

# Grundlagen der Neuropsychopharmakologie & Pharmakogenetik

*Angela Seeringer*

Institut für Naturheilkunde & Klinische Pharmakologie

Universität Ulm

# Neuropsychopharmakologie

Psychopharmaka  
→ psychotrope Wirkung

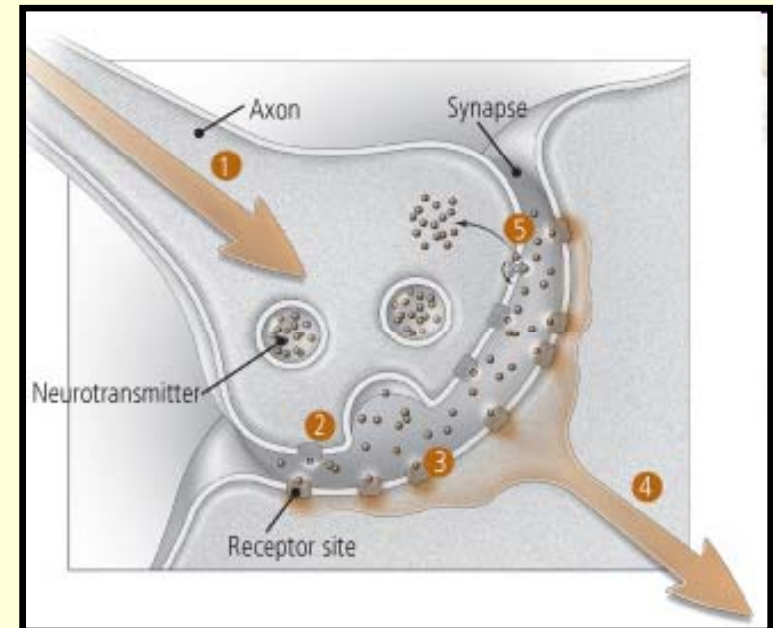
Wirkung abhängig von

## 1) Pharmakokinetik

(Aufnahme – Verteilung –  
Metabolisation – Elimination)

2) **Barrieren** zwischen  
Substanzaufnahme und Wirkort (Blut-  
Hirn-Schranke)

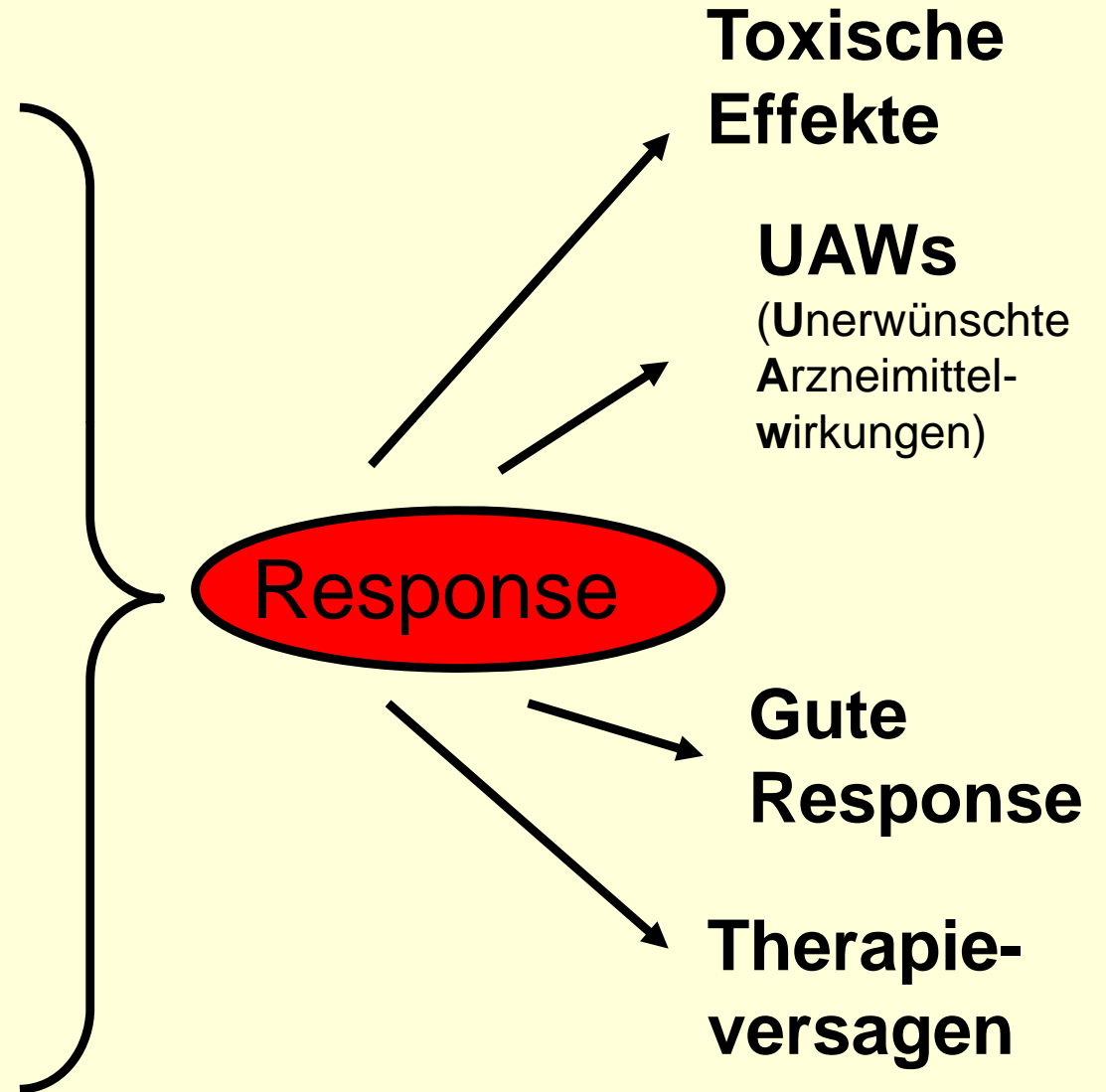
3) **Pharmakodynamik** → Wirkung und  
Wechselwirkung an Rezeptoren und  
Transportern im ZNS



