

## 3.1 Therapie mit Psychopharmaka

W. E. Müller

### ■ Klassifikationen, Terminologie

Wie in vielen anderen Bereichen der Psychiatrie gibt es auch bei der Klassifikation der Psychopharmaka noch kein einheitliches allgemein anerkanntes Unterteilungsprinzip. Die hier vorliegende Fülle von zum Teil synonymen, zum Teil ineinander greifenden Begriffen führt dazu, dass die Klassifikation der Psychopharmaka von Lehrbuch zu Lehrbuch verschieden ist. Tendenziell setzt sich aber in den letzten Jahren immer mehr eine auf der klinischen Anwendung beruhende Klassifikation der Psychopharmakagruppen durch (Tab. 3.1). Diese Klassifikation hat den großen Vorteil eines direkten Bezuges zur klinischen Praxis, hat aber den Nachteil, dass einige Substanzen nicht eindeutig zugeordnet werden können bzw. dass sie in verschiedenen Psychopharmakagruppen erwähnt werden müssen.

**Neuroleptika, Tranquilizer.** Sedierende bzw. affektiv dämpfende Wirkungen haben sowohl die Neuroleptika als auch die Tranquilizer. Beide Substanzgruppen haben daher in der Behandlung von Angst und Spannungszuständen eine überschneidende klinische Anwendung, allerdings werden bei diesem Einsatz die Neuroleptika sehr niedrig dosiert. Dieser in gewissem Sinn ähnlichen Wirkung trägt die alte Unterteilung in Major und Minor Tranquilizer Rechnung. Der wesentliche Unterschied zwischen beiden Substanzgruppen ist aber die nur bei den Neuroleptika vorhandene antipsychotische Wirksamkeit, die dazu führt, dass diese Substanzen im angelsächsischen Sprachgebrauch auch als Antipsychotika bezeichnet werden. Dieser Begriff kommt ihrer klinischen Anwendung wesentlich näher als die Bezeichnung Neuroleptika, die sich eher auf die Nebenwirkungen dieser Substanzklasse bezieht. Trotzdem hat sich im deutschen und europäischen Sprachgebrauch der Begriff Neuroleptika erhalten. Bei den heute in der Therapie im Vordergrund stehenden atypischen Neuroleptika sind die typischen Nebenwirkungen, die wesentlich zum Begriff „Neuroleptika“ beigetragen haben, nicht oder sehr viel geringer vorhanden.

**Antidepressiva, Psychostimulanzien.** Affektiv aufhellende Wirkungen haben sowohl die Antidepressiva als auch die Psychostimulanzien, wobei Antidepressiva diesen Effekt weniger beim affektiv Gesunden als beim depressiven Pa-

tienten zeigen und Psychostimulanzien ihre stimmungsaufhellende Wirkung unabhängig von pathologischen Veränderungen der Affektivität zeigen können. Heute nicht mehr so häufig gebrauchte Synonyma für Antidepressiva sind die Begriffe Thymoleptika bzw. Thymoretika, wobei beim letzten Begriff primär Monoaminoxidase-Hemmer gemeint sind.

**Antidementiva (Nootropika).** Die letzte indikationsbezogene Psychopharmakagruppe, die heute zunehmend an Bedeutung gewinnt, sind die Antidementiva (im angelsächsischen Sprachgebrauch auch als Cognition Enhancer bezeichnet), die therapeutisch in der Behandlung von Hirnleistungsstörungen, besonders im Alter, eingesetzt werden. Der neuere Begriff Antidementiva weist hier genauer auf die klinische Indikation hin. Er wird auch von der Roten Liste benutzt.

Tabelle 3.1 Klassifikation von Psychopharmaka und anderen zentral wirksamen Substanzen

Substanzgruppe	Synonyma	
<i>Psychopharmaka</i>		
Neuroleptika	z. B. Haloperidol	Major Tranquilizer, Antipsychotika
Tranquillanzien	z. B. Diazepam	Minor Tranquilizer, Ataraktika
Antidepressiva	z. B. Amitriptylin, Citalopram, Tranylcypromin	Thymoleptika, Thymoretika (speziell für MAO-Hemmer)
Psychostimulanzien	z. B. Amphetamine, Methylphenidat	Psychoanaleptika, Psychotonika
Antidementiva	z. B. Donepezil, Piracetam	Nootropika, Cognition Enhancers
<i>psychotrope Nichtpsychopharmaka</i>		
Halluzinogene	z. B. LSD	Psychodysleptika
<i>andere zentral wirksame Pharmaka</i>		
Hypnotika	z. B. Benzodiazepine, Barbiturate	Schlafmittel
Analgetika	z. B. Morphin	Opiate
Antikonvulsiva	z. B. Carbamazepin	Antiepileptika (Mood Stabilizer)
Antiparkinsonsubstanzen	z. B. L-Dopa	–
zentrale Anticholinergika	z. B. Biperiden	

**Halluzinogene.** Losgelöst von diesen 5 Psychopharmakagruppen müsste man die Gruppe der Halluzinogene bzw. Psychodysleptika betrachten, Substanzen, die zur Zeit nicht als Psychopharmaka eingesetzt werden und die im Gegensatz zu den Psychostimulanzien weniger eine eher unspezifische zentrale Stimulation zeigen, sondern eher spezifisch psychoseartige Symptome auslösen können. Die Übergänge sind hier fließend, und viele Psychostimulanzien haben in Abhängigkeit von der Dosis und der Anwendung deutliche halluzinogene Wirkungen.

**Weitere Substanzgruppen.** Neben diesen Substanzgruppen mit mehr oder weniger spezifischen Effekten auf psychische Funktionen müssten noch verschiedene andere Arzneimittelgruppen erwähnt werden, die auch alle zentral wirksam sind, deren primäre Indikationen aber nicht auf Veränderungen der Psyche abzielen. Auch hier sind die Übergänge fließend, z. B. können viele Benzodiazepinderivate sowohl als Tranquilizer als auch als Hypnotika eingesetzt werden, Analgetika vom Opiattyp haben auch stimmungsaufhellende euphorisierende Effekte, bestimmte Antikonvulsiva wie Carbamazepin haben heute auch Indikationen als Psychopharmaka (z. B. als Phasenprophylaktika oder „Mood Stabilizer“), und Antiparkinsonsubstanzen wie L-Dopa können im Sinne von psychoseähnlichen Nebenwirkungen in psychische Funktionen eingreifen.

**Grenzen der indikationsspezifischen Einordnung.** Obwohl diese Klassifikation (Tab. 3.1) sich in den letzten Jahren immer mehr durchgesetzt und im Prinzip auch bewährt hat, hat sie auch ihre Grenzen. Die indikationsspezifische Einordnung vernachlässigt das oft sehr breite klinische Wirkungsspektrum der einzelnen Substanzen (z. B. den Einsatz vieler Antidepressiva wie der SSRI in der Therapie von Angststörungen oder der breite Einsatz vieler Antikonvulsiva nicht nur als Stimmungsstabilisierer („Mood Stabilizer“), sondern auch in der Kombinationsbehandlung, etwa mit Neuroleptika). Dies begründet, dass sehr viele Psychopharmaka in mehr als eine dieser Substanzklassen eingeordnet werden können bzw. eingeordnet werden müssten. Dies wird aus Marketingaspekten oft vernachlässigt, und viele unspezifische Substanzen werden häufig als spezifisches Psychopharmakon für nur eine Indikation angeboten. Daher ist es bei der Beurteilung einer Substanz besonders wichtig, sich mit den pharmakologischen bzw. psychopharmakologischen Eigenschaften auseinanderzusetzen und sich nicht allein auf die klassifikatorische Einordnung der Substanz zu verlassen (Möller et al. 1999).

## ■ Praktische Pharmakokinetik

Die Entscheidung zum Einsatz eines bestimmten Medikaments ist zunächst von seinen pharmakodynamischen Eigenschaften bestimmt, d. h., der qualitative Aspekt der erwünschten Wirkung steht anfangs im Vordergrund. Ist diese Entscheidung getroffen, ist der Arzt mit quantitativen Fragen konfrontiert, denn die Substanz sollte in der richtigen Konzentration an den Wirkort – im Falle der Psychopharmaka das zentrale Nervensystem – gebracht werden. Ist die Konzentration am Wirkort zu hoch, können uner-

wünschte Arzneimittelwirkungen dominieren, ist die Konzentration zu niedrig, wird die therapeutische Wirkung nicht ausreichend sein. Eine gute Kenntnis der pharmakokinetischen Kerndaten der eingesetzten Substanz ist die Voraussetzung dafür, dass der richtige Medikamenteneffekt in richtiger Intensität zur richtigen Zeit in ausreichender Wirkdauer mit einem Minimum an unerwünschten Wirkungen erreicht wird.

Diese einfachen therapeutischen Ansprüche an die Pharmakokinetik gehen in vielen Lehrbuchkapiteln der Pharmakologie verloren, wo Pharmakokinetik als eine reine Naturwissenschaft mit extremer mathematischer Überfrachtung betrachtet wird. Die geringe Bereitschaft des in der Praxis tätigen Arztes, eine gute Kenntnis pharmakokinetischer Basisdaten als Voraussetzung für eine rationale Arzneimitteltherapie zu akzeptieren, wird dadurch verständlich. Das vorliegende Kapitel möchte dieses vermeiden. Es wird keine allgemeine Einführung in die Grundlagen der Pharmakokinetik gegeben, sondern es werden nur praxisrelevante pharmakokinetische Basisdaten als Grundlage einer rationalen Therapie mit Psychopharmaka aufgezeigt.

## Resorption, Verteilung und Elimination

Die Pharmakokinetik beschreibt den Zeitverlauf der Wirkstoffkonzentration im Organismus. Wünschenswert wäre hier eine Kenntnis der Wirkstoffkonzentration am Wirkort. Dies ist beim Menschen jedoch nicht möglich, da hier die Wirkstoffkonzentration nur im Blut ermittelt werden kann. Die damit entstehenden Probleme, besonders bei der Anwendung von Psychopharmaka, sind Gegenstand des vorliegenden Kapitels.

Ein typischer Blutspiegelverlauf eines Pharmakons nach oraler Applikation ist in Abb. 3.1 gezeigt. Nach Einnahme nimmt der Blutspiegel der Substanz mit der Zeit langsam zu, erreicht bei ausreichender Dosis den minimalen therapeutischen Bereich (*Invasionsphase*), verweilt für eine bestimmte Zeit im therapeutisch benötigten Plasmakonzentrationsbereich und wird dann durch Eliminationsprozesse langsam abgebaut (*Evasionsphase*). Die Evasionsphase ist damit für die Dauer, in der sich das Medikament in einem therapeutisch erwünschten Plasmakonzentrationsbereich befindet, von essenzieller Bedeutung.

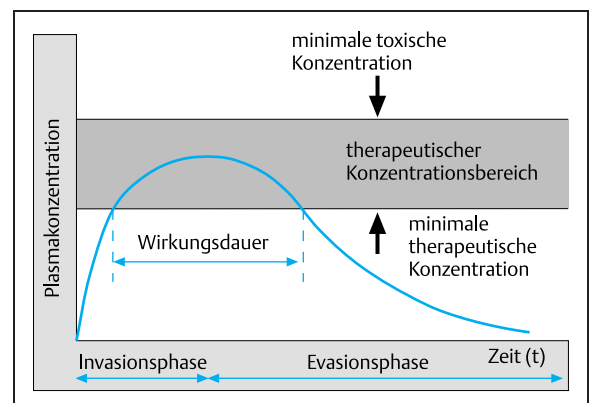


Abb. 3.1 Schematische Darstellung eines Plasmaspiegelverlaufs nach oraler Applikation.

**$\alpha$ -Phase.** Bei vielen Substanzen kann sich die Evasionsphase aus verschiedenen Prozessen zusammensetzen (Abb. 3.2). Wie hier am Beispiel einer intravenösen Applikation angegeben, kann in der halblogarithmischen Darstellung der Abbau der Plasmakonzentration in zwei lineare Prozesse zerlegt werden, eine  $\alpha$ -Phase mit kurzer und eine  $\beta$ -Phase mit längerer Zeitkonstanten. Die  $\alpha$ -Phase, die im angegebenen Beispiel sehr deutlich ausgeprägt ist, wird häufig von Umverteilungsphänomenen getragen. Das heißt, der Wirkstoff erscheint zunächst in sehr hoher Konzentration im Blut und wird dann in Abhängigkeit von der Durchblutung in die einzelnen Organe verteilt. Dies bedeutet aber auch, dass der Wirkstoff in der initialen Phase einer sehr hohen Plasmakonzentration in denjenigen Organen besonders angereichert wird, die sehr stark durchblutet werden. Da in diesen Organen der Substanzspiegel mit abfallendem Plasmaspiegel auch abnimmt, verhält sich der Konzentrationsverlauf in solchen Organen ähnlich wie der Plasmaverlauf.

Dieses Phänomen nutzt man zum Beispiel bei der intravenösen Narkose aus (Barbiturate oder Benzodiazepine), wo die Determinierung der Bewusstseinsbeeinträchtigung ausschließlich von Rückverteilungsphänomenen (aus dem Gehirn in periphere Gewebe) bestimmt wird und nicht etwa von einer terminalen Eliminationsgeschwindigkeit ( $\beta$ -Phase), die ja bekanntlich bei Diazepam mehrere Tage betragen kann. Neben der Narkose spielen solche *Umverteilungsphänomene* bei sehr vielen Psychopharmaka eine Rolle und äußern sich immer dann, wenn nach akuter (parenteraler aber auch oraler) Applikation initial sehr ausgeprägte pharmakodynamische Effekte gesehen werden, die sehr viel schneller sistieren, als man es von der pharmakokinetischen Eliminationsgeschwindigkeit her erwarten würde.

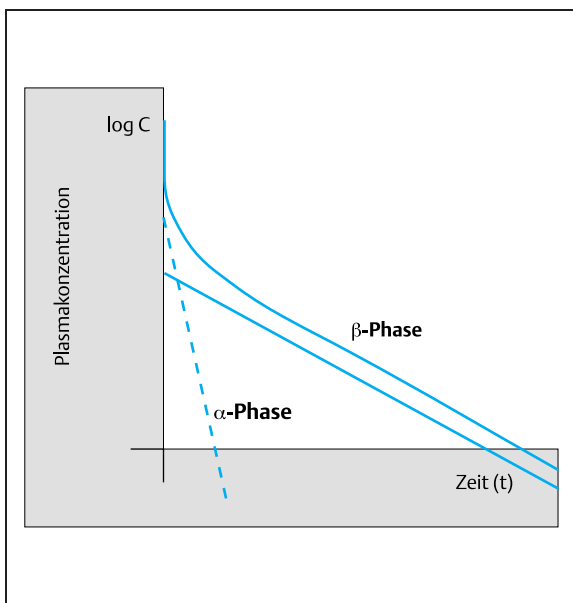


Abb. 3.2 Plasmakonzentrationsverlauf nach i.v.-Applikation in halblogarithmischer Auftragung. Die Plasmakonzentrationsverlaufskurve kann in zwei lineare Phasen zerlegt werden:  $\alpha$ -Phase, bei der die Abnahme des Plasmaspiegels durch Verteilung ins Gewebe bestimmt ist, und  $\beta$ -Phase, welche die terminale Elimination beschreibt. Die Zeit, in der in der  $\beta$ -Phase der Plasmaspiegel um die Hälfte abnimmt, wird als Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) bezeichnet.

**$\beta$ -Phase.** Die eigentliche terminale Eliminationsphase ( $\beta$ -Phase, Abb. 3.2) wird bei den wenigsten Psychopharmaka von einer direkten renalen Elimination getragen (Ausnahme: Lithium), sondern für die meisten dieser Substanzen ist eine metabolische Veränderung in der Leber (hepatische Elimination) der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Evasion. Die Komplexität hepatischer Eliminationsprozesse ist in Abb. 3.3 am Beispiel von Diazepam gezeigt. Die meisten der Eliminationsprozesse können in Phase-I- bzw. Phase-II-Reaktionen untergliedert werden (Tab. 3.2), wobei diese Aufgliederung vor allem für pathologische Störungen der Eliminationsorgane (z. B. im Alter, S. 49) eine praktische Bedeutung bekommt.

