
Prinzipien der Entwicklungspsychopharmakologie

Manfred Gerlach

Universität Würzburg

Klinik und Poliklinik für Kinder- und
Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und
Psychotherapie

Laboratorium für Klinische
Neurobiologie und Therapeutisches
Drug-Monitoring

Curriculum „Entwicklungspsychopharmakologie“,
Rostock, 25.-26. September 2009



Gliederung

- ◆ Definitionen
- ◆ Vorgänge, die bei oraler Gabe eines Arzneimittels ablaufen
- ◆ Pharmakologie einiger Psychopharmaka-Wirkstoffklassen

Definitionen (1)

◆ Pharmakologie

allgemein:

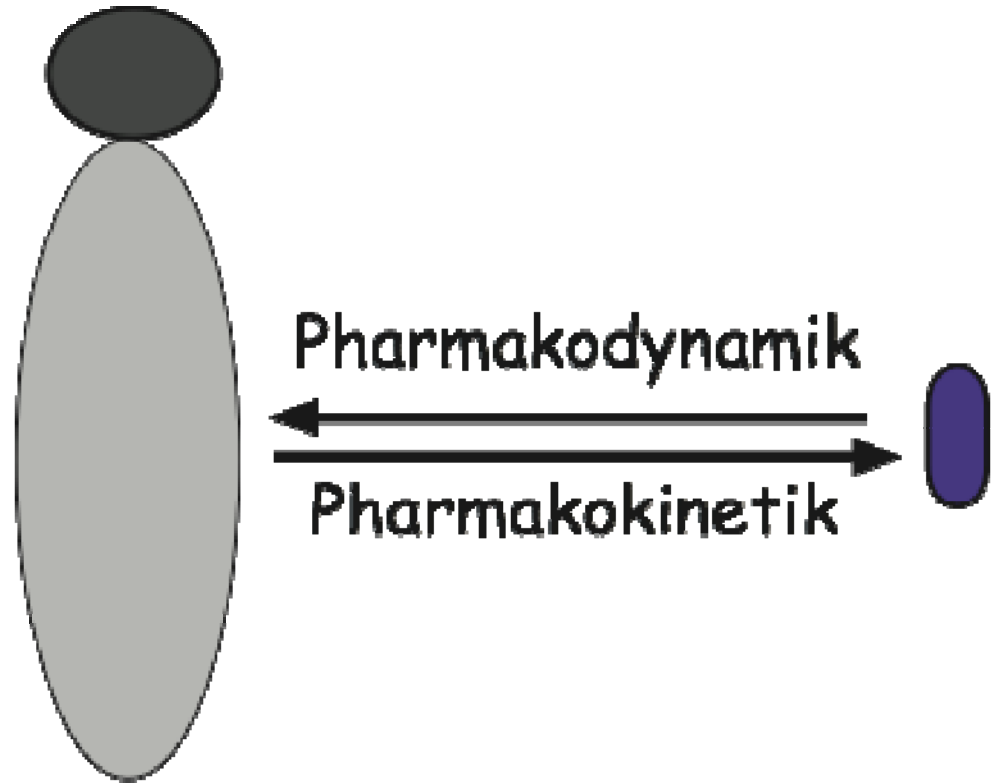
Wechselwirkungen zwischen
chemischen Substanzen
und biologischen Systemen

