
Grundlagen der Neuro- Psychopharmaka-Therapie

Manfred Gerlach

Klinische Neurochemie,
Universitätsklinik und Poliklinik für
Kinder- und Jugendpsychiatrie und
Psychotherapie, Würzburg



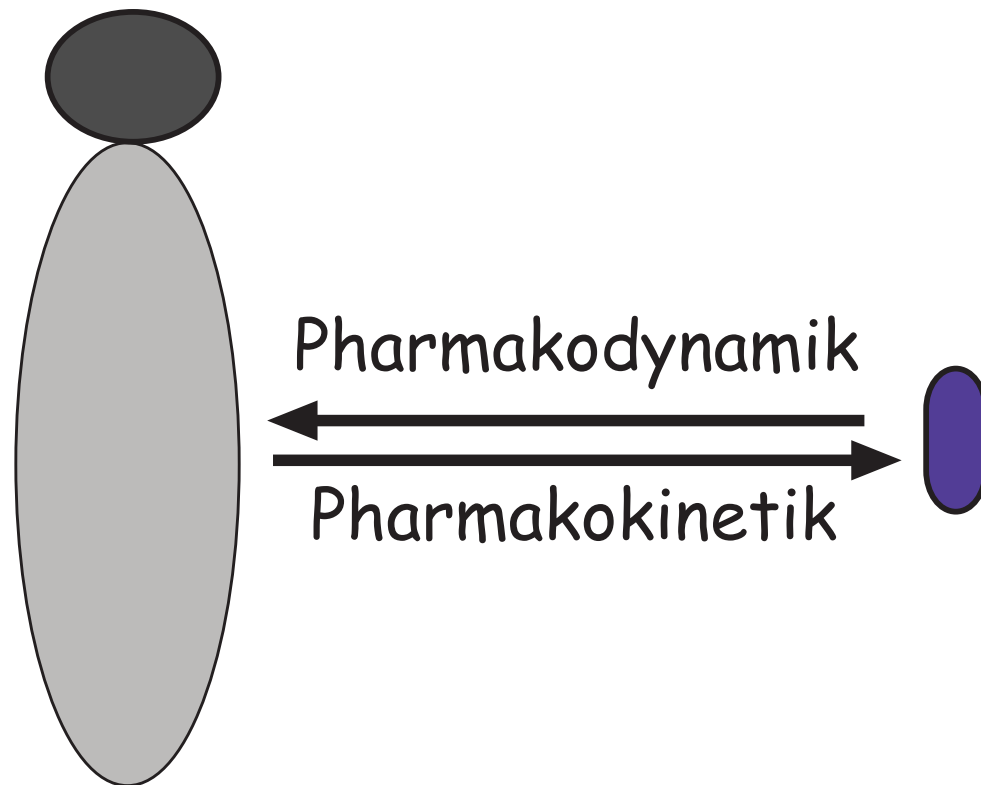
Gliederung

- ◆ Definitionen
- ◆ Wie wirkt ein Pharmakon?
- ◆ Psychopharmaka-Wirkstoff-Klassen

Definitionen (1)

- ◆ **Pharmakologie**

Wechselwirkungen zwischen Stoffen und Lebewesen



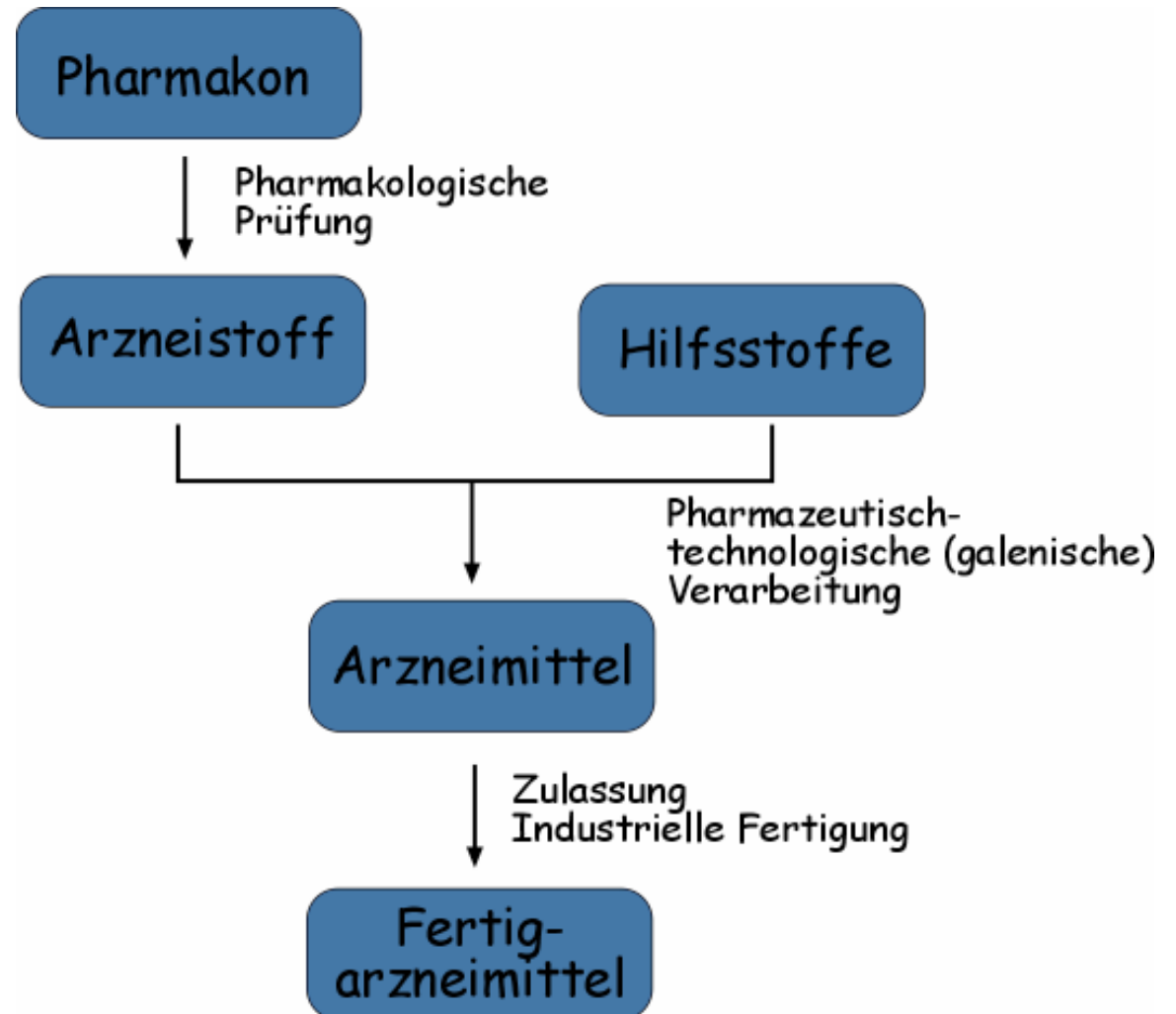
Definitionen (2)