Nach Erscheinen des Wirkstoffs in der Blutbahn verteilt sich dieser über den Organismus. Während – wie bereits erwähnt – in der Initialphase die Durchblutung der einzelnen Gewebe eine wichtige determinierende Größe ist, bestimmen mit der Zeit die Größe des jeweiligen Gewebekompartiments und die Fettlöslichkeit des Arzneimittels (Lipophilie) die Verteilung. Dies ist schematisch in Abb. 3.4 gezeigt. Hat der Wirkstoff eine ausreichende Affinität zu Gewebestrukturen (das gilt für die meisten gut fettlöslichen Arzneistoffe), wird er sich nicht nur gleichmäßig in alle Kompartimente verteilen, sondern sich auch in Gewebestrukturen anreichern. Hierbei spielen quantitativ gesehen die Plasmaproteine nur eine sehr geringe Rolle, und aus dem Verteilungsschema ist klar ersichtlich, dass der Wirkstoff zum größten Teil in dem großen Kompartiment der Gewebeproteine gebunden sein wird. In diesem Verteilungsprozess steht die freie Konzentration im Plasma mit den freien Konzentrationen des Wirkstoffs in anderen Kompartimenten im Gleichgewicht. In Kompartimenten, in denen anrei-

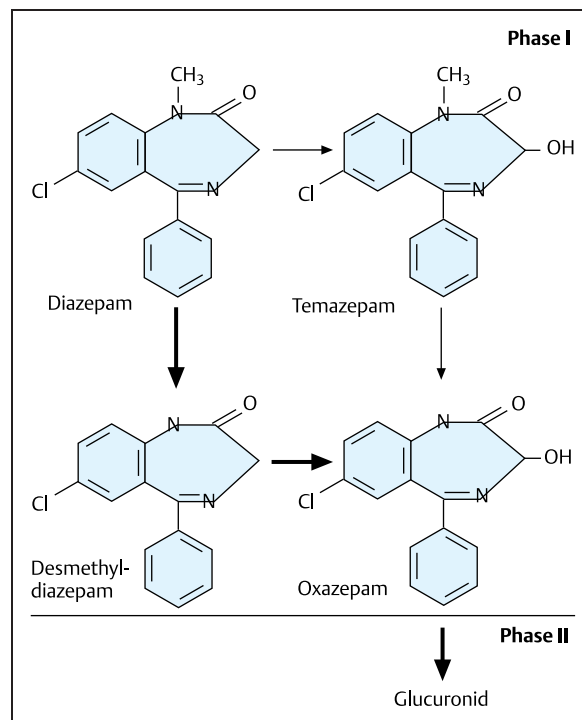


Abb. 3.3 Schema der wesentlichen hepatischen Eliminationsschritte von Diazepam (nach Müller 1992).

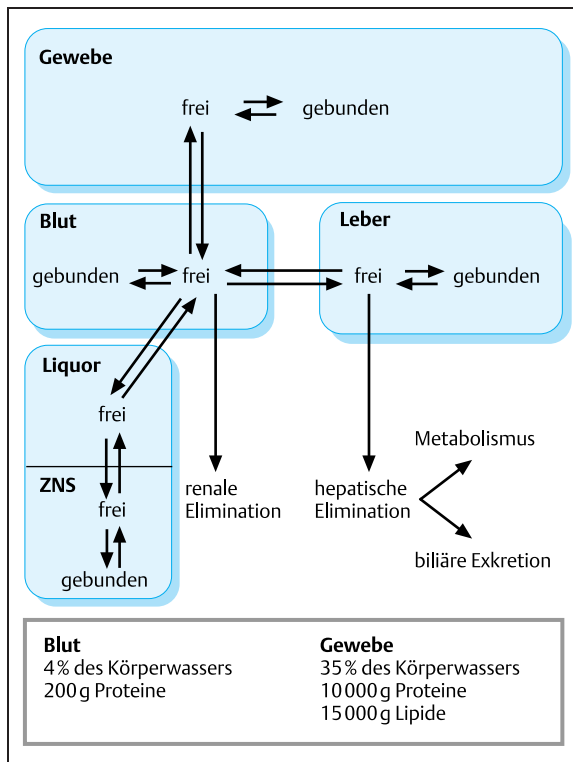


Abb. 3.4 Schematische Darstellung der Verteilung eines plasmoproteingebundenen Pharmakons im Organismus. Über die freie Konzentration stehen alle Verteilungsräume miteinander in Verbindung. Im Liquor entspricht oft die Gesamtkonzentration der freien Konzentration (nach Müller 1982).

chernde Proteine fehlen (z. B. Liquor), kann die Gesamtkonzentration der freien Konzentration in anderen Geweben entsprechen. Wichtig an dem Verteilungsschema (Abb. 3.4) ist die Tatsache, dass bezogen auf den Gesamtorganismus das Plasma nur ein sehr kleines Kompartiment darstellt (Müller 1982).

Hat der Wirkstoff darüber hinaus eine hohe Affinität zu Gewebekomponenten, erklärt das Verteilungsschema sehr deutlich, warum für Wirkstoffe mit hoher Gewebefixierung nur der geringste Teil der verabreichten Dosis im Plasma als Plasmaspiegel nachweisbar ist. Solche Stoffe haben als pharmakokinetische Kenngröße ein sehr großes Verteilungsvolumen (Tab. 3.3). Je größer das Verteilungsvolumen, desto kleiner ist der Anteil der applizierten Dosis, der sich im Plasma befindet. Wie der Tabelle zu entnehmen ist, haben sehr viele Psychopharmaka extrem große Verteilungsvolumina, d. h., bei diesen Substanzen liegt nur ein Bruchteil der verabreichten Dosis entweder in freier oder gebundener Form im Plasma vor.

Sind die Umverteilungsprozesse ( $\alpha$ -Phase, Abb. 3.2) abgeschlossen, wird die Abnahme des Plasmaspiegels ausschließlich von den Eliminationsprozessen getragen ( $\beta$ -Phase, Abb. 3.2). Aus der linearen Komponente der  $\beta$ -Phase lässt sich die terminale Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) errechnen. Sie gibt an, in welcher Zeit sich eine vorhandene Plasmakonzentration in der  $\beta$ -Phase (Eliminationsphase) um die Hälfte reduziert. Die terminale Eliminationshalbwertszeit ist unabhängig von der tatsächlich vorliegenden Plasmakonzentration.

Tabelle 3.2 Unterteilung der hepatischen Eliminationsprozesse und ihre Veränderung im Alter

Phase-I-Reaktionen	Phase-II-Reaktionen
Hydroxylierung	Glukuronidierung
N-Desalkylierung	Sulfatierung
Nitroreduktion	Acetylierung
Sulfoxidierung	Hydrolyse
↓	↓
oft im Alter relevant verlangsamt	meist im Alter nichtrelevant verändert

Phase-I-Reaktionen beinhalten direkte chemische Veränderungen am Wirkstoffmolekül und erfordern andere metabolisierende Enzyme als die Phase-II-Reaktionen, bei denen gut wasserlösliche Moleküle an aktive Gruppen des Wirkstoffmoleküls angekoppelt werden (nach Müller 1997).

tration. Sie ist eine wichtige pharmakokinetische Kenngröße eines bestimmten Arzneimittelstoffs am Menschen, die darüber Auskunft gibt, wie schnell der Wirkstoff aus dem Organismus ausgeschieden wird. Sie kann natürlich individuell schwanken und kann vor allem auch bei pathologischen Veränderungen der Eliminationsorgane deutlich verlängert sein. Gemeinsam mit der Dosis ist sie die wesentliche Determinante für die Höhe des zu erreichenden Arzneistoffspiegels bei einer Dauermedikation (S. 48).

Es muss sehr eindringlich davor gewarnt werden, die pharmakokinetische Eliminationshalbwertszeit mit einer biologischen Halbwertszeit oder einer Halbwertszeit der therapeutischen Wirkung zu verwechseln. Diese pharmakodynamischen Größen können – müssen aber nicht – mit der pharmakokinetischen Eliminationshalbwertszeit übereinstimmen, sodass aus einer pharmakokinetischen Eliminationshalbwertszeit nicht kritiklos auf die Dauer einer erwünschten therapeutischen Wirkung geschlossen werden kann.

**First-Pass-Metabolismus.** Ein Sonderfall der Elimination ist die so genannte präsystemische hepatische Elimination, auch als First-Pass-Metabolismus bezeichnet. Hierunter versteht man das Phänomen, dass der gesamte venöse Abfluss des Magen-Darm-Trakts zunächst über die Pfortader in die Leber gelangt (Abb. 3.5). Hat die Leber bzw. die Mukosa des Dünndarms nun eine besonders hohe Kapazität, um einen bestimmten Wirkstoff zu metabolisieren, so kann dies bedeuten, dass schon bei der ersten Passage ein Großteil des aus dem Magen-Darm-Trakts resorbierten Wirkstoffs metabolisiert wird und damit eliminiert ist. Dies bedeutet, dass nur ein kleiner Teil der oral applizierten Dosis systemisch zur Verfügung steht. Damit ist das Phänomen eines ausgeprägten First-Pass-Metabolismus der wichtigste Mechanismus für eine geringe orale Bioverfügbarkeit und erklärt das Phänomen, dass eine Substanz eine 100%ige Resorptionsquote, aber trotzdem nur eine orale Bioverfügbarkeit von 10% aufweisen kann. Viele Psychopharmaka, vor allem aus der Gruppe der Antidepressiva und Neuroleptika, haben einen ausgeprägten First-Pass-Metabolismus und eine schlechte orale Bioverfügbarkeit.

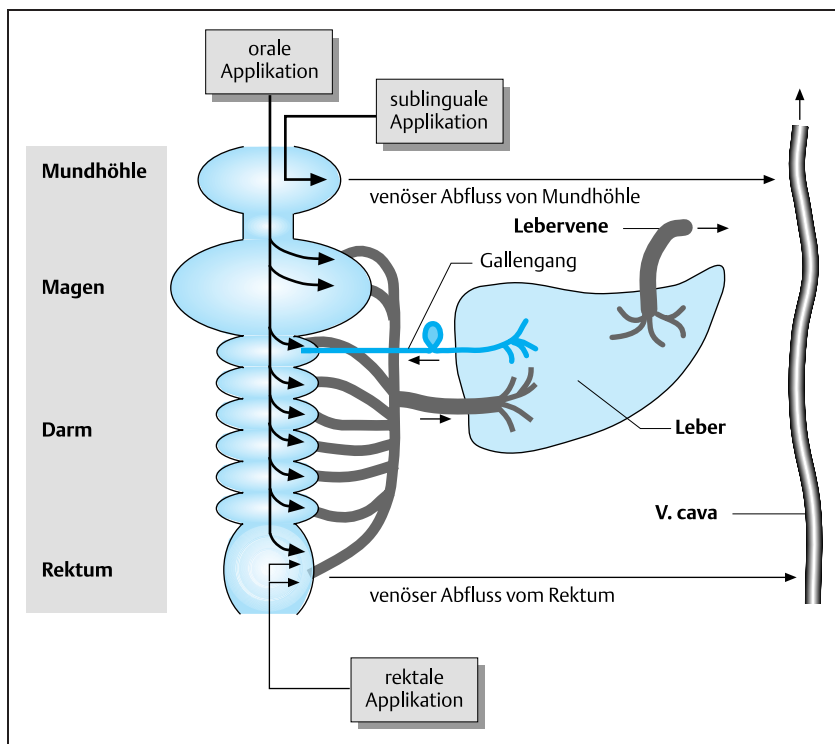


Abb. 3.5 Venöser Abfluss aus Mundhöhle und Gastrointestinaltrakt. Hoher First-Pass-Metabolismus nach oraler Applikation ist immer dann zu sehen, wenn der Wirkstoff schon bei der ersten Passage durch die Mukosa des Dünndarms bzw. durch die Leber (Pfortader) zu einem hohen Prozentsatz metabolisiert wird. Neben ungenügender Resorption ist First-Pass-Metabolismus der Hauptgrund für schlechte orale Bioverfügbarkeit.

Tabelle 3.3 Verteilungsvolumina (VD) und terminale Eliminationshalbwertszeiten ( $t_{1/2}$ ) wichtiger Psychopharmaka in der  $\beta$ -Phase am Menschen

	VD (l/kg)	$t_{1/2}$ (h)
Amitriptylin	14	16
Carbamazepin	1,4	15
Chlorpromazin	21	30
Clonazepam	3	23
Desipramin	34	18
Diazepam	1,1	43
Doxepin	20	17
Haloperidol	18	18
Imipramin	23	18
Lithium	0,8	22
Lorazepam	1,3	14
Nitrazepam	1,9	26
Nortriptylin	18	31
Oxazepam	1,0	8
Phenytoin	0,6	6–24
Temazepam	1,1	8
Triazolam	1,1	2,3

Das Verteilungsvolumen errechnet sich aus der Formel  $VD = D/C_0$ , wobei D die gegebene Dosis (i.v.) ist und C die fiktive Ausgangskonzentration im Plasma (unter der Annahme einer vollständigen Verteilung der Dosis ohne bereits stattfindende Elimination). Eine Substanz, die sich nur im Blutwasserraum verteilen würde, hätte in diesem System ein Verteilungsvolumen von 0,06. Das Verteilungsvolumen von Phenytoin (0,6) entspricht ungefähr dem Körperrasserraum. Verteilungsvolumina  $> 1$  sind nur möglich, wenn sich die Substanz in bestimmten Organen in wesentlich höherer Konzentration als im Plasma befindet (Daten aus Goodman Gilman et al. 1985).

Bei der Resorption aus der Mundhöhle oder aus dem Rektumbereich wird die Pfortader umgangen (Abb. 3.5). Da aber Resorption aus Mundhöhle und Rektum aus anderen Gründen unsicher ist, sind bukkale bzw. rektale Arzneiformen für die meisten Psychopharmaka keine Alternative.

## Hepatischer Metabolismus

**Beteiligte Enzyme.** Da lipophile Substanzen wie die meisten Psychopharmaka nach der glomerulären Filtration in den Nierentubuli weitgehend wieder rückresorbiert werden, können sie nur langsam, wenn überhaupt, renal ausgeschieden werden. Um die Elimination fettlöslicher Stoffe zu beschleunigen, verwendet der Körper Enzymsysteme, die diese Stoffe in hydrophilere und somit leichter ausscheidbare Substanzen umwandeln. Die Metabolisierung von Fremdstoffen erfolgt vor allem in der Leber und nur in untergeordnetem Maße in anderen Organen (z.B. Darm, Niere, Lunge). Die an der Biotransformation beteiligten Enzyme sind weitgehend substratspezifisch. Man unterscheidet die *strukturgebundenen Enzyme*, die hauptsächlich in der Membran des endoplasmatischen Retikulums (z.B. Monoxygenasen, Glucuronyltransferasen) vorkommen, und die *strukturungebundenen Enzyme*, die als lösliche Enzyme im Zytosol vorliegen (z.B. Esterasen, Amidasen).

**Phase-I- und Phase-II-Reaktionen.** Als *Phase-I-Reaktionen* werden Biotransformationsmechanismen bezeichnet, die eine oxidative, reduktive und hydrolytische Veränderung der Pharmakonmoleküle bewirken. Dagegen erfolgt bei *Phase-II-Reaktionen* eine Konjugation eines Arzneistoffmo-

leküls bzw. eines aus Phase I entstandenen Metaboliten an körpereigene Substanzen (z. B. aktivierte Glucuronsäure, Glycin, S-Adenosylmethionin). Somit schafft in vielen Fällen die Biotransformation in Phase I oft erst die Voraussetzung für die Konjugation in Phase II und für die nachfolgende Elimination des Pharmakons (Abb. 3.3).

In der Phase I sind vor allem Oxidationsreaktionen besonders wichtig, und hier wiederum kommt die weitaus größte Bedeutung für die oxidative Biotransformation von Pharmaka den mikrosomalen Monoxygenasen zu, welche die Hämproteine Cytochrom P<sub>450</sub> enthalten. Die Grundfunktion der Monoxygenasen vom Typ P450 besteht in der Einführung

von molekularem Sauerstoff in das Zielmolekül. Somit wird die Wasserlöslichkeit erhöht. Dies hat eine verbesserte renale Ausscheidung und somit eine verkürzte Halbwertszeit und häufig, aber nicht zwangsläufig, eine Abnahme der pharmakologischen Wirkung aufgrund der Bildung von Metaboliten mit geringerer Aktivität zur Folge. Cytochrom P<sub>450</sub> ist nicht ein einzelnes Enzym, sondern eine durch eine Superfamilie kodierte Gruppe von Enzymen (CYP-Enzyme).

