

Otto Benkert · Martin Hautzinger · Mechthild Graf-Morgenstern

Psychopharmakologischer Leitfaden

für Psychologen und Psychotherapeuten

Unter Mitarbeit von

P. Heiser und E. Schulz

für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie

und

C. Hiemke

für Arzneimittelinformationen und -interaktionen

Otto Benkert
Martin Hautzinger
Mechthild Graf-Morgenstern

Psychopharmakologischer Leitfaden für Psychologen und Psychotherapeuten

Unter Mitarbeit von
P. Heiser und E. Schulz
für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie
und
C. Hiemke
für Arzneimittelinformationen und -interaktionen

Mit Checkfragen und Antworten für Studierende

Prof. Dr. med. Otto Benkert

Ehemals: Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universität Mainz
Untere Zahlbacher Straße 8
55131 Mainz
www.ottobenkert.de

**Prof. Dr. Dipl.-Psych.
Martin Hautzinger**

Abt. für Klinische Psychologie und
Entwicklungspsychologie
Universität Tübingen
Christophstraße 2
72072 Tübingen

Dr. med. Dipl.-Psych.

Mechthild Graf-Morgenstern

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Untere Zahlbacher Straße 8
55131 Mainz

Prof. Dr. rer. nat. Christoph Hiemke

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universität Mainz
Untere Zahlbacher Straße 8
55131 Mainz

Priv.-Doz. Dr. med. Philip Heiser

Prof. Dr. med. Eberhard Schulz

Universitätsklinik für Psychiatrie und
Psychosomatik
Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie
im Kindes- und Jugendalter
Universitätsklinikum Freiburg
Hauptstraße 8, 79104 Freiburg

ISBN-13 978-3-540-47957-4 Springer Medizin Verlag Heidelberg

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Springer Medizin Verlag

springer.de

© Springer Medizin Verlag Heidelberg 2008

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Planung: Renate Scheddin

Projektmanagement: Renate Schulz

Lektorat: Dr. Astrid Horlacher, Dielheim

Layout und Einbandgestaltung: deblik Berlin

Satz: medionet Prepress Services Ltd.

SPIN: 11677833

Gedruckt auf säurefreiem Papier 2126-5 4 3 2 1 0

Vorwort

Dieser Leitfaden ist aus der Idee heraus entstanden, Psychologen und Psychotherapeuten einen kompakten und aktuellen Überblick über das psychopharmakologische Wissen anzubieten.

Die Darstellung ist etwas ausführlicher, als es für das Wissen im täglichen Umgang mit psychisch kranken Menschen für Psychologen und Psychotherapeuten notwendig ist, dafür kann der Leitfaden aber auch als psychopharmakologisches Nachschlagewerk genutzt werden.

Die Autoren sind davon ausgegangen, dass bei dem Wunsch nach einer noch tieferen Kenntnis der Psychopharmakologie auf vorhandene Werke zu diesen Themen zurückgegriffen wird, etwa bei der Notwendigkeit, Details über Einzelpräparate oder Arzneimittelsicherheit zu erfahren (Benkert u. Hippus 2007) oder bei dem Wunsch, sich in die Grundlagenforschung und die Literatur zur Psychopharmakologie einzuarbeiten (Holsboer et al. 2008).

Der Kern des psychopharmakologischen Wissens wird in Checkfragen und -antworten für den (Kinder- und Jugend-)Psychotherapeuten und Psychologen zusammengefasst. Die Antworten befinden sich am Ende des Buches. Ihnen wird auch in den »Grundlagen« ein ausführlicher Überblick über das in der Prüfungsordnung für psychologische Psychotherapeuten geforderte Grundlagenwissen über Arzneimittel und den Umgang mit Arzneimitteln bei psychisch kranken Patienten angeboten. In der Sektion »Präparate« werden die einzelnen Psychopharmakagruppen wirkstoffspezifisch besprochen. Danach wird die Pharmakopsychiatrie von den Diagnosen geleitet und ist ab dann störungsspezifisch. Der Leitfaden schließt mit speziellen Aspekten zur Pharmakopsychiatrie.

Dieses Ordnungsprinzip erlaubt dem Leser zwei verschiedene Einstiege in die psychiatrische Pharmakotherapie: entweder über die Psychopharmakagruppen, mit deren Wirkungsweise und möglicher Indikation bei den entsprechenden Diagnosen (► Kap. 5–14) oder über die Krankheitsbilder entsprechend den ICD-10-Diagnosen (► Kap. 15–33).

Ohne Psychopharmaka ist eine optimale Therapie bei den meisten psychischen Erkrankungen nicht mehr vorstellbar, genauso wie eine Behandlung ohne Psychotherapie in der Psychiatrie heute nicht mehr zeitgemäß ist (► Kap. 4). Über den Synergieeffekt beider Therapieformen ist sich die Fachwelt weitgehend einig. Für jedes Krankheitsbild werden jeweils die durch Studien belegbaren besten Möglichkeiten für die Pharmakotherapie, die Psychotherapie oder die Kombination beider beschrieben.

