***Univ.-Prof. Dr. Michael Freissmuth***

**Wie wirken Psychopharmaka?
Einblick in die Pharmakologie**

Zahlreiche Wirkstoffe können psychische Funktionen beeinflussen; als Psychopharmaka werden aber nur Arzneistoffe bezeichnet, die Angstzustände, Störungen der Stimmung und Wahrnehmung sowie wahnhaftes Erleben und Denkstörungen beeinflussen.

Die heute verwendeten Psychopharmaka sind das Ergebnis von mehr oder minder zufälligen Entdeckungen, die in den 1950er Jahren gemacht wurden: Bei der Suche nach Schlafmitteln wurde mit der Benzodiazepin-Struktur ein bis dahin unbekanntes Ringsystem synthetisiert, das neuartige pharmakologische Eigenschaften hatte; im Vordergrund stand nicht mehr die dämpfende (sedierende) Wirkung sondern der angstlösende (=anxyolytische) Effekt. Aus der Antihistaminika-Forschung gingen sowohl die trizyklischen Antidepressiva als auch die Neuroleptika (heute als Antipsychotika bekannt) hervor. Diese drei Substanzklassen stellen die Vorläufer der meisten heute verwendeten Psychopharmaka dar. Ein Mittel, das für die Therapie der Tuberkulose entwickelt wurde, erzeugte Antriebssteigerungen und Agitiertheit als Nebenwirkung. Diese wurde auf die Hemmung der Monoaminoxidasen (MAO-A und MAO-B) zurückgeführt. Auf Grund dieser Erkenntnisse wurden in weiterer Folge MAO-Hemmer als Antidepressiva entwickelt. Ebenfalls in diese Zeit (nämlich die 1950er Jahre) fällt die Entdeckung der stimmungsstabilisierenden Wirkung von Lithium.

**Wie wirken Psychopharmaka?**

**1) Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Verbindungen**Diese Verbindungen entfalten alle ihre Wirkungen über die Bindung an GABAA-Rezeptoren: GABA (Gamma-Aminobuttersäure) ist der (quantitativ) wichtigste inhibitorische Neurotransmitter des Gehirns. Wenn GABA an GABAA-Rezeptoren bindet, strömt Chlorid (Cl-) in die Zelle ein. Damit wird die Nervenzelle weniger leicht erregbar. Benzodiazepine können diesen Ioneneinstrom selbst nicht auslösen; in ihrer Gegenwart wird aber die Wirkung von GABA gesteigert. GABAA-Rezeptoren bestehen aus verschiedenen Untereinheiten, die unterschiedlich miteinander kombiniert werden können. Daher existiert eine Vielzahl von Rezeptoren. Die wesentlichen erwünschten Wirkungen (anxyolytisch, antikonvulsiv, sedativ/hypnotisch, muskelrelaxierend) werden zum Teil durch unterschiedliche Rezeptoren vermittelt. Durch Entwicklung selektiverer Substanzen lassen sich Substanzen identifizieren, die nur einen Teil der Wirkungen entfalten und somit zielgerichtet eingesetzt werden können.

**2) Antidepressiva**
Sie erhöhen die Konzentration von Serotonin und Noradrenalin im synaptischen Spalt. Die Monoamine Serotonin und Noradrenalin werden in Nervenzellen des Hirnstammes synthetisiert. Diese Nervenzellen schicken ihre Ausläufer (Axone) ins Großhirn und machen dort viele synaptische Kontakte (= sie projizieren diffus). Dies dient nicht der präzisen Informationsübertragung von Nervenzelle zu Nervenzelle („wired transmission“) sondern der Regelung der synaptischen Empfindlichkeit in einem großen Areal („volume transmission“).

**3) Antipsychotika (Neuroleptika)**
Antipsychotika blockieren die Rezeptoren für Dopamin, nämlich vorwiegend D2-, D3- und D4-Rezeptoren. Dopamin ist auch ein Monoamin, das aus dem Mittelhirn stammt. Dopamin ist für das Abrufen von Bewegungsmustern (die durch Nervenschleifen zwischen Großhirn und den Basalganglien automatisiert sind) notwendig. Darüber hinaus steuert Dopamin unsere (negative und positive) Motivation und unser Denken: Mit Dopamin werden Erfahrungen positiv und negativ bewertet. Alle belohnenden Tätigkeiten (Essen, Sex, Drogenkonsum) führen z. B. zu einer Dopaminfreisetzung in einem als Nucleus accumbens bezeichneten Kerngebiet. Schizophrene Denkstörungen und wahnhafte Vorstellungen können durch die Blockade von Dopaminrezeptoren günstig beeinflusst werden. Nachteilig sind die daraus resultierenden (Parkinson-ähnlichen) Bewegungsstörungen. Daher wurden neue Substanzen entwickelt, bei denen diese Bewegungsstörungen geringer sind („atypische Antipsychotika“). Bei vielen dieser Substanzen steht die Hemmung von Serotoninrezeptoren (5HT2A-Rezeptoren) im Vordergrund der Wirkung.