- ◆ Psychopharmakologie
 - Teilgebiet der Neuropharmakologie
- ◆ Psychopharmaka
 - Arzneistoffe mit Wirkung auf psychische Funktionen
 - Zweckbestimmung Beseitigung und Abschwächung psychopathologischer Symptome
 - Unterteilung nach therapeutisch angestrebtem Effekt
 - Antidepressiva
 - Anxiolytika und Hypnotika
 - Neuroleptika
 - Psychostimulanzien

Definitionen (3)

◆ Vom Pharmakon zum Fertigarzneimittel

- Abgabe in an den Verbraucher bestimmter Verpackung
- Zulassung durch BfArM
 - Qualität
 - Wirksamkeit
 - Unbedenklichkeit

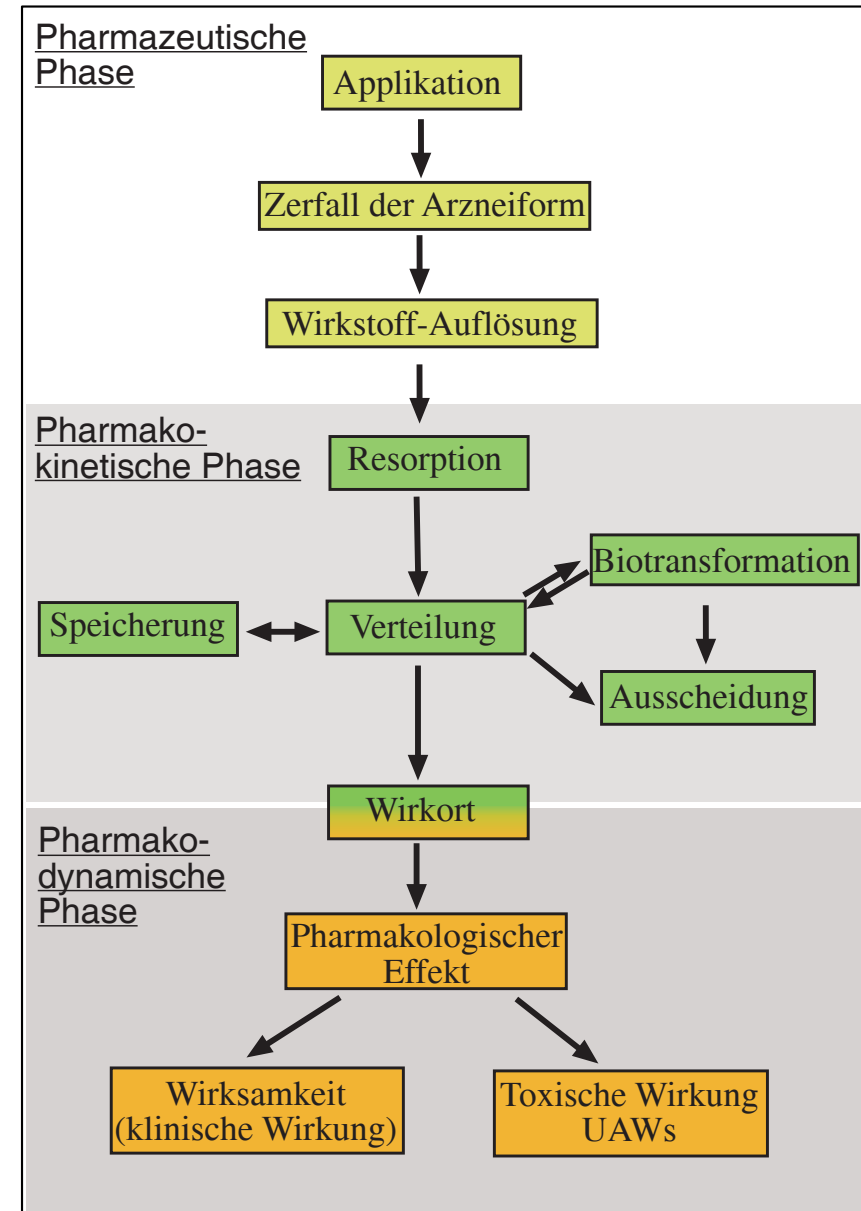


Wie wirkt ein Pharmakon?

- ◆ Pharmazeutische Phase
 - von galenischen Eigenschaften bestimmt
- ◆ Pharmakokinetische Phase
- ◆ Pharmakodynamische Phase
 - Wechselwirkung mit biologischen Strukturen und die daraus resultierende Wirkung
 - Dosis-Wirkungs-Beziehung

Zahlreiche Einflussfaktoren

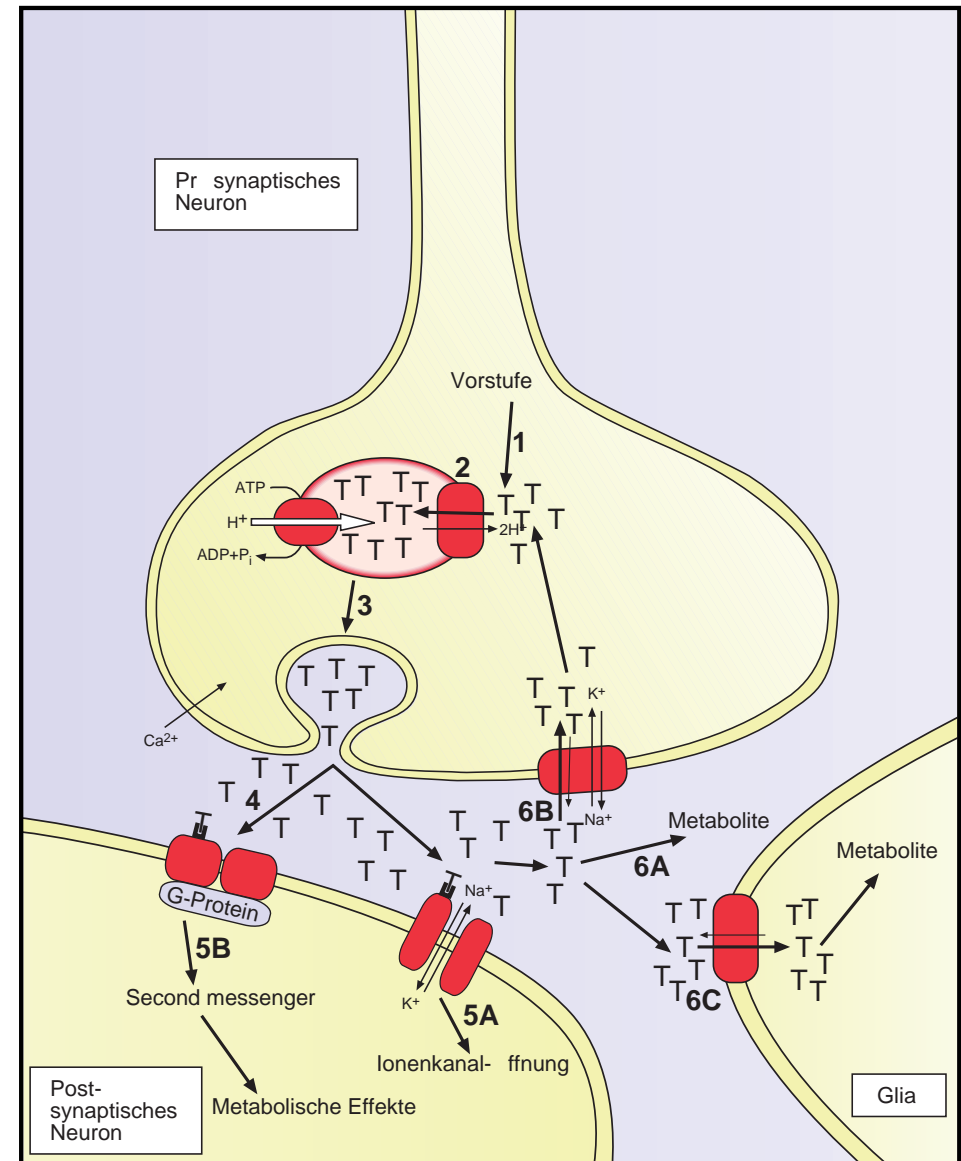
- Alter, Geschlecht
- Vorerkrankungen (Fett-, Magersucht)
- Rauchen
- Arzneimittel-Interaktionen
- Genetik