**CYP-Isoenzyme und ihre Substrate.** Um eine sichere Zuordnung dieser Enzyme zu ermöglichen, wurde eine Nomenklatur entwickelt, welche die Enzyme auf der Basis von Ho-

Tabelle 3.4 Die wichtigsten am Metabolismus von Arzneistoffen beteiligten Cytochrom-P<sub>300</sub>-Isoenzyme sowie ihre Substrate und potenten Inhibitoren (nach Eckert et al. 1998)

CYP1A2	CYP2C19	CYP2C9/10	CYP2D6	CYP3A3/4
<b>Substrate</b>				
SSRI Fluvoxamin?	SSRI Citalopram Fluoxetin (erst in höherer Konzentration)		SSRI Sertralin? Citalopram	SSRI Sertralin Norfluoxetin und Fluoxetin (beide erst in höheren Konzentrationen)
trizyklische Antidepressiva Amitriptylin <sup>a</sup> Imipramin <sup>a</sup> Clomipramin <sup>a</sup>	trizyklische Antidepressiva Clomipramin <sup>a</sup> Imipramin <sup>a</sup>	nichtsteroidale Antirheumatika Diclofenac Piroxicam Naproxen Ibuprofen	trizyklische Antidepressiva Desipramin <sup>b</sup> Nortriptylin <sup>b</sup> Amitriptylin <sup>b</sup> Imipramin <sup>b</sup> Clomipramin <sup>b</sup>	Betablocker Propranolol Timolol Metoprolol
Antipsychotika Clozapin	andere Antidepressiva Moclobemid		Antiarhythmika Propafenon Flecainid	trizyklische Antidepressiva Imipramin <sup>a</sup> Amitriptylin <sup>a</sup> Clomipramin <sup>a</sup>
		Verschiedene S-Warfarin Phenytoin Tolbutamid	andere Antidepressiva Venlafaxin Mianserin Maprotilin	Antihistaminika Terfenadin Astemizol
Betablocker Propranolol	Benzodiazepine Diazepam			Antikonvulsiva Carbamazepin
			Opiate Codein Dextromethorphan	Immunsuppressiva Ciclosporin <sup>b</sup>
Verschiedene Koffein Theophyllin Paracetamol R-Warfarin Tacrin	Barbiturate Hexobarbital		Antipsychotika Clozapin Risperidon Haloperidol Remoxiprid	Antiarhythmika Propafenon Lidocain Chinidin
	Betablocker			Makrolidantibiotika Erythromycin
				Antipsychotika
	Antiepileptika Phenytoin			
<b>potente Inhibitoren</b>				
Fluvoxamin	Fluvoxamin	Fluoxetin Norfluoxetin	Paroxetin Chinidin	Ketoconazol Itraconazol

<sup>a</sup> Hydroxilierung, <sup>b</sup> N-Demethylierung, ? Metabolismus noch nicht vollständig geklärt

Tabelle 3.5 Kritische Interaktionspotenziale einzelner Psychopharmaka basierend auf pharmakokinetischen Interaktionen (nach Eckert et al. 1998)

Psychopharmaka	pharmakokinetische Interaktionspartner	Art der Interaktion und klinische Relevanz
Citalopram	–	keine Enzyminhibition, deshalb keine klinisch relevanten Interaktionen bekannt
Fluoxetin und Norfluoxetin	Betablocker, trizyklische Antidepressiva, Mianserin, Venlafaxin, Maprotilin, Haloperidol, Clozapin, Propafenon, Opiate	CYP2D6-Enzym-Inhibitionen durch Fluoxetin und Norfluoxetin: klinisch relevante Erhöhung der Plasmaspiegel der Interaktionspartner, dadurch vermehrte Nebenwirkungen
Fluvoxamin	trizyklische Antidepressiva, Clozapin, Propranolol, Theophyllin, Koffein, Tacrin	CYP1A2- und CYP 2C19- Enzym-Inhibition durch Fluvoxamin: klinisch relevante Erhöhung der Plasmaspiegel der Interaktionspartner, dadurch vermehrte Nebenwirkungen
Paroxetin	(analog Fluoxetin) Betablocker, trizyklische Antidepressiva, Mianserin, Venlafaxin, Maprotilin, Haloperidol, Clozapin, Propafenon, Opiate	CYP2D6-Enzym-Inhibition durch Paroxetin: klinisch relevante Erhöhung der Plasmaspiegel der Interaktionspartner, dadurch vermehrte Nebenwirkungen
Sertralin	–	keine wesentliche Enzyminhibition, deshalb keine klinisch relevanten Interaktionen bekannt
Carbamazepin	Ketoconazol, Itraconazol, Makrolidantibiotika (z. B. Erythromycin)	CYP3A3/4-Enzym-Inhibition durch Komedikation: höhere Carbamazepin-Plasmaspiegel, dadurch vermehrte Carbamazepin-Nebenwirkungen bis hin zur Neurotoxizität

mologien der Aminosäuresequenzen in Familien und Subfamilien unterteilt. Die CYP-Isoenzyme können in zwei Klassen eingeteilt werden: mitochondriale und mikrosomale Enzyme. Die CYP-Enzyme der inneren Mitochondrienmembran sind bei der Steroidsynthese von Bedeutung (Familien 7, 11, 17, 19, 21, 27), während die Enzyme in den mikrosomalen Membranen (Familien 1, 2, 3, 4) Xenobiotika, wie z. B. die Arzneistoffe, metabolisieren. In der letzten Gruppe zählen CYP1A2, CYP2C9/10, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A<sup>3/4</sup> zu den wichtigsten Isoenzymen, die sich jedoch in ihrer Substratspezifität erheblich unterscheiden (Tab. 3.4).

Die Zuordnung der Substrate zu den Enzymen hat erhebliche Konsequenzen für das Interaktionspotenzial des Arzneistoffes: Wenn zwei Arzneistoffe über dasselbe Enzym verstoffwechselt werden, kann es zu einer metabolischen Interaktion kommen. Ebenfalls sollte auch nicht außer Acht gelassen werden, dass Nahrungsmittel solche Interaktionen bewirken können, so wird etwa Grapefruitsaft als Inhibitor des CYP3A/4 diskutiert. Diese Nahrungsmittelinteraktionen sind bisher jedoch am wenigsten untersucht. Tab. 3.4 zeigt die wichtigsten am Stoffwechsel von Arzneimitteln beteiligten CYP-Enzyme und ihre Substrate. Von aktueller Bedeutung ist die unterschiedliche Inhibition der CYP-Enzyme durch Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI). Durch die Wahl des jeweils günstigsten SSRI können hier bei Komedikationen mit unterschiedlichen Substanzen Arzneimittelinteraktionen vermieden werden (Tab. 3.5).

**CYP-Enzym-Defekte.** Etwa 8–10% der Bevölkerung besitzen nur eine geringe bis keine Aktivität von CYP2D6. Hier liegt ein genetischer Polymorphismus vor. Dieser Defekt wird autosomal-rezessiv vererbt. Sie sind langsame Metabolisierer („Poor Metabolizer“) im Unterschied zu schnellen Metabolisierern („Extensive Metabolizer“). Der CYP2C19-Polymorphismus spielt nur zu einem geringeren Ausmaß (rund 3%) in der deutschen Bevölkerung eine Rolle, bei

orientalischen Völkern kommt dem CYP2C19-Defekt hingegen eine sehr viel größere Bedeutung zu (20%). Von der schwarzen Bevölkerung sind nur ungefähr 4% von einem CYP2D6-Defekt betroffen.

In der Bundesrepublik Deutschland sind somit ungefähr 6 Millionen Menschen Träger eines CYP2D6-Defekts. Dieser genetische Defekt ist demnach bei uns vor allem für die große interindividuelle Variabilität verantwortlich (siehe Plasmaspiegel in Abb. 3.11).

### Einfluss von Dosis und Eliminationshalbwertszeit auf Plasmaspiegel und klinische Wirkung

Der in Abb. 3.1 gezeigte Plasmaspiegelverlauf einer Substanz nach oraler Applikation und die damit verbundene Wirkungsdauer gilt nur für den kleinen Teil der therapeutischen Anwendungen von Psychopharmaka, bei denen eine Einmalwirkung ausgenutzt werden soll. Ein wichtiges Beispiel dafür ist der Einsatz eines Medikaments als Schlafmittel. Hier soll kurz nach Einnahme der Tablette eine Schlafanstoßende Wirkung erreicht werden, die aber am Morgen möglichst nicht mehr vorhanden ist, um Tagesmüdigkeit und damit verbundene Aufmerksamkeitsstörungen zu vermeiden.

**Einmalanwendung.** Die Bedeutung von Dosis und Eliminationshalbwertszeit bei einer solchen Einmalanwendung ist in Abb. 3.6 am Beispiel verschiedener Benzodiazepinhypnotika gezeigt. Im Fall von Temazepam wird kurz nach abendlicher Einnahme ein ausreichender substanzspezifischer Plasmaspiegel aufgebaut, der sich zunächst durch Umverteilungsphänomene, dann aber determiniert durch die  $\beta$ -Phase der Elimination ( $t_{1/2} = 8$  Stunden) langsam wieder abbaut. 24 Stunden nach der Einnahme von Temazepam ist nur noch ein minimaler Plasmaspiegel vorhanden, sodass

eine neue Einnahme in den folgenden Nächten nicht zu wesentlich anderen Plasmaspiegelverläufen führt.

Etwas anders sieht es bei Nitrazepam aus, wo der Plasmaspiegel nach Einnahme der ersten Dosis, bedingt durch die wesentlich längere Eliminationshalbwertszeit von 26 Stunden nicht komplett auf Null zurückgegangen ist. Damit kommt es durch weitere Einnahme in den folgenden Nächten zu einer deutlichen Kumulation, d. h., es bildet sich allmählich ein zunehmender Nitrazepam-Plasmaspiegel am Tag aus, der nach etwa 5 Eliminationshalbwertszeiten (etwa 5 Tagen) ein *Fließgleichgewicht* (Steady State) erreicht. Diese Kumulation ist bei N-Desalkylflurazepam (einer der Metaboliten des Flurazepams), bedingt durch deren sehr lange Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2} = 50$  Stunden), sehr stark ausgeprägt. Das Fließgleichgewicht wird hier erst nach ungefähr 10 Tagen erreicht.

Bei diesen Benzodiazepinhypnotika ist der langsame Aufbau eines auch am Tag vorhandenen Plasmaspiegels meist ein unerwünschter Effekt. Hier möchte man ja nur für die Nachtstunden einen ausreichenden Wirkstoffspiegel im Organismus erzielen. Eine Ausnahme sind diejenigen Patienten, bei denen auch ein ausreichender tranquillisierender Plasmaspiegel am Tag vorhanden sein soll. Hier kann man bewusst ein Benzodiazepinderivat mit längerer Halbwertszeit als Hypnotikum einsetzen.

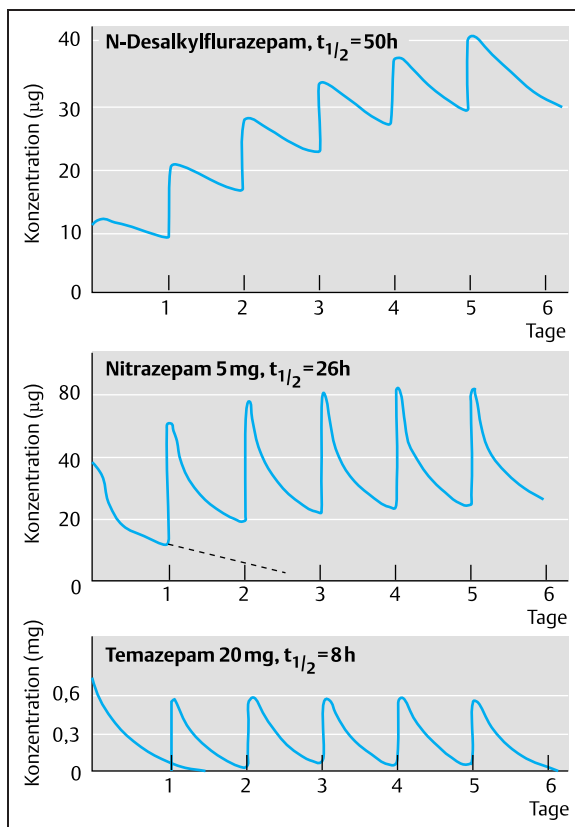


Abb. 3.6 Plasmakonzentrationsverlauf von Desalkylflurazepam (aktiver Metabolit von Flurazepam), Nitrazepam und Temazepam bei abendlicher Verabreichung als Hypnotikum (nach Breimer 1979.) Bedingt durch die unterschiedliche Halbwertszeit kommt es bei täglicher Einnahme zu einer unterschiedlich ausgeprägten Kumulation.

**Dosierungsintervall.** Bei den meisten anderen Substanzen ist das Erreichen eines ausreichend stabilen Wirkstoffspiegels Ziel der Dauermedikation, wobei Dosierungsintervall, Dosis und Eliminationshalbwertszeit zu beachten sind. Die Auswirkung unterschiedlicher Dosierungsintervalle ist in Abb. 3.7 dargestellt. Hierbei wird in beiden Fällen die gleiche Dosis gegeben, das Medikament hat eine Eliminationshalbwertszeit von 20 Stunden. Bei der gestrichelten Kurve wird die Gesamtdosis auf einmal genommen, bei der durchgezogenen Kurve wird die Gesamtdosis in 3 gleiche Einzeldosen aufgeteilt. Das Dosierungsintervall beträgt damit im ersten Fall 24 Stunden und im zweiten Fall 8 Stunden. Wie schon erwähnt, wird bei Mehrfachdosierung mit der gleichen Dosis das Fließgleichgewicht der Plasmakonzentration nach ungefähr 5 Eliminationshalbwertszeiten erreicht. Dies trifft im vorliegenden Fall für beide Dosierungsschemen zu, bei denen Maxima und Minima nach ungefähr 5 Tagen konstant bleiben. Der wesentliche Unterschied beider Applikationsarten sind die Schwankungen zwischen maximalem und minimalem Plasmaspiegel innerhalb des Dosierungsintervalls, wobei die mittleren Plasmaspiegel im Fließgleichgewicht bei beiden Dosierungsschemen, bei denen ja die gleiche tägliche Dosis gegeben wurde, nicht unterschiedlich sind.

**Dosis.** Während also das Dosierungsintervall keinen Einfluss auf die Höhe des im Fließgleichgewicht zu erreichenden *mittleren Plasmaspiegels* hat, wird dieser direkt von der Dosis determiniert. In Abb. 3.8 wird das gleiche Medikament im gleichen Dosierungsintervall gegeben, im Falle der gestrichelten Linie in einer doppelt so hohen Dosis im Vergleich zur durchgezogenen Linie. Der Zeitverlauf bis zum Erreichen des Fließgleichgewichts ist identisch; wie zu erwarten ist, wird aber in diesem Fall bei der doppelten Dosis ein doppelt so hohes Fließgleichgewicht erreicht. Nimmt man eine Dosisänderung vor, d. h. bei vorangegangener niedriger Dosis wird jetzt die doppelte Dosis gegeben bzw. bei vorangegangener hoher Dosis wird die niedrige Dosis gegeben. Dann wird wiederum eine Zeit von 5 Eliminationshalbwertszeiten benötigt, bis sich in beiden Fällen das neue Fließgleichgewicht eingestellt hat. Nach Absetzen der Dosis fällt in beiden Fällen der Plasmaspiegel mit der Eliminationshalbwertszeit der Substanz von 36 Stunden ab.

Durch die Dosis einer bestimmten Substanz kann am individuellen Patienten eine Veränderung des Plasmaspiegels erreicht werden. Nach jeder Dosisänderung werden wiederum 5 Eliminationshalbwertszeiten benötigt, bis sich ein neues Fließgleichgewicht eingestellt hat.