Arzneistoffe nützen

Gifte schaden

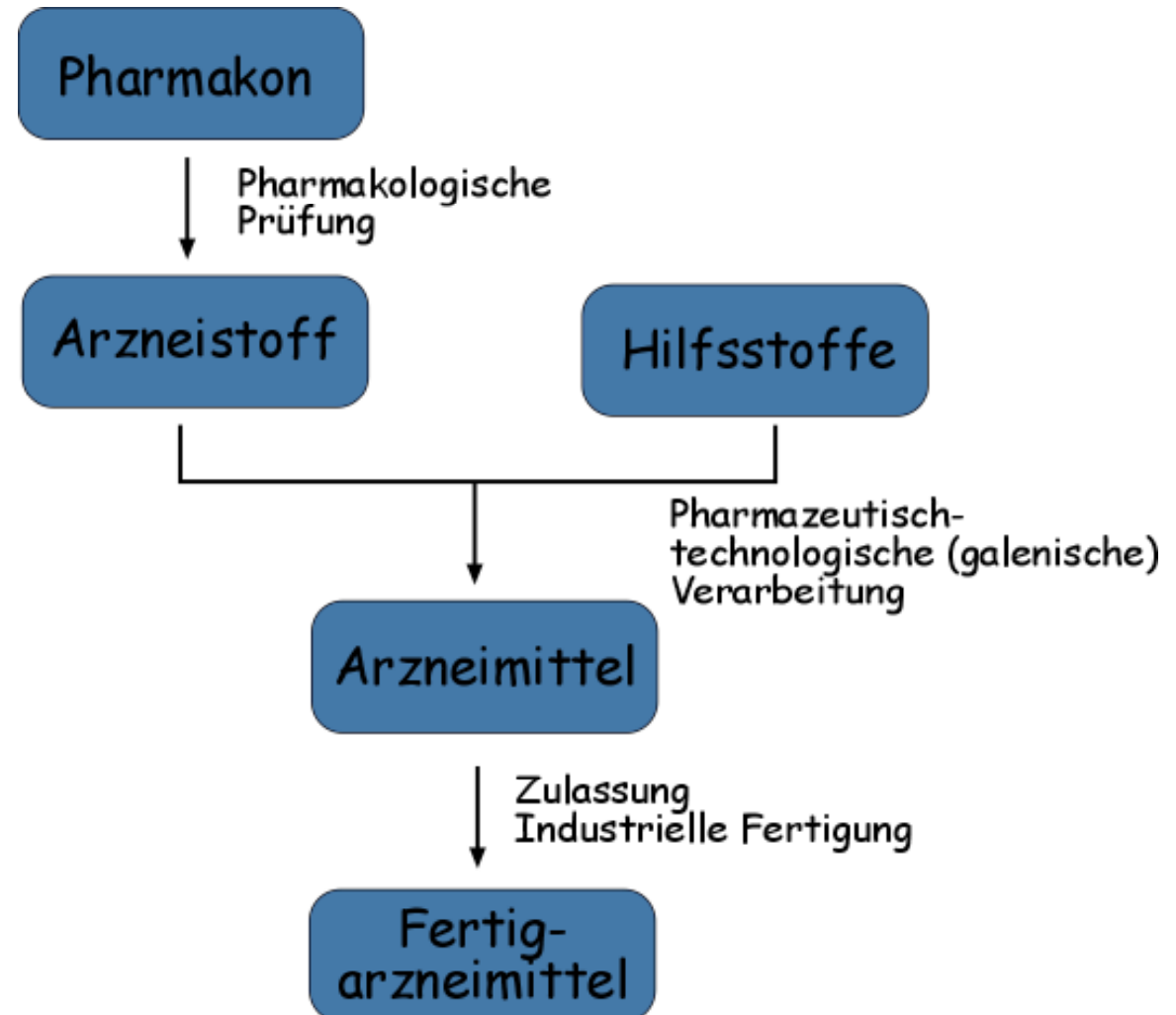
◆ Pharmakon

eine Substanz, die mit dem
Organismus wechselwirkt



Definitionen (2)

- ◆ **Arzneistoff** = Wirkstoffe zur Vorbeugung, Linderung und Heilung von Krankheiten
- ◆ **Arzneimittel** = zur Anwendung am Menschen bestimmte Zubereitungsform
- ◆ **Fertigarzneimittel**
 - In einer zur Abgabe an den Verbraucher bestimmten Verpackung in Verkehr gebracht
 - Zulassung durch BfArM
 - Qualität
 - Wirksamkeit
 - Unbedenklichkeit



Definitionen (3)

◆ Psychopharmakologie

- Teilgebiet der Neuropharmakologie
- beschäftigt sich mit Arzneistoffen
 - mit Wirkung auf das ZNS und
 - Beeinflussung von psychischen Funktionen

◆ Entwicklungspsychopharmakologie

- alle Fragestellungen der Arzneimittelanwendungen in der Kinder- und Jugendpsychiatrie
- Berücksichtigung der entwicklungsabhängigen physiologischen und psychopathologischen Besonderheiten

Definitionen (4)

◆ Psychopharmaka

- Zweckbestimmung ist Beseitigung und Abschwächung psychopathologischer Syndrome und psychischer Krankheiten
- Einteilung orientiert sich an der Beeinflussung psychopathologischer Symptome, unabhängig von den unterschiedlichen Erkrankungen, bei denen sie auftreten können
 - Antidepressiva
 - Anxiolytika/Tranquillantien
 - Neuroleptika/Antipsychotika
 - Psychostimulanzien
 - Stimmungsstabilisatoren

Gliederung

- ◆ Definitionen
- ◆ Vorgänge, die bei oraler Gabe eines Arzneimittels ablaufen
- ◆ Pharmakologie einiger Psychopharmaka-Wirkstoffklassen