Molekulare Wirkorte

◆ Essenzielle Schritte der Neurotransmission

1. Synthese
2. Vesikuläre Speicherung
3. Durch Depolarisation ausgelöste Exozytose
4. Diffusion zur postsynaptischen Membran
5. Bildung eines reversiblen Neurotransmitter-Rezeptor-Komplexes
 - A. Ionenkanal-Rezeptor (nikotinischer ACh, 5-HT₃, NMDA, AMPA, Kainat, GABA_A)
 - B. metabotroper, G-Protein-gekoppelter Rezeptor (muscarinischer ACh, DA, 5-HT, mGlu, GABA_B)
6. Inaktivierung
 - A. Enzymatischer Abbau
 - B. Neuronale Wieder-Aufnahme
 - C. Gliäre Aufnahme und Metabolisierung

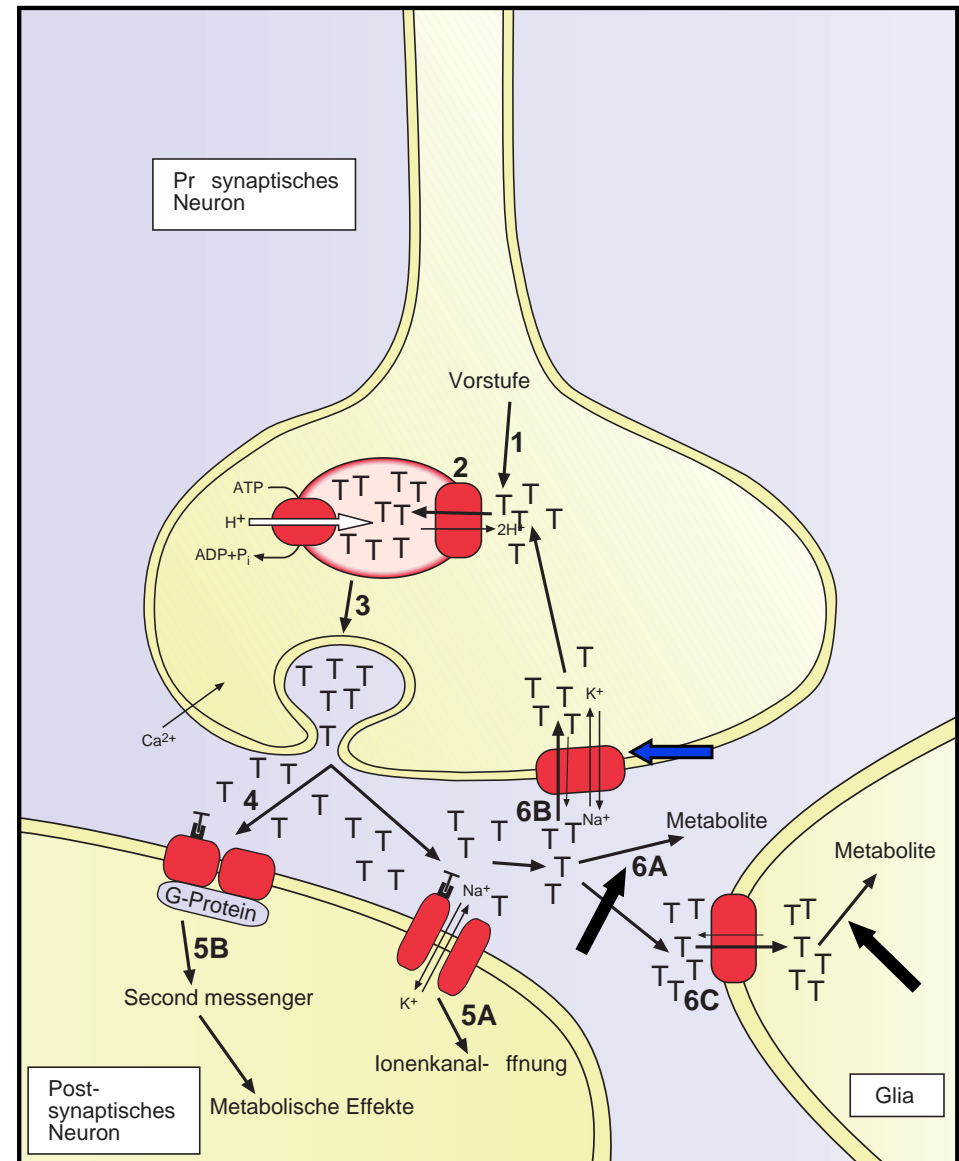


Antidepressiva

- ◆ Heterogene Gruppe von Wirkstoffen mit stimmungsaufhellender Wirkung
- ◆ Einteilung nach
 - chemischer Struktur (z.B. trizyklischen Antidepressiva wie Desipramin)
 - pharmakodynamischen Eigenschaften (SSRIs, SNRIs, MAO-A-Hemmer)
 - klinischen Gesichtspunkten (Wirkung auf Stimmungs- und Antriebslage: stimmungsverbessernd, sedierend, anxiolytisch)

Wirkorte von Antidepressiva

- ◆ *SSRI, selective serotonin reuptake inhibitors*
 - Citalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin, Venlafaxin
- ◆ *SNRIs, selective noradrenaline reuptake inhibitors*
 - Doxepin, Maprotilin, Mianserin
- ◆ *Trizyklische Antidepressiva*
 - Amitriptylin, Desipramin, Imipramin
- ◆ *MAO-A, Monoaminoxidase, Typ A*
 - Moclobemid



Anxiolytika und Hypnotika (1)

- ◆ Synonym: Tranquillantien, Psychosedativa, Ataraktika
- ◆ Heterogene Gruppe von Psychopharmaka mit angstlösender, sedierender und/oder schlafinduzierender Wirkkomponente und z.T. sehr unterschiedlichen pharmakodynamischen Eigenschaften