**Individuelle Eliminationshalbwertszeit.** Während also für eine gegebene Substanz am individuellen Patienten die Höhe des Fließgleichgewichts im Wesentlichen von der Dosis bestimmt wird, wird im *interindividuellen Vergleich* für das gleiche Medikament die Höhe des im Fließgleichgewicht zu erreichenden Plasmaspiegels weiterhin sehr stark von der individuellen Eliminationshalbwertszeit bestimmt. Dies zeigt Abb. 3.9, wo die gleiche Dosis eines identischen



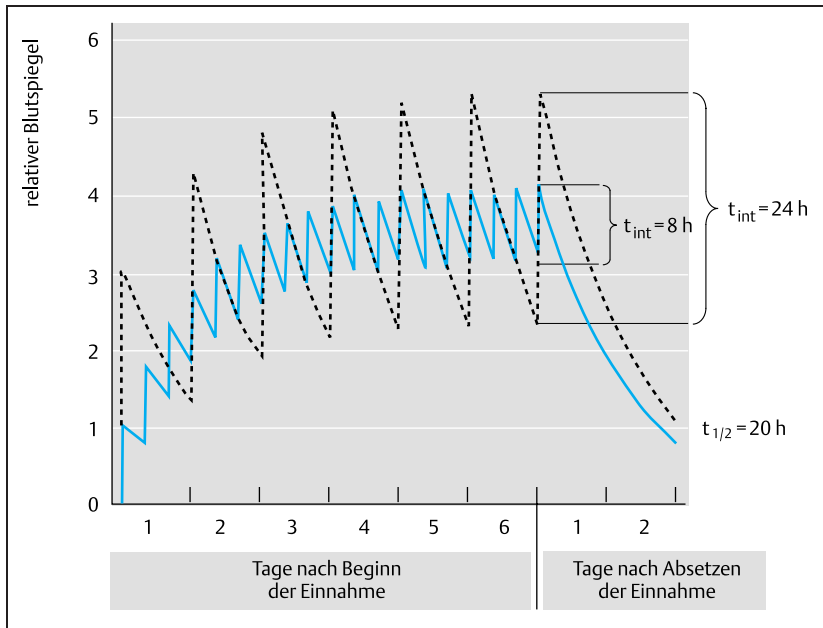


Abb. 3.7 Zeitverlauf der Plasmaspiegel bei Mehrfachdosierung im unterschiedlichen Intervall (Einzelheiten siehe Text).

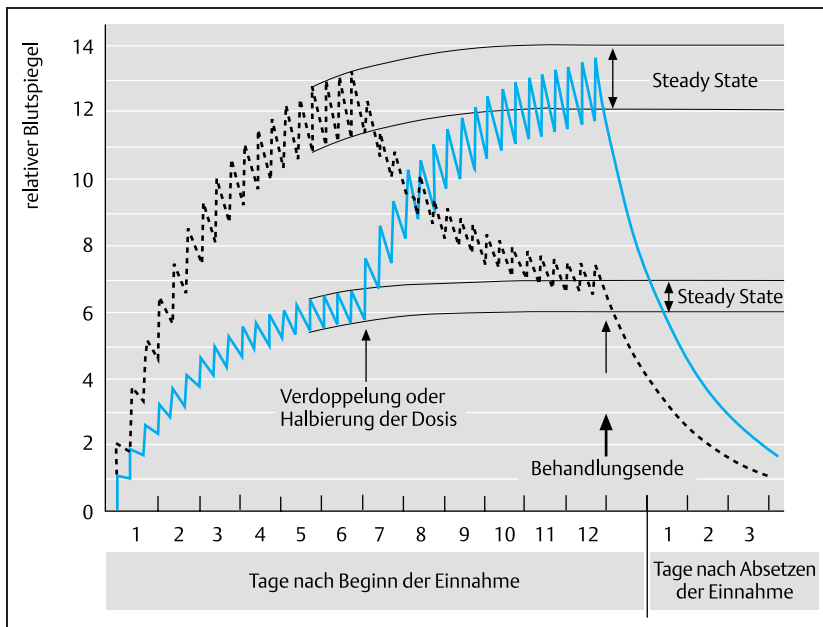


Abb. 3.8 Plasmaspiegelverlauf eines Medikaments ( $t_{1/2} = 36$  h) nach oraler Applikation im Dosierungsintervall von 8 Stunden bei Gabe unterschiedlicher Dosen (1/2 bzw. 1/1 Dosis). Nach 6 Tagen wird das Dosisschema getauscht.

Medikaments an einen jungen bzw. einen alten Patienten gegeben wird.

Aufgrund einer Einschränkung der metabolischen Kapazität der Leber ist beim alten Patienten die Eliminationshalbwertszeit des Medikaments verdoppelt. Obwohl die gleiche Dosis gegeben wird, wird beim alten Patienten ungefähr der doppelte Plasmaspiegel im Fließgleichgewicht erreicht. Darüber hinaus benötigt der alte Patient ebenfalls 5 Eliminationshalbwertszeiten bis zum Erreichen des Fließgleichgewichts, was in diesem Fall bedeutet, dass der maximale mit dieser Dosis zu erreichende Plasmaspiegel bei dem älteren Patienten erst nach 10 Tagen erreicht wird im Vergleich zu 5 Tagen beim jungen Patienten. Der möglicherweise zu hohe Plasmaspiegel beim alten Patienten

kann problemlos durch Gabe einer geringeren Dosis reduziert werden (Abb. 3.8). Keinen Einfluss hat der Therapeut aber auf den Zeitverlauf bis zum Eintreten des Fließgleichgewichts, der – wie oben ausgeführt – für jede Dosisveränderung abgewartet werden muss.

Im interindividuellen Vergleich wird die Höhe des Plasmaspiegels wesentlich von der Eliminationshalbwertszeit bestimmt.

Auch bei jungen Patienten können große interindividuelle Schwankungen der Eliminationsgeschwindigkeit und da-

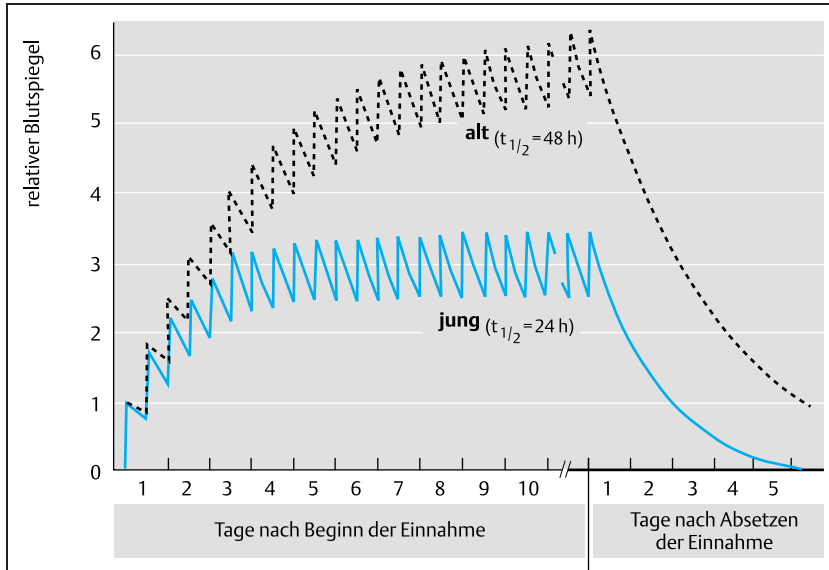


Abb. 3.9 Verlauf des Plasmaspiegels eines Medikaments nach Beginn der Einnahme einer fixen Tagesdosis (2-mal täglich, 12-Stunden-Intervall) bei einem jungen Patienten mit einer hepatischen Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) des Medikaments von 24 Stunden und bei einem alten Patienten mit einer Verlängerung von  $t_{1/2}$  auf 48 Stunden. Beim alten Patienten wird durch diese Dosierung ein doppelt so hoher Plasmaspiegel wie beim jungen Patienten erreicht. Zusätzlich ist beim alten Patienten die Zeit bis zur Einstellung des Fließgleichgewichts verdoppelt (etwa 10 Tage im Vergleich zu 5 Tagen beim jungen Patienten). Auch die Zeit, die nach Absetzen der Einnahme benötigt wird, bis der Plasmaspiegel sich auf annähernd Null eingestellt hat, ist verlängert.

mit verbundene Schwankungen der Plasmaspiegel bei gleicher Dosis auftreten (Abb. 3.11). Dieses Phänomen gilt für sehr viele Antidepressiva und Neuroleptika.

### Depotarzneiformen

Wie oben ausgeführt, können mehr oder weniger gleichmäßige Plasmaspiegel über längere Zeit durch eine tägliche Dauermedikation aufrechterhalten werden. Ist die Compliance der Patienten schlecht, stellt sich oft die Frage nach einer Depotarzneiform, die einen gleichmäßigen Wirkstoffspiegel im Organismus über viele Tage hinweg durch eine einmalige Applikation gewährleisten soll. Dieses Problem stellt sich in der Psychiatrie vor allem bei der Therapie mit Neuroleptika. Hierzu werden besondere galenische Darreichungsformen benötigt. In Abb. 3.10 wurde die gleiche Dosis des Neuroleptikums Fluphenazin in drei unterschiedlichen Zubereitungsformen verabreicht. Im einfachsten Fall wurde Fluphenazin als Dihydrochlorid (also nicht als Depot) intramuskulär appliziert. Erwartungsgemäß findet man sofort nach Applikation sehr hohe Plasmaspiegel von fast 50 ng/ml, die dann in guter Übereinstimmung mit der Eliminationshalbwertszeit der Substanz ( $t_{1/2} = 15$  Stunden) exponentiell abfallen. Ein therapeutisch erwünschter Plasmaspiegel im Bereich von 0,5–1 ng/ml wird bei dieser Applikationsform praktisch nur am letzten Tag erreicht. In den ersten Tagen wäre aufgrund des sehr hohen Plasmaspiegels mit extremen Nebenwirkungen zu rechnen.

Gibt man die gleiche Dosis von Fluphenazin in Depotform entweder als Enanthat oder Decanoat, so wird aus beiden Zubereitungsformen der Wirkstoff langsam freigegeben, und man erhält einen wesentlich gleichmäßigeren Plasmaspiegel über die Zeit. Dieser schwankt bei Enanthat immer noch erheblich zwischen einem Wert von ungefähr am 3 ng/ml am Tag 3, der dann am Tag 14 auf unter 0,5 ng/ml abfällt. Bei Decanoat bleibt der Plasmaspiegel wesentlich konstanter und bewegt sich zwischen Tag 1 und 14 sehr eng im Be-

reich um 0,7 ng/ml. Der steile Anstieg des Plasmaspiegels am ersten Tag auch bei Gabe von Decanoat ist wahrscheinlich auf eine Verunreinigung des Decanoats mit freiem Fluphenazin zurückzuführen und tritt bei heutigen moderneren Darreichungsformen nicht mehr auf.

Ein wesentliches Problem bei Depotneuroleptika besteht darin, dass in einer Arzneiform der Bedarf für viele Tage enthalten sein muss und daher nur sehr potente Wirkstoffe (Tagesdosis wenige Milligramm) infrage kommen. Deshalb liegt bisher von den neuen atypischen Neuroleptika nur Risperidon in einer Depotarzneiform als Suspension zur Injektion vor.

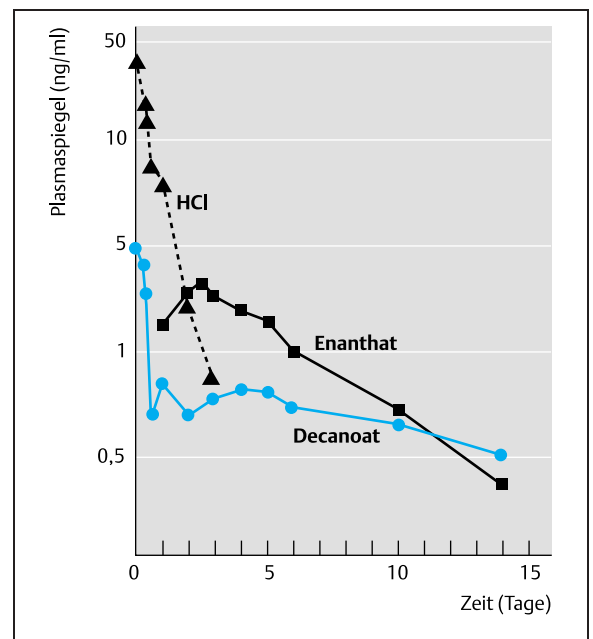


Abb. 3.10 Plasmaspiegelverlauf von Fluphenazin nach intramuskulärer Gabe von jeweils 25 mg unterschiedlicher Fluphenazin Zubereitungen (nach Kapfhammer u. Rüter 1987).

## Pharmakokinetik im Alter

Im Alter können praktisch alle Einzelparameter der Pharmakokinetik von Psychopharmaka verändert sein. Besonders betroffen und von besonderer Praxisrelevanz sind für Psychopharmaka Veränderungen der Elimination und zwar in der Regel dahingehend, dass die Eliminationshalbwertszeit verlängert wird. Dies gilt für das einzige primär renal eliminierte Psychopharmakon Lithium, aber ganz besonders für alle anderen Psychopharmaka, die hepatisch eliminiert werden. Betroffen sind vor allem Psychopharmaka, die in einer Phase-I-Reaktion metabolisch verändert werden müssen (Tab. 3.2). Weniger stark betroffen von altersabhängigen Veränderungen der Pharmakokinetik sind Psychopharmaka, die nur über eine Phase-II-Reaktion (z. B. Glukoronidierung) eliminiert werden. Wie differenziert das Alter die Elimination auch innerhalb einer Substanzklasse beeinflussen kann, ist am Beispiel einiger Benzodiazepine in Tab. 3.6 gezeigt.

Die Herabsetzung der metabolischen Aktivität der Leber im Alter kann zwei wichtige pharmakokinetische Parameter beeinflussen:

- Zum einen wird durch die verlängerte Eliminationshalbwertszeit bei Beibehaltung der Dosis der im Fließgleichgewicht zu erreichende *Plasmaspiegel erhöht* (Abb. 3.9).
- Zum anderen wird durch eine verminderte hepatische Metabolisierung der *First-Pass-Metabolismus verringert*, was zu einer Verbesserung der Bioverfügbarkeit führt.

Beide Prozesse führen letztlich dazu, dass bei gleicher Dosierung die Plasmaspiegel bei älteren Patienten deutlich höher sein können als bei jungen Patienten, was immer bedeutet, dass die Gefahr einer relativen *Überdosierung* besteht. Man sollte sich auch merken, dass durch Reduktion

Tabelle 3.6 Einfluss des Alters auf die terminale Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) verschiedener Benzodiazepine (nach Klotz 1986)

	Zunahme von $t_{1/2}$ (%)
<i>Hypnotika</i>	
Brotizolam	± 35–95
Flunitrazepam	± 0
Flurazepam	± 35–135
Lorazepam	± 0
Lormetazepam	± 0
Nitrazepam	± 40
Temapezam	± 0
Triazolam	± 0
<i>Tranquilizer</i>	
Alprazolam	± 40
Bromazepam	± 75
Chlordiazepoxid	± 80–370
Diazepam	± 125–200
Lorazepam	± 0
Oxazepam	± 0

der Dosis beim älteren Patienten zwar die Höhe des Plasmaspiegels im Fließgleichgewicht angepasst werden kann, nicht aber das verlängerte Zeitintervall, bis das Fließgleichgewicht erreicht wird (Abb. 3.9).

Dosisveränderungen sollten beim älteren Patienten erst nach längeren Zeitintervallen vorgenommen werden als bei jüngeren Patienten.

Darüber hinaus kann die Therapie mit Psychopharmaka bei älteren Patienten dadurch kompliziert werden, dass selbst bei Substanzen, deren Pharmakokinetik im Alter nicht verändert ist (z. B. einige Benzodiazepinderivate, Tab. 3.3), aufgrund einer erhöhten pharmakodynamischen Empfindlichkeit älterer Patienten eine Dosisreduktion angebracht ist. Erschwerend kommt hinzu, dass nicht jeder ältere Patient eine geringere Dosis als jüngere Patienten benötigt, sodass im Einzelfall auch an älteren Patienten der zur Verfügung stehende Dosisbereich ausgeschöpft werden muss.

Beim älteren Patienten sollte immer die Eingangs- oder Initialdosis niedriger liegen als bei jüngeren Patienten.

## Dosis, Plasmaspiegel und Wirkung

Nur bei einigen in Psychiatrie und Neurologie eingesetzten Medikamente lassen sich die Patienten auf einen optimalen Plasmaspiegelbereich einstellen. Neben einigen Antiepileptika ist hier vor allen Dingen das Lithium zu erwähnen. Pharmakokinetisch gesehen ist allen diesen Substanzen gemeinsam, dass sie ein relativ kleines Verteilungsvolumen haben (Tab. 3.3). Das bedeutet, dass ein relativ großer Prozentsatz der im Körper vorhandenen Dosis sich im Plasma nachweisen lässt. Nur dann gibt das Kompartimentplasma einen verhältnismäßig guten Einblick in den Gesamtkonzentrationsverlauf im Organismus.