- 1: elektrischer Impuls
- 2: Neurotransmitterfreisetzung
- 3: Bindung an Rezeptor
- 4: Signalweiterleitung
- 5: Wiederaufnahme

# Genetische Variabilität

- **Verteilung:**
  - Aktiver Transport
  - Physiologische Barrieren
- **Metabolismus:**
  - Leber
  - Extrahepatische Biotransformation
- **Wirkung:**
  - Rezeptoren, Transporter
  - Signaltransduktion

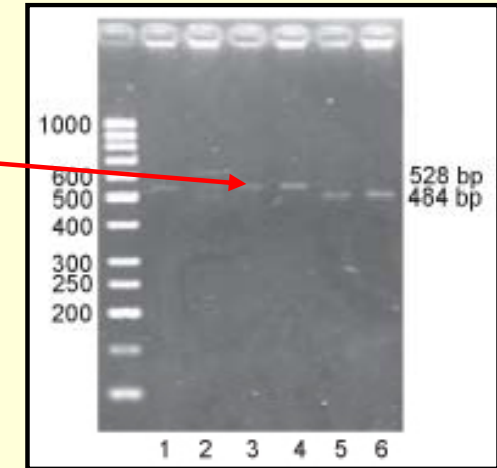


# Einfluss genetischer Varianten

- Im **Serotonintransporter** → sog. L-Variante  
→ erhöhte Expression

(Heils et al. 1996; Lesch et al. 1996)