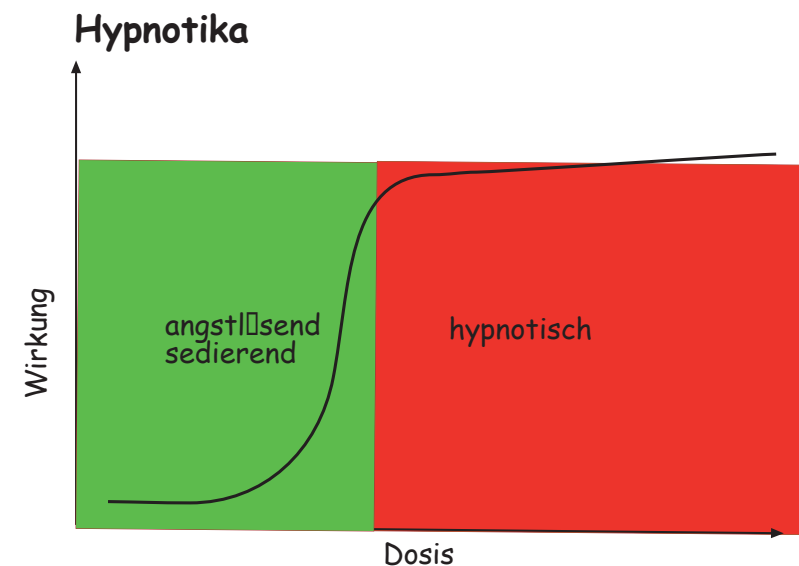
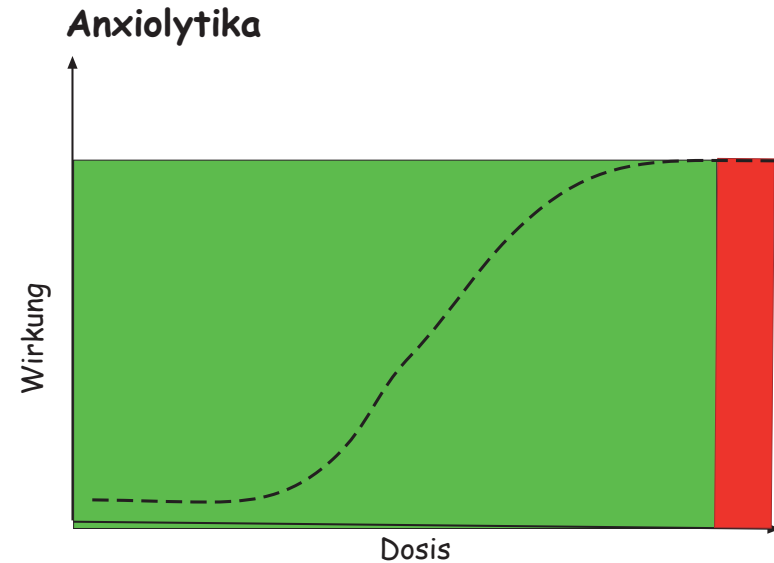
Anxiolytika und Hypnotika (2)

◆ Anxiolytika

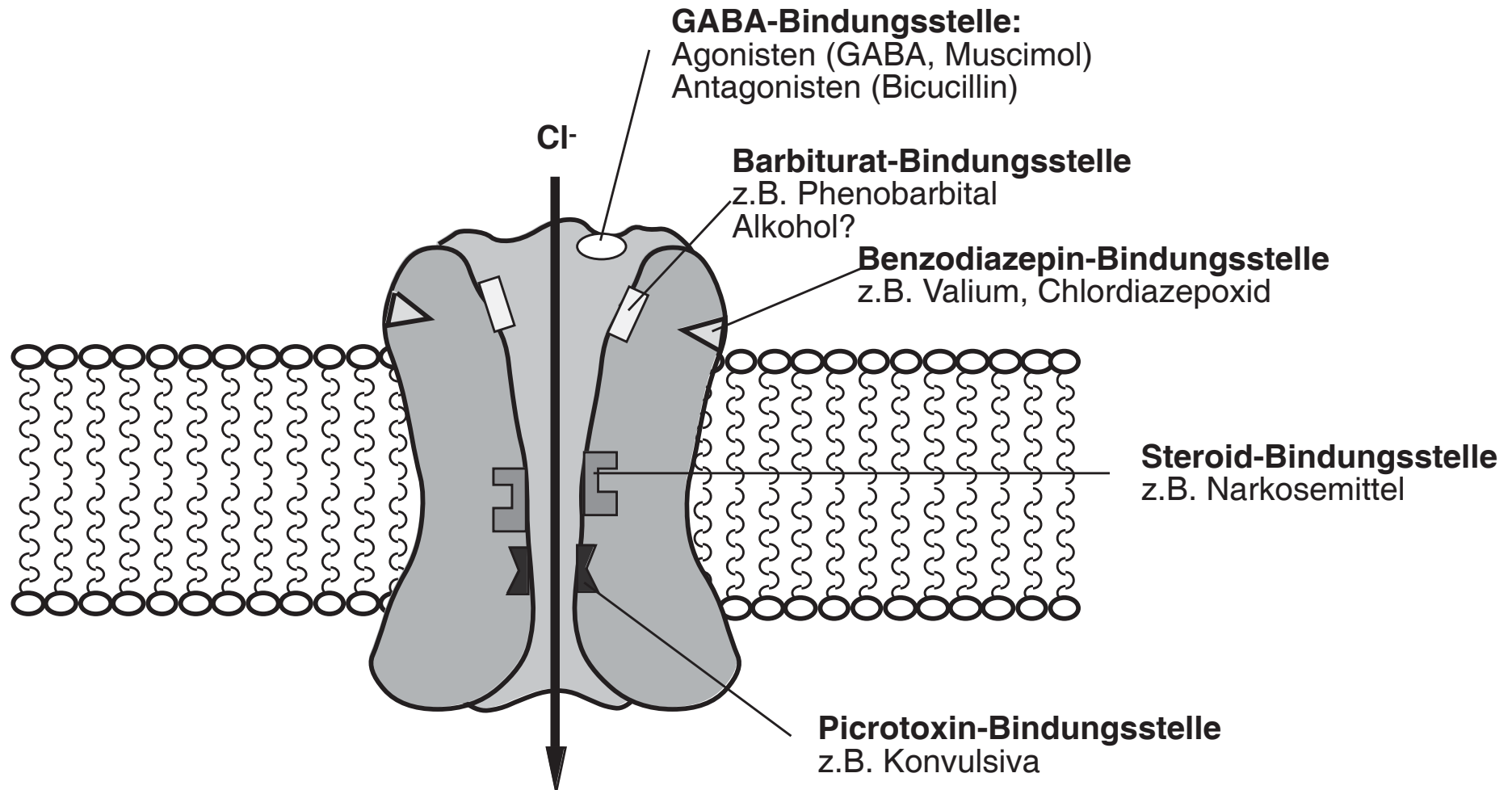
- im Vordergrund angstlösende und sedierende Komponente
- flache Dosis-Wirkungskurve, keine hypnotischen NW
- Benzodiazepine, Buspiron