Für viele Antidepressiva und Neuroleptika als die wichtigsten Psychopharmakagruppen sind bis heute alle Versuche unbefriedigend verlaufen, einheitliche Dosierungsschemen zu erarbeiten bzw. Korrelationen zwischen Plasmaspiegeln und erwünschter therapeutischer Wirkung herzustellen.

Dies bedeutet, dass sich die Dosierung beider Substanzgruppen im Wesentlichen an der klinischen Situation orientieren muss und dass große Schwankungen der individuellen therapeutischen Dosis existieren.

Diese fehlende Beziehung zwischen Dosis, Plasmaspiegel und Wirkung lässt sich im Wesentlichen auf folgende Faktoren zurückführen.

- Aufgrund der extrem hohen Verteilungsvolumina (Tab. 3.3) spiegeln die Plasmaspiegel nur einen sehr kleinen Teil der Gesamtmenge der Substanz im Organismus wi-

der. Da sich darüber hinaus die Verteilungsphänomene interindividuell sehr unterscheiden können (Abb. 3.2), ist schon aus dieser Betrachtung ersichtlich, dass es sehr schwierig sein wird, hier bessere Korrelationen zu finden.

- Aufgrund hoher interindividueller Schwankungen der Eliminationsgeschwindigkeit sind die mit der gleichen Dosis an individuellen Patienten zu erreichenden Plasmaspiegel für viele dieser Substanzen extrem unterschiedlich. In Abb. 3.11 ist am Beispiel von Amitriptylin gezeigt, welche Schwankungen die mit einer konstanten Dosis erreichten Plasmaspiegel von Amitriptylin und Nortriptylin aufweisen und dass diese Varianz mit zunehmendem Alter zunimmt.
- Darüber hinaus ist anzunehmen, dass auch die pharmakodynamische Empfindlichkeit große interindividuelle Variationen aufweist. Für dieses Phänomen liegen jedoch noch sehr wenige überzeugende Daten vor. Inwieweit hier durch Genotypisierung der Targetstrukturen (z. B. Rezeptoren, Transporter, Enzyme) ein funktioneller Phänotyp definiert werden kann, dessen Ansprechen auf eine bestimmte Substanz besser vorhersagbar ist, wird die Entwicklung der nächsten Jahre zeigen.

Diese Voraussetzungen erklären letztlich, warum für viele Psychopharmaka die individuelle Dosis nicht anhand eines Plasmaspiegels, sondern anhand der therapeutischen Situation festgelegt werden muss. Andererseits können Plasmaspiegelbestimmungen aber sehr hilfreich sein und sollten deshalb zumindest im stationären Bereich zur Verfügung stehen. Viele Untersuchungen, insbesondere bei Neuroleptika und Antidepressiva, haben gezeigt, dass durch konsequent angewandte Plasmaspiegelbestimmungen sehr leicht diejenigen Patienten herausgefunden werden können, die sich in den Randbereichen bewegen. So werden viele Patienten unter normalen klinischen Dosierungen als Nonresponder eingeordnet, weil sie ungenügende Plasmaspiegel zeigen. Die Ursache hierfür kann sowohl auf metabolischer Ebene als auch auf der Ebene einer fehlenden Compliance liegen. Zudem kann man durch konsequent

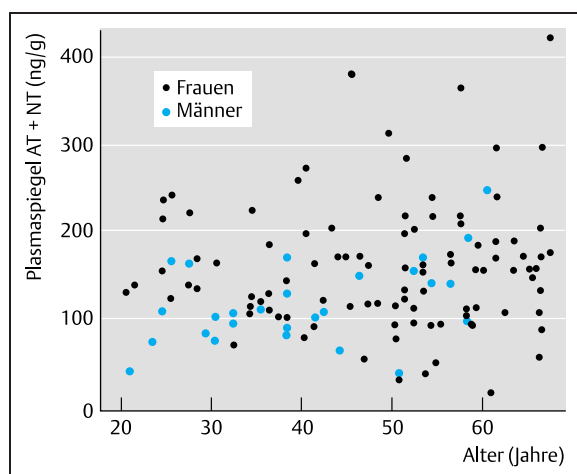


Abb. 3.11 Variabilität der Plasmaspiegel von Amitriptylin (AT) und Nortriptylin (NT) in Abhängigkeit vom Alter der Patienten bei einer Tagesdosis von 150 mg Amitriptylin (nach Breyer-Pfaff 1985).

durchgeführte Plasmaspiegelbestimmungen vor allem im Bereich der Antidepressiva Überdosierungen nicht nur im Sinne einer Intoxikation, sondern auch im Sinne einer unnötigen Belastung des Patienten mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen herausfiltern. Einen aktuellen Stand über Möglichkeiten und Grenzen der therapeutischen Arzneimittelüberwachung bei Antidepressiva und Neuroleptika geben Baumann et al. (2004).

## ■ Neuronale Wirkungsmechanismen

Sind Dosis und Dosierungsintervall richtig gewählt, wird das applizierte Psychopharmakon in ausreichender Konzentration das ZNS erreichen. Erwünschte und unerwünschte zentrale Wirkungen werden jetzt durch eine Beeinflussung der zentralen Neurotransmission erreicht.

### Nervenzelle und chemische Neurotransmission als Funktionsprinzipien des Gehirns

**Nervenzelle.** Die Nervenzelle ist als wesentliche funktionelle Einheit des ZNS anzusehen. Alle wichtigen Funktionen des ZNS wie Aufnahme, Verarbeitung und Speicherung sensorischer Informationen, aber auch psychische und motorische Reaktionen auf entsprechende sensorische Informationen werden über Funktionsänderungen von Nervenzellen vermittelt. Um dieser Vielfalt an komplexen Aufgaben gerecht zu werden, ist für eine optimale Funktion des ZNS eine intensive Kommunikation zwischen den einzelnen Nervenzellen von größter Bedeutung (Eccles 1964).

**Neurotransmission.** Informationsübertragung von Nervenzelle zu Nervenzelle wird im ZNS wahrscheinlich ausschließlich über chemische Neurotransmission vermittelt, wobei Zellkörper, Dendriten und Axone durch eine Vielzahl von individuellen Synapsen auf das komplizierteste miteinander verschaltet sind (Abb. 3.12). Man hat errechnet, dass im Schnitt jede Nervenzelle unseres Gehirns ungefähr 10 000 unterschiedliche Synapsen trägt und damit in ihrem jeweiligen Funktionszustand von sehr vielen anderen Neuronen reguliert wird.

Auf die chemische Neurotransmission übertragen bedeutet dies, dass jede Nervenzelle von sehr vielen unterschiedlichen Neurotransmittern erreicht wird, dass aber auch die Aktivität eines einzelnen Neurons über seine Synapsen auf sehr viele andere Neurone weitergegeben wird. Diese komplexe Verschaltung der einzelnen Neurone gilt bereits für den Fall, den man früher angenommen hat (Dale-Prinzip), nämlich dass jedes Neuron an seinen Synapsen nur einen einzigen Transmitter freisetzt. Die Komplexität wird heute noch dadurch vergrößert, dass viele Neurone nicht nur einen einzigen Transmitter freisetzen, sondern an ihren Synapsen neben einem primären Transmitter auch noch unter bestimmten Bedingungen einen sekundären Transmitter freisetzen können.

**Neurotransmitter.** Primäre Neurotransmitter sind die klassischen Substanzen wie Noradrenalin, Serotonin, Histamin, Acetylcholin, die Aminosäuren GABA, Glycin, Glutamat oder

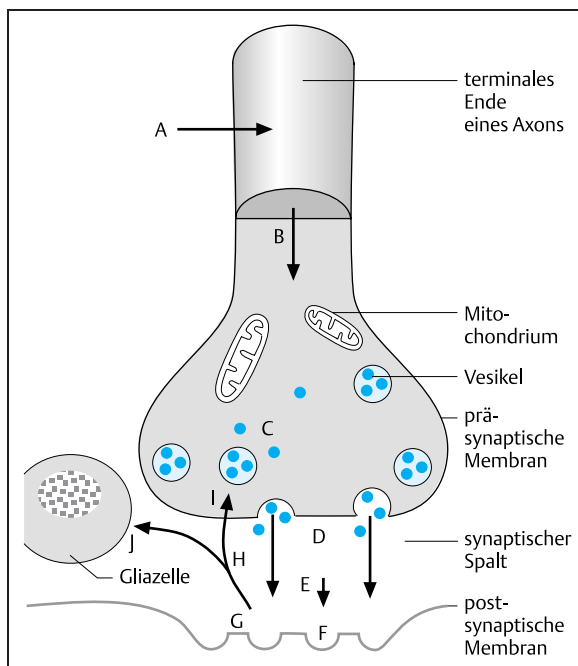


Abb. 3.12 Schematische Darstellung einer chemischen Synapse als Kommunikationsprinzip zwischen zwei Nervenzellen. Der Transmitter selbst – oder meist seine Vorstufe – wird von spezifischen Systemen ins Neuron aufgenommen (A). Der aufgenommene bzw. aus der Vorstufe im Neuron synthetisierte Transmitter wird über axonalen Transport an die Nervenendigungen transportiert (B) und dort in Vesikeln gespeichert (C). Durch ein Aktionspotenzial des Axons und einen damit verbundenen Calciumeinstrom wird der Transmitter durch Exozytose aus den Vesikeln in den synaptischen Spalt freigesetzt (D) und kann nach Diffusion (E) mit Rezeptoren auf der postsynaptischen Seite reagieren (F). Die Inaktivierung des Transmitters erfolgt durch Abbau oder Aufnahme an der postsynaptischen Seite (G) durch Rückdiffusion (H) und Aufnahme ins präsynaptische Neuron (I) bzw. in Synapse begleitende Gliazellen (J).

Aspartat sowie einige Neuropeptide wie Enkephalin, Endorphin, Substanz P und Somatostatin. Viele Neuropeptide fungieren aber wahrscheinlich hauptsächlich als so genannte sekundäre Transmitter, d. h., sie werden mit einem primären Transmitter zusammen an der Synapse freigesetzt und wirken modulierend auf den eigentlichen Effekt des primären Transmitters (Hökfelt et al. 1980). Praktisch alle heute zur Verfügung stehenden Psychopharmaka wirken, indem sie im Wesentlichen in die Wirkungsweise primärer Neurotransmitter eingreifen.

### Einfluss von Psychopharmaka auf die chemische Neurotransmission

Die wesentlichen Funktionsprinzipien der chemischen Neurotransmission an der Synapse, wie sie im zentralen Nervensystem ablaufen, sind in Abb. 3.12 schematisch dargestellt. In der Regel wird vom präsynaptischen Neuron der eigentliche Transmitter synthetisiert (Abb. 3.13), wobei der Zellkörper hier oft von größerer Bedeutung ist als das Axon selbst. Häufig muss das Neuron zur Synthese des Transmitters bestimmte Vorstufen aufnehmen. Da dies oft gegen einen Konzentrationsgradienten ablaufen muss, ist das Neuron mit Energie verbrauchenden Aufnahmesystemen für die Vorstufen versehen. Die Transmitter gelangen dann über axonalen Transport in die Präsynapse, wo sie in Vesikeln gespeichert werden.

Eine neuronale Entladung des Axons führt zu einer exozytotischen Freisetzung des Transmitters, der über den synaptischen Spalt die postsynaptische Membran und die dort vorhandenen Rezeptoren des rezeptiven Neurons erreichen kann. Damit das ganze System immer wieder in Gang gesetzt werden kann, ist eine sehr schnelle Inaktivierung des sich in der Synapse bzw. am Rezeptor befindlichen Transmitters nötig. Dies wird entweder durch enzymati-

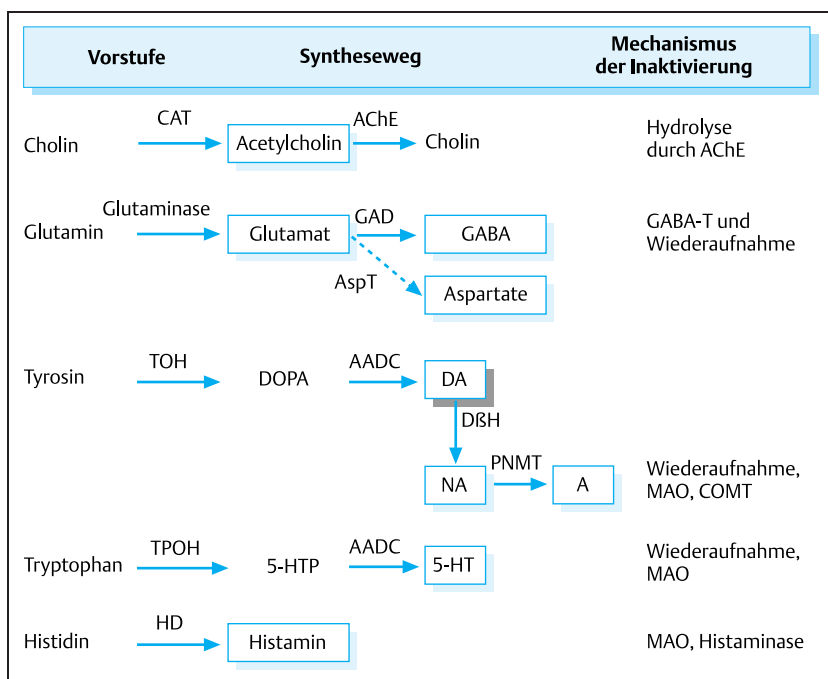


Abb. 3.13 Schematische Übersicht über Biosynthese und Abbaumechanismen wichtiger zentraler Neurotransmitter.

schon Abbau, Wiederaufnahme in das präsynaptische Neuron oder Aufnahme in die Synapse begleitenden Gliazellen erreicht. Im Hinblick auf die Wirkungsmechanismen der heute zur Verfügung stehenden Psychopharmaka haben die einzelnen Schritte des Transmissionsprozesses (Abb. 3.12) sehr unterschiedlichen Stellenwert.

#### Veränderungen der Biosynthese von Neurotransmittern.

Diese spielen für Psychopharmaka fast keine Rolle. Das klassische Beispiel für einen solchen Mechanismus – die Verstärkung der relativen dopaminergen Unteraktivität im nigrostriatalen dopaminergen System durch die Gabe der Dopaminvorstufe L-Dopa und deren erfolgreicher Einsatz in der Behandlung des idiopathischen Parkinson-Syndroms – wurde mehrfach herangezogen, um rationale Pharmakotherapien zentralnervöser Erkrankungen zu initiieren, bei denen als Ursache ein relativer Mangel eines bestimmten Neurotransmitters vermutet wird. Beispiele hierfür sind die Behandlung der Alzheimer-Erkrankung mit Acetylcholinvorstufen wie Cholin und Lecithin oder die Depressionsbehandlung mit L-Tryptophan bzw. L-Hydroxytryptophan oder mit Tyrosin. Im Gegensatz zu den guten therapeutischen Erfolgen der L-Dopa-Behandlung des Morbus Parkinson haben die anderen Behandlungsstrategien keine oder nur minimale klinische Erfolge gezeigt.

**Blockade inhibitorischer Autorezeptoren.** Während die durch Exozytose vermittelte Freisetzung des Transmitters in die Synapse als Angriffspunkt von Psychopharmaka keine Rolle spielt, ist eine Beeinflussung regulativer Faktoren der Transmitterfreisetzung als Wirkungsmechanismus von Psychopharmaka durchaus relevant. Wie in Abb. 3.14 am Beispiel einer noradrenergen Synapse gezeigt, kann die Menge des synaptisch freigesetzten Noradrenalins durch so genannte inhibitorische Autorezeptoren (vom  $\alpha_2$ -Typ) im Sinne einer negativen Rückkoppelung reguliert werden.