- bessere Response auf SSRIs

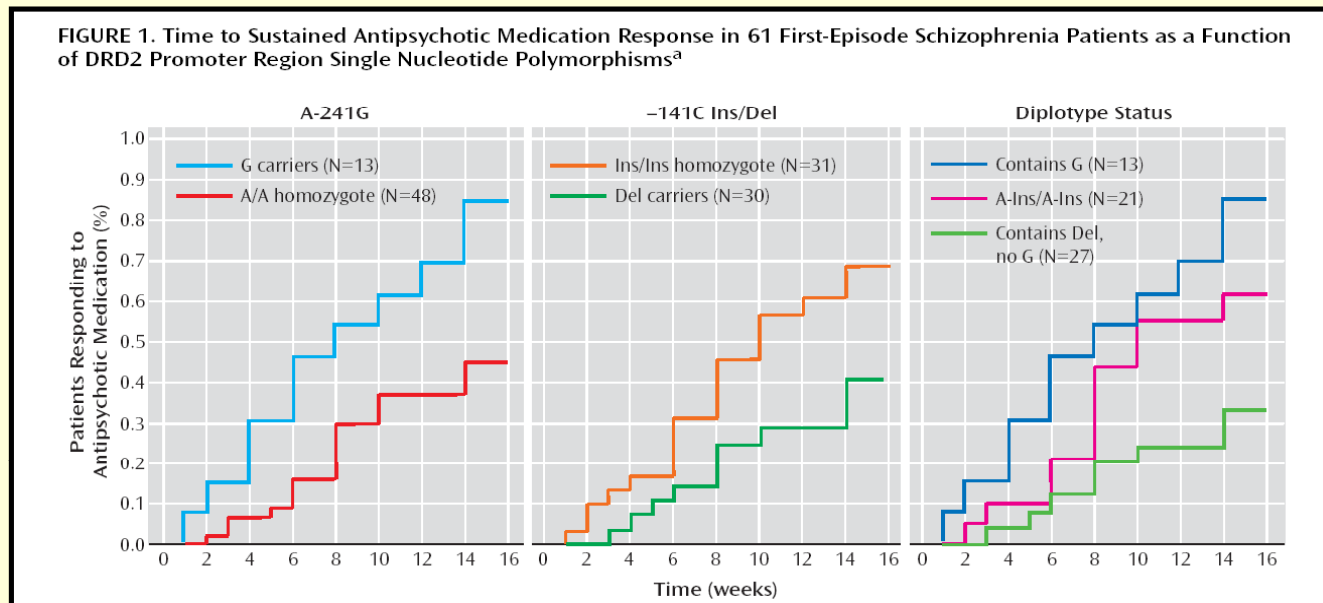


- Im **Dopaminrezeptor**

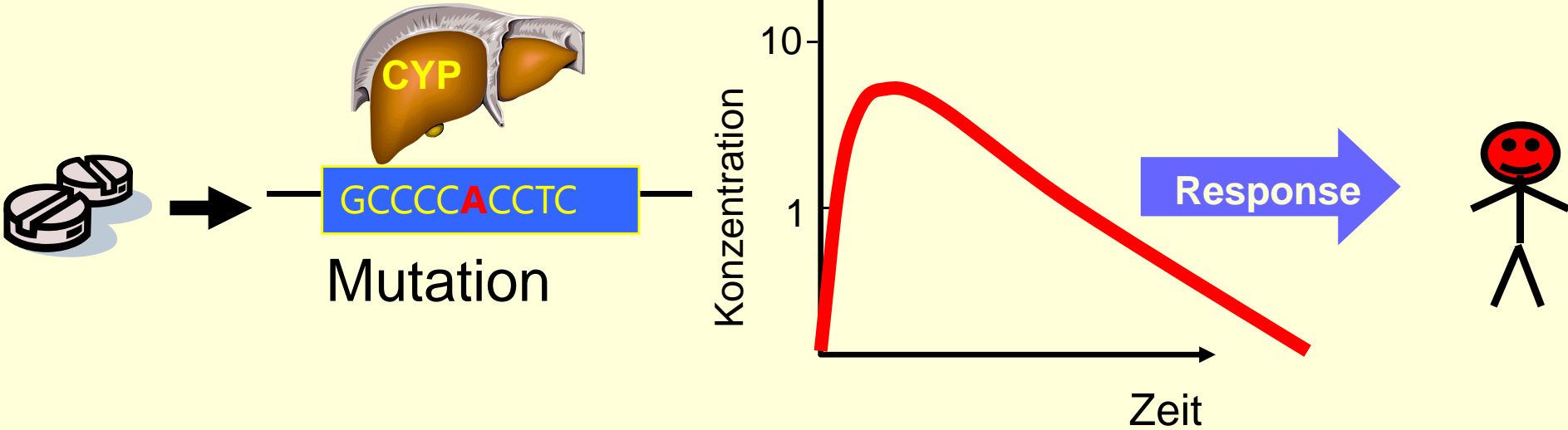
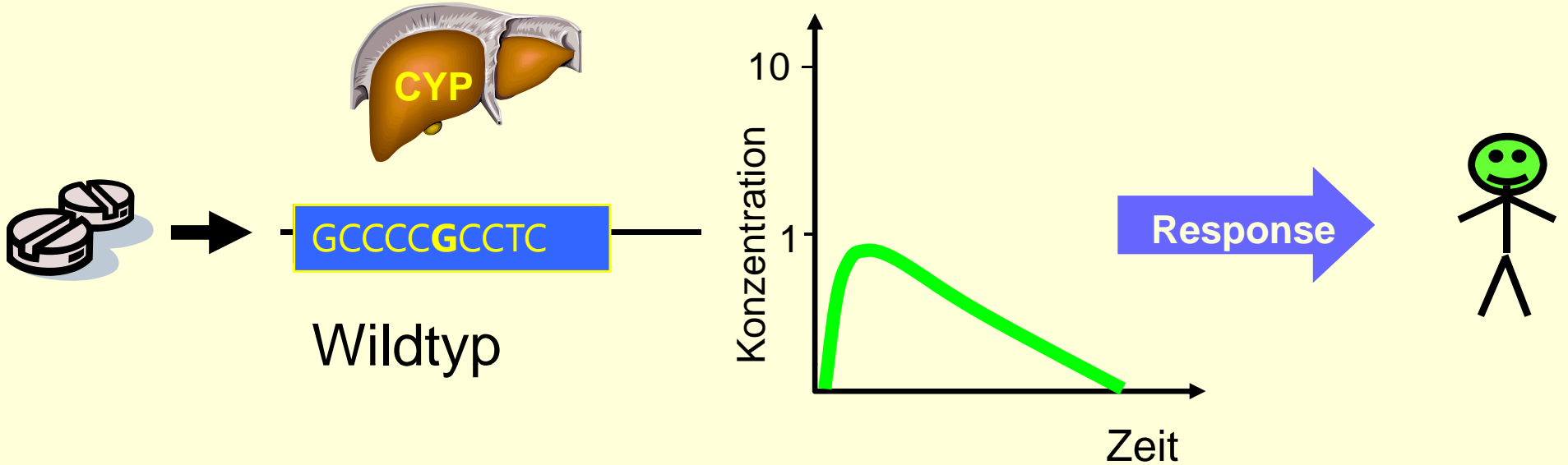
→ *DRD2* Promoterpolymorphismus (A-241G und -141C Ins/Del)

→ bessere Response auf Risperidon und Olanzapin

(Lencz et al., Am J Psychiatry 2006)



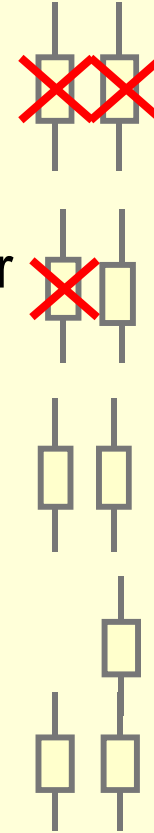
# Metabolismus und genetische Varianten



# Cytochrom P450 Enzym 2D6

(Aktivitätsverteilung bei Kaukasiern)