◆ Hypnotika

- im Vordergrund sedativ-hypnotische Komponente
- steile Dosis-Wirkungskurve, d.h. sedierender Effekt geht rasch in eine hypnotische und narkotisierende Wirkung über
- Barbiturate, Benzodiazepine



Wirkorte von Hypnotika



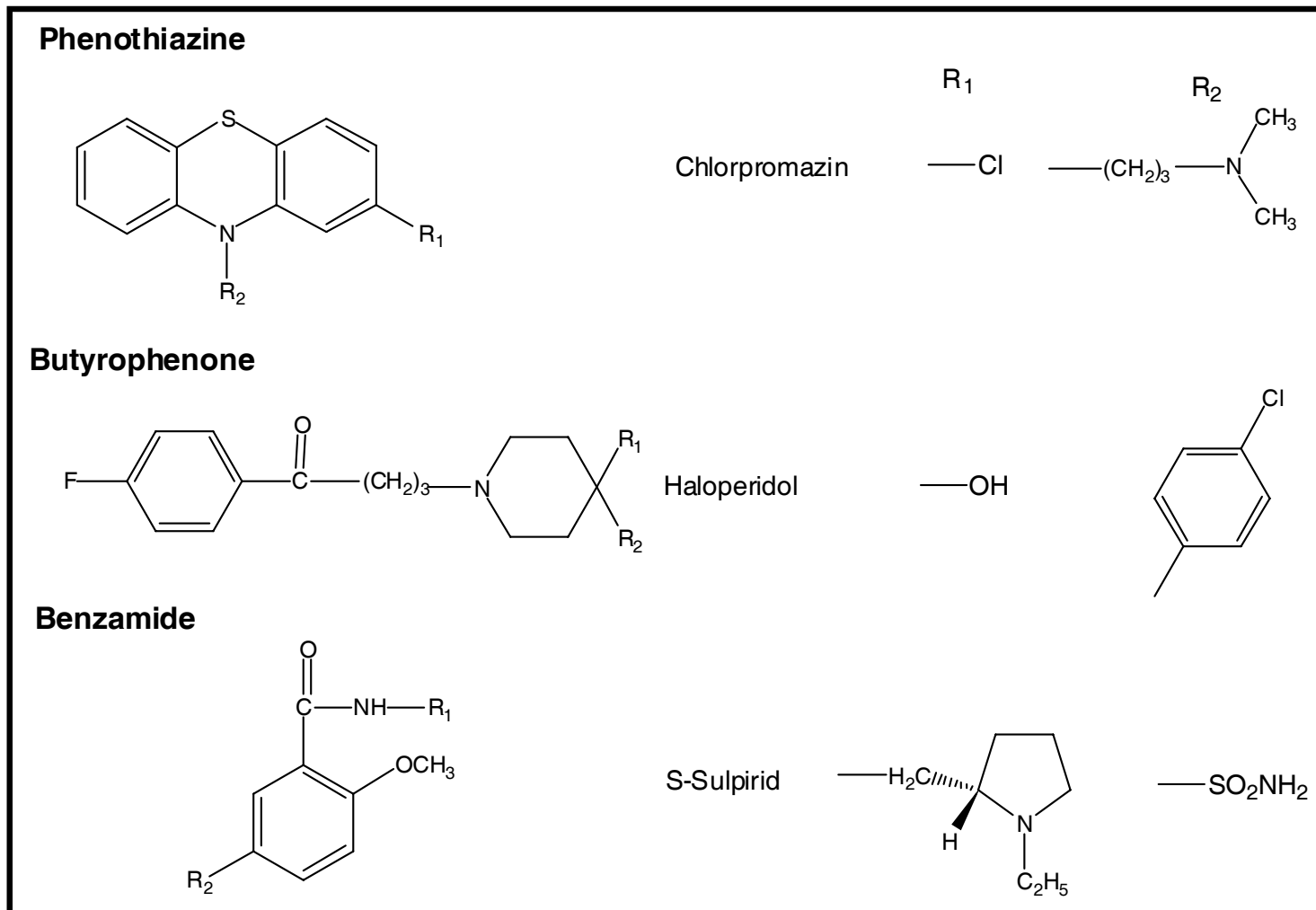
Schematische Darstellung der Struktur des GABA_A-Rezeptors und den Bindungsstellen von GABA und Neuro-Psychopharmaka

Neuroleptika (1)

- ◆ Chemisch heterogene Gruppe von Psychopharmaka, die zur symptomatischen Therapie von psychotischen Störungen verwendet werden (synonym: Antipsychotika)
- ◆ Indikationen: Schizophrenien, Angst- und Spannungszustände, Impulskontrollstörungen und (auto-) aggressives Verhalten, Tic-Störungen
- ◆ Unterteilung
 - nach der chemischen Struktur
 - antipsychotischer Wirksamkeit (sog. neuroleptische Potenz)
 - Auftreten extrapyramidal-motorischer Bewegungsstörungen („typische“ und „atypische“ Neuroleptika)

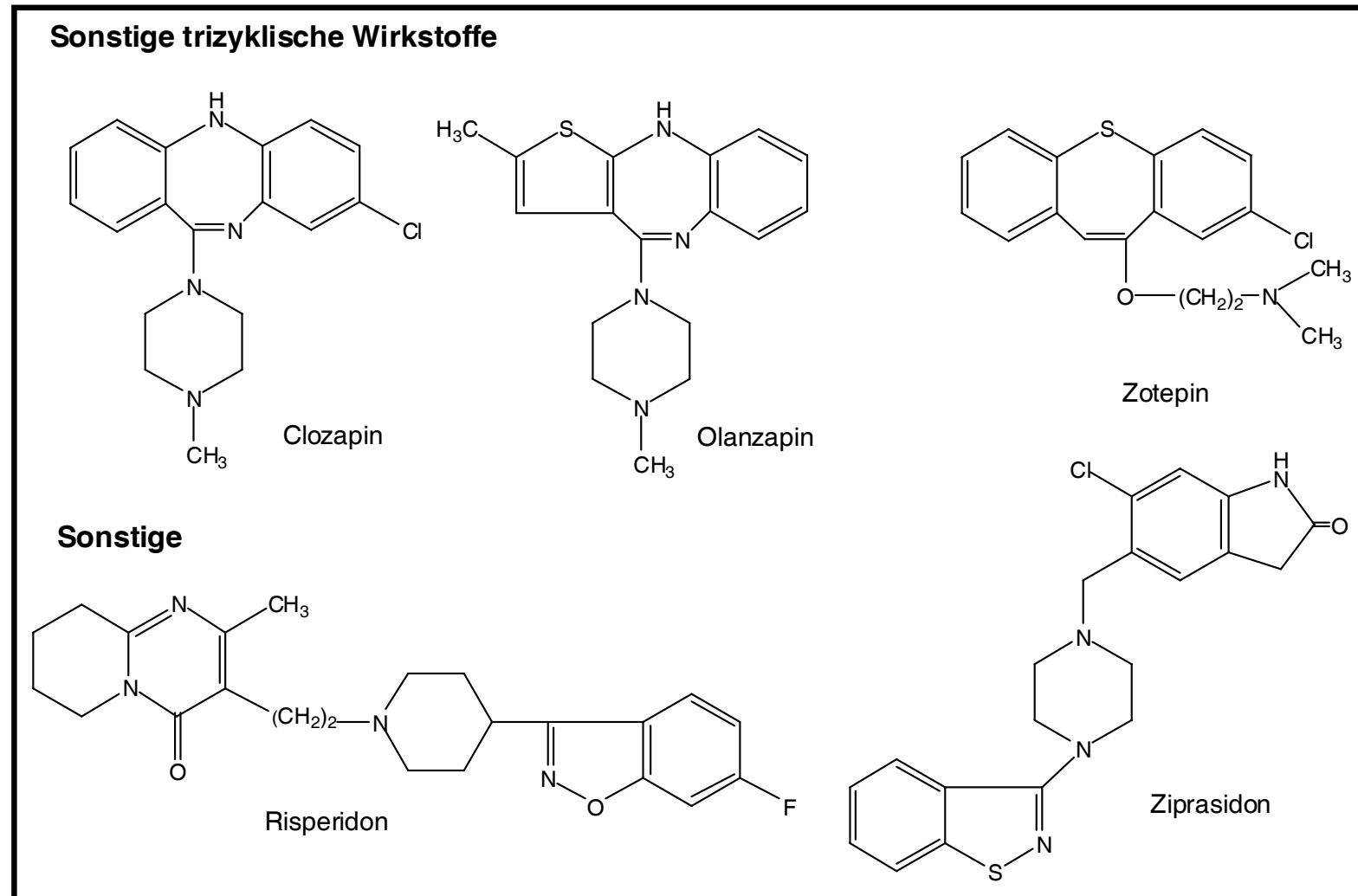
Neuroleptika (2)