Dieses Wissen übersichtlich darzustellen, ist den Autoren deswegen so wichtig, weil die Ergebnisse aus Studien für viele Therapien keineswegs eindeutig das Pro oder Contra einer Methode belegen. So ist etwa das psychotherapeutische Vorgehen bei chronisch depressiven Störungen noch nicht befriedigend evaluiert; ebenso wenig sind die immer neuen Therapieansätze mit weiteren Antidepressiva bei der therapieresistenten Depression empirisch abgesichert.

Die Darstellung des psychopharmakologischen klinischen Wissens geht mit dem Wunsch der Autoren einher, immer auch die Bedeutung einer Psychotherapie oder einer Kombinationstherapie herauszustellen. Diese Strategie nimmt in dem Leitfaden einen breiten Raum ein. Soweit Studien zu diesem Thema in den klinischen Alltag Einlass gefunden haben, werden sie zitiert und entsprechend ihrer Wichtigkeit diskutiert. Basis unserer Empfehlungen sind die wissenschaftliche Literatur und die klinische Erfahrung der Autoren, nicht aber allein die Zulassung eines Präparates oder die Zulassung einer Psychotherapiemethode oder aber die Zusammenfassung von evidenzbasierten Studien.

Sehr ausführlich werden die angebotenen Therapiemöglichkeiten bewertet. Bewährte Therapien werden bewusst empfohlen, von anderen wird abgeraten.

Jedes Kapitel endet mit einem Beitrag aus der Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie. So kann schnell erkannt werden, wo mögliche Unterschiede im therapeutischen Vorgehen bestehen. Störungen, die nur im Kindes- oder Jugendalter auftreten, werden in einem ergänzenden Kapitel beschrieben (► Kap. 33).

Die Kapitel sind unterschiedlich lang. Ausführlicher werden jene psychischen Krankheiten und deren Therapien beschrieben, mit denen es der Psychotherapeut bzw. Psychologe auch am häufigsten zu tun hat, z. B. die depressiven Störungen oder die Angststörungen.

Durch diesen Leitfaden erhoffen sich die Autoren über die Anwendung des aktuellen Wissens hinaus auch einen Beitrag zur noch besseren Kommunikation zwischen Ärzten, Psychotherapeuten, Psychologen und Psychopharmakologen. Das würde dem Ziel dieses Leitfadens näherkommen, psychisch kranken Patienten die optimale Therapie anzubieten, damit die bestmögliche Lebensqualität erreicht werden kann.

Die intensive Grundlagenforschung und die klinische Forschung in dem Fachgebiet der psychiatrischen Pharmakotherapie haben der Therapie psychischer Störungen völlig neue Perspektiven eröffnet. Die Entwicklung der modernen Psychopharmaka gehört mit zu den großen Fortschritten der Medizin der letzten 50 Jahre. Wir sind heute in der Lage vielen Patienten mit einer Depression, einer Angststörung oder einer Schizophrenie durch die Verordnung des richtigen Psychopharmakons und der Auswahl der adäquaten Psychotherapie eine hohe Lebensqualität zu garantieren. Auf einer solchen Basis können auch sozialpsychiatrische Maßnahmen gut eingesetzt werden.

Dieser Gewinn für die Patienten wird in der Öffentlichkeit nicht ausreichend gewürdigt. Auch in diesem Leitfaden werden oft die kritischen Befunde der neuesten Forschung bewusst in den Vordergrund gerückt, um dem Therapeuten einen Einblick in den langen Weg bis zur klinischen Etablierung eines Therapieverfahrens zu geben. Dieser methodenkritische Ansatz darf aber in keinem Fall über die vielen Chancen, die sich durch die Psychopharmakotherapie für den einzelnen Patienten schon heute eröffnet haben, hinwegtäuschen.

Allerdings sind viele psychische Krankheiten sehr behandlungsresistent gegen neue Wirkansätze potentieller Psychopharmaka und auch die vorhandenen Medikamente stellen den Forscher oder den Kliniker längst nicht zufrieden. Solange nicht die neurobiologischen Systeme, die den einzelnen Krankheiten zu Grunde liegen, identifiziert sind, wird es kein optimales Psychopharmakon für eine bestimmte Störung geben. Wir befinden uns heute z. B. in der Depressionsforschung, etwa auf dem Stand der Erforschung des Bluthochdrucks in der inneren Medizin. Auch die Ursachen der Hypertonie sind nur in Ansätzen bekannt und so ähneln sich auch die Therapiestrategien: Es werden Medikamente gewählt, die im Sinne einer Mehrkomponententherapie viele Systeme gleichzeitig beeinflussen. Dies ist auch der derzeitige Weg in der Therapie der meisten Störungen in der Psychiatrie.

Ob es auf der Basis heutiger biomedizinischer Forschung in absehbarer Zeit eine maßgeschneiderte Therapie für jeden einzelnen Patienten geben wird – das zumindest wäre aus den bisherigen molekulargenetischen Forschungen