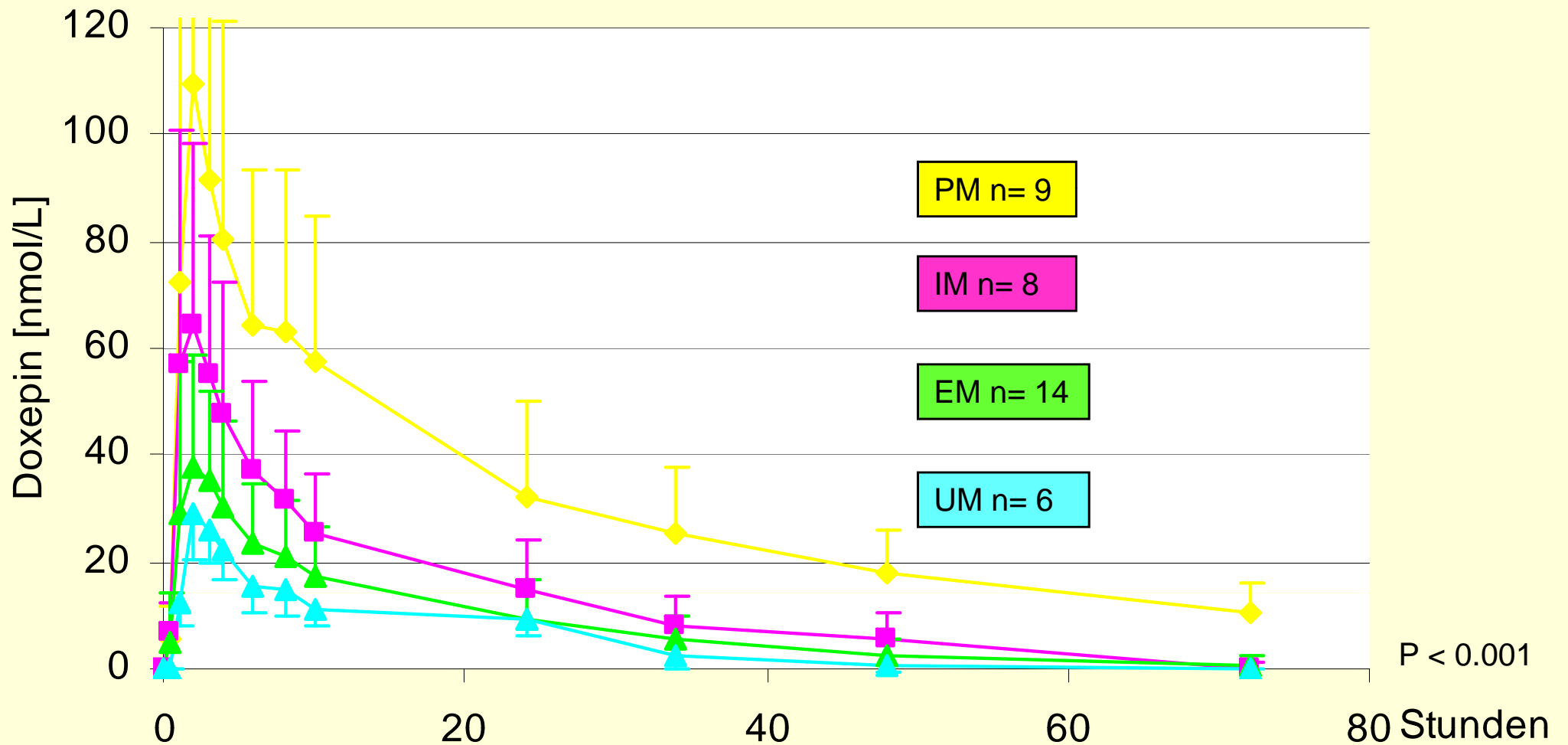
- 7% Langsame Metabolisierer  
(poor metabolizer, PM)
- 20-30% Intermediäre Metabolisierer  
(intermediate metabolizer, IM)
- 60-70% Schnelle Metabolisierer  
(extensive metabolizer, EM)
- 3% Ultra-schnelle Metabolisierer  
(ultrarapid metabolizer, UM)



## Medikamente

Antidepressiva, Antipsychotika,  $\beta$ -Rezeptorantagonisten, Antiemetika, Antiarrhythmika, Opioide

# Variabilität in der Doxepinkinetik



# Klinische Auswirkungen des CYP2D6-Polymorphismus - Antidepressiva

- **PMs:** 2-fach erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen

Chou et al., 2000

- **UMs:** CYP2D6-Genduplikation vermehrt gefunden bei Patienten mit Therapieresistenz