◆ Chemische Einteilung (1)



Neuroleptika (Antipsychotika) (3)

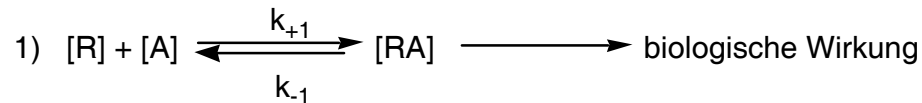
◆ Chemische Einteilung (2)



Wirkorte von Neuroleptika (1)

◆ Neurotransmitter-Rezeptoren

- Agonisten: aktivieren Rezeptorfunktion
- kompetitive Antagonisten: blockieren Agonistenbindung und damit Agonisten-induzierte Wirkung

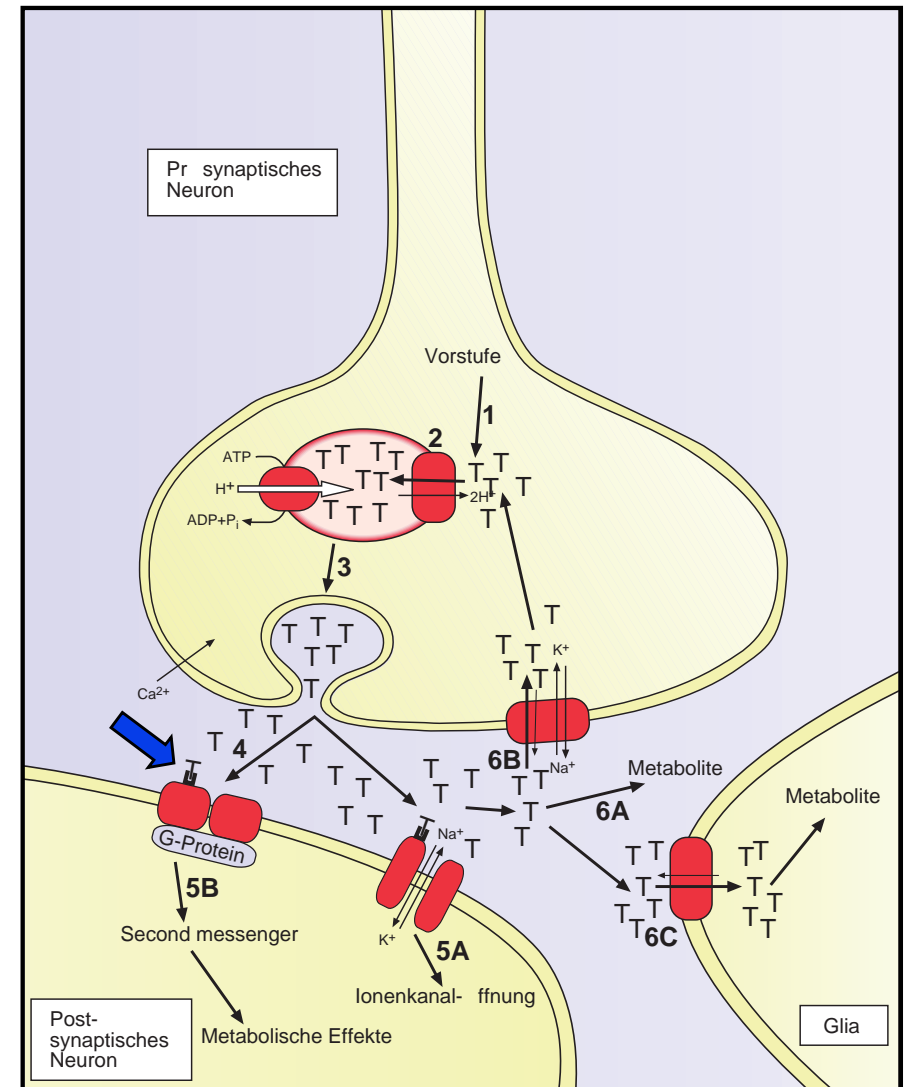
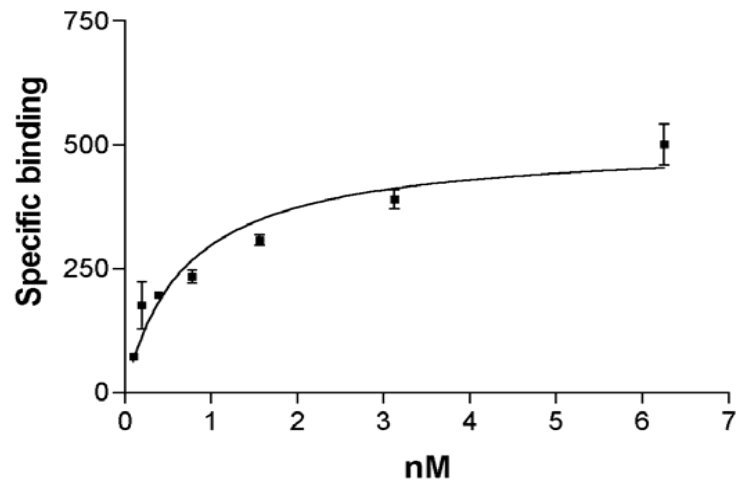