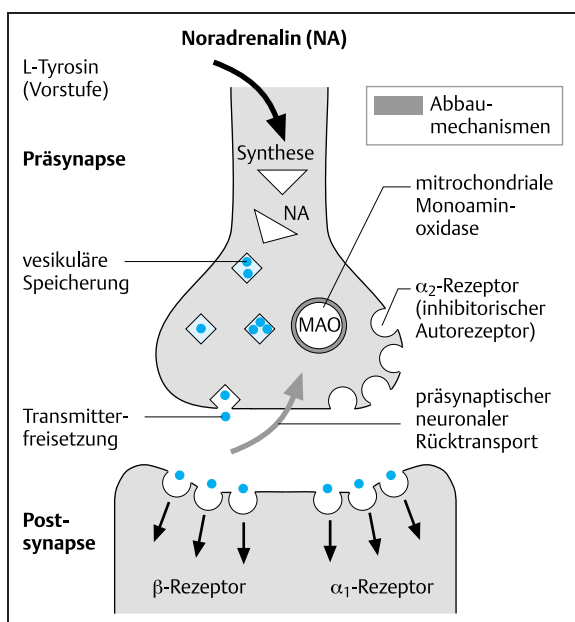


Abb. 3.14 Schematische Darstellung einer zentralen noradrenergen Synapse.

Autorezeptoren können entweder die Menge des freigesetzten Transmitters beeinflussen oder seine Syntheserate regulieren. Eine Blockade inhibitorischer  $\alpha_2$ -Rezeptoren und einer damit verbundenen initialen Erhöhung der Noradrenalin-Konzentration an zentralen Synapsen spielt für die Wirkung des Antidepressivums Mirtazapin eine wichtige Rolle (Müller 1997). Darüber hinaus ist eine Blockade dopaminergere Autorezeptoren (vom Typ  $D_2$ ) im Gesamtwirkungsspektrum von Neuroleptika, vor allem bei ihrem Einsatz in niedriger Dosierung als Tranquilizer, von Bedeutung (Müller 1998).

**Neuronale Wiederaufnahmehemmung.** Um eine repetitive Aktivierung postsynaptischer Rezeptoren zu ermöglichen, muss der in die Synapse freigesetzte Transmitter sehr schnell wieder aus der Synapse entfernt werden. Neben dem enzymatischen Abbau sind hier vor allem die Wiederaufnahme ins präsynaptische Neuron bzw. die Aufnahme in die Synapse der umgebenden Gliazellen von Bedeutung (Abb. 3.12). Eine Blockade solcher Inaktivierungsmechanismen stellt einen für Psychopharmaka wichtigen Angriffspunkt dar. So blockieren z. B. viele klassische Antidepressiva die neuronale Wiederaufnahme der Transmitter Noradrenalin und Serotonin. Inhibitoren des in den Mitochondrien lokalisierten Enzyms Monoaminoxidase hemmen den intraneuronalen Abbau der beiden gleichen Transmitter. Verschiedene Substanzen, die über eine Hemmung der Acetylcholinesterase (lokalisiert auf der postsynaptischen Seite, Abb. 3.12) die synaptische Konzentration von Acetylcholin im ZNS erhöhen, sind als Antidementiva in die Therapie der Alzheimer-Erkrankung eingeführt (Donepezil, Rivastigmin).

**Direkte Beeinflussung der Signalübertragung.** Die durch Bindung eines Agonisten an einen Rezeptor ausgelöste Konformationsänderung des Rezeptors kann über unterschiedliche Transduktionsmechanismen in das rezeptive Neuron der zentralen Synapse weitergegeben werden (Veränderung der Leitfähigkeit von Ionenkanälen, Bildung von intrazellulären, sekundären Botenstoffen; Abb. 3.15). Hierzu ist anzumerken, dass verschiedene Rezeptoren unterschiedlicher Transmitter letztlich den gleichen Transduktionsmechanismus benutzen kann (Abb. 3.15). Dies bedeutet, dass Psychopharmaka, die mehr oder weniger spezifisch mit einem Transduktionsmechanismus interferieren, nicht die pharmakologische Selektivität erreichen können wie Psychopharmaka, die nur eine spezifische Unterklasse eines einzigen Rezeptors aktivieren bzw. blockieren. Trotz dieses gewissen Rückschrittes im Hinblick auf die pharmakologische Selektivität gewinnt eine direkte Beeinflussung von Transduktionsmechanismen in den letzten Jahren immer mehr als potenzieller Wirkungsmechanismus von Psychopharmaka an Bedeutung.

#### Signalübertragung mit Second Messengern

Löst ein Ligand nach Bindung an einen Rezeptor, ein Transmembranprotein mit Domänen auf der extrazellulären und zyttoplasmatischen Seite, eine Reaktion im Zellinnern aus, bezeichnet man dies als Signalübertragung (Signaltrans-

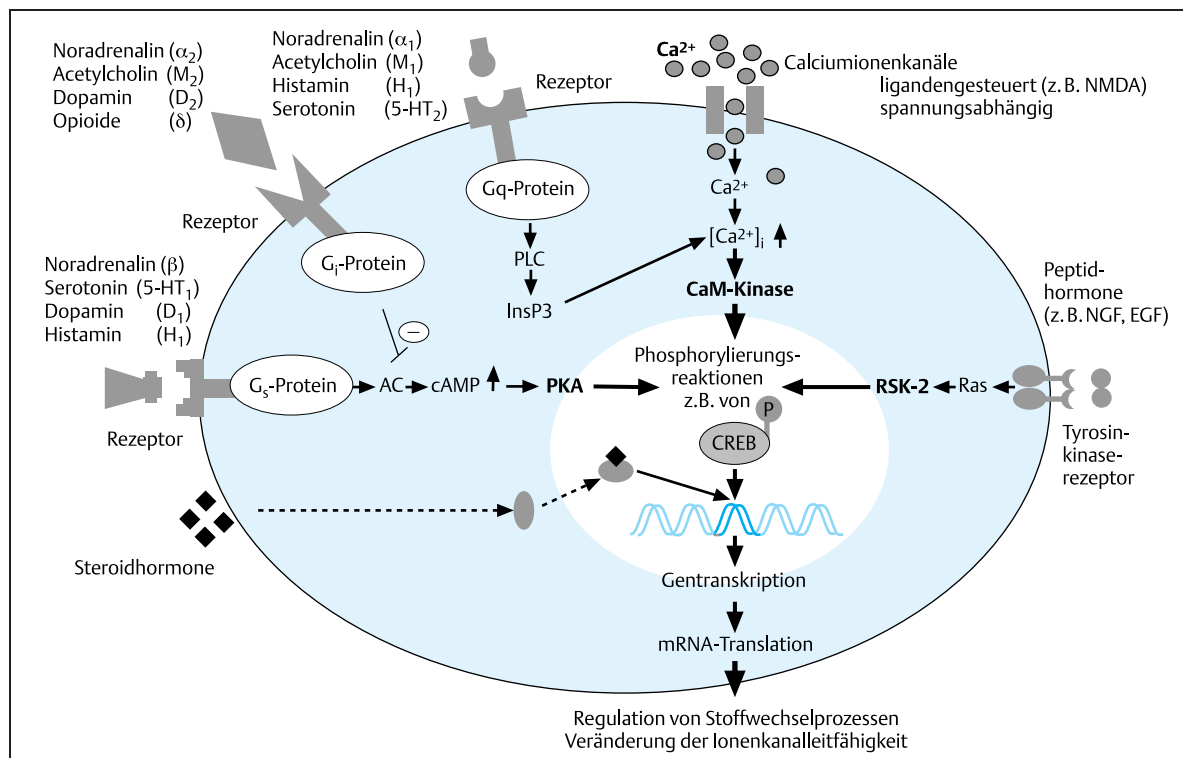


Abb. 3.15 Mechanismen der neuronalen Signaltransduktions-/Transkriptionskopplung. Divergenz und Konvergenz unterschiedlicher Signalkaskaden. Verschiedene Neurotransmitter und Rezeptoren, die an unterschiedliche G-Proteine und Effektorsysteme gekoppelt sind, können eine gemeinsame Transduktionsendstrecke besitzen. So wird der Transkriptionsfaktor CREB (cAMP response element binding protein) nicht nur über die cAMP-abhängige

Proteinkinase (PKA) stimuliert, sondern auch durch calciumabhängige Kinasen (CaM-K) und Kinasen des Ras-Reaktionswegs (RSK-2), der durch bestimmte Wachstumsfaktoren aktiviert wird. Dagegen können Steroidhormone nach Bindung an ihren Rezeptor direkten Einfluss auf die Gentranskription nehmen (nach Müller u. Eckert 2002).

duktion, Abb. 3.15). Durch die Bindung des Neurotransmitters an die extrazelluläre Domäne des Rezeptors wird die Aktivität der Domäne der zytoplasmatischen Seite beeinflusst, der Rezeptor wird aktiviert. Im Zytosol wird ein biochemisches Signal erzeugt, dessen Amplitude sehr viel größer ist als beim extrazellulären Liganden. Häufig führt das Signal im Zytosol dazu, dass im Zellinnern die Konzentration einer niedermolekularen Verbindung ansteigt. Diese Moleküle werden als „zweite Boten“ (Second Messenger) bezeichnet im Gegensatz zum ersten Boten, dem extrazellulären Neurotransmitter. Die Signaltransduktion ist damit auch eine Möglichkeit, das ursprüngliche Signal zu verstärken.

Verglichen mit den Ionenkanalgekoppelten Rezeptoren arbeitet die Signalübertragung mit dem Second Messenger verhältnismäßig langsam. Man nimmt an, dass auf diese Weise die Langzeitwirkung von Transmittern ermöglicht wird (Herdegen et al. 1997).

Man unterscheidet grundsätzlich zwei Arten der Signaltransduktion:

- Der Rezeptor kann mit einem *G-Protein* interagieren, das mit der Membran assoziiert ist. In seiner aktiven Form besteht das G-Protein aus einem GDP-gebundenen Trimer. Bei Rezeptoraktivierung wird GDP durch GTP ersetzt, die Untereinheiten des G-Protein können daraufhin dissoziieren und reagieren mit einem oder mehreren Zielmolekülen. Rezeptoren, die über G-Proteine an ein Ef-

fektorsystem gekoppelt sind, werden auch als metabotrope Rezeptoren bezeichnet.

- Der Rezeptor besitzt in seiner Zytoplasmadomäne eine *Proteinkinase*. Nach Bildung des Rezeptor-Liganden-Komplexes wird die Kinase aktiviert und phosphoryliert ihre eigene zytoplasmatische Domäne. Diese Autophosphorylierung ermöglicht es dem Rezeptor, mit einem Zielprotein eine Bindung einzugehen und es gleichzeitig zu aktivieren. Das Zielprotein wiederum kann auf neue Substrate in der Zelle einwirken. Die Kinaserezeptoren sind in der Regel Tyrosinkinasen, es gibt jedoch auch einige wenige Serin-Threonin-Kinaserezeptoren.

### G-Protein-vermittelte Signaltransduktion

Die G-Proteine übertragen Signale von zahlreichen Rezeptoren auf viele verschiedene Moleküle. Viele klassische Neurotransmitter wirken über eine G-Protein-vermittelte Signaltransduktion. Zur Superfamilie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren gehören unter anderem die Muscarin-, die Alpha- und Beta-Adrenozeptoren und Untergruppen von glutamatergen Rezeptoren (Abb. 3.15).

**Effektoren.** Unter einem Effektor versteht man ein Molekül, das durch ein G-Protein aktiviert oder in selteneren Fällen inhibiert wird. Häufig handelt es sich dabei um ein anderes

membranständiges Protein. Der Rezeptor befindet sich demnach upstream und der Effektor downstream von dem G-Protein. Als Effektormoleküle dienen vor allem die Adenylatzyklase (AC), die Guanylatzyklase (GC) und die Phospholipasen A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) und C (PLC). Tabelle 3.7 gibt einen Überblick über die Effektoren, die mit verschiedenen Typen von G-Proteinen gekoppelt sind. Einige G-Proteine wirken auf viele Effektoren ein, die ihrerseits wiederum viele unterschiedliche Übertragungswege aktivieren.

**G-Protein-Klassen.** Klassische G-Proteine der Neurotransmission sind G<sub>s</sub> und G<sub>i</sub>: G<sub>s</sub> aktiviert die Adenylatzyklase und erhöht somit die cAMP-Konzentration, G<sub>i</sub> umgekehrt hemmt die Adenylatzyklase und erniedrigt die cAMP-Konzentration. Hierbei handelt es sich bei den Second Messengern um Mitglieder der wichtigen Klasse der zyklischen Nucleotide. Ein weiteres klassisches G-Protein ist G<sub>q</sub>: Es aktiviert Phospholipase C und fördert somit die Bildung einer weiteren bedeutenden Gruppe von Second Messengern, die aus kleinen Lipidmolekülen bestehen wie Inositoltriphosphat (InsP<sub>3</sub>) und Diacylglycerol (DAG), die aus dem Membranphospholipid (Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat, PIP<sub>2</sub>) gebildet werden.

**Aktivierung intrazellulärer Signalkaskaden.** G-Proteine oder ihre Second Messenger können auch direkt auf Kalium- oder Calciumionenkanäle wirken und diese öffnen oder schließen (Tab. 3.7). Bei der Aktivierung von PLC kommt es infolge der Bildung von InsP<sub>3</sub> zur intrazellulären Freisetzung von Calciumionen aus dem endoplasmatischen Retikulum und wahrscheinlich über Bildung weiterer Abbauprodukte des Inositolphosphat-Metabolismus (z. B. InsP<sub>4</sub>) zur Öffnung von Calciumkanälen in der Zytoplasmamembran. Die freie intrazelluläre Calciumkonzentration [Ca<sup>2+</sup>] wird heute ebenfalls als wichtiger Second Messenger der zentralen Neurotransmission angesehen.

Die gebildeten Second Messenger aktivieren nun ebenfalls eine Signalkaskade, an der vor allem Kinasen, Phosphatasen und Proteasen beteiligt sind (Abb. 3.15). Die Substrate dieser Enzyme befinden sich entweder in der Zellmembran, dem Zytoplasma oder im Zellkern.

**Aktivierung von Transkriptionsfaktoren.** Eine weitere Folge der Aktivierung intrazellulärer Signalkaskaden ist die Bereitstellung von aktiven Transkriptionsfaktoren (Abb. 3.15). Transkriptionsfaktoren besitzen eine regulatorische Funktion für die Proteinsynthese. Sie werden zu bestimmten Bedingungen, unter anderem über die intrazellulären Signalkaskaden, aktiviert, manchmal auch synthetisiert und regulieren und kontrollieren seitlich bzw. räumlich angepasste Transkriptionsmuster. Die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren und die dann folgende Expression ihrer Zielgene trägt wesentlich zu der Funktionsantwort der Zelle bei. Die DNA-Sequenzen, an die Transkriptionsfaktoren binden und die Gentranskription entweder aktivieren oder inhibieren, werden auch als Response-Elemente bezeichnet.

Ein im Rahmen der noradrenergen und serotoninerger Signalkaskade wichtiger Transkriptionsfaktor ist das CREB, das über die Bildung von cAMP und PKA-Aktivierung aktiviert wird. Aktiviertes CREB, d. h. phosphoryliertes CREB (cAMP response element binding protein), bindet an das CRE (cAMP response element), eine kurze DNA-Sequenz, bestehend aus nur 8 Nucleotiden. Als Folge kommt es zu einer vermehrten Transkription des nachgeschalteten Gens, wodurch z. B. Wachstumsfaktoren, andere Signalmoleküle oder auch andere Transkriptionsfaktoren vermehrt gebildet werden.

### Agonisten, Antagonisten und partielle Agonisten

Neben Agonisten, welche die Funktion des physiologischen Transmitters nachahmen, gibt es Antagonisten, die durch eine Blockade der Rezeptoren die Informationsweitergabe blockieren. Darüber hinaus gewinnen in den letzten Jahren so genannte partielle Agonisten zunehmend an Bedeutung, Substanzen, die zwar den Rezeptor aktivieren können, bei denen aber die Signalübertragung in das rezeptive Neuron nur abgeschwächt vorhanden ist und die in Gegenwart hoher synaptischer Konzentrationen des physiologischen Transmitters eher als Antagonisten wirken.