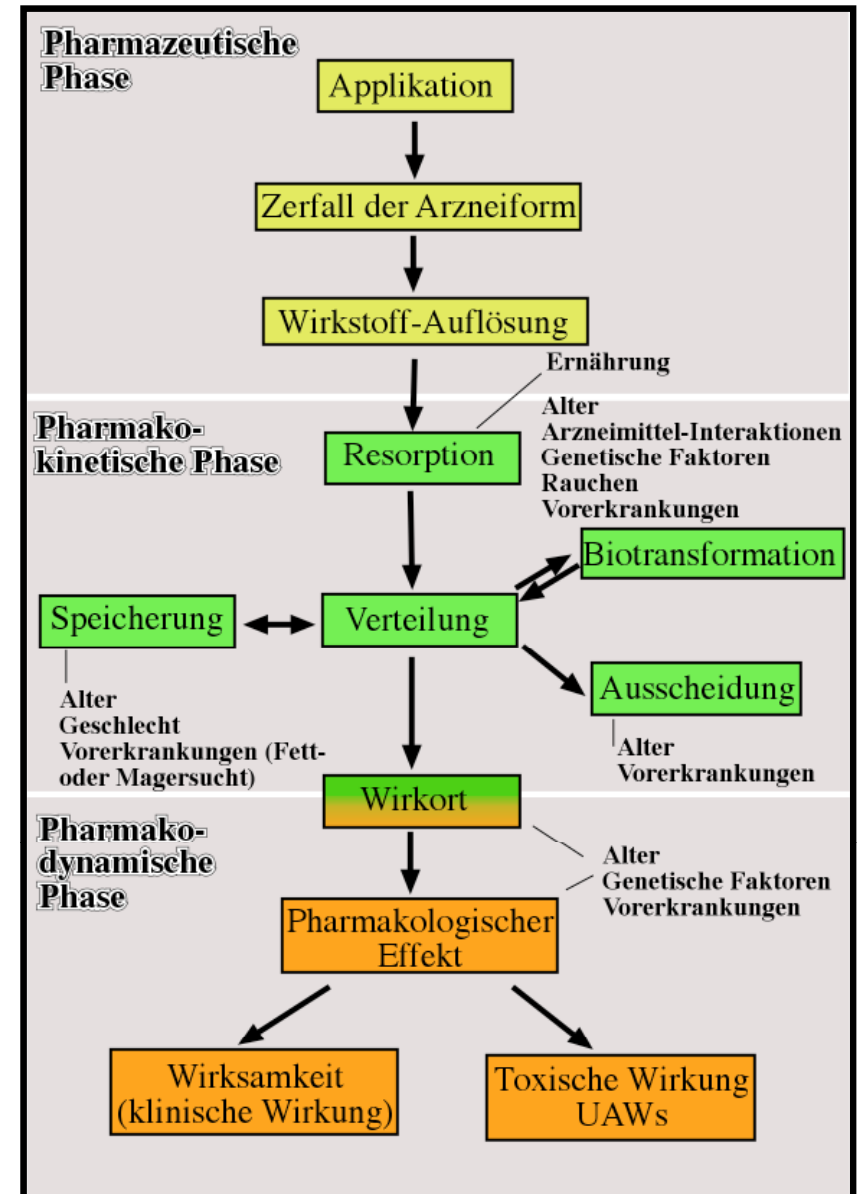
Vorgänge bei oraler Gabe

- ◆ Pharmazeutische Phase
 - Applikationsweise
 - pharmazeutische Eigenschaften
- ◆ Pharmakokinetische Phase
- ◆ Pharmakodynamische Phase

Zahlreiche Einflussfaktoren

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

➔ Therapeutisches Drug-Monitoring (TDM): Zusammenhang zwischen Plasmakonzentration und klinischer Wirkung



Gliederung

- ◆ Definitionen
- ◆ Vorgänge, die bei oraler Gabe eines Arzneimittels ablaufen
- ◆ Pharmakologie einiger Psychopharmaka-Wirkstoffklassen

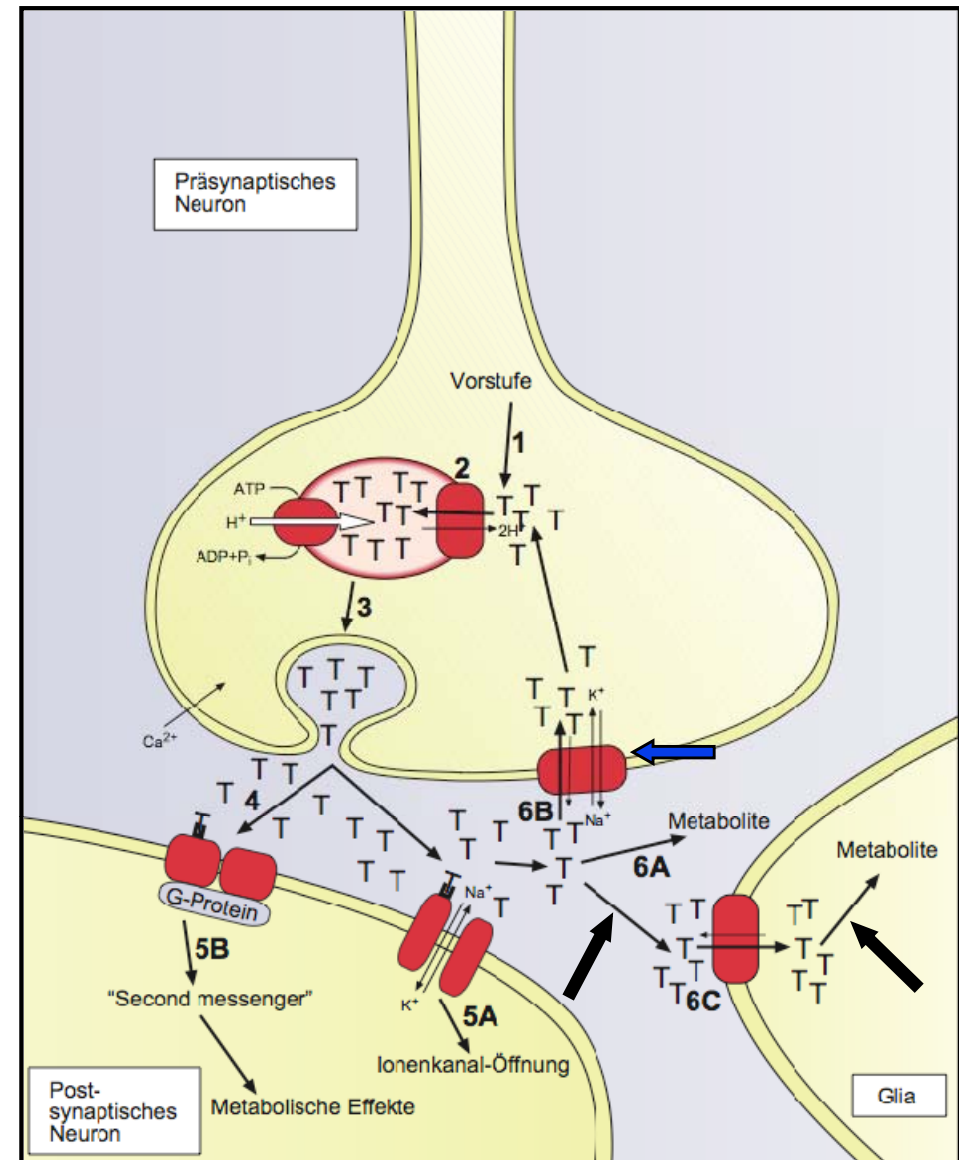
Antidepressiva

◆ Monoamin-Wiederaufnahme-Hemmer

- SSRI = *selective serotonin reuptake inhibitors*
Citalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin
- SNRI = *selective noradrenaline reuptake inhibitors*
Maprotilin, Reboxetin
- Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer
Venlafaxin
- Trizyklische Antidepressiva
Amitriptylin, Desipramin, Doxepin, Imipramin

