

Tab. 2-2 Lokalisation und Funktion dopaminerger Neuronen (Projektionsgebiete) im ZNS

Dopaminerge Projektionsgebiete	Funktion
Mesolimbisches System: u. a. Nucleus accumbens, Amygdala, Hippocampus (A ₁₀ -Projektion)	Stimulation psychischer Funktionen (Emotion, Belohnung), Hemmung der »Filterfunktion« für afferente Reize
Nigrostriatales System: Substantia nigra → Nucleus caudatus (A ₉ -Projektion)	Verminderung der GABAergen Hemmung der thalamokortikalen motorischen Antriebe
Mesokortikales System: Mesencephalon → präfrontaler Kortex	Aktivierung kognitiver Funktionen (Denken, Aufmerksamkeit, soziales Verhalten)
Tuberoinfundibuläres System: Hypothalamus → Hypophyse	Hemmung der Freisetzung von Prolactin
Medulla oblongata: »emetic trigger zone«	Erbrechen

Die Hemmung dopaminerger Neuronen im Neostriatum führt zu einer starken Inhibition thalamokortikaler Antriebe der Motorik, wobei mehrere neuronale Zwischenstationen unter Einbeziehung cholinerg, GABAerger und glutamaterger Neuronen beteiligt sind. Es kommt zu extrapyramidalmotorischen Störungen (EPS), die für Antipsychotika charakteristisch sind. Diese Störungen ähneln den Symptomen der Parkinson-Krankheit mit Rigor, Hypokinese und Tremor (Parkinsonoid). In Abhängigkeit von der Therapiedauer kann es zu Frühdyskinesien, Parkinsonoid, Akathisie und späten (tardiven) Dyskinesien kommen. Die EPS sind zusammen mit weiteren unerwünschten Wirkungen typischer Antipsychotika in Tabelle 2-3 zusammengestellt.

Das tuberoinfundibuläre Dopaminsystem reguliert inhibitorisch die Sekretion von Prolactin aus dem Hypophysenvorderlappen. Die Hemmung der dopaminergen Neuronen führt zu einer vermehrten Freisetzung von hypophysärem Prolactin. Eine Hyperprolactinämie ist Ursache charakteristischer, wenn auch seltenerer Nebenwirkungen der Antipsychotika, wie Schwellung der Brustdrüsen, Galaktorrhö und Veränderungen im Menstruationszyklus.

Dopaminerge Neuronen in der Area postrema sind an der Auslösung des Brechreflexes beteiligt. Durch ihre inhibitorische Wirkung können Antipsychotika antiemetisch wirken. Einige weniger hirngewebsgängige Derivate, wie z. B. Domperidon und Metoclopramid, finden als Antiemetika Anwendung.

Tab. 2-3 Unerwünschte Wirkungen klassischer (typischer) Antipsychotika

Neuronales System	Syndrom oder Symptomkomplex	Symptome	Häufigkeit	Zeitliches Auftreten	Behandlung
Extrapyramidal-motorisches System (Nucleus caudatus)	Frühdyskinesien	Verkrampfung der Muskulatur im Kopf- und Halsbereich (Blickkrämpfe, Zungen-Schlund-Syndrom)	≈ 5 %	1.–5. d	zentrale Anticholinergika ¹
	Parkinsonoid	Hypo- oder Akinese, Hypo- oder Amimie, Rigor, Tremor, Hypersalivation	≈ 20–30 %	bis 8 Wo.	Dosisreduktion, zentrale Anticholinergika ¹
	Akathisie, Tasikinesie	Bewegungsdrang, Sitz- und Stehruhe	≈ 25 %	bis 12 Wo.	Dosisreduktion, Umstellen auf atypische Antipsychotika, evtl. Benzodiazepine
Tuberoinfundibuläres System, Hypothalamus, Hypophyse	Spätdyskinesien (tar-dive Dyskinesien)	hyperkinetisches Dauersyndrom (häufig irreversibel): stereotype Saug-, Schmatz-, Kau- und Zungenbewegungen, choreatiforme Bewegungen	≈ 20 %	> 8 Wo. bis 3 J.	Dosiserhöhung, Tiaprid, Umstellen auf Clozapin, keine zentralen Anticholinergika
	malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)	akuter Notfall (20 % Letalität), Rigor, Akinese, hohes Fieber, Tachykardie, Tachypnoe, Koma	selten (bis 0,5 %)	96 % in den ersten 30 d	sofortiges Absetzen der Antipsychotika, Dantrolen i. v.
	Hyperprolactinämie	Gynäkomastie, Galaktorrhö, Oligo- oder Amenorrhö, Libido- und Potenzstörungen, Hirsutismus, Appetitsteigerung	≈ 20–30 %	ganze Therapie-dauer	Dosisreduktion bzw. Umstellen auf atypische Antipsychotika

