



Kinder- und Jugend-
psychiatrie / Psychotherapie

Universitätsklinikum Ulm

Psychopharmakologie des Kindes- und Jugendalters

5. März 2009





Kinder- und Jugend-
psychiatrie / Psychotherapie

Universitätsklinikum Ulm

Grundlagen

der

Entwicklungspsychopharmakologie





Offenlegung möglicher Interessenskonflikte

Forschungsunterstützung von UCB, Medice und Universität Ulm

Vortragshonoraria von UCB, Janssen Cilag und Medice

Reiseunterstützung von DFG, NIMH und American Society of Clinical Psychopharmacology

Klinische Studie mit Böhlinger Ingelheim





Ziel des Seminars

Nicht nur reine Wissensvermittlung, sondern auch Verständnis für Zusammenhänge von

- Cerebraler Biochemie einerseits und
- psychosozialen Entwicklungsbedingungen andererseits
- Entwicklung fängt nicht erst nach der Geburt an:

prä- und perinatale Faktoren

- „Kinder sind keine ´kleinen Erwachsenen`“.

das heißt: das immature Gehirn reagiert auf

Umwelteinflüsse anders als das erwachsene Gehirn

spricht: auch Psychopharmaka sollten „altersspezifisch“

entwickelt und eingesetzt werden





Gliederung

- I. Entwicklung der Psychopharmakologie
- II. Besonderheiten des Kindes- und Jugendalters
- III. Zellbiologische Wirkmechanismen von Psychopharmaka
- IV. Zusammenfassung und Ausblick



Gliederung

- I. Entwicklung der Psychopharmakologie
- II. Besonderheiten des Kindes- und Jugendalters
- III. Zellbiologische Wirkmechanismen von Psychopharmaka
- IV. Zusammenfassung und Ausblick



Psychopharmakotherapie bestimmt von zufälligen Entdeckungen

Auch wenn heute mehr über die Wirkmechanismen bekannt ist, z.B. dass alle Psychopharmaka in irgendeiner Form die synaptische Neurotransmission modifizieren und dies in Testmodellen untersucht werden kann, ist in den vergangenen fünf Jahrzehnten die Psychopharmakotherapie nicht über das Niveau der zufälligen Entdeckungen hinausgekommen (jüngste Beispiele: Atomoxetin, Aripiprazol).



Begriff Psychopharmakologie wurde 1920/21 geprägt

- Macht und Mora, Pharmakologen, untersuchten die Wirkung von Opiaten auf das Verhalten von Ratten
- Max Lewandowsky (1876-1918), Charité, Berlin, zeigte 1898, dass Extrakte des Nebennierenmarkes dieselbe Wirkungen wie eine elektrische Reizung sympathischer Nerven haben.
- John Langley, Cambridge, 1901, entwickelte die Idee von „receptive substance“ und „receptor“
- Loewi und Navratil identifizierten 1926 Acetylcholin als „Vagusstoff“ = Überträgerstoff im parasympathischen Nervensystem
- Dale hatte schon 1914 Acetylcholin als Transmitter der neuromuskulären Übertragung beschrieben





The treatment of depression was revolutionized about 50 years ago, when two classes of agents were discovered—entirely by serendipity—to be effective antidepressants: the tricyclic antidepressants and the monoamine oxidase inhibitors. The original tricyclic agents (e.g., imipramine) arose from antihistamine research, whereas the early monoamine oxidase inhibitors (e.g., iproniazid) were derived from work on antitubercular drugs. The discovery that depression can be treated with these medications provided one of the first clues into the types of chemical changes in the brain that regulate depressive symptoms. Indeed, much depression research over the last half-century was based on the notion that understanding how these treatments work would reveal new insight into the causes of depression.



Pharmacies in Los Angeles (Left) and New York City (Right) Advertising Their Supplies of Tranquilizers, Mid-1950s.



HISTORIE

Leandro Panizzon
geb 1907
synthetisierte
Methylphenidat
1944,
Auf dem Markt seit
1954



„Effekt ist milder and
länger als die Wirkung
von Coffein“
CIBA 1957

The Panizzons

Marguerite

=

Rita



RITALIN®





Gliederung

- I. Entwicklung Psychopharmakologie
- II. Besonderheiten des Kindes- und Jugendalters**
- III. Präklinische Daten: Wirkmechanismen, die über das „SELEKTIVE“ hinausgehen
- IV. Zusammenfassung und Ausblick