◆ MAO-A, Monoaminoxidase, Typ A

- Moclobemid



Anxiolytika/Tranquillantien (1)

- ◆ Synonyme; Ataraktika, Psychosedativa, Sedativa, Tranquilizer
 - Psychopharmaka, die vorwiegend
 - dämpfende Wirkung auf die Psyche haben
 - Angst vermindern
 - affektiv entspannen
 - Erregungszustände sowie deren somatischen Begleiterscheinungen mildern
- ◆ In Lehrbüchern nur aufgelistet
 - Benzodiazepine

Aber:

- bestimmte sedierend wirkende Antidepressiva
- niedrigpotente Neuroleptika
- Diverse (Buspiron, Hydroxyzin, Opipramol)
- β -Adrenozeptor-Antagonisten (β -Blocker)
- Antihistaminika
- bestimmte Phytopharmaka (Baldrian)
- Bestimmte Antiepileptika

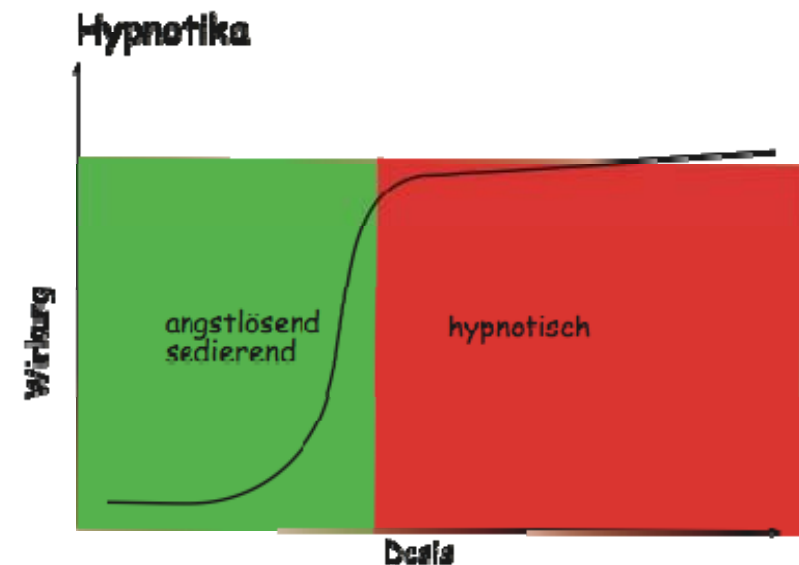
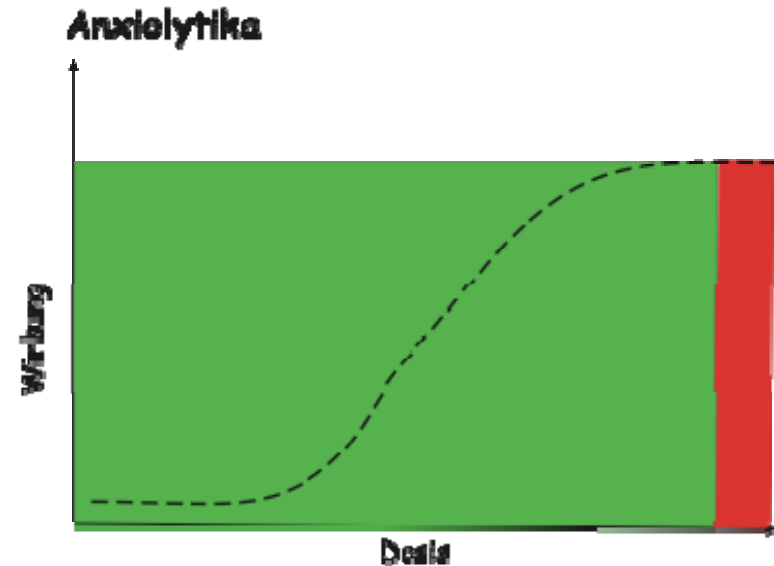
Anxiolytika/Tranquillantien (2)

◆ Ideale Anxiolytika

- im Vordergrund angstlösende und sedierende Komponente
- flache Dosis-Wirkungskurve, keine hypnotischen UAWs
- 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



Neuroleptika/Antipsychotika (4)