G-Protein	Effektor	Second Messenger	Beispiele für Rezeptoren
G <sub>s</sub>	aktiviert Adenylatzyklase	cAMP ↑ ↑	Beta-Adrenozeptor
G <sub>olf</sub>	aktiviert Adenylatzyklase	cAMP ↑ ↑	olfaktorische Rezeptoren
G <sub>i</sub>	hemmt Adenylatzyklase, öffnet Kaliumkanäle	cAMP ↓ Membranpotenzial pfo; ↑	M <sub>2</sub> -Acetylcholin-Rezeptor
G <sub>o</sub>	schließt Calciumkanäle	[Ca <sup>2+</sup> ] ↓	α <sub>2</sub> -Adrenozeptor, GABA <sub>B</sub> -Rezeptor
G <sub>t</sub> (Transducin)	stimuliert die cGAMP-Phosphodiesterase	cGMP ↓	Rhodopsinrezeptor
G <sub>q</sub>	aktiviert Phospholipase C <sub>α</sub> b	InsP <sub>3</sub> , DAG ↑ ↑	M <sub>1</sub> -Acetylcholin-Rezeptor, 5-HT <sub>2</sub> -Rezeptor

Tabelle 3.7 G-Protein-Klassen unterscheiden sich durch ihre Effektoren und werden durch eine Vielzahl von Transmembranrezeptoren aktiviert (nach Müller u. Eckert 1999)



Ein Beispiel für einen partiellen Agonisten ist das in die Therapie neu eingeführte atypische Neuroleptikum Aripiprazol (Müller 2002). Es würde den Rahmen des Kapitels sprengen, hier vertieft auf spezifische Rezeptoren und an ihnen angreifende Psychopharmaka einzugehen. Erwähnt werden sollte aber, dass es durch moderne Techniken heute möglich ist, immer spezifischere Unterklassen einzelner Rezeptortypen herauszufinden und immer selektivere Agonisten bzw. Antagonisten für nur eine bestimmte Unterklasse eines bestimmten Rezeptors zu entwickeln.

Damit bietet dieser Angriffspunkt die größte Chance, neue Psychopharmaka mit noch größerer pharmakologischer Selektivität zu entwickeln. Wichtige Beispiele für Psychopharmaka, die über eine Rezeptoraktivierung bzw. -blockade erwünschte bzw. unerwünschte Wirkungen zeigen, sind Neuroleptika ( $D_2$ -Blockade), Benzodiazepine (Agonisten am Benzodiazepinrezeptor) und Anticholinergika vom Typ des Biperidens (Antagonisten an zentralen Muscarinrezeptoren) oder auch die über rezeptorantagonistische Eigenschaften vermittelten Nebenwirkungen vieler Neuroleptika (Müller 1998).

### Interpretation von Rezeptorprofilen für die Praxis

Die Konzentration, bei der 50% des maximalen Effektes erzielt wird, heißt wirksame Konzentration 50 (EC50). Das gleiche Modell gilt auch für die Beziehung Konzentration – toxische Wirkung, definiert als toxische Konzentration 50 (TC50). Der *therapeutische Bereich eines Pharmakons* leitet sich von der Differenz TC50-EC50 und der *therapeuti-*

*sche Index* aus dem Verhältnis EC50/TC50 ab. Für Antagonisten wurde eine eigene Vergleichsgröße eingeführt, die hemmende Konzentration, bei der eine 50%ige Hemmung erzielt wird (IC50).

Viele Neuroleptika und Antidepressiva wirken nicht nur an einem neuronalen System (Rezeptor bzw. Transporter), sondern an verschiedenen dieser Systeme, was zum einen für den Wirkungsmechanismus (atypische Neuroleptika) erwünscht ist, zum anderen aber auch das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen erklären kann (alte und neue Neuroleptika, Antidepressiva). Es ist oft schwierig, aus den üblicherweise *in vitro* ermittelten Affinitätskonstanten bzw. Inhibitionskonstanten einer Substanz für die unterschiedlichen Systeme die Bedeutung für die therapeutische Situation abzuleiten. Dass dies dennoch möglich ist, wird in Abb. 3.16 am Beispiel eines hypothetischen Neuroleptikums erklärt.

Die Abbildung zeigt, dass eine vergleichende Interpretation von Rezeptoraffinitäten den dynamischen und konzentrationsabhängigen Prozess an der Synapse sehr viel klarer widerspiegelt als die sonst häufig verwendeten Kuchenprofile, die nur die Situation annähernd widerspiegeln, bei der bereits das System mit der höchsten Affinität (im vorliegenden Fall der 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptor) stark besetzt ist (relativ niedrige Konzentration). Daraus lässt sich abzuleiten, dass mit zunehmender Dosis und damit zunehmendem Sättigungsgrad des Zielrezeptors auch Rezeptoren an Bedeutung gewinnen, für welche die Substanz nur eine geringere Affinität aufweist. Diese Rezeptoren sind jedoch weniger für die antipsychotische Wirkung der Neuroleptika verantwortlich als für zum Teil erwünschte Nebeneffekte (Sedation), besonders aber für die vielen unerwünschten vegetativen Nebenwirkungen.

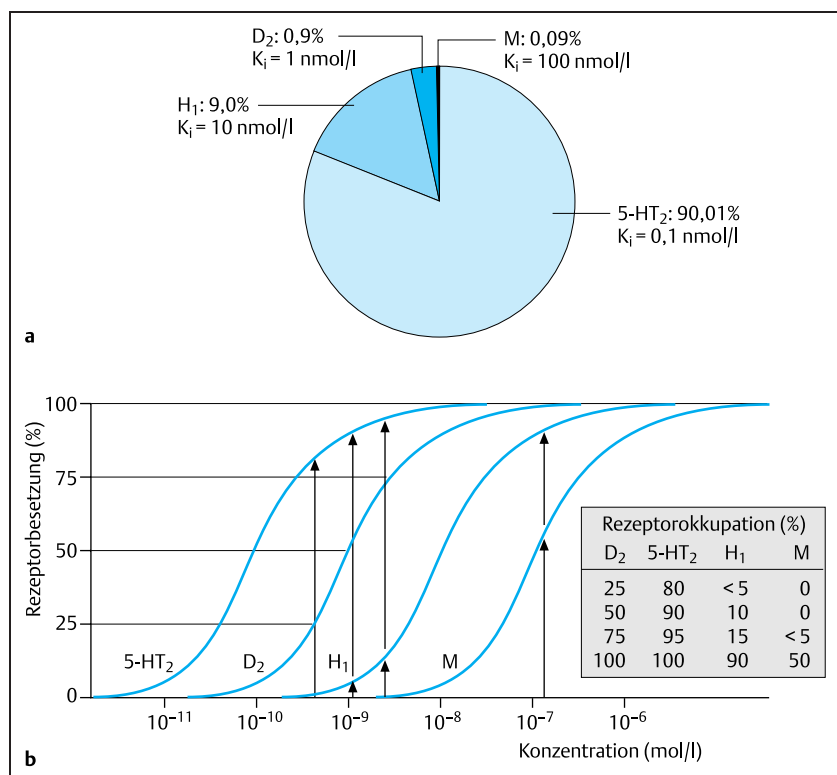


Abb. 3.16 Interpretation von Rezeptorprofilen eines hypothetischen Neuroleptikums für die Praxis (Einzelheiten siehe Text).

In Abb. 3.16 wird ein hypothetisches Neuroleptikum erläutert, das mit einer Affinitätskonstante von 1 nmol an den D<sub>2</sub>-Rezeptor bindet, dessen Dosierung also am Patienten so gewählt wird, dass dieser Rezeptor im Striatum normalerweise zwischen 70 und 80 % besetzt ist. Das Neuroleptikum bindet wie viele atypische Substanzen auch an den Serotonin-2-Rezeptor mit einem K<sub>i</sub>-Wert von 0,1 nmol (10fach höhere Affinität) und K<sub>i</sub>-Werten von 10 bzw. 100 nmol an den Histamin-H<sub>1</sub>- bzw. den Muscarinrezeptor (10- bzw. 100fach schwächere Affinität). Da die Kuchendarstellung (Abb. 3.16 a) letztlich aus dem K<sub>i</sub>-Wert errechnet wird, spiegelt sie nur die relative Relevanz der einzelnen Systeme wider. Hierzu werden die K<sub>i</sub>-Werte zunächst in reziproke Werte (1/K<sub>i</sub>) umgewandelt, die dann prozentual dargestellt werden. Bei oberflächlicher Betrachtung würde man eine solche Darstellung dahingehend interpretieren, dass hauptsächlich der Serotonin-2-Rezeptor wichtig ist, der D<sub>2</sub>-Rezeptor eine deutlich untergeordnete Rolle spielt und alle anderen Rezeptoren praktisch vernachlässigbar sind.

Dies ist aber de facto nicht der Fall, da in der Praxis die Substanz so dosiert wird, dass der D<sub>2</sub>-Rezeptor ausreichend besetzt ist. Daher lassen sich vergleichende Rezeptorbesetzungen sehr viel besser aus einer Darstellung ableiten, wie sie im unteren Teil der Abbildung vorliegt (Abb. 3.16 b). Hier sieht man die typischen, über 2 bzw. 3 Zehnerpotenzen gehenden, vom Massen-Wirkungsgesetz bestimmten Okkupationskurven der Substanz an dem D<sub>2</sub>-Rezeptor und den drei anderen Rezeptoren, wobei die höhere Affinität für den 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptor zu einer deutlich höheren Okkupation als am D<sub>2</sub>-Rezeptor führt, während die beiden anderen Rezeptoren weniger besetzt werden.

Daraus lässt sich ableiten, dass bei einer Dosierung des Neuroleptikums, die nur 25 % der D<sub>2</sub>-Rezeptoren okkupiert, bereits ungefähr 80 % der Serotoninrezeptoren besetzt sind, während alle anderen Rezeptoren keine Rolle spielen. Geht man auf 50ige D<sub>2</sub>-Okkupation über, nimmt die Serotoninokkupation noch etwas zu, während die beiden anderen Rezeptoren noch immer kaum eine Rolle spielen. Bewegt man sich aber im 75 %-Bereich der Rezeptorbesetzung für die D<sub>2</sub>-Rezeptoren (also im normalen therapeutischen Bereich), sind fast alle 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren, aber auch die H<sub>1</sub>-Rezeptoren zu einem gewissen Prozentsatz okkupiert. Liegt eine leichte Überdosierung des Neuroleptikums mit einer 100igen D<sub>2</sub>-Okkupation vor, hat man die gleiche maximale Okkupation für den 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptor, es steigen aber die H<sub>1</sub>-Okkupation auf 90 % und die M-Okkupation auf immerhin 50 % an.

Eine solche Darstellung zeigt sehr viel deutlicher, dass die relative Bedeutung von zusätzlichen Rezeptorsystemen mit Affinitäten entweder größer oder geringer als die Zielaffinität (in diesem Fall D<sub>2</sub>-Rezeptor) zu sehr unterschiedlichen Bedeutungen der zusätzlichen Systeme führt. Man kann in diesem Fall auch davon ausgehen, dass mit zunehmender Dosierung des Neuroleptikums die Bedeutung der H<sub>1</sub>- und der Muscarinrezeptoren sowie den damit verbundenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen zunimmt (Eckert u. Müller 2005).

## Adaptationsphänomene und klinischer Wirkungseintritt

Die bisher beschriebenen Effekte sind alle mehr oder weniger akuter Natur, d. h., nach Applikation des Psychopharmakons sind sie in relativ kurzer Zeit vorhanden und deutlich ausgeprägt. Dieser sehr schnelle Eintritt der akuten pharmakologischen Wirkung steht bei einigen Psychopharmaka im Gegensatz zum Zeitverlauf der gewünschten klinischen Wirkung, die sich oft erst über einen Zeitraum von Tagen oder Wochen ausbildet. Dies hat zu den Vorstellungen geführt, dass die oben beschriebenen akuten Effekte möglicherweise nicht den eigentlichen Wirkungsmechanismus einiger Substanzen darstellen, sondern dass sie nur den Anstoß geben zu adaptiven Veränderungen der Funktionalität bestimmter zentraler Neurone.

Die extrem komplexe Verschaltung aller zentralen Neurone untereinander bringt es mit sich, dass viele zentrale Neurone zu verschiedenen adaptiven Leistungen fähig sind, d. h., sie können ihren Funktionszustand den vorliegenden Bedingungen anpassen und damit überschießende oder ungenügende Aktivitäten in bestimmten Bereichen des ZNS kompensieren bzw. ausgleichen. Dies kann in größeren Regelkreisen, in die verschiedene Neurone involviert sind, aber auch an einer einzelnen Synapse erfolgen, wo die postsynaptische Seite häufig Perioden chronischer Über- bzw. Unteraktivität der Präsynapse durch bestimmte Adaptationen der Rezeptorkonzentration und der Rezeptorfunktionalität kompensieren kann.

Wichtigstes Beispiel dafür, dass der eigentliche Wirkungsmechanismus von Psychopharmaka mit der Ausbildung solcher kompensatorischer Mechanismen verbunden ist, sind die Antidepressiva. Man geht heute davon aus, dass diese adaptiven Veränderungen auf der postsynaptischen Seite ausgelöst werden, beispielsweise angestoßen durch die akute Blockade der neuronalen Wiederaufnahme und der damit verbundenen initialen Konzentrationserhöhung der Transmittersubstanzen Noradrenalin bzw. Serotonin in den jeweiligen Synapsen. Diese Veränderungen finden sich sowohl im noradrenergen als auch im serotoninergen System und betreffen Veränderungen von Dichte sowie Funktionalität der postsynaptischen Rezeptoren.

Die aktuellen Vorstellungen solcher adaptiver Veränderungen an der serotoninergen Synapse sind in Abb. 3.17 zusammengefasst. Ein anderes Beispiel für adaptive Veränderungen der Funktionalität zentraler Neurone, die wahrscheinlich sehr eng mit dem eigentlichen Wirkungsmechanismus von Psychopharmaka verbunden sind, ist der sich erst langsam ausbildende Depolarisationsblock dopaminergener Neurone des mesolimbischen bzw. nigrostriatalen dopaminergen Systems unter chronischer Therapie mit Neuroleptika.

### Adaptive Veränderungen an der serotoninergen Synapse.

Es ist schon lange bekannt, dass synaptische Strukturen im zentralen Nervensystem keine statischen Gebilde sind, sondern sich adaptiv verändern können. Phasen pathologisch hoher synaptischer Aktivität (vermehrte Transmitterfreisetzung) werden über eine Abnahme der postsynaptischen Rezeptorempfindlichkeit gegenreguliert, während Phasen synaptischer Unteraktivität (reduzierte Transmitterfreisetzung) durch eine Erhöhung der Rezeptorempfindlichkeit

bzw. der Rezeptordichte zumindest teilweise kompensiert werden können. Während dieses physiologische Muster zwar im Wesentlichen Gültigkeit hat, lässt sich im Einzelfall nicht immer voraussagen, wie sich die Gesamtfunktion des Neurons tatsächlich verändert, da verschiedene Strukturen des Neurons unterschiedlich adaptiv auf ein pharmakologisches Agens reagieren können. Dies wird in Abb. 3.17 etwas detaillierter an der komplexen Antwort serotoninerger Neurone auf die subchronische Gabe eines Serotonin-Wiederaufnahmehemmers dargestellt.

Die serotoninerger Neurone der Raphekerne zeichnen sich durch zwei Besonderheiten, somatodendritische Autorezeptor und Spontanaktivität, aus. Neben der typischen synaptischen Struktur mit der Freisetzung von Serotonin, einer möglichen Hemmung der neuronalen Wiederaufnahme von Serotonin durch SSRI und dem Vorhandensein präsynaptischer inhibitorischer Autorezeptoren können auf der postsynaptischen Seite verschiedene Untertypen von Serotoninrezeptoren lokalisiert sein, wobei im vorliegenden Beispiel der Einfachheit halber nur der postsynaptische 5-HT<sub>1A</sub> und der postsynaptische 5-HT<sub>2A</sub> dargestellt sind. Die Komplexität der Antwort wird aber vor allem dadurch bedingt, dass in den Raphekernen eine hohe Dichte somatodendritischer 5-HT<sub>1A</sub>-Autorezeptoren vorhanden ist und an diesen Stellen auch sehr hohe Konzentrationen von Serotonin freigesetzt werden.

**Vorgänge an den 5-HT<sub>1A</sub>-Autorezeptoren.** Die akute Gabe eines SSRI führt damit nicht nur zu einer initialen Serotoninerhöhung an den klassischen Synapsen, sondern zu einer besonders starken Serotoninerhöhung an den soma-

todendritischen Autorezeptoren der Zellkörper, da hier auch eine sehr hohe Dichte von Serotonintransportern lokalisiert ist. Während die mäßige Serotoninerhöhung an der Synapse zunächst eine Wirksamkeitsverstärkung impliziert, führt die sehr deutliche Serotonerhöhung an den somatodendritischen Autorezeptoren zu einer ausgeprägten Hemmung der Spontanaktivität der serotoninerger Neurone, sodass zunächst die serotoninerge Neurotransmission eher erniedrigt ist.