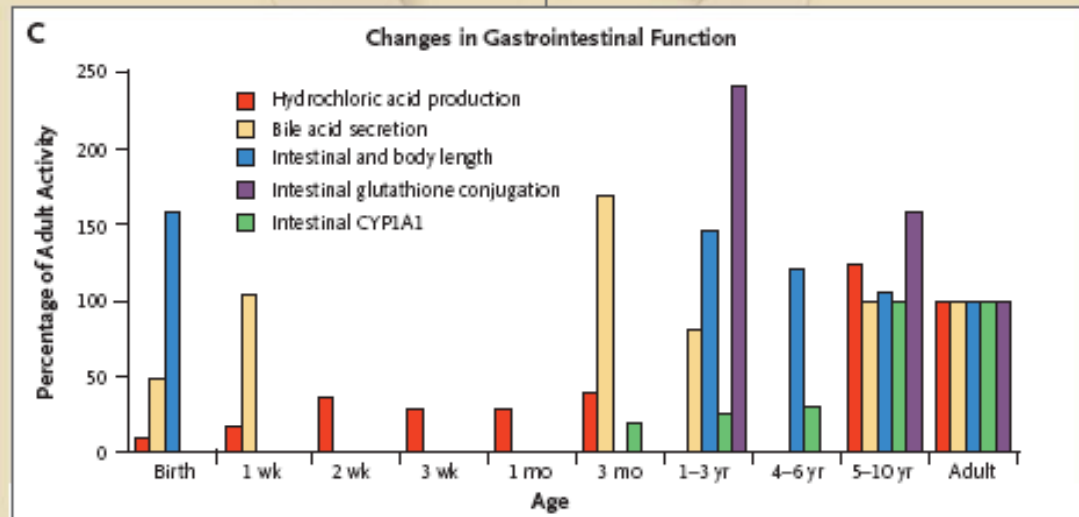
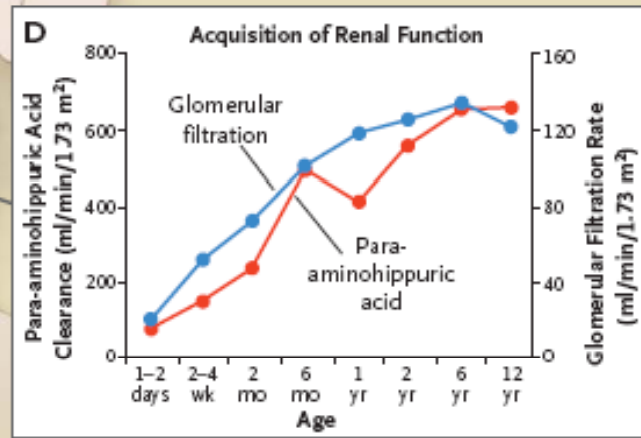
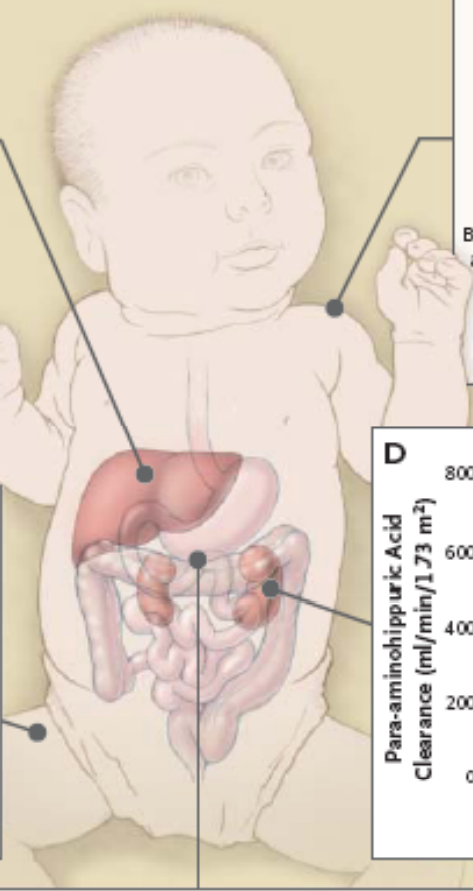
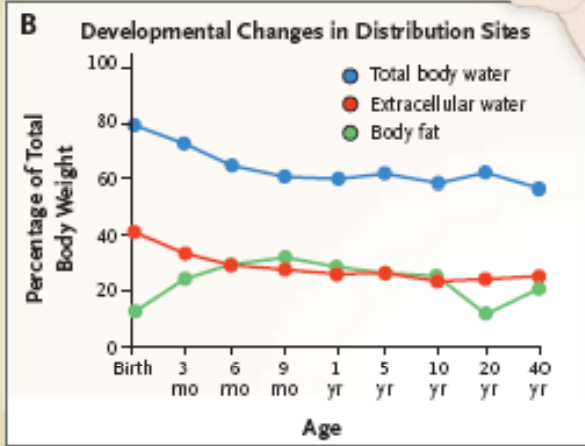
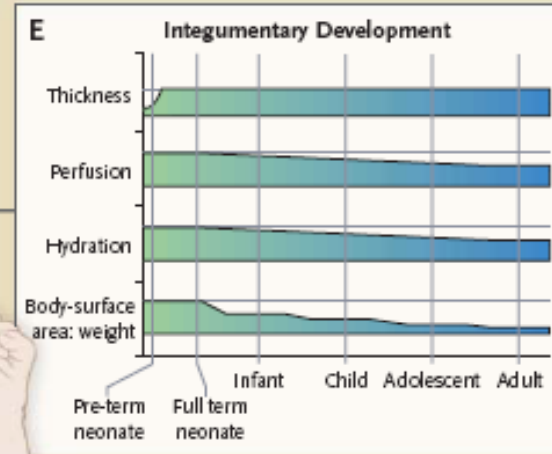
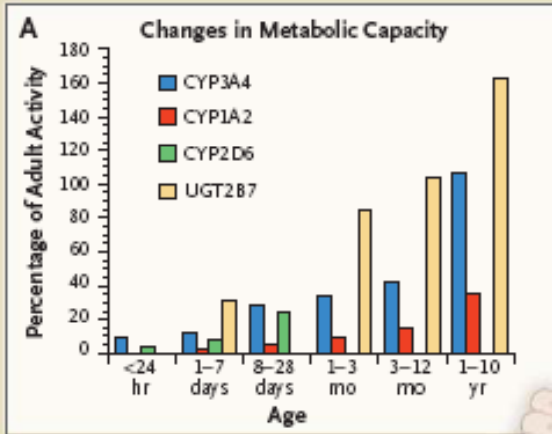
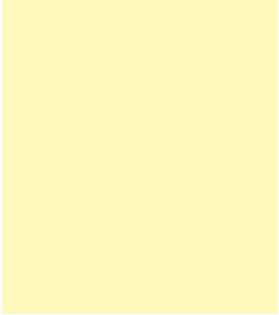
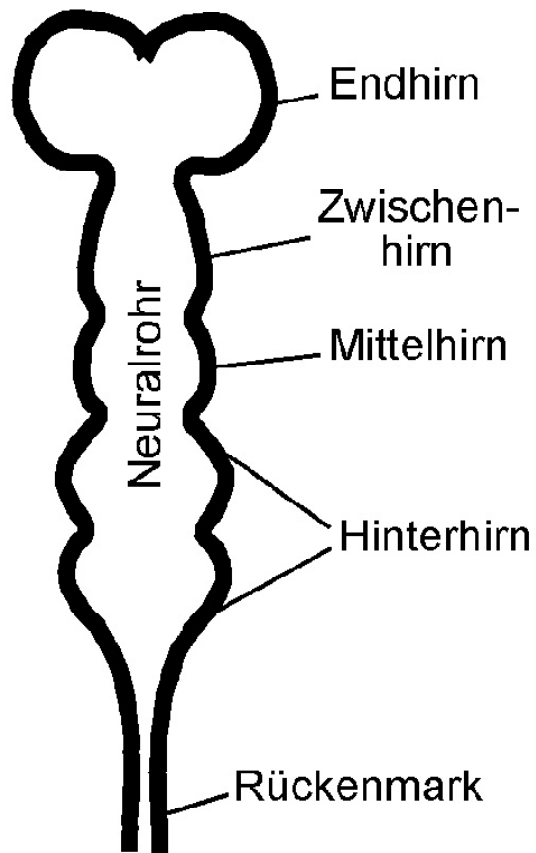


Table 1. Examples of Age-Specific Usual Doses of Drugs Commonly Used in Pediatric Medicine.*