[R] Konzentration des freien Rezeptors

[A] Konzentration des freien Agonisten

[RA] Konzentration des Rezeptor-Agonisten-Komplexes

$$2) K_D = \frac{k_{-1}}{k_{+1}} = \frac{[A] \times [R]}{[RA]} \quad K_D \text{ Dissoziationskonstante des Rezeptor-Liganden-Komplexes, entspricht } K_M\text{-Wert von Enzymen Maß für die Affinität des Agonisten zum Rezeptor}$$



Schematische Darstellung der chemischen Signalübertragung an einer Synapse

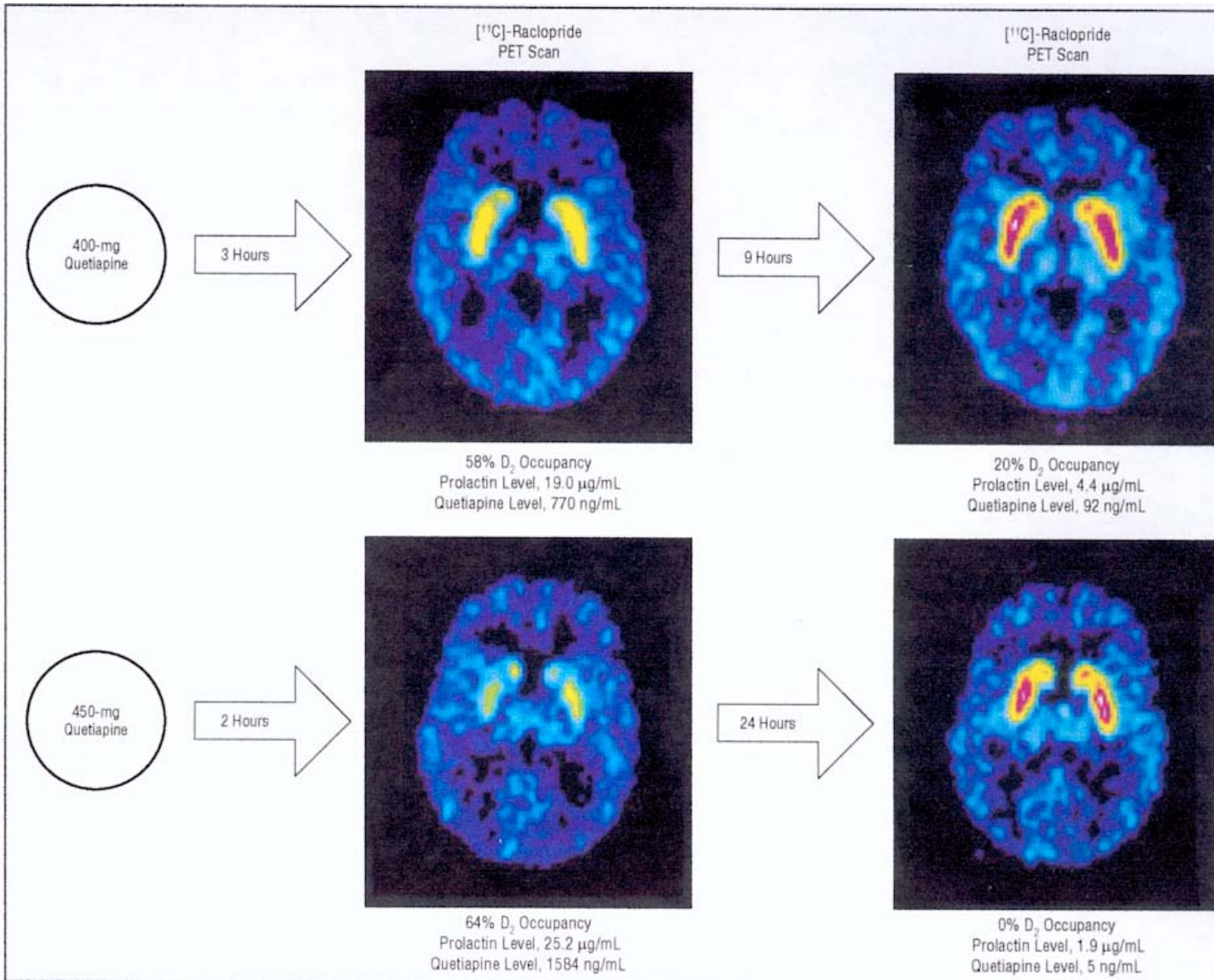
Wirkorte von Neuroleptika (2)

In-vitro-Rezeptorbindungsstudien (K_i -Werte in nM) (aus Charney und Nestler, Neurobiology of Mental Illness, Oxford University Press)

	Haloperidol	Clozapin	Olanzapin	Quetiapin	Risperidon	Ziprasidon
D ₁	210	85	31	460	430	525
D ₂	1	160	44	580	2	4
D ₃	2	170	50	940	10	7
D ₄	3	50	50	1900	10	32

- ◆ „Typische“ und „atypische“ Neuroleptika unterscheiden sich in **Affinität zu D2-Rezeptorfamilie**
 - „typische“ Neuroleptika: hohe Affinität
 - „atypische“ Neuroleptika: niedrige Affinität
- ◆ Neuroleptische Potenz: Einteilung nach **Affinität zu D2-Rezeptorfamilie**
 - für „atypische“ Neuroleptika
 - Je höher neuroleptische Potenz desto höher die Affinität

Wirkorte von Neuroleptika (3)



[¹¹C]-Racloprid-PET-Schichtaufnahmen von 2 Schizophrenie-Patienten: 2 bzw. 3 sowie 9 bzw. 24 Stunden nach der Quetiapin-Gabe (Aus: Kapur et al., Arch Gen Psychiatry 57 (2000), 553-559)

