

2685-1929

Psychopharmaka

Physiologische, pharmakologische
und pharmakokinetische Grundlagen
für ihre klinische Anwendung

Herausgegeben von
Werner P. Koella

Mit Beiträgen von
E. Eichenberger, P.L. Herrling, U. Klotz,
W.P. Koella, D. Loew und W. Schmid-Burgk

46 Abbildungen und 39 Tabellen



Gustav Fischer Verlag
Stuttgart · New York · 1989

Inhalt

Kapitel 1

Anatomische, physiologische und pharmakologische Aspekte der zentralen Neurotransmitter-Systeme von W.P. KOELLA

1	Einleitung	1
2	Allgemeine Struktur- und Funktionsprinzipien der Neurotransmitter-(NT-)Systeme	3
2.1	Neurotransmitter-Synthese	3
2.2	Speicherung	4
2.3	Freisetzung (Release)	4
2.4	Die Rezeptoren	5
2.5	Sekundär-Mechanismen	6
2.6	Inaktivierungs-Mechanismen	6
2.7	Möglichkeiten der pharmakologischen Manipulation der NT-Mechanismen	6
3	Einige der wichtigsten Neurotransmitter-Systeme und ihre vermuteten Funktionen	8
3.1	Allgemeines und Systematik	8
3.2	Die aminergen und cholinergen Neurotransmitter-Systeme	10
3.2.1	Noradrenerge und adrenerge Systeme	10
3.2.2	Dopaminerge Systeme	12
3.2.3	Cholinerge Systeme	13
3.2.4	Serotonerge Systeme	15
3.2.5	Histaminerge Systeme	17
3.3	Aminoaziderge Systeme	18
3.3.1	Gammaamino-Buttersäure (GABA)	19
3.3.2	Weitere aminoaziderge Neurotransmitter-Mechanismen	21
3.4	Polypeptiderge Neurotransmitter-Mechanismen	22
4	Epilog	26
	Literatur	27

Kapitel 2

Tranquilizer und Hypnotika von U. KLOTZ

1	Einleitung	29
1.1	Begriffsbestimmung	29
1.2	Kurze geschichtliche Einführung	29
1.3	Entwicklung der Benzodiazepine	30
1.4	Entdeckung von Benzodiazepin-Rezeptoren	30
2	Chemische Strukturen und Eigenschaften	31
2.1	Meprobamat	31
2.2	Barbiturate	32
2.3	Chloralhydrat	33
2.4	Paraldehyd	33
2.5	Methaqualon	33

2.6	Glutethimid	34
2.7	Methyprylon	34
2.8	Clomethiazol	35
2.9	Zopiclon und Zolpidem	35
2.10	Tryptophan	35
2.11	Hydroxyzin	36
2.12	Buspiron	36
2.13	Neuroleptika und Antidepressiva	36
2.14	β -adrenerge Rezeptorenblocker	37
2.15	Benzodiazepine	37
3	Physiologische Grundlagen	38
3.1	Tiermodelle für Tranquilizer und Hypnotika	38
3.2	Biochemische Modelle für Tranquilizer und Hypnotika	39
3.3	Elektrophysiologische Modelle für Tranquilizer und Hypnotika	40
3.4	Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus	41
3.5	Entstehung von Angst und Spannung	43
4	Pharmakologische Eigenschaften der Tranquilizer und Hypnotika	44
4.1	Meprobamat	44
4.2	Barbiturate	44
4.3	Chloralhydrat	45
4.4	Paraldehyd	45
4.5	Methaqualon	45
4.6	Glutethimid	45
4.7	Methyprylon	46
4.8	Clomethiazol	46
4.9	Zopiclon und Zolpidem	46
4.10	Tryptophan	46
4.11	Hydroxyzin	47
4.12	Buspiron	47
4.13	β -adrenerge Rezeptorenblocker	47
4.14	Benzodiazepine	47
4.15	Benzodiazepinantagonisten	48
5	Wirkungsmechanismen	48
5.1	Hauptangriffsort	48
5.2	Zentrale Neurotransmitter	48
5.3	Rezeptorsysteme und Liganden	50
6	Pharmakokinetik	53
6.1	Allgemeine Prinzipien	53
6.2	Stoffwechsel und aktive Metabolite	55
6.3	Determinanten der Pharmakokinetik	57
6.4	Plasma-Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen	62
7	Toxikologische Aspekte	65
7.1	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	65
7.2	Probleme bei der Langzeitanwendung von Hypnotika und Tranquilizer	69
8	Therapeutische Schlußfolgerungen und Ausblick	70
9	Tabellarischer Anhang wichtiger pharmakokinetischer Daten	71
9.1	Zusammenstellung der verfügbaren Benzodiazepine	71
9.2	Neue Substanzen unterschiedlicher Struktur	80
	Literatur	81