¹ Hinweis: Auf die Gabe des Antiparkinsonmittels (Anticholinergikums) Biperiden sollte in der Schwangerschaft verzichtet werden, da die Substanz zumindest als gering teratogen einzuschätzen ist. Vom Stillen unter Biperiden ist in jedem Fall abzuraten.

Tab. 2-3 (Fortsetzung)

Neuronales oder peripheres System	Syndrom oder Symptomkomplex	Symptome	Häufigkeit	Zeitliches Auftreten	Behandlung
Mittelhirn (Formatio reticularis)	Hemmung der Weckreaktion, Vigilanzabnahme, pharmakogene Depression	Müdigkeit, Einschränkung der Reaktionsfähigkeit Suizidgefahr	regelmäßig selten		Dosisreduktion, ggf. Umstellen auf Benzamide
Gesamtes Gehirn	Senkung der Krampfschwelle	epileptische Anfälle, besonders bei Patienten mit vorgeschädigtem Gehirn	selten		Dosisreduktion, Anti-epileptika
Vegetatives Nervensystem	Hemmung vegetativer Funktionen	Hypotonie, orthostatische Dysregulation, Tachykardie, Mundtrockenheit, Anhydrosis, Obstipation, Mydriasis, Akkommodations-, Miktionstörungen, Kardiotoxizität; in hohen Dosen: pharmakogenes Delir	häufig		Dosisreduktion, ggf. periphere Sympathomimetika, Umstellen auf Butyrophenone
Leber	intrahepatische Cholestase	Ikterus	selten	ganze Therapie-dauer	
Herz	Kardiomyopathie	EKG-Veränderungen	gelegentlich		
Knochenmark	aplastisches Syndrom	Granulozytopenie, Agranulozytose	selten		Umstellen auf Anti- psychotikum aus anderer Strukturklasse
Haut	Allergie, Photosensibilisierung	Exantheme, Photodermatose	gelegentlich		
Auge	Pigmentablagerung in Hornhaut und Linse, Ablagerungen in der Retina	irreversible Sehstörungen, reversible Retinopathie	gelegentlich		

■ Antiadrenerge Wirkung:

Die meisten Antipsychotika greifen als Antagonisten auch an adrenergen α_1 -Rezeptoren an. Dadurch dämpfen sie im ZNS das aufsteigende retikuläre Aktivierungssystem, das vom Rückenmark über die *Formatio reticularis* des Hirnstammes und den medialen Thalamus zur Hirnrinde aufwärts zieht. Dieses neuronale System ist für die *Vigilanz*, die im Wachzustand optimale Reaktionsbereitschaft auf Reize, verantwortlich.

Das aufsteigende retikuläre Aktivierungssystem (*Formatio reticularis*) wird vorzugsweise durch Noradrenalin aktiviert. Antipsychotika führen so zu einer Dämpfung der Weckreaktion (»arousal reaction«). Daneben sind an der Weckreaktion serotonerge und histaminerge Neuronen bzw. Rezeptoren beteiligt, an denen Antipsychotika ebenfalls als Antagonisten angreifen. Die Hemmung der retikulären Weckreaktion durch Antipsychotika lässt sich im EEG an einer Verschiebung der elektrischen Aktivität in den niederfrequenten Wellenbereich (Delta, Theta) erkennen. Infolge ihrer antiadrenergen Wirkung sind Antipsychotika aber auch am Herz-Kreislauf-System und anderen peripheren vegetativen Funktionen wirksam. So werden orthostatische Kreislaufreflexe gehemmt und der Blutdruck vermindert. Die Wirkung zentral angreifender Blutdrucksenker, wie *Clonidin*, kann vermindert werden, da auch α_2 -Rezeptoren blockiert werden.

■ **Antiserotonerge Wirkung:** Eine antagonistische Wirkung an serotonergen 5-HT_{2A}-Rezeptoren findet sich bei der Mehrzahl der Antipsychotika.