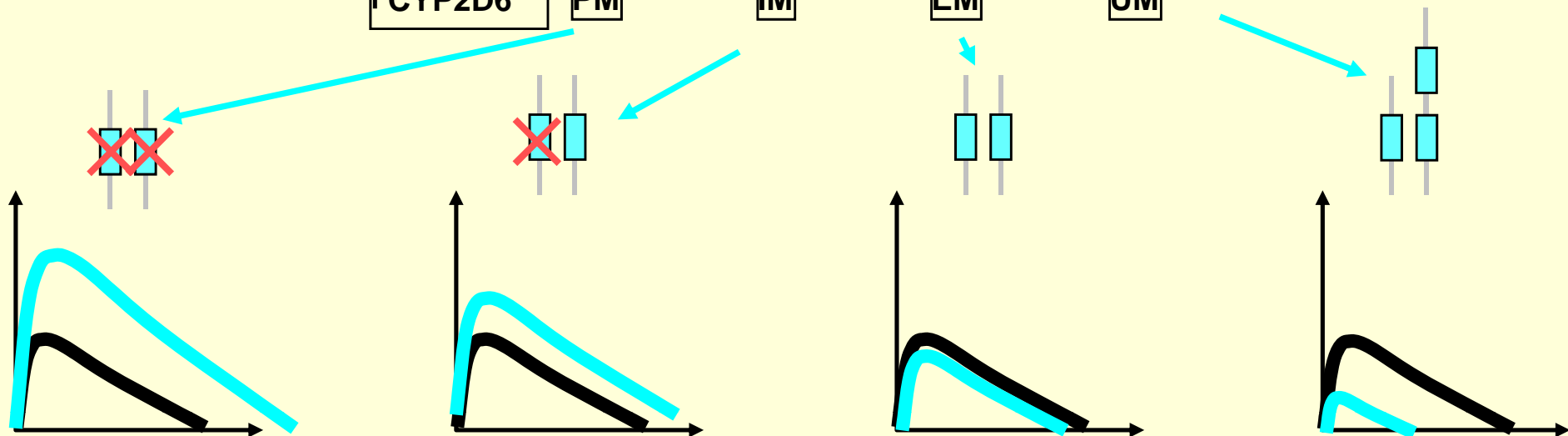
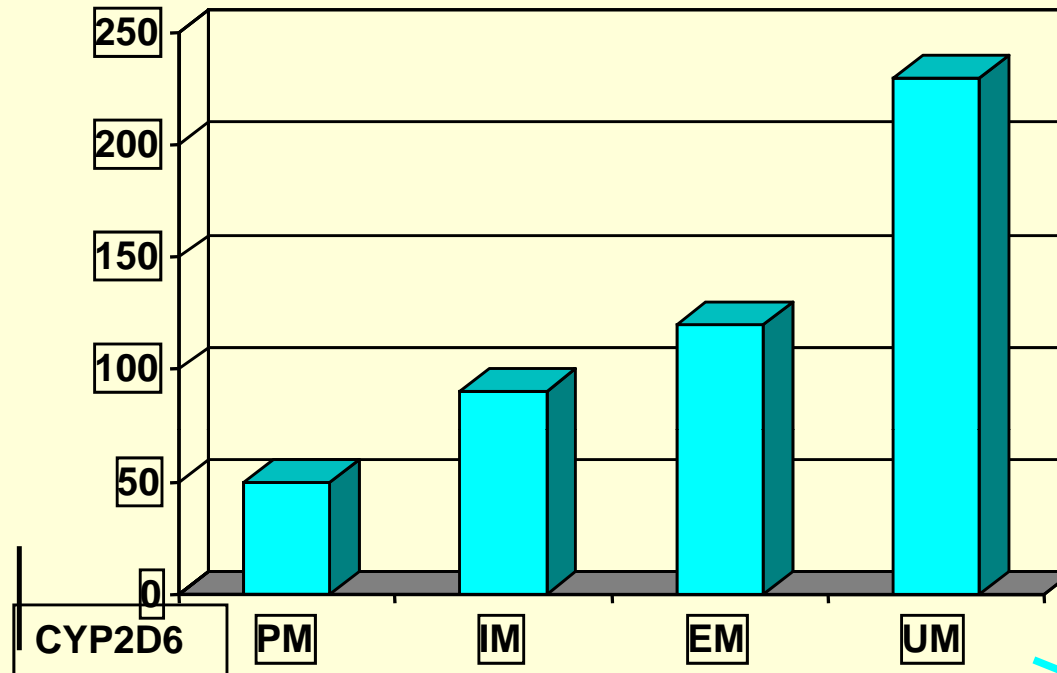
Kawanishi et al. 2004