◆ Nigro-striatales System

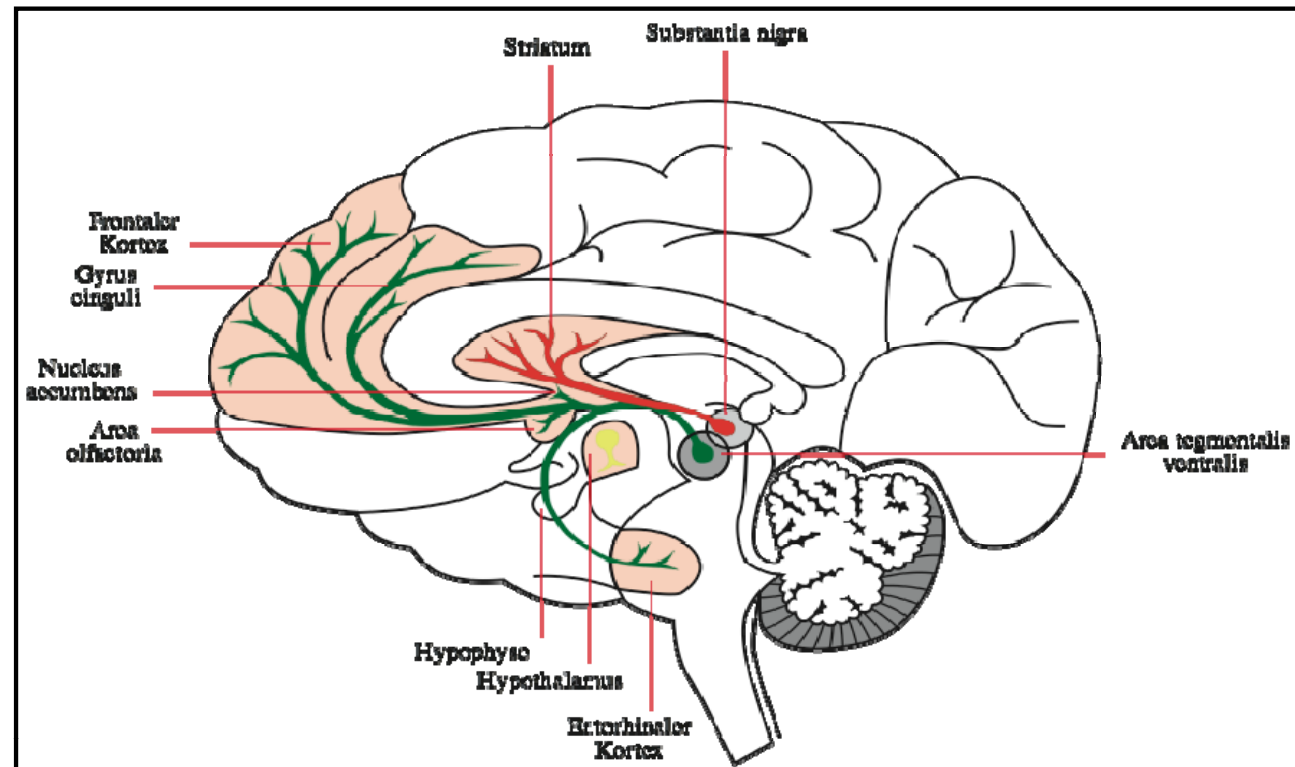
- Initiierung und Ausführung von Bewegungen