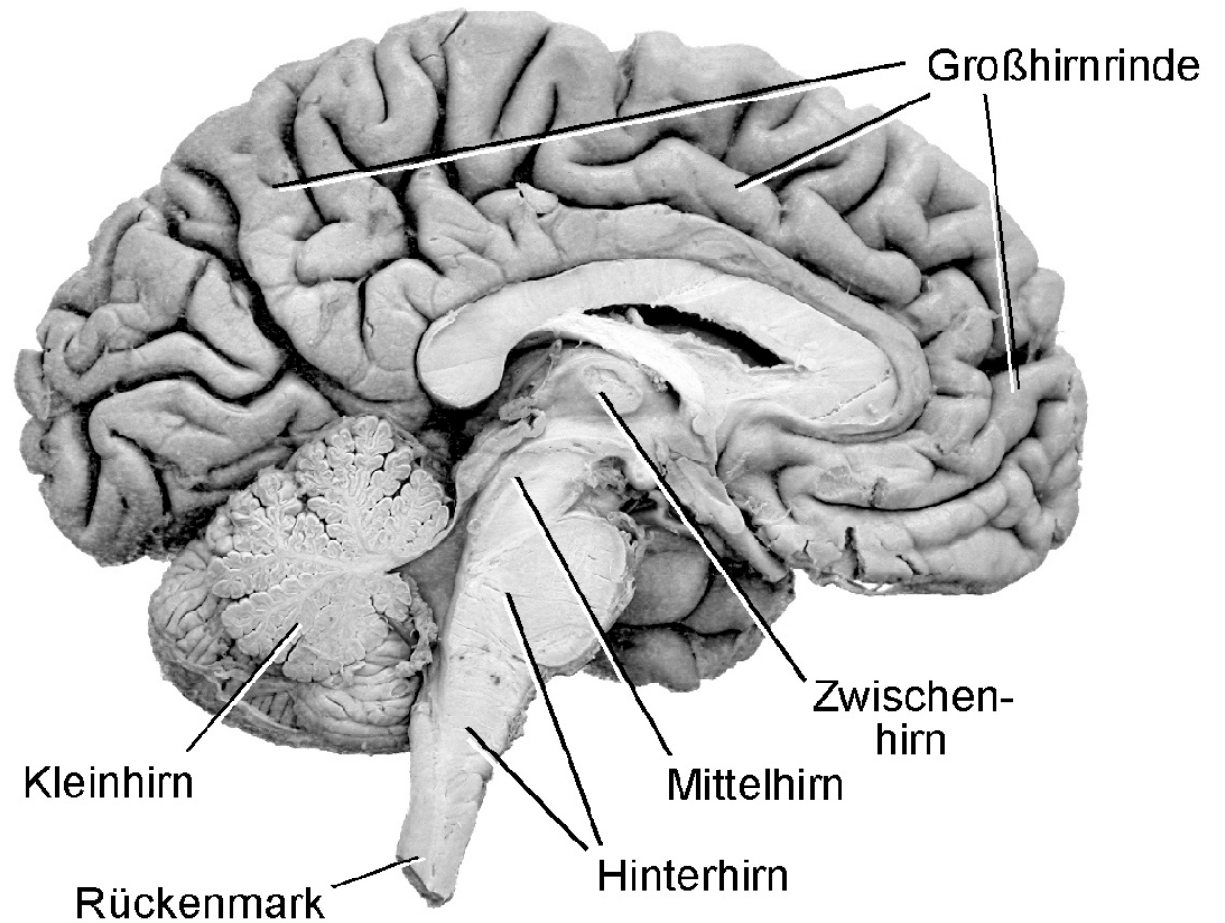
Drug	Average Dose				Primary Determinants of Difference in Age-Related Doses
	Neonates	Infants	Children	Adults	
Gentamicin	2.5 mg/kg every 12 hr	2.5 mg/kg every 6–8 hr	2.5 mg/kg every 8 hr	1–2 mg/kg every 8 hr	Pharmacokinetic: apparent renal clearance and apparent volume of distribution
Ceftazidime	50 mg/kg every 12 hr	50 mg/kg every 8 hr	50 mg/kg every 8 hr	14–28 mg/kg every 8–12 hr	Pharmacokinetic: apparent renal clearance and apparent volume of distribution
Clindamycin	15 mg/kg every 8 hr	10 mg/kg every 6–8 hr	10 mg/kg every 6–8 hr	8–12 mg/kg every 8–12 hr	Pharmacokinetic: apparent hepatic clearance
Carbamazepine	Not established	3–10 mg/kg every 8 hr	3–10 mg/kg every 8 hr	5–8 mg/kg every 12 hr	Pharmacokinetic: apparent hepatic clearance
Phenytoin	2.5–4.0 mg/kg every 12 hr	2–3 mg/kg every 8 hr	2.3–2.6 mg/kg every 8 hr	2 mg/kg every 12 hr	Pharmacokinetic: apparent hepatic clearance
Phenobarbital	3–4 mg/kg every 24 hr	2.5–3.0 mg/kg every 12 hr	2–4 mg/kg every 12 hr	0.5–1.0 mg/kg every 12 hr	Pharmacokinetic: apparent hepatic clearance, followed by apparent volume of distribution
Theophylline	0.5 mg/kg/hr	0.6–0.7 mg/kg/hr	1.0–1.2 mg/kg/hr	0.5–0.7 mg/kg/hr	Pharmacokinetic: apparent hepatic clearance
Digoxin	4–8 µg/kg every 24 hr	7.5–12.0 µg/kg every 24 hr	3–8 µg/kg every 24 hr	1.4–4.0 µg/kg every 24 hr	Pharmacokinetic (apparent renal clearance followed by apparent volume of distribution) and pharmacodynamic
Captopril†	0.01–0.05 mg/kg every 8–12 hr	0.15–0.3 mg/kg every 8–12 hr	0.2–0.4 mg/kg every 12–24 hr	0.2–0.4 mg/kg every 8–12 hr	Pharmacokinetic: apparent hepatic clearance
Ranitidine	0.75–1.0 mg/kg every 12 hr	0.75–1.0 mg/kg every 12 hr	1 mg/kg every 6–12 hr	0.7 mg/kg every 6–8 hr	Pharmacokinetic: apparent renal clearance, followed by apparent volume of distribution



Embryonales Gehirn (Aufsicht)



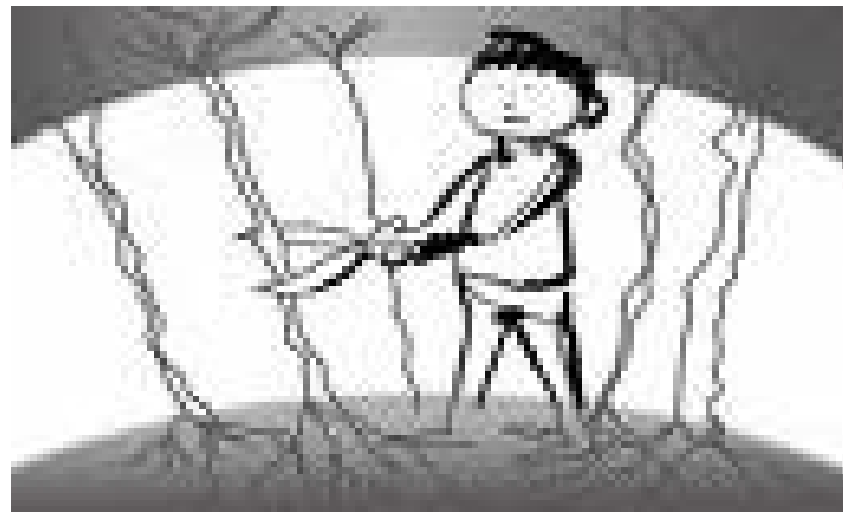
Gehirnhälfte eines Erwachsenen (Ansicht von der Mitte)





Hauptmechanismen der Hirnentwicklung

- Progression und Regression
- progressive Myelinisierung
- regressives „Pruning“ (kürzen, stutzen, reduzieren) von Synapsen und Axonen