Eine Beteiligung des 5-HT_{2A}-Rezeptor-Antagonismus an der antipsychotischen Wirkung wird heute mit großer Wahrscheinlichkeit angenommen. Es gilt als sicher, dass Substanzen mit einer starken antagonistischen Wirkung an diesem Rezeptor auch günstig auf die **Negativ-Symptomatik** der Schizophrenie einwirken sowie eine anxiolytische Wirkung besitzen.

■ **Antihistaminische Wirkung:** Zahlreiche Antipsychotika sind an histaminergen H₁-Rezeptoren als Antagonisten wirksam. Aufgrund dieser Wirkung wurden die ersten Antipsychotika aus dem Antihistaminikum Promethazin weiterentwickelt.

Eine antihistaminische Wirkung an zentralen H₁-Rezeptoren trägt zur sedativen Wirkung der Antipsychotika bei. Auch für die antiemetische Wirkkomponente ist sie relevant. Als unerwünschte Nebenwirkung resultiert daraus eine Steigerung des Appetits und damit eine Gewichtszunahme (Abb. 2-2).

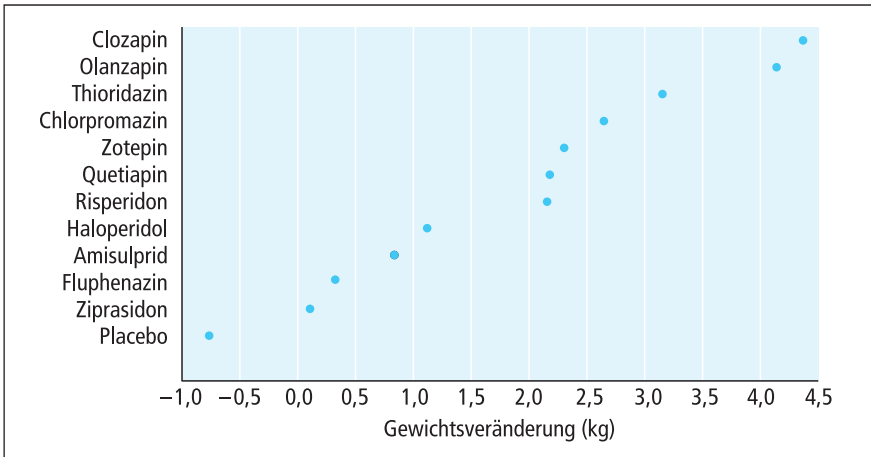


Abb. 2-2 Durchschnittliche Gewichtszunahme (kg) nach 10-wöchiger Behandlung mit Antipsychotika in Standarddosierung im Vergleich zu Placebo (nach Allison et al. 1999)

Auch für eine Senkung der Krampfschwelle, die bei den meisten Antipsychotika zu finden ist, kann der Antagonismus an zentralen Histaminrezeptoren mitverantwortlich gemacht werden.

■ **Wirkung auf den Gehalt an biogenen Aminen:** Der Gehalt des Gehirns oder einzelner Kerngebiete an Dopamin, Noradrenalin und Serotonin bleibt unter Antipsychotika im Wesentlichen unverändert. Eine Wirkung lässt sich jedoch am Umsatz von Dopamin im Nucleus caudatus und von Noradrenalin im Mesencephalon zeigen. Die Hemmung an präsynaptischen dopaminergen bzw. α -adrenergen Autorezeptoren führt zu einer erhöhten Bereitstellung und Freisetzung der Monoamine. Die Umsatzsteigerung der Catecholamine, die bei akuter Einwirkung von Antipsychotika gemessen wird, wirkt der postsynaptischen Rezeptorblockade initial entgegen. Die Umsatzsteigerung der Catecholamine adaptiert bei chronischer Einwirkung von Antipsychotika, im Striatum stärker als im mesolimbischen System. Der kompensatorisch erhöhte Umsatz von Dopamin zeigt sich beispielsweise in einem vermehrten Auftreten seiner Metaboliten Homovanillinsäure (HVA) und Dihydroxyphenylethylsäure (DOPAC), da die metabolisierenden Enzyme Monoaminoxidase (MAO) und Catechol-O-Methyltransferase (COMT) unbeeinflusst sind. Der entsprechend erhöhte Umsatz von Noradrenalin ist am vermehrten Auftreten der Metaboliten Vanillinmandelsäure (VMA) und Methoxyhydroxyphenylglykol (MHPG) messbar.