◆ Mesokortikales und mesolimbisches System

- wichtige Rolle bei kognitiven, emotionalen und Motivierungsprozessen

◆ Tubero-infundibuläres System

- Nucleus arcuatus-Hypothalamus
- Synthese und Freisetzung von Prolaktin

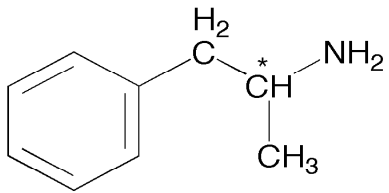


Dopaminerge Nervenbahnen im menschlichen Gehirn

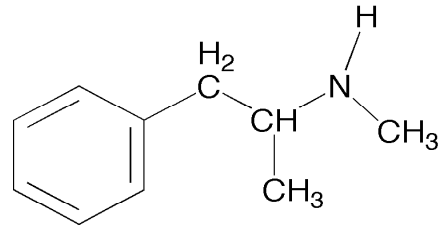
Einteilung Psychostimulanzien

◆ Entsprechend chemischer Struktur

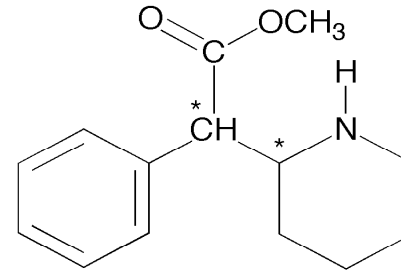
Amphetamin-Abkömmlinge



Amphetamin

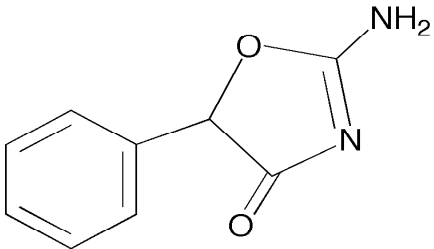


Methamphetamin

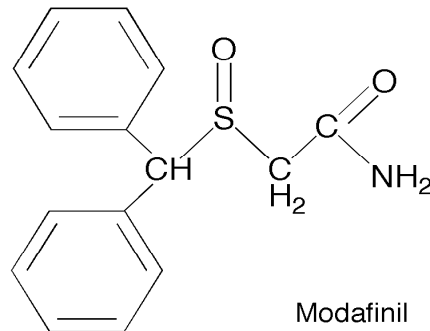


Methylphenidat

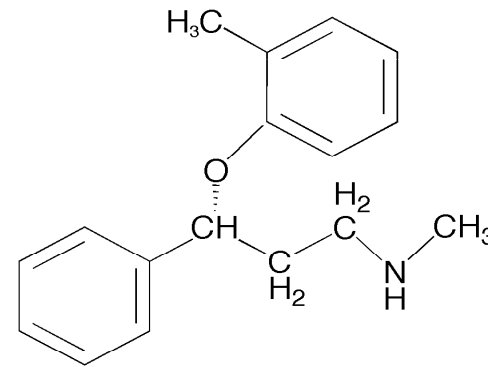
Nicht-Amphetamine



Pemolin



Modafinil



Atomoxetin

Amphetamin

D-Isomer > L-Isomer

Methylphenidat

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

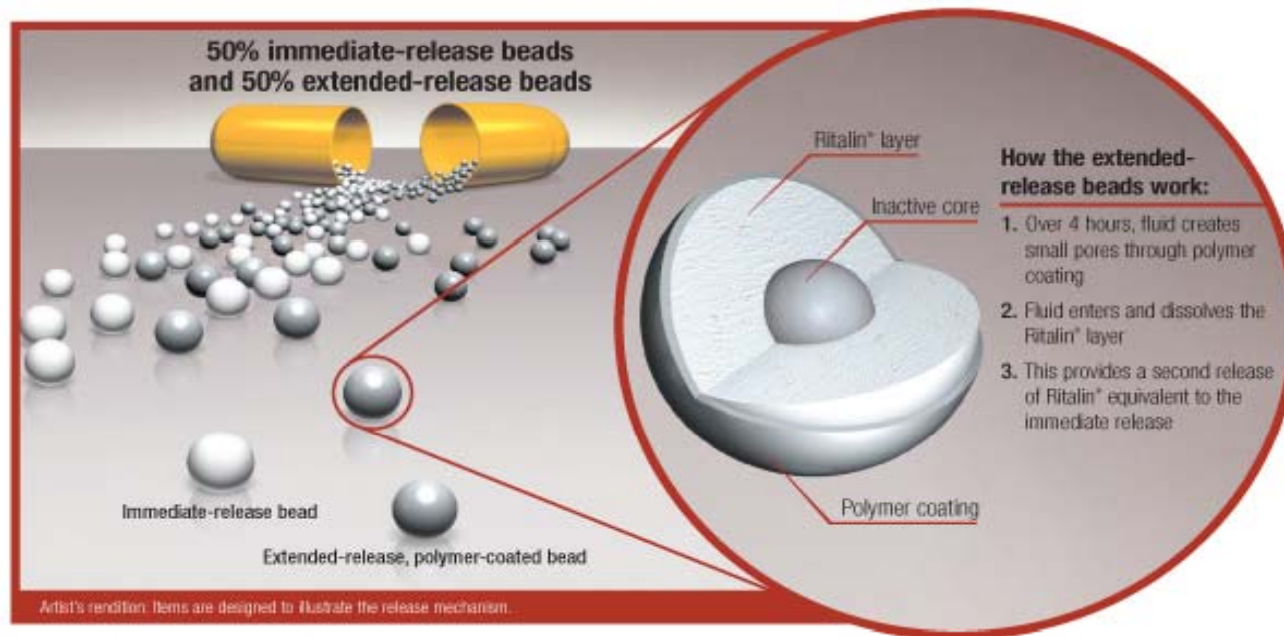
Pharmakokinetik von Stimulanzien

Internationaler Freiname	t_{\max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	Ausscheidung
D,L-Amphetamin	2	10-30	renal
Methylphenidat schnell freisetzend Retardpräparate	1-2	2-2,5	renal, Hauptmetabolit Ritalinsäure
Concerta®	~7 (1-2, 6-8)	~3,5	
Equasym® Retard	1,5 und 4,5	6,8	
Medikinet® Retard	2,75	3,2	
Ritalin® LA	4,3	2,4	
Atomoxetin	1-2	5 (24)	CYP-P450-2D6, Hauptmetabolit 4-OH- Atomoxetin, 80% renal, Rest Fäzes

Retardierte MPH-Präparate (1)

◆ Equasym® Retard, Medikinet® Retard und Ritalin® LA (Long Acting)

↑ Zweistufige Freisetzungsdynamik durch Kombination von schnell freisetzendem und retardiertem Methylphenidat



* Spheroidal Oral Drug Absorption System.

SODAS[™], Elan Pharmaceuticals Pty (*Spheroidal Oral Drug Absorption System*)

Retardierte MPH-Präparate (2)

◆ Concerta®

↑ Zweistufige Freisetzungsdynamik durch besonderes galenisches Prinzip (OROS®-Technologie, osmotic controlled-release delivery system)