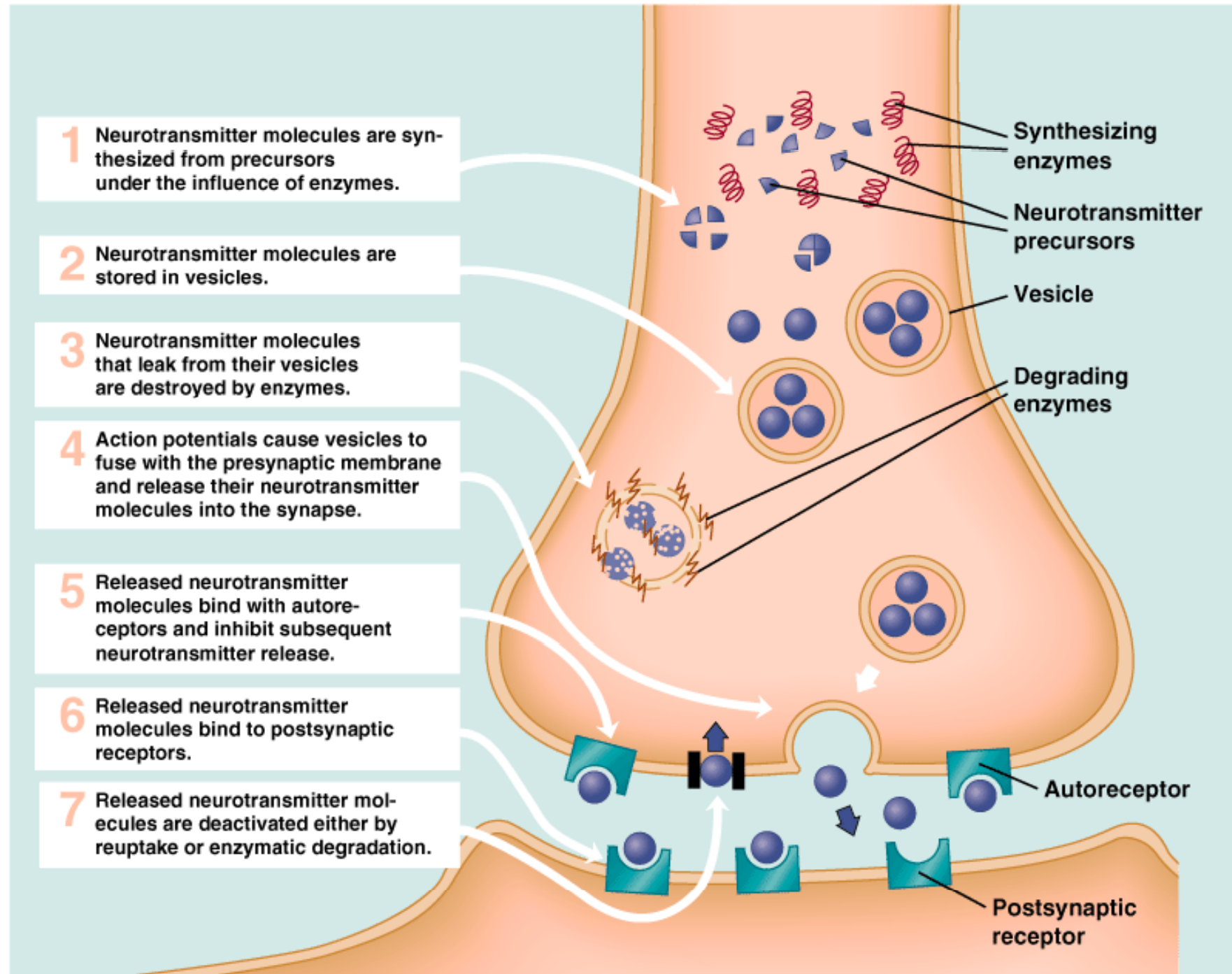


Gliederung

- I. Entwicklung Psychopharmakologie
- II. Besonderheiten des Kindes- und Jugendalters
- III. Zellbiologische Wirkmechanismen von Psychopharmaka**
- IV. Zusammenfassung und Ausblick