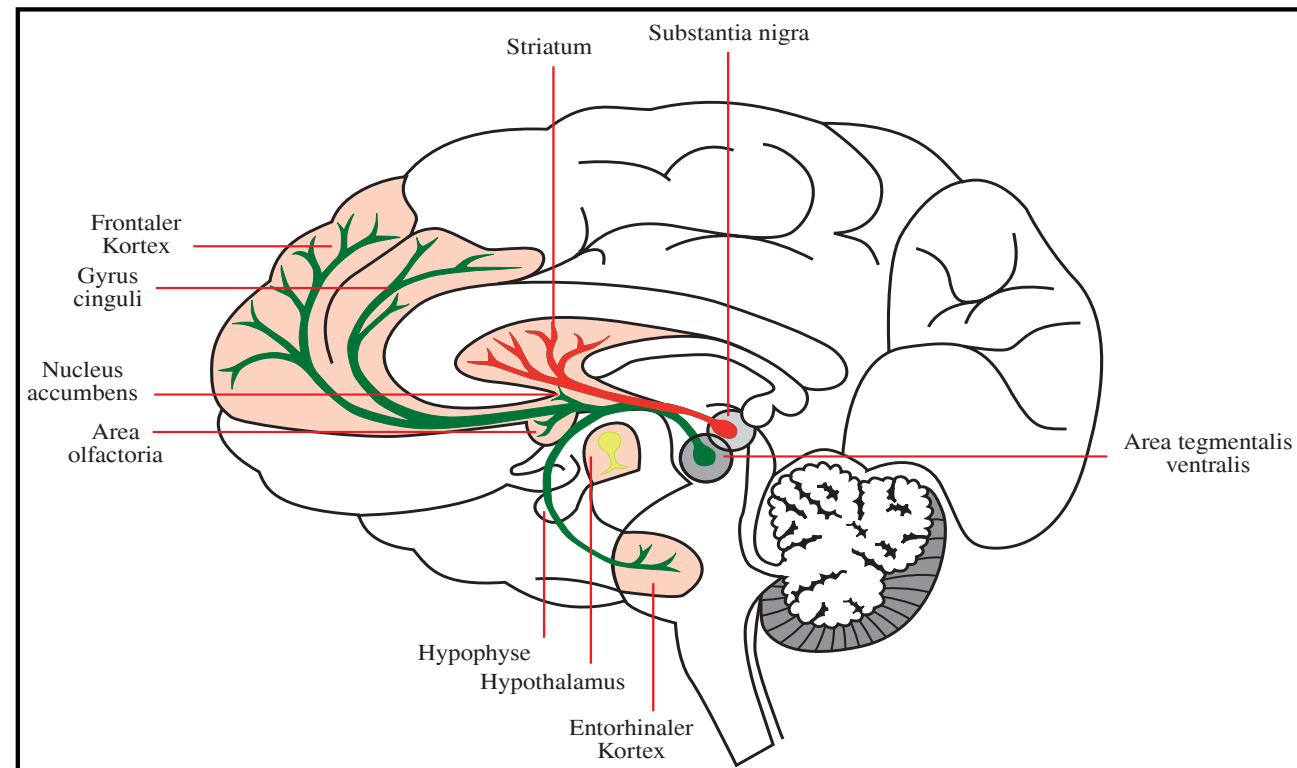
400 mg: 3 h (58%); 9 h (20%)



Neuroleptika binden reversibel an D₂-Rezeptorfamilie im Striatum

Wirkorte von Neuroleptika (4)

- ◆ **Nigro-striatales System**
 - Initiierung und Ausführung von Bewegungen
- ◆ **Mesokortikales und mesolimbisches System**
 - wichtige Rolle bei kognitiven, emotionalen und Motivierungs-Prozessen
- ◆ **Tubero-infundibuläres System**
 - Nucleus arcuatus-Hypothalamus
 - Synthese und Freisetzung von Prolaktin



Dopaminerge Nervenbahnen im menschlichen Gehirn

Angriffspunkte u. klin. Korrelate

Angriffspunkt	Klinisches Korrelat
<i>Blockade der D2-Rezeptorfamilie</i>	
Mesokortikales-mesolimbisches-System	Wirksamkeit gegen produktive Symptome einer Schizophrenie
Nigro-striatales System	Extrapyramidal-motorische Symptome
Tubero-infundubuläres System	Hyperprolaktinämie: Galaktorrhö und Gynäkomastie
Hypothalamus	Hypothermie
Area postrema	antiemetische Wirkung

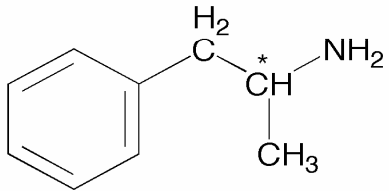
Psychostimulanzien (1)

- ◆ Synonyme: Stimulanzien, Psychoanaleptika, Psychotonika
 - peripher sympathomimetische Eigenschaften
 - anregende, fördernde und stimulierende Wirkung auf Psyche
 - » vermehrte Wachheit
 - » erhöhtes Aktivitätsniveau
 - » motorische Antriebssteigerung
 - » Atmungsstimulierung
 - » Appetithemmung

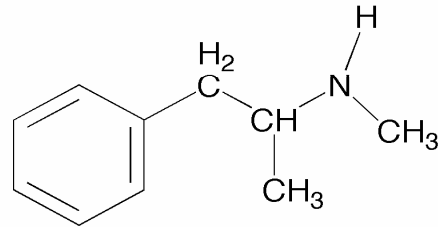
Psychostimulanzien (2)

◆ Einteilung entsprechend chemischer Struktur

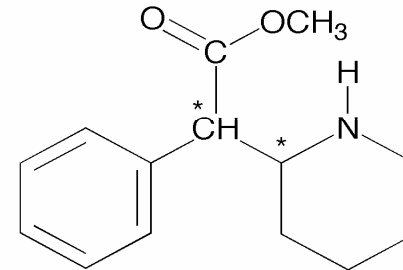
Amphetamin-Abkömmlinge



Amphetamin

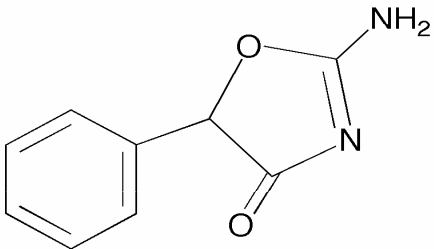


Methamphetamin

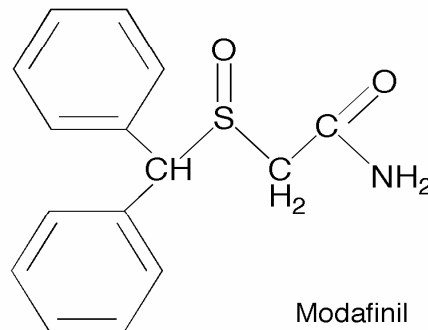


Methylphenidat

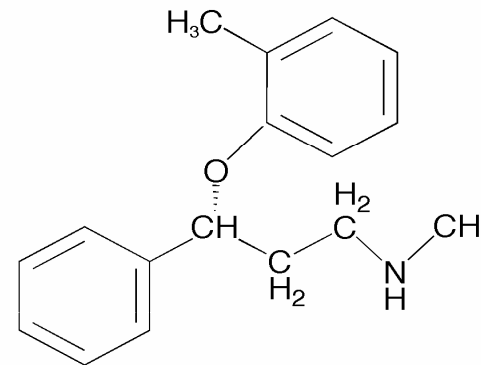
Nicht-Amphetamine



Pemolin



Modafinil



Atomoxetin

Amphetamin

D-Isomer > L-Isomer

Methylphenidat

Doppelracemat: D-
Threo-Enantiomer > L-
Threo-Enantiomer

Wirkorte von Psychostimulanzien

- ◆ **Amphetamin**
 - Freisetzung von DA, NA und 5-HT
 - Hemmung der Wiederaufnahme von DA, NA, 5-HT
- ◆ **Methylphenidat**
 - Hemmung der Wiederaufnahme von DA, NA, 5-HT
- ◆ **Atomoxetin**
 - Hemmung der Wiederaufnahme von NA

IC₅₀-Werte (μM) für klonierte Transporter (Wall et al., Mol Pharmacol 47: 544-560, 1995)

Wirkstoff	DA	NA	5-HT
Amphetamin	0,1	0,1	0,2
Methylphenidat	0,2	0,3	20

K_i-Werte von Atomoxetin (nM) für klonierte Transporter (Bymaster et al., Neuropsychopharmacology 27: 699-711, 2002):
DA: 1451, NA 5, 5-HT 77

