronischer Einnahme: Reine Agonisten (Apomorphin) oder Antagonisten (Haloperidol) bewirkten reflektorisch eine Rezeptor-«Down»- respektive «Up»-Regulation, was bei längerer Anwendung zu Wirkungsverlusten oder Hypersensitivierungen – klinisch gesehen zu Spätdyskinesien – führen könne.

Die Affinität von Aripiprazol zu andern Neurotransmitter-Rezeptoren sei gering bis moderat, so Honegger. Dies dürfte auch das geringe Nebenwirkungspotenzial erklären. Hingegen hätten die Interaktionen mit den Serotoninrezeptor-Subtypen gewünschte Effekte: Die partiell agonistische Wirkung an den 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren dürfte mit der beobachteten Anxiolyse von Aripiprazol, der antagonistische Effekt an den 5-HT<sub>2</sub> mit der Besserung der Negativsymptomatik zusammenhängen. Die Interaktion mit 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren gelte im Übrigen auch für gewisse Antidepressiva.

Honegger verwies auf einen interessanten Aspekt in der Pharmakologiegeschichte: Bei der Weiterentwicklung der Antipsychotika schein sich etwas zu wiederholen, das man von den Betablockern her schon kenne: Anfänglich reine Blocker, seien heute die meisten partielle Antagonisten mit geringer intrinsischer Restaktivität.

Dr. Thomas Müller, Oberarzt an den Universitären Psychiatrischen Diensten in Bern, berichtete über erste klinische Erfahrungen mit der Substanz und neuere Studien über Aripiprazol, welches unter dem Markennamen Abilify® in Amerika seit Mitte November 2002, in der Schweiz seit dem 8. Juni 2004 zur Behandlung der Schizophrenie zugelassen ist.

In einer Vergleichsstudie über 52 Wochen mit Haloperidol (10 mg) habe sich für Aripiprazol (30 mg) eine geringere Abbruchrate und eine bessere positive Beeinflussung der Positiv- wie Negativsymptomatik gezeigt (1).

In einer Cochrane Review (Aripiprazole for Schizophrenia, Sayeh & Morganti, Feb. 2004), unter Einschluss von zehn randomisierten Studien mit insgesamt 4125 Patienten und Patientinnen, habe sich für Aripiprazol die gleiche kurz- und mittelfristige Wirksamkeit wie bei typischen und atypischen Antipsychotika gezeigt: Untersuchungsgegenstand war die Positiv- und Negativsymptomatik.

Was die Nebenwirkungen anbelangt, fasste Müller zusammen: «Relevante Veränderungen des Prolaktinspiegels, der QTc-Zeit sowie des Gewichtes und des Glukosestoffwechsels konnten bis jetzt nicht nachgewiesen werden.» Bezüglich EPS äusserte er sich vorsichtig: Obwohl in den grossen Zulassungsstudien gegenüber Placebo über kaum oder nur gering erhöhte Werte für extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen (EPS) berichtet worden sei, fände sich eine Reihe von Fallbeispielen, die möglicherweise auf eine Inzidenzrate hinweist, die nicht besser ist als diejenige anderer Atypika.

An allgemeinen Nebenwirkungen könnten insbesondere zu Beginn der Behandlung Kopfschmerzen, Übelkeit, Angst oder Schlafstörungen vorkommen, welche aber meist nur transitorisch auftraten, so Müller. Bei der Umstellung auf Aripiprazol sei eine langsame Wechselstrategie – mit allfälligem Austitrieren vor dem Einsatz von Aripiprazol – zu bevorzugen. Der Referent kam zum zusammenfassenden Schluss: «Aripiprazol ist eine neue

Option bei der Therapie schizophrener Psychosen, ein Medikament, das gut verträglich ist und ein günstiges Interaktionspotenzial aufweist.»

*Dr. med. Josef Amrein*

#### Referenzen:

Kasper S et al.: Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharm* 2003; 6: 325–337.

Für weitere Informationen kontaktieren Sie:

*Bristol-Myers Squibb GmbH  
Herr Dr. Frédéric Prince  
Product Manager CNS  
Neuhofstrasse 6  
6341 Baar  
Tel. 041-767 72 00  
Fax 041-767 73 05*

#### Kurzfachinformation

**Abilify®:** Atypisches Antipsychotikum, Liste B. **Zusammensetzung:** Aripiprazol; Tabletten zu 10 mg, 15 mg und 30 mg. **Indikation:** Schizophrenie. **Dosierung:** Anfangs- und Standarddosis 15 mg 1x täglich; Dosierungsbreite 10–30 mg/Tag. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit auf Inhaltsstoffe. **Vorsichtsmassnahmen:** Schwangerschaft, Stillzeit, orthostatische Hypotension, erniedrigte Krampfschwelle, Spätdyskinesien, malignes neuroleptisches Syndrom. **Interaktionen:** Potente CYP2D6- und CYP3A4-Inhibitoren/-Induktoren. **Unerwünschte Wirkungen:** Schläflosigkeit, orthostatische Hypotension, Tachykardie. **Packungen:** 10 mg: 28 und 56 Tabletten. 15 mg: 28 und 56 Tabletten. 30 mg: 28 und 56 Tabletten. Ausführliche Informationen im Arzneimittel-Kompendium der Schweiz oder bei Bristol-Myers Squibb GmbH, 6341 Baar. [www.bms.ch](http://www.bms.ch)