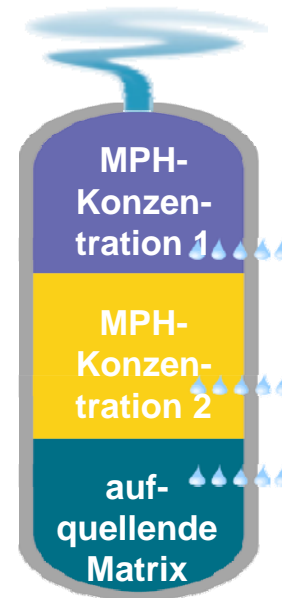
Morgens

ein Teil des Wirkstoffs MPH wird sofort freigesetzt



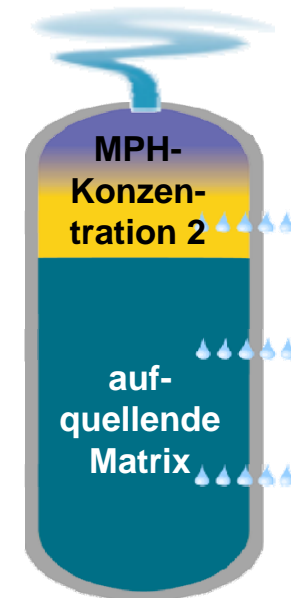
1 Stunde später

mit steigendem osmotischen Druck dringt Wirkstoff aus einer definierten Pore



Nachmittags

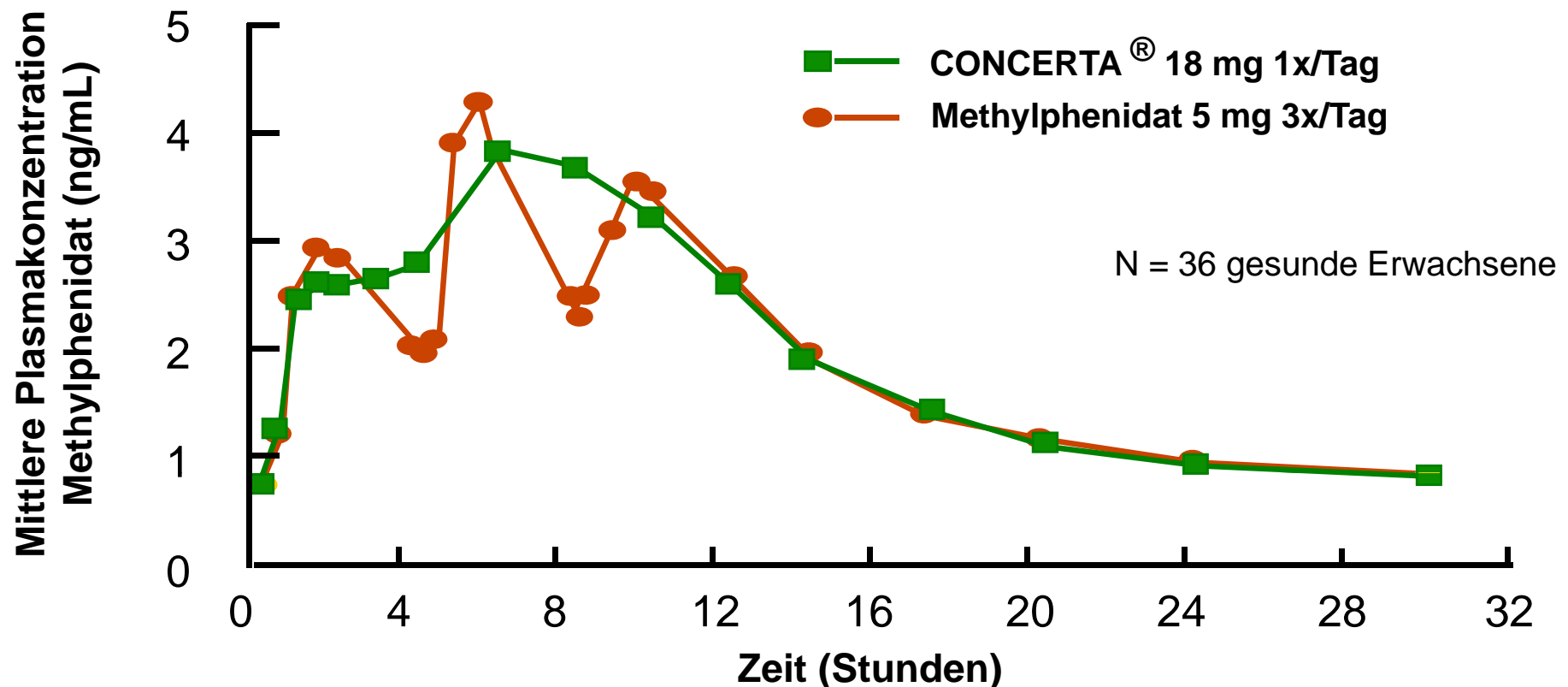
der ansteigende Wirkspiegel ermöglicht eine gleichbleibende Wirkung über den ganzen Tag unabhängig von einer Nahrungsaufnahme



Retardierte MPH-Präparate (3)