Kapitel 3

Antidepressiva von W. SCHMID-BURGK

1	Begriffsbestimmung	85
2	Einteilung der Antidepressiva	86
3	Historischer Überblick	86
4	Anmerkungen zur Chemie der Antidepressiva	88
5	Entwicklungsgrundlagen	88
6	Wirkungsmechanismen der herkömmlichen Antidepressiva	93
6.1	Noradrenalin	93
6.1.1	Noradrenerge Synapse	93
6.1.2	Beeinflussung der noradrenergen Transmission	95
6.1.3	Experimentell nachgewiesene Wirkungen der Antidepressiva an noradrenergen Synapsen	97
6.2	Serotonin	99
6.2.1	Beeinflussung der serotonergen Transmission	100
6.2.2	Experimentell nachgewiesene Wirkungen der Antidepressiva auf die serotonergen Synapsen	102
6.3	Dopamin	103
6.4	Azetylcholin	105
6.5	andere Transmitter	106
6.5.1	Histamin	106
6.5.2	GABA	106
6.5.3	Neuropeptide	107
6.6	Wirkungen der Antidepressiva auf den Schlaf	107
6.7	Wirkungen von Antidepressiva auf zirkadiane Rhythmen	108
6.8	Wirkungen anderer antidepressiver Behandlungen	109
6.9	Lithium	110
6.10	Versuch einer Synthese der Wirkungsmechanismen	110
7	Anmerkungen zur Pharmakokinetik	115
8	Anmerkungen zu den Nebenwirkungen der Antidepressiva	116
9	Epilog	118
	Literatur	103

Kapitel 4

Neuroleptika von E. EICHENBERGER, P.L. HERRLING und D. LOEW

1	Einleitung: Definition und historische Entwicklung	124
2	Chemie der Neuroleptika	126
2.1	Trizyklen	126
2.1.1	Phenothiazine	128
2.1.2	Thioxanthene	128
2.1.3	Dibenzo-epine	130
2.2	Butyrophenone	130
2.3	Diphenylbutylpiperidine	132
2.4	Benzamide	133
2.5	Verschiedene	134
3	Physiologische und pharmakologische Grundlagen	135

3.1	Dopamin-(DA-)Rezeptoren	135
3.1.1	D ₁ -Rezeptoren	136
3.1.2	D ₂ -Rezeptoren	137
3.1.3	Lokalisation und Funktion der DA-Rezeptoren	139
4	Folgen der Hemmung der dopaminergen Transmission	143
4.1	Wirkung von NL auf die Rezeptorendichte	143
4.2	Wirkung von NL auf die elektrische Aktivität von Neuronen des mesotelenzephalen dopaminergen Systems	144
4.3	Wirkung von NL auf den DA-Umsatz	147
4.4	Endokrinologische Wirkungen von NL	150
4.4.1	Prolaktin	150
4.4.2	Andere endokrine Systeme	150
4.5	Wirkung von NL auf das Verhalten	150
4.5.1	Katalepsie	151
4.5.2	Antiemetische Wirkung	153
4.5.3	Apomorphin-induziertes Klettern	153
4.5.4	Apomorphin- und Amphetamin-induzierte Hypermotilität und Stereotypien	154
4.5.5	Drehverhalten von Nagern mit einseitiger Läsion des nigrostriären Systems	154
4.5.6	Konditioniertes Verhalten	154
4.5.7	Intrakranielle Selbstreizung	156
5	Wirkung von NL auf die noradrenerge, cholinerge, serotonerge, histaminerge und GABAerge Transmission	156
5.1	Rezeptorbindungen	156
5.2	Wirkung von NL auf den Umsatz von NA, 5-HT, ACH und GABA	159
6	Wirkung von NL auf Neuropeptide	160
7	Wirkung von NL auf elektrographische Parameter	161
7.1	Das spontane EEG	161
7.2	Wirkung auf die Erregbarkeit des Nc. caudatus	161
7.3	Hemmung der elektrographischen Weckreaktion	162
8	Pharmakokinetik	162
8.1	Resorption, Blutspiegel und Verteilung der Neuroleptika	163
8.2	Metabolismus der Neuroleptika	164
8.2.1	Trizyklen	165
8.2.2	Butyrophenone und Diphenylbutylpiperidine	166
8.2.3	Benzamide	167
8.3	Elimination der NL	167
9	Nebenwirkungen von NL	168
9.1	Extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen	168
9.2	Endokrine Nebenwirkungen	169
9.3	Kardiovaskuläre Nebenwirkungen	170
9.4	Anticholinerge Nebenwirkungen	171
9.5	Hyperthermien	171
9.6	Das neuroleptische maligne Syndrom (NMS)	171
9.7	Hämatologische Nebenwirkungen	172
9.8	Störungen der Leberfunktion	172
9.9	EEG-Veränderungen, epileptiforme Anfälle und andere zentrale Nebenwirkungen	172
9.10	Dermatologische und ophthalmologische Störungen	173
10	Rückblick und Ausblick	173
	Literatur	175
	Sachregister	190