**Warum dauert es so lange, bis Psychopharmaka wirken?**

Die verzögert einsetzende Wirkung betrifft vor allem die Beeinflussung von Symptomen der Depression und Schizophrenie. Benzodiazepine wirken hingegen z. B. sofort angstlösend, wenn sie im Gehirn die ausreichende Konzentration erreicht haben.
Verzögert einsetzende Wirkungen sind grundsätzlich schwer zu verstehen, weil der experimentelle Beweis für eine Modellvorstellung schwer zu erbringen ist. Folgende Zusammenhänge können aber als gesichert betrachtet werden: Das Gehirn ist ein plastisches Organ, in dem synaptische Kontakte ständig neu organisiert werden; das erfordert auch eine ständige Änderung der Genexpression. Dies geschieht auch, wenn Rezeptoren über längere Zeit gehemmt werden (Antipsychotika) oder durch vermehrte Anwesenheit von Serotonin und Noradrenalin im synaptischen Spalt aktiviert werden. Die Nervenzellen lernen mit dem neuen Input fertig zu werden, sie werden reprogrammiert, weil sich ihre Genexpression ändert. Das dauert.

**Behandlungsmöglichkeiten und Nebenwirkungen vor 30 Jahren und heute**

Antipsychotika und Antidepressiva waren ursprünglich Antihistaminika (s. o.). Daher haben sie auch zahlreiche andere Rezeptoren blockiert und viele unerwünschte Wirkungen ausgelöst. Seit der Mechanismus bekannt ist, über den erwünschte und unerwünschte Wirkungen entstehen, ist es möglich, nach Substanzen zu suchen, die nur an die „richtige“ Zielstruktur binden. Damit gelang es, die Verträglichkeit sehr deutlich zu verbessern.

**Innovative Psychopharmaka – in welche Richtung wird die Forschung gehen?**

Es steht heutzutage eine Palette von Arzneistoffen zur Verfügung, die es ermöglicht, die Therapie unter Berücksichtigung bestehender Begleiterkrankungen (z. B. Herzerkrankungen) zu optimieren. In vielen Bereichen ist die Selektivität der Substanzen soweit optimiert, dass das Ende der Fahnenstange erreicht ist: Es ist z. B. im Bereich der Antidepressiva kaum mehr möglich, noch selektivere Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI = selective serotinin reuptake inhibitor) zu erzeugen.

Die „Angriffspunkte“ von Psychopharmaka (z. B. D2- oder 5HT2A-Rezeptoren) kommen nicht nur im gewünschten Zielgebiet vor. Man kann einem Pharmakon auch nicht befehlen, nur an Rezeptoren auf denjenigen Nervenzellen zu binden, die man beeinflussen will. Daher ist es auch bei optimalem „drug design“ unmöglich, alle unerwünschten Wirkungen zu entfernen.

Der Fortschritt in der Pharmakotherapie von psychischen Erkrankungen ist derzeit bescheiden. Innovationen sind durch Überprüfung neuer Angriffspunkte notwendig. An potentiellen Angriffspunkten für Pharmaka herrscht kein Mangel. Ob diese sich wirklich für die Behandlung psychiatrischer Erkrankungen eignen, ist auf Grund des ziemlich schlechten mechanistischen Verständnisses der psychischen Erkrankungen schwer einzuschätzen. Darüber hinaus ist es offensichtlich, dass es schwer ist, eine menschliche psychiatrische Erkrankung in einem Tiermodell nachzuvollziehen. Es gibt zwar viele Korrelate (für Depression, Schizophrenie, Autismus etc.), aber es ist schwer, die Befindlichkeit einer Maus anders zu explorieren als durch Beobachtung ihres Verhaltens. Dementsprechend ist das Risiko bei der klinischen Entwicklung neuer Arzneistoffe sehr hoch. Viele Substanzen haben daher auch versagt.

Durchbrüche in der Therapie sind erst dann zu erwarten, wenn das Gehirn besser verstanden wird. Besonders wertvoll sind die ständig verbesserte Bildgebung mit NMR (nuclear magnetic resonance), die eine hohe zeitliche und räumliche Auflösung der Gehirntätigkeit ermöglicht, sowie die Visualisierung von Rezeptoren und Transporter mittels PET (Positronemissionstomographie). Wenn dies mit Untersuchungen der genetischen Variabilität kombiniert wird, kann man nicht nur etwas über Suszeptibilität (Empfänglichkeit, Empfindlichkeit) für und Resilienz (Widerstand) gegen psychische Erkrankungen lernen. Man wird damit auch rascher neue Angriffspunkte von Arzneimitteln validieren können.

**Kontakt für JournalistInnen-Rückfragen**

***Univ.-Prof. Dr. Michael Freissmuth***

Leiter des Instituts für Pharmakologie, Medizinische Universität Wien

Währinger Straße 13A
A-1090 Wien
Tel.: +43 1 40 160 – 313 71

E-Mail: michael.freissmuth@meduniwien.ac.at

11. November 2013

Aus Gründern der besseren Lesbarkeit wurde in diesem Text auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Endungen bzw. das Binnen-I bei Personenbezeichnungen (ÄrztInnen, PatientInnen) verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichwohl für beide Geschlechter.