→ Mehrkosten in der Krankenversorgung

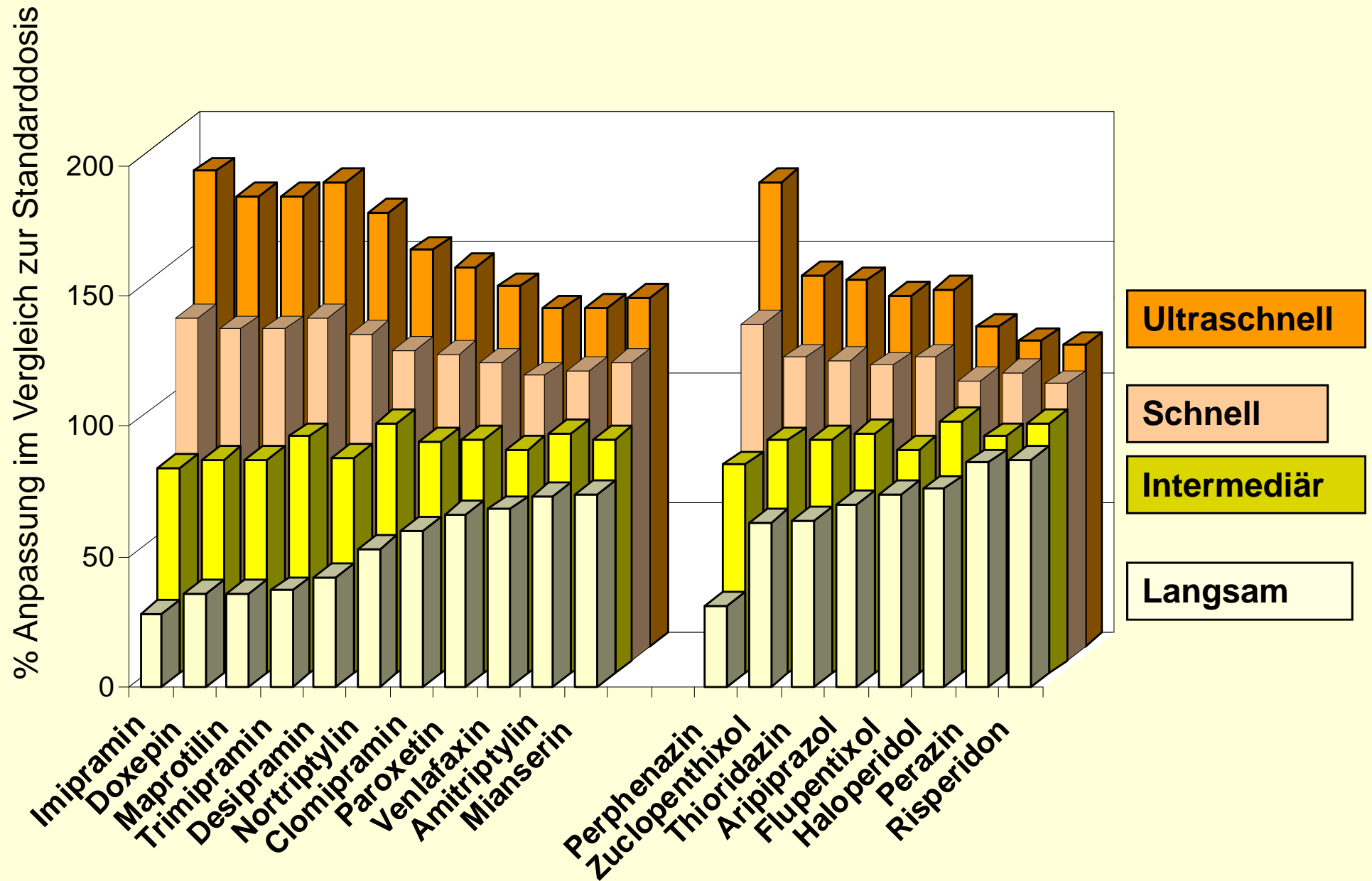
Chen et al., 1996

# Genotyp-basierte Dosisanpassung

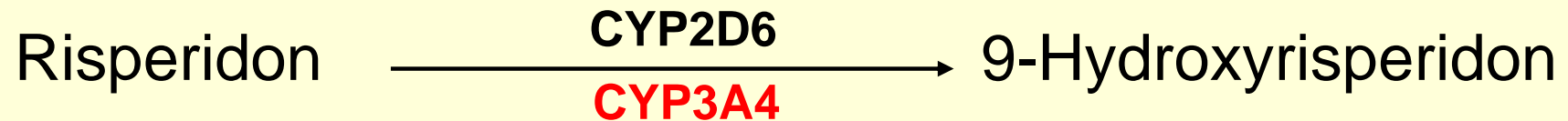
% der Standarddosis



# CYP2D6-Genotyp basierte Dosisadjustierung für Antidepressiva und Antipsychotika



# Beteiligung verschiedener Cytochrome



**CYP2D6:** genetische Varianten können Wirkung von Risperidon beeinflussen

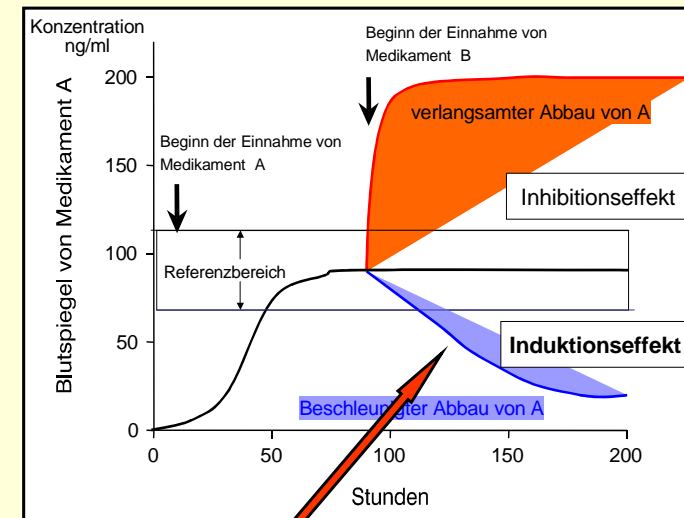
**CYP3A4:** Enzym induzierbar!  
→ Wirkung von Risperidon kann beeinflusst werden

# Enzyminduktion

## Induktoren:

Stoffe, die durch Steigerung der enzymatischen Aktivität den metabolischen Abbau **beschleunigen**, wie