Erst nach 1–2 Wochen kontinuierlicher Therapie mit einem Serotonin-Wiederaufnahmehemmer desensibilisieren die 5-HT<sub>1A</sub>-Autorezeptoren an den Zellkörpern, und die Spontanaktivität der serotoninerger Neurone geht langsam wieder auf das Ausgangsniveau zurück. An den klassischen serotoninerger Synapsen stößt nun die normalisierte serotoninerge Spontanaktivität auf ein neu eingestelltes Gleichgewicht der Empfindlichkeit der verschiedenen dort lokalisierten Rezeptoren. Die inhibitorischen präsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Autorezeptoren nehmen hier in ihrer Empfindlichkeit ab, während die postsynaptisch lokalisierten 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren eher unter subchronischer Gabe eine Empfindlichkeits- und gegebenenfalls auch Dichtezunahme zeigen.

**Vorgängen an den 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren.** Andererseits sind die postsynaptisch lokalisierten 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren unter subchronischer SSRI-Gabe eher in ihrer Empfindlichkeit und ihrer Dichte herunterreguliert, sodass selbst bei normalisierter Spontanaktivität der serotoninerger Neurone die Modulation der serotoninerger Antwort sehr unterschiedlich ausfallen kann und letztlich von der relativen

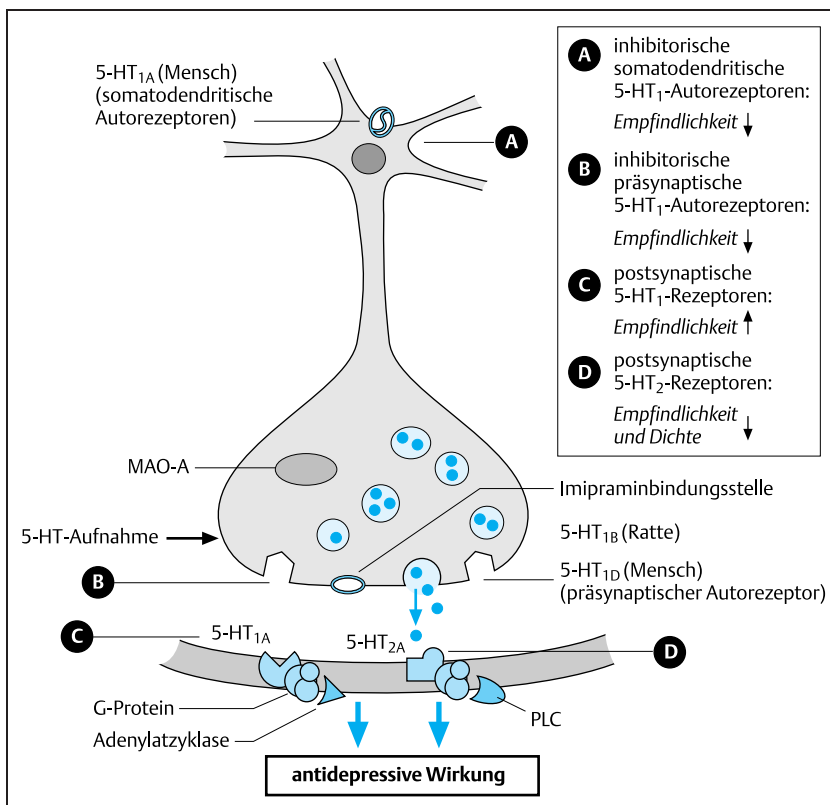


Abb. 3.17 Komplexität synaptischer Adaptionsmechanismen am Beispiel einer serotoninerger Synapse nach Behandlung mit einem Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Einzelheiten siehe Text; 5-HAT: 5-Hydroxytryptophan/Serotonin, MAO: Monoaminoxidase, PLC: Phospholipase C; nach Müller u. Eckert 2002, 2005).

Verteilung und Bedeutung der unterschiedlich reagierenden Serotoninrezeptoren-Unterklassen abhängt.

Darüber hinaus wird davon ausgegangen, dass Serotonin mehr als andere Neurotransmitter auch eine wichtige Funktion in der Regulation der Neubildung synaptischer Kontakte spielt (synaptic sprouting). Hier hat man in histologischen Untersuchungen deutliche Veränderungen unter subchronischer Vergabe von SSRI gesehen, sodass neben der Komplexität der Modulation klassischer Neurotransmissionsmechanismen gegebenenfalls auch adaptive Veränderungen der serotoninerger Synapsen in Erwägung gezogen werden müssen.

### Pharmakologische Selektivität ist nicht gleichbedeutend mit funktioneller Spezifität

Gemäß dem heutigen Verständnis zentralnervöser Funktionen ist davon auszugehen, dass einzelne Funktionen des Gehirns schwerpunktmäßig bestimmten Kerngebieten bzw. bestimmten Verbänden von Neuronen zugeordnet werden können, die aber zusätzlich über verschiedenartigste Querverbindungen modulierende Impulse aus anderen Arealen des Gehirns erhalten. Ausgehend von dem klinischen Wunsch, bestimmte psychopathologische Symptome bzw. Syndrome möglichst selektiv korrigieren zu können, sind Psychopharmaka erwünscht, die gezielt bestimmte Funktionen oder gegebenenfalls bestimmte Areale des ZNS beeinflussen.

Die heute in der Regel verfolgte Strategie, biochemisch hochselektive Psychopharmaka zu entwickeln, die z. B. nur noch eine Unterklasse eines Rezeptors aktivieren, ist sicher dadurch berechtigt, dass die Chance besteht, dass eine Beeinflussung dieses hochselektiven Systems funktionell nur noch in sehr wenigen Arealen des ZNS relevant wird. Insofern kann diese Strategie durchaus auch zu funktionell spezifischen Pharmaka führen. Es muss nur generell davor gewarnt werden, von vornherein ein Psychopharmakon, was pharmakologisch hochselektiv ist (im Hinblick auf seinen biochemischen Angriffspunkt), auch von der klinischen Einschätzung als funktionell spezifisch zu betrachten. Als Beispiel für diese kritische Aussage seien die neuen hochselektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer erwähnt, die im Vergleich zu den klassischen trizyklischen Antidepressiva eine hohe pharmakologische Selektivität aufweisen. Eine klinische Spezifität im Sinne eines besseren oder schlechteren Ansprechens bestimmter Untergruppen depressiver Patienten konnte für diese Substanzen jedoch bis heute nicht belegt werden.

### ■ Nebenwirkungen und Interaktionen

Jedes Medikament hat erwünschte (therapeutische), aber auch unerwünschte Wirkungen. Der Arzt sollte die *unerwünschten Arzneimittelwirkungen* mindestens genauso gut kennen wie die erwünschten, denn sie belasten bzw. gefährden im Einzelfall den Patienten. Im einfachsten Fall führen sie zu einer schlechten Compliance, was leider im Be-

reich der Psychopharmaka sehr häufig ist. Unterscheiden muss man

- meist seltene aus dem Wirkungsmechanismus nicht ableitbare unerwünschte Wirkungen, deren Auftreten für den Arzt nicht abschätzbar ist (Blutbildveränderungen, z. B. unter Antidepressiva oder Neuroleptika),
- durch den Wirkungsmechanismus erklärable unerwünschte Wirkungen, deren Auftreten berechenbar ist (anticholinerge Nebenwirkungen vieler Antidepressiva).

Im Einzelfall können die unerwünschten Arzneimittelwirkungen so eng mit dem Wirkungsmechanismus verknüpft sein, dass sie von der erwünschten Hauptwirkung praktisch nicht abzutrennen sind (z. B. sedierende Eigenschaften von Tranquilizern der Benzodiazepinklasse oder extrapyramidal-motorische Störungen unter typischen Neuroleptika). Diese Beispiele sollen zeigen, dass umfassende pharmakologische Kenntnisse für den Arzt nicht nur im Hinblick auf die klinische Wirksamkeit wichtig sind, sondern dass sie auch im Hinblick auf unerwünschte Wirkungen die Basis einer rationalen Therapie bilden sollten.

Ähnlich verhält es sich bei *Arzneimittelinteraktionen*. Auch hier sind die meisten pharmakologisch erklärbar. Sie werden deshalb einschätzbar und stellen damit meist keine absoluten Kontraindikationen dar. Dies gilt für pharmakokinetische (z. B. Veränderung der Lithiumelimination durch Diuretika bzw. Interaktionen an den hepatischen Enzymen des Arzneistoffmetabolismus) oder auch für pharmakodynamische Interaktionen (z. B. additive anticholinerge Effekte von Neuroleptika und Antidepressiva). Kritisch wird es bei Interaktionen, die im Einzelfall nicht vorhersehbar sind und daher weitgehend als absolute Kontraindikationen gelten müssen (z. B. Kombination von MAO-Hemmern mit serotoninerger Antidepressiva).

### ■ Ausblick

Auch die besten pharmakologischen Kenntnisse können die klinische Erfahrung nicht überflüssig machen. Dies gilt für jede medikamentöse Therapie und besonders für die Psychopharmaka, wo noch erhebliche Lücken im pharmakologischen Verständnis existieren. Dies führt leider sehr häufig zu einem pharmakologischen Nihilismus des therapeutisch tätigen Arztes in Klinik und Praxis, der zu vermeidbaren Fehlern bei der Therapie mit Pharmaka führen kann. Es wäre erfreulich, wenn die vorliegenden Ausführungen die Bereitschaft erhöhen würden, pharmakologische Grundkenntnisse als wertvolle Basis für einen rationalen therapeutischen Umgang mit Psychopharmaka zu akzeptieren.

## Literatur

- Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, et al. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 2004;37:243–65.
- Breimer DD. Pharmacokinetics and metabolism of various benzodiazepines used as hypnotics. *Br J Clin Pharmacol*. 1979;8(suppl.1):75–135.
- Breyer-Pfaff U. Klinische Pharmakokinetik von Amitriptylin und Nortriptylin. In: Beckmann H, Hrsg. *Wie aktuell ist Amitriptylin für die Therapie der Depression*. Köln: Tropon; 1985:35–56.
- Eccles JC. *The physiology of synapses*. Berlin: Springer; 1964.
- Eckert A, Reiff J, Müller WE. Arzneimittelinteraktionen mit Antidepressiva. *Psychopharmakotherapie* 1998;5:8–18.
- Eckert A, Müller WE. Pharmakologische Grundlagen. In: Holsboer F, Gründer G, Benkert O, Hrsg. *Handbuch der Psychopharmakotherapie*. Heidelberg: Springer; 2005 [im Druck].
- Goodman Gilman A, Goodman LS, Rall TW, Murad F. *The pharmacological basis of therapeutics*. New York: MacMillan Publ.; 1985.
- Herdegen T, Tölle TR, Bähr M, Hrsg. *Klinische Neurobiologie*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag; 1997.
- Hökfelt T, Johansson O, Ljungdahl A, Lundberg JM, Schultzberg M. Peptidergic neurones. *Nature* 1980;284:515–21.
- Kapfhammer HP, Rütger E. *Depot-Neuroleptika*. Berlin: Springer; 1988.
- Klotz U. *Klinische Pharmakologie der Benzodiazepine*. In: Hippus H, Engel RR, Laakmann G. *Benzodiazepine, Rückblick und Ausblick*. Heidelberg: Springer; 1986:32–9.
- Möller HJ, Müller WE, Volz HP. *Psychopharmakotherapie, ein Leitfa- den für Klinik und Praxis*. 2. Aufl. Stuttgart: Kohlhammer; 1999.
- Müller WE. Wirkungsmechanismus niedrigdosierter Neuroleptika bei Angst und Depression. In: Pöldinger W, Hrsg. *Niedrigdosierte Neuroleptika bei ängstlich-depressiven Zustandsbildern und psychosomatischen Erkrankungen*. Karlsruhe: Braun-Verlag; 1991:24–38.
- Müller WE. Besonderheiten der Psychopharmakotherapie im Alter. In: Förstl H, Hrsg. *Lehrbuch der Gerontopsychiatrie*. Stuttgart: Enke; 1997:141–51.
- Müller WE. Wie wirken die neueren Antidepressiva? *Psychopharmakotherapie* 1997;4:2–5.
- Müller WE, Eckert A. Rezeptorprofile erklären therapeutische und unerwünschte Wirkungen typischer und atypischer Neuroleptika. In: Rütger E, Bandelow B. *Therapie mit klassischen Neuroleptika, heute und morgen*. Heidelberg: Springer; 1998:3–20.
- Müller WE. Partielle D<sub>2</sub>-Agonismus und dopaminerge Stabilisierung durch Aripiprazol. Neuartiger Wirkungsmechanismus eines atypischen Neuroleptikums. *Psychopharmakotherapie* 2002;9:120–7.
- Müller WE, Eckert A. *Psychopharmakotherapie: pharmakologische Grundlagen*. In: Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP, Hrsg. *Psychiatrie und Psychotherapie*. Berlin, Heidelberg New York: Springer; 2002.
- Müller WE, Eckert A. *Pharmakologie der Langzeitmedikation*. In: Linden M, Müller WE, Hrsg. *Rehabilitationspsychopharmakologie*. Deutscher Ärzteverlag; 2005; 93–110.

## 3.2 Allgemeines zu sonstigen biologisch fundierten Therapie- verfahren

S. Kasper

Seit Beginn des 20. Jahrhunderts wurden mehrere pharmakologische, aber auch nichtpharmakologische biologisch fundierte Therapien zur Behandlung der Depression eingeführt (Abb. 3.18). Unter den nichtpharmakologischen Behandlungen hat sich die *Elektrokrampftherapie* (EKT) weltweit als eine effektive Behandlungsform bei einer spezifischen Indikationsstellung etabliert (Royal College of Psychiatrists 1989, American Psychiatric Association 1990, Folkerts et al. 1996).

Der *therapeutische Schlafentzug* wird hingegen vorwiegend in Deutschland und mit wenigen Ausnahmen (hauptsächlich in Forschungszentren) auch in den USA durchgeführt. Das therapeutische Potenzial sowie die zugrunde liegenden Wirkmechanismen wurden von Kasper und Möller (1996) monographisch zusammengefasst.

Die *Lichttherapie* wurde von der Gruppe am NIMH (National Institute of Mental Health, USA) um Rosenthal (Rosenthal et al. 1984) in die Literatur eingeführt und gilt heute als Standardbehandlung für die saisonal abhängige Depression und deren subsyndromale Form (Kasper et al. 1989c, Kasper u. Möller 2004).

Durch klinische Beobachtung und Hinweise, dass bei gesunden Kontrollpersonen eine Veränderung der Befindlichkeit auftritt, wurde die in der Neurologie als Diagnostikum angewandte *transkranielle Magnetstimulation* (TMS) vor wenigen Jahren erstmals von der Arbeitsgruppe um Kasper und Möller bei depressiven Patienten angewandt (Übersicht: Haag et al. 1997). Die wenigen, bislang verfügbaren Untersuchungen müssen noch als vorläufig gelten, weisen jedoch darauf hin, dass diese Methode viel versprechend sein kann.

Die Vagusnervstimulation (VNS) wurde vor kurzem von der amerikanischen Zulassungsbehörde (FDA) trotz fehlender eindeutiger Studien für die Indikation chronische und wiederkehrende Depression zugelassen.

## Elektrokrampftherapie

Die Auslösung eines epileptischen Anfalls und eine danach folgende Verbesserung der psychischen Befindlichkeit wur-

Opium	MAO-I TZA		SSRI	HYP RIMA	NaSSA SNRI NARI	
1930	1940	1950	1960	1970	1980	1990
EKT		SE		LT	TMS? VNS?	

EKT: Elektrokrampftherapie, HYP: Johanniskrautpräparate, LT: Lichttherapie, MAO-I: Monoaminoxidase-Hemmer (z. B. Tranylcypromin), NARI: selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (Reboxetin), NaSSA: Noradrenalin-Serotonin-spezifisches Antidepressivum (Mirtazapin), RIMA: reversible Hemmer der Monoaminoxidase-A (Moclobemid), SE: Schlafentzug, SNRI: selektiver

Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (Venlafaxin, Milnacipran), SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin), TMS: transkranielle Magnetstimulation, TZA: trizyklische Antidepressiva (z. B. Amitriptylin), VNS: Vagusnervstimulation.

Abb. 3.18 Pharmakologische (oben) und nichtpharmakologische (unten), biologisch begründete Therapien der Depression.