Concerta®

↑ Zweistufige Freisetzungsdynamik

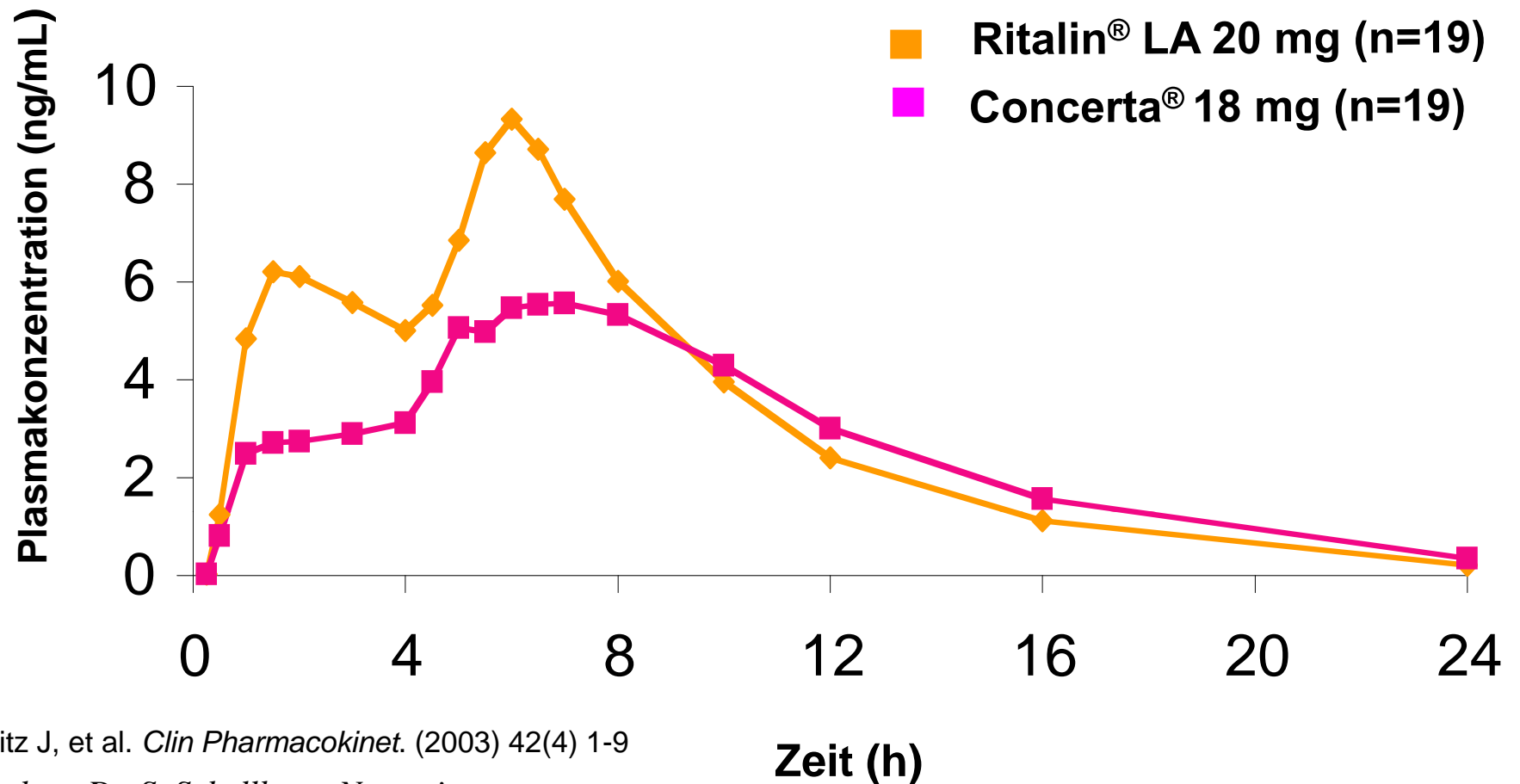


Nach Modi et al. J Clin Pharmacol, 2000, 40, 379-388

Herzlichen Dank an Dr. D. Wermelskirchen, Janssen-Cilag

Retardierte MPH-Präparate (4)

◆ Zweistufige Freisetzungsdynamik



Nach: Markowitz J, et al. *Clin Pharmacokinet.* (2003) 42(4) 1-9

Herzlichen Dank an Dr. S. Schellberg, Novartis

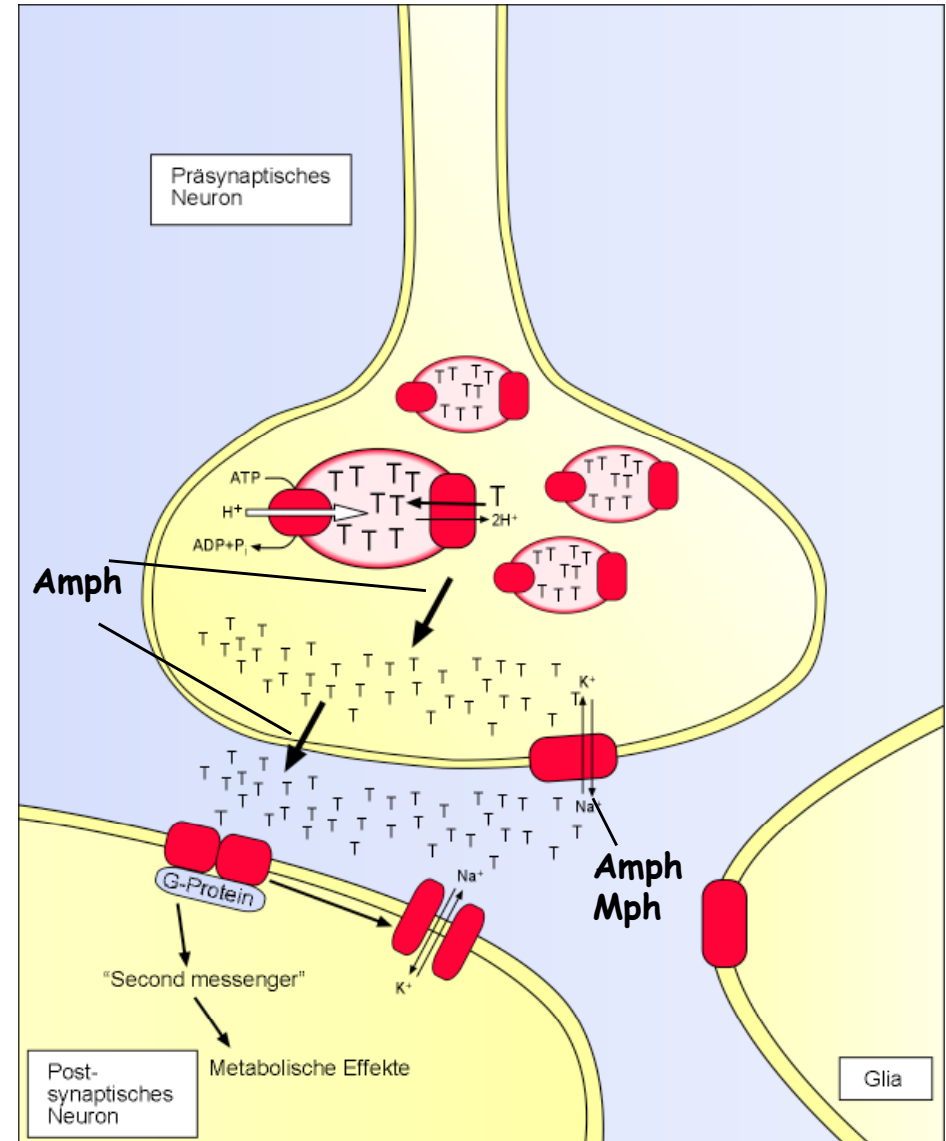
Pharmakodynamik von Stimulanzien

- ◆ **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



Zum Nachlesen!