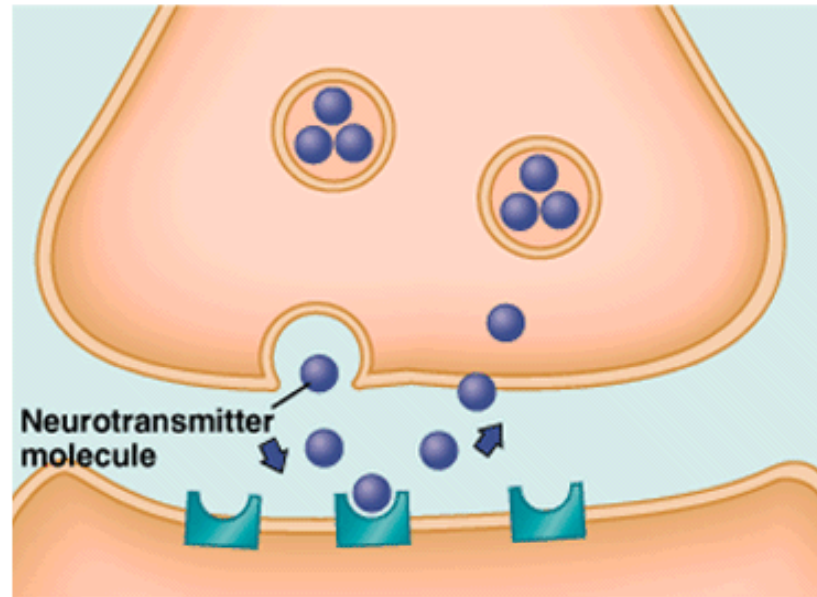


► Seven Processes in Neurotransmitter Action

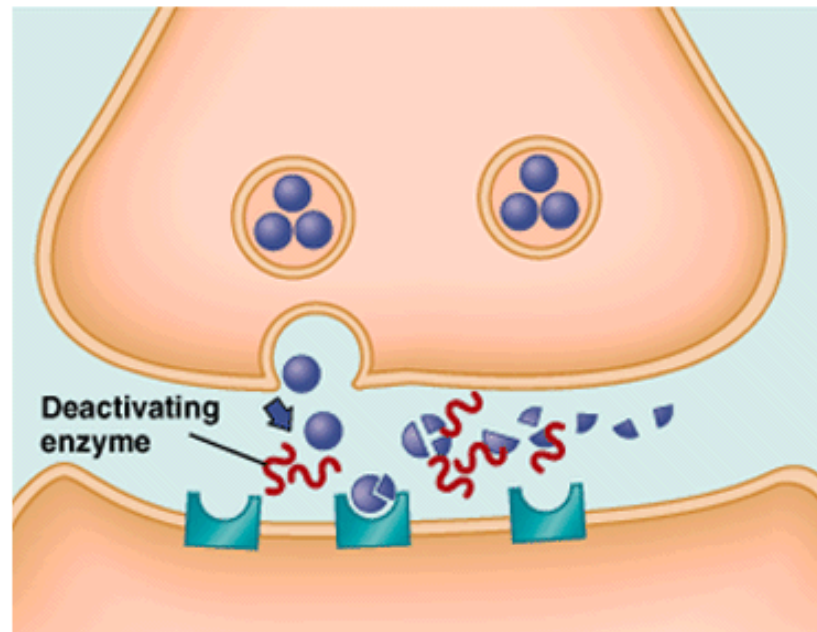


► Reuptake and Enzymatic Degradation

Two Mechanisms of Neurotransmitter Deactivation

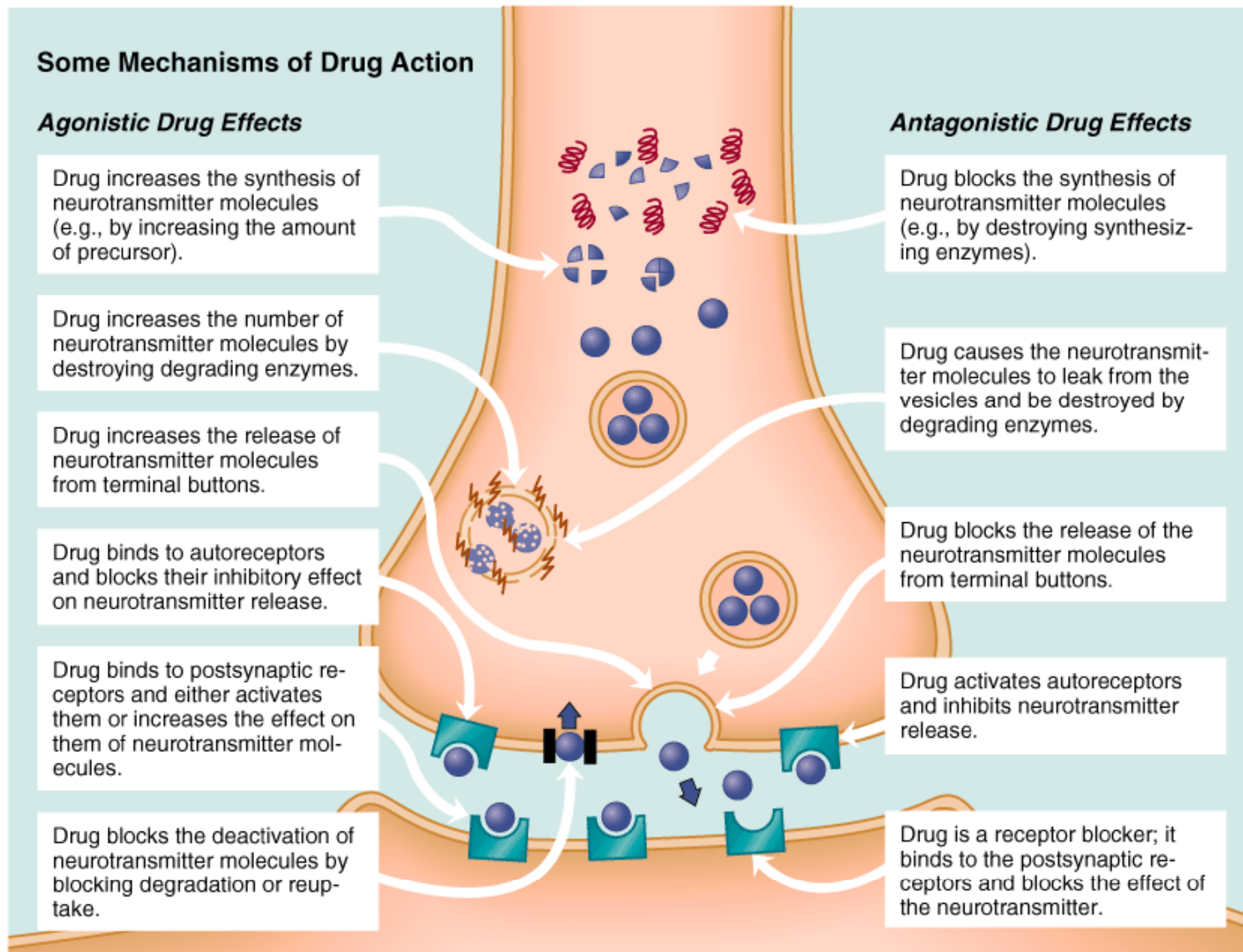


Reuptake

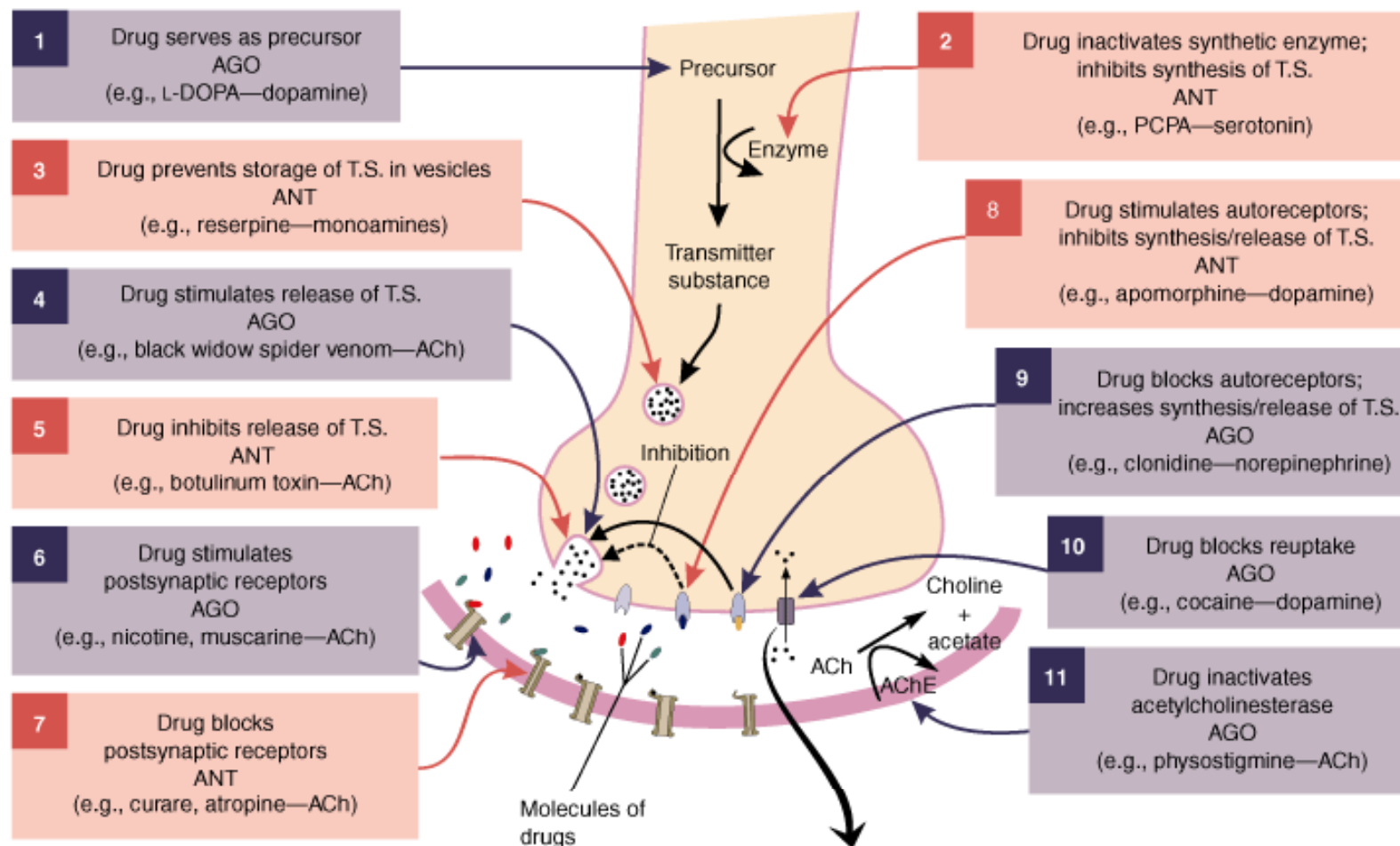


Deactivating Enzymes

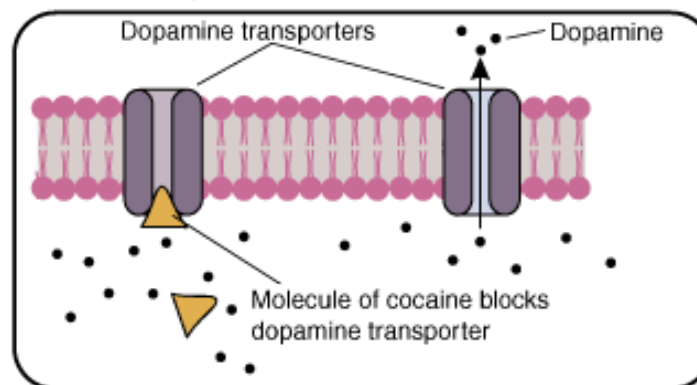
► Mechanisms of Drug Effects