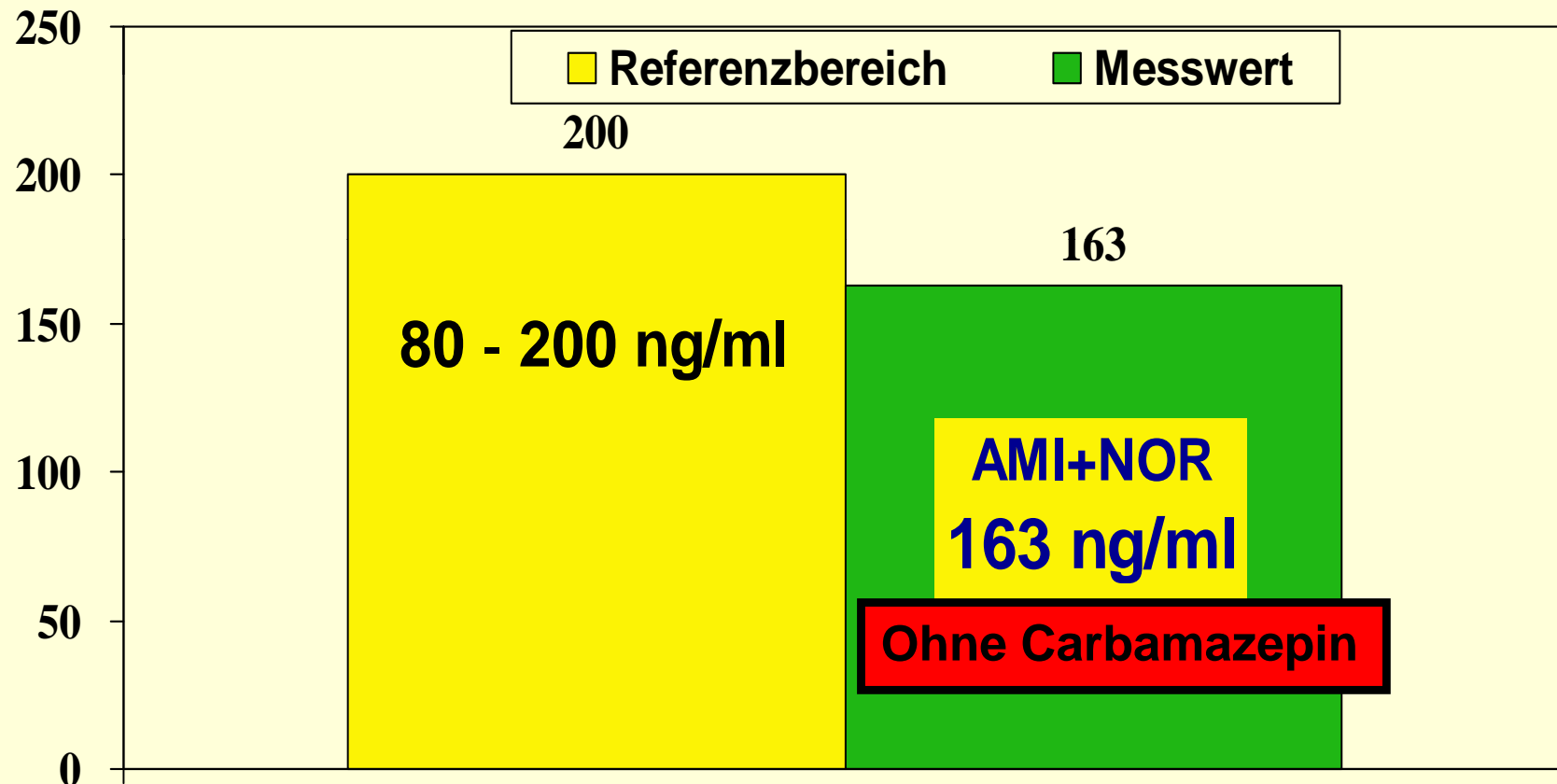
- Carbamazepin
- Barbiturate
- Rifampicin
- Johanniskraut
- Zigarettenrauch
- ....



Induktion

# Carbamazepin: ein potenter Induktor

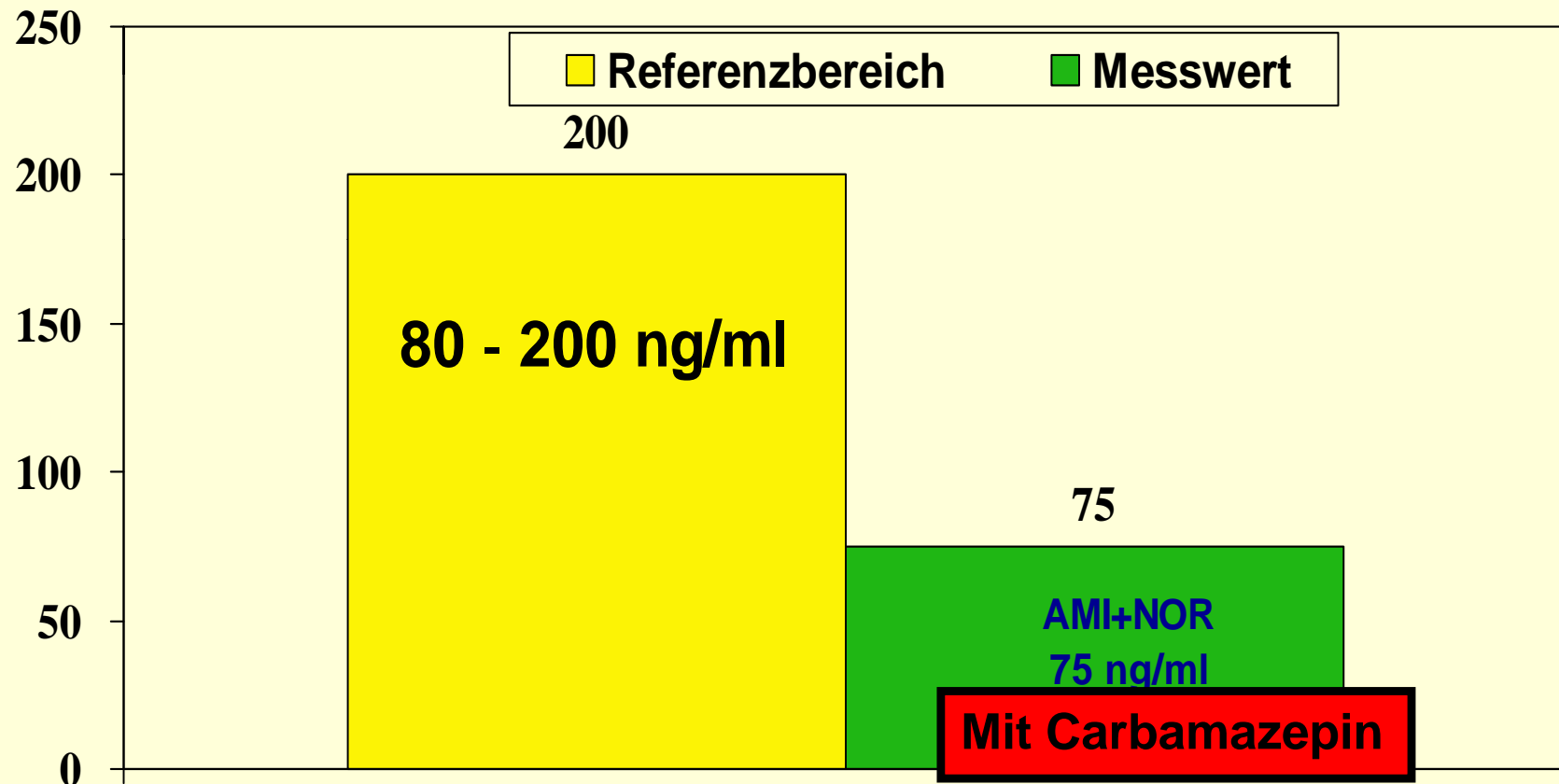
Patientin, geboren 1956 ; *Saroten*<sup>®</sup> 150 mg



*Fall von: Eckermann G et al. 2004*

# Carbamazepin: ein potenter Induktor

Patientin, geboren 1956 ; *Saroten*<sup>®</sup> 150 mg



*Fall von: Eckermann G et al. 2004*

# Patientenbeispiel

- Patient, männlich 14 Jahre, Persönlichkeitsstörung
- Therapie: Risperidon (3 mg : 1-0-1)
- Begleitmedikation: Viani mite
- Arzneimittel zeigt trotz Dosiserhöhung keine Wirkung mehr (Rückfall in kleinkindliches Verhalten)

→ Ursachen?

1) Compliance?

2) Metabolismus verändert?

→ TDM (Therapeutisches Drug Monitoring)

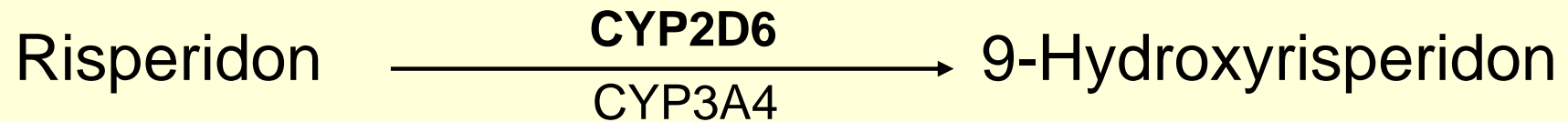
Genetik?

Komedikation?

Induktion?

Interaktionen?

# Genetik

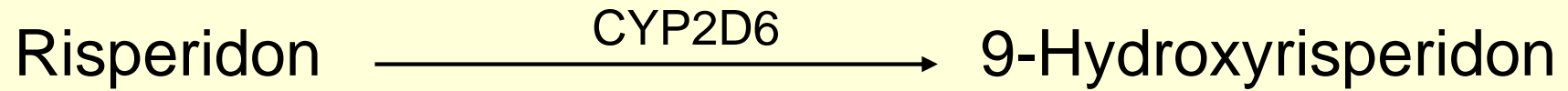


- im TDM Risperidon nicht nachweisbar
- Ultraschnellmetabolisierer für CYP2D6?

Ergebnis Genotypisierung: Mittelschneller Metabolisierer (IM)

→ **KEIN beschleunigter Abbau über CYP2D6**

# Komedikation



**CYP3A4**



Viani mite<sup>®</sup>. Wirkstoff: Fluticasonpropionat (Glucocorticoid)

**Induktor von CYP3A4**

Weitere Steroide  
z.B. Testosteron  
(Pubertät)

Johanniskraut (Selbstmedikation)

# Therapieoptionen

Aripiprazol: Metabolismus über **CYP2D6** & **CYP3A4**

Quetiapin: Metabolismus über **CYP3A4**

Olanzapin: Metabolismus über **CYP1A2** und **CYP2D6**

**! Enzyminduktion von CYP1A2 durchs Rauchen !**

# Zusammenfassung

Für eine optimale und nebenwirkungsarme Arzneimitteltherapie möglichst alle Einflussfaktoren beachten!

## Patient

- Alter
- Genetik
- Komorbidität
- Komedikation (auch Selbstmedikation z.B. Johanniskraut)
- Genussmittel (z.B. Zigarettenrauch)


## Arzneimittel

- Wirkungsweise (Metabolismus, Angriffspunkt)
- Interaktionen?

# Arzneimittelinteraktions-Check

www.psiac.de

www.mediq.ch



**PsiacOnline**  
Interaktionscomputer für die Psychiatrie PsiacOnline

[Startseite](#) [MeinPsiac](#) [Interaktionen](#) [Wirkstoffe](#) [Handelsnamen](#)

**Fluoxetin (Psychopharmakon) ↔ Metoprolol (Nicht klassifiziert)**

**Effekt**  
Einzelfallbericht über Lethargie und Bradykardie (Pulsverlangsamung von 64 auf 36 bpm)

**Mechanismus**  
Fluoxetin hemmt den Abbau von Metoprolol durch Hemmung von CYP2D6, Anstieg von Metop

**Bewertung**  
**Kritische Kombination bei Risikopatienten**

**Vorgehensweise**  
Kombination klinisch überwachen. Ggf. Wechsel zu wasserlösliche  $\beta$ -Blocker (Atenolol, Sotalol)

**Metadaten**  
Autor: Prof. Dr. Christoph Hiemke  
Literatur: Walley et al. Lancet (1993) 341, 967-968  
Letzte Änderung: 16.12.2004, 00:00 Uhr



**Herzlichen Dank!**