► Summary of the Ways Drugs Affect the Synaptic Transmission



AGO = agonist
ANT = antagonist
T.S. = transmitter substance

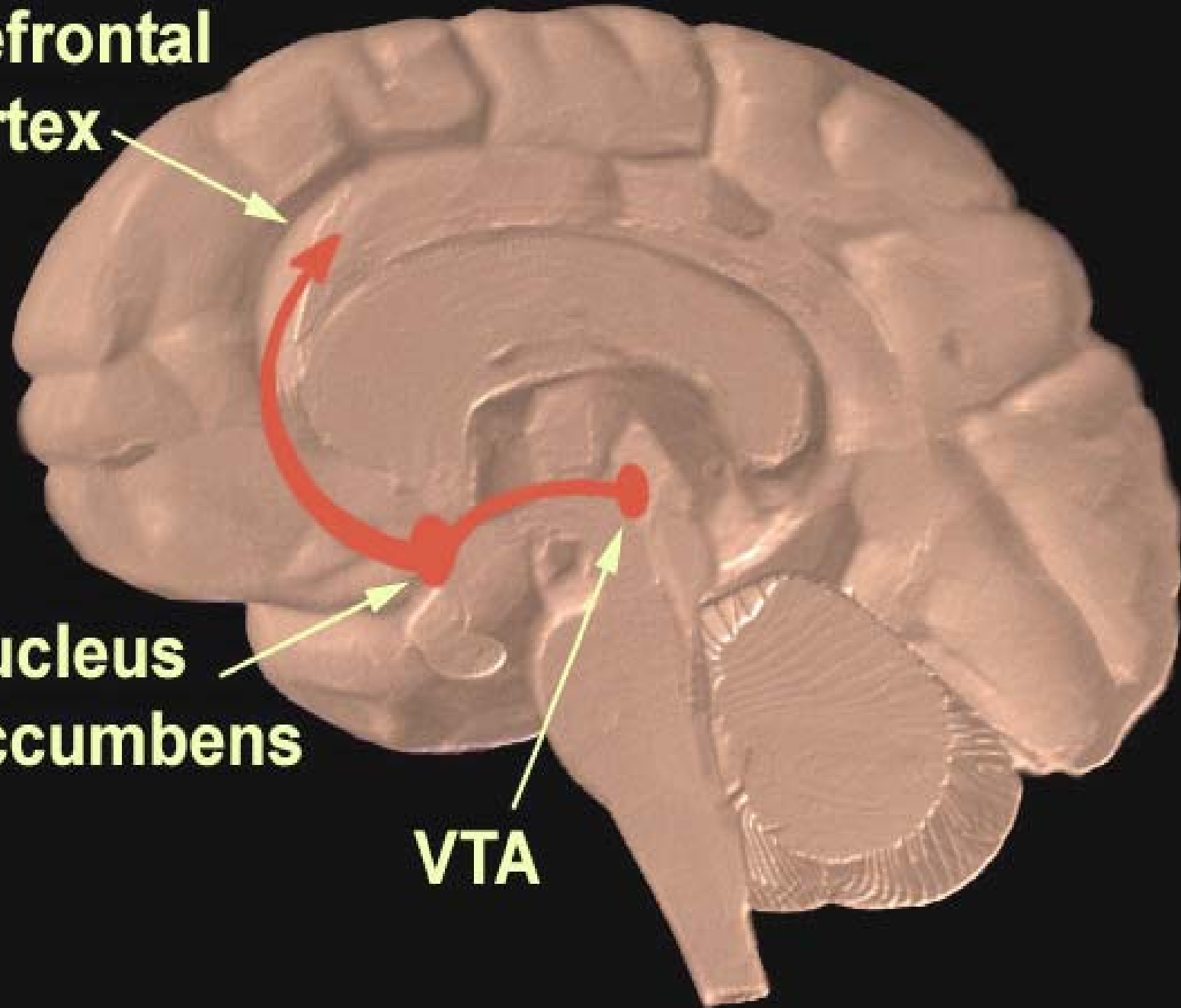


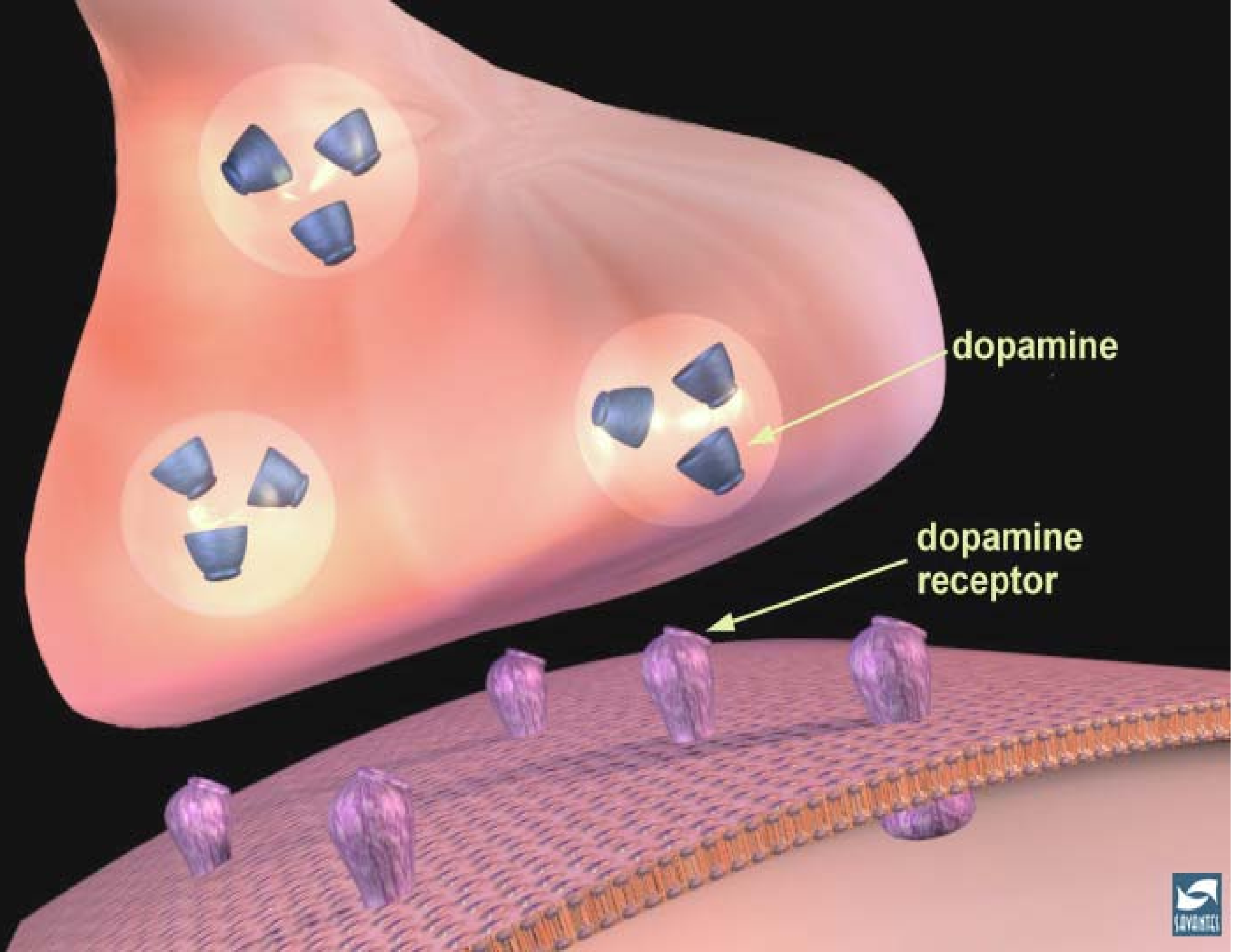
Das Dopaminerge Belohnungssystem

prefrontal
cortex

nucleus
accumbens

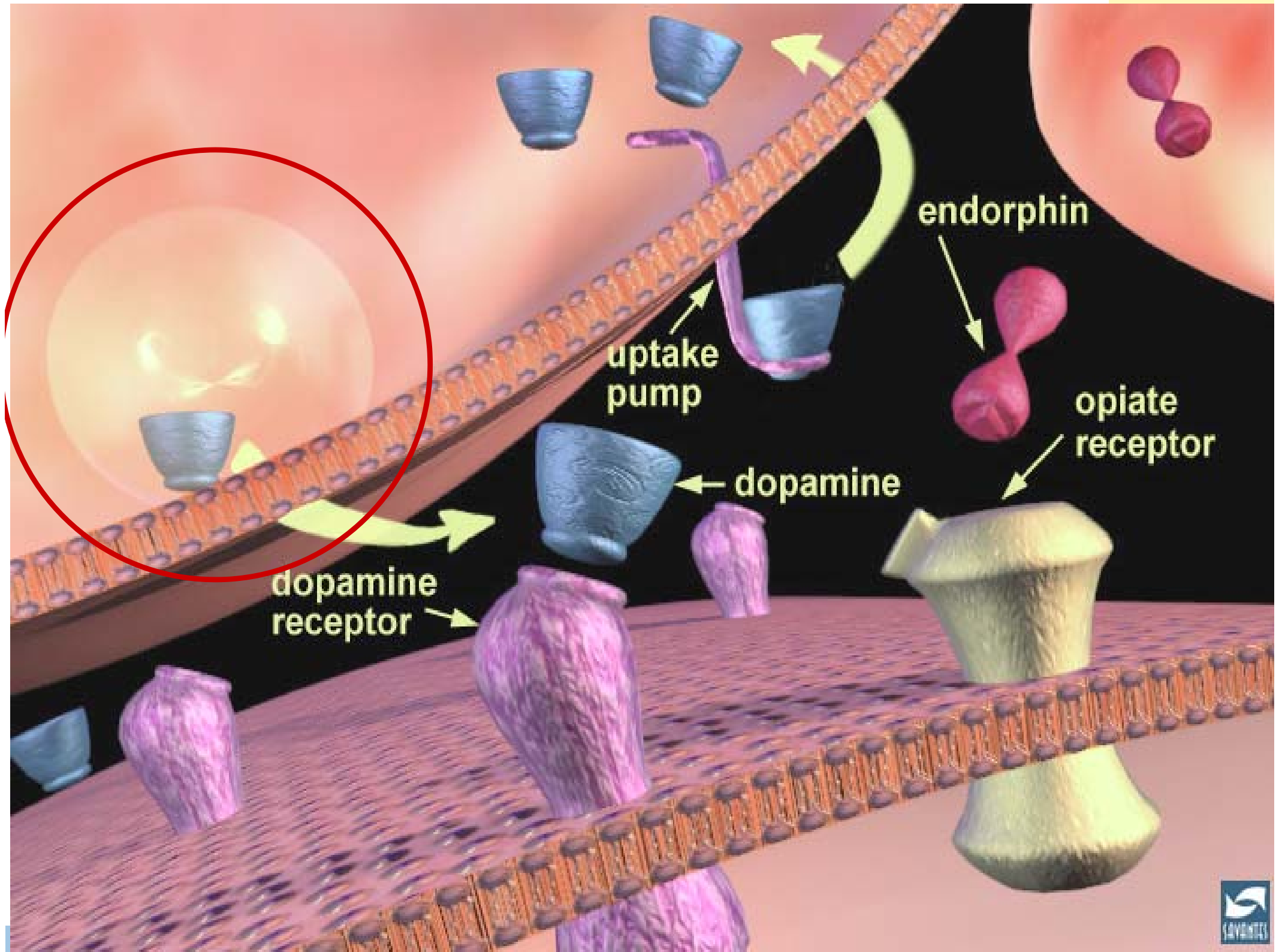
VTA

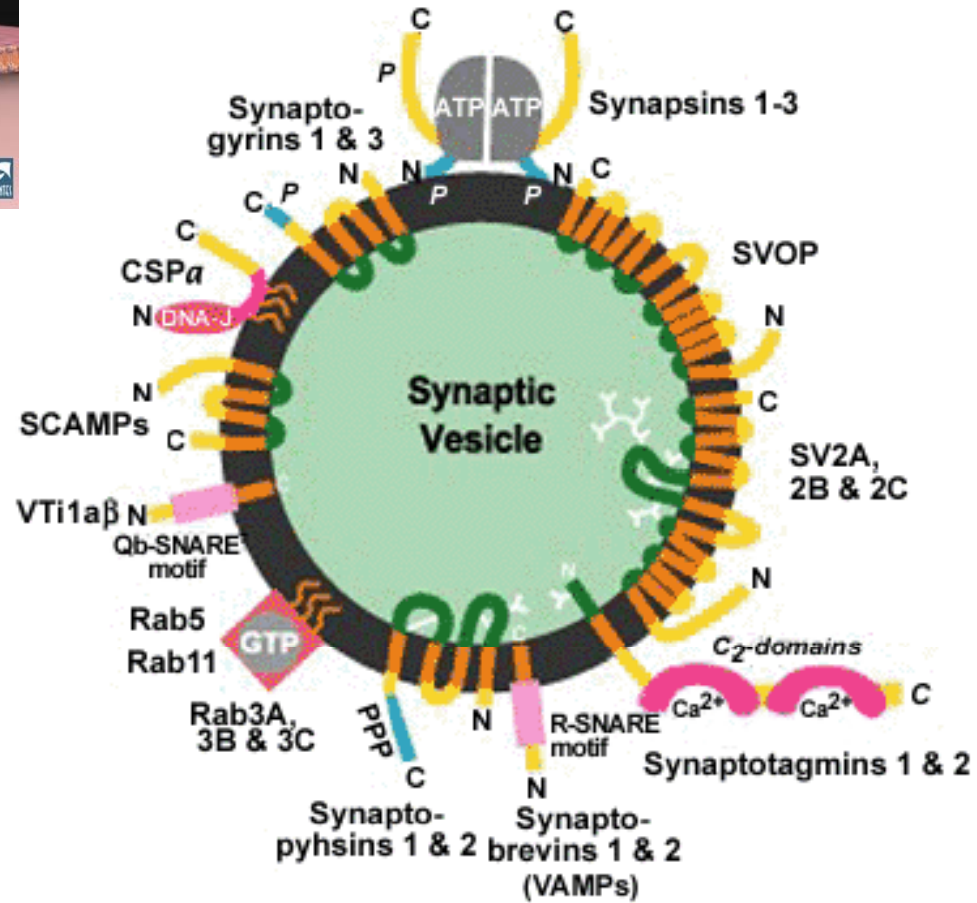
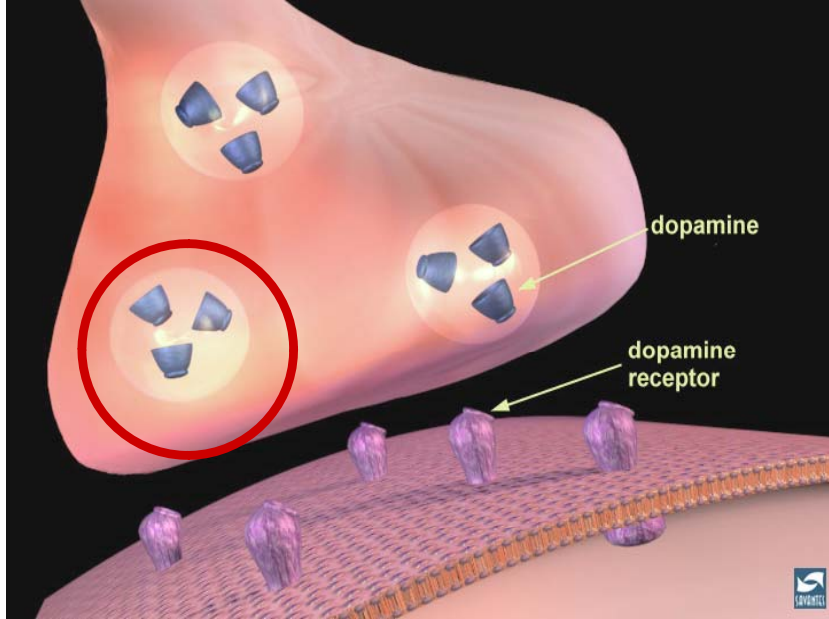


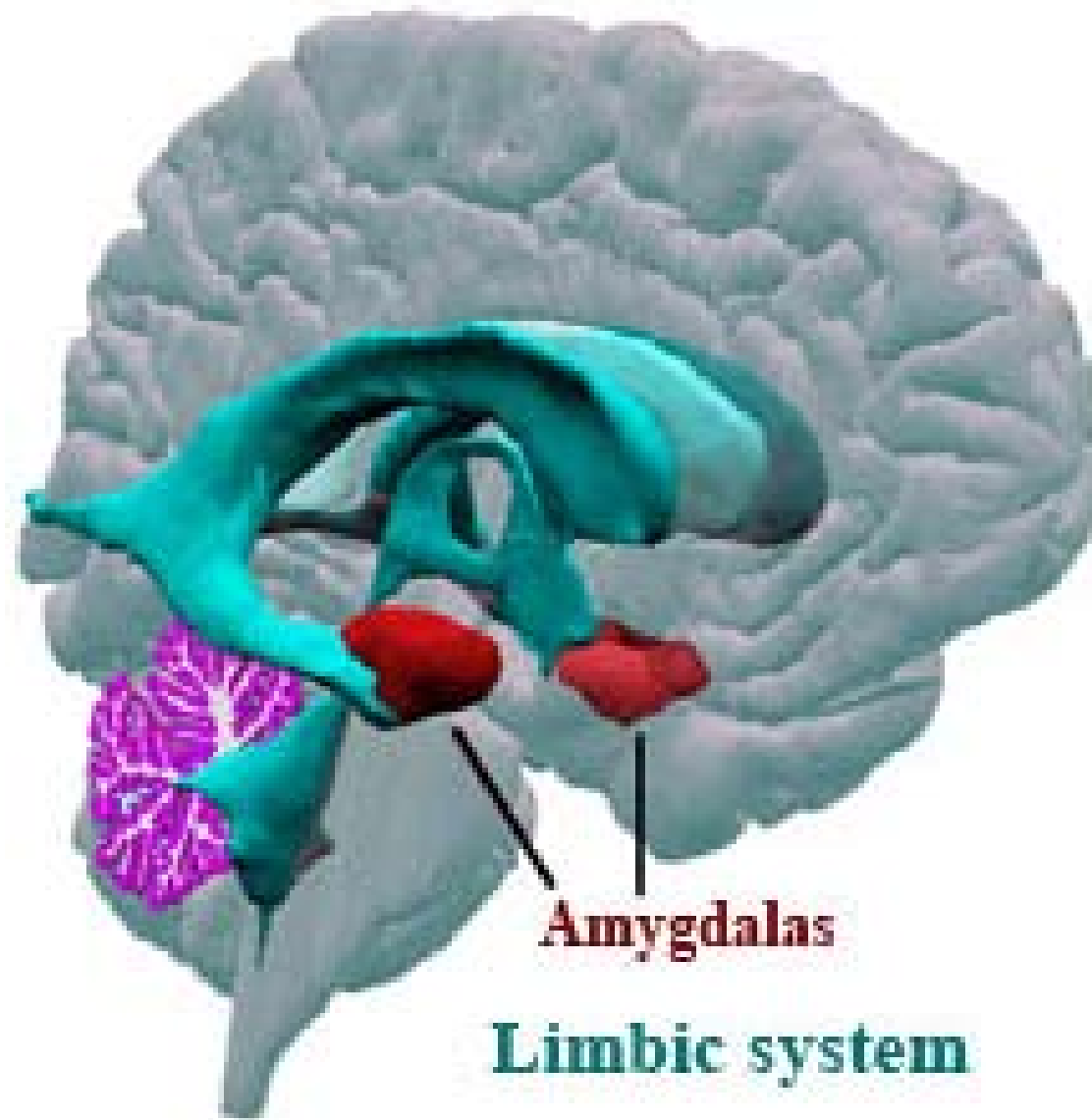


dopamine

dopamine
receptor







Amygdalas

Limbic system



Gliederung

- I. Entwicklung Psychopharmakologie
- II. Besonderheiten des Kindes- und Jugendalters
- III. Zellbiologische Wirkmechanismen von Psychopharmaka
- IV. Zusammenfassung und Ausblick**



Zusammenfassung und Ausblick

- Bessere Erforschung der Pathophysiologie der psychiatrischen Erkrankungen ist Voraussetzung für eine gezieltere Psychopharmakologie.
- Immer noch sind zu wenige tatsächliche zusätzliche Wirkungen der von uns eingesetzten Psychopharmaka bekannt.
- Über Untersuchungen der Wirkmechanismen der psychotropen Substanzen lassen sich auch wieder Rückschlüsse auf die Pathophysiologischen Zusammenhänge der Störungen ziehen.



Kinder- und Jugend-
psychiatrie / Psychotherapie
Universitätsklinikum Ulm

*Vielen Dank
für Ihre
Aufmerksamkeit!*



Andrea G. Ludolph

e-mail: andrea.ludolph@uni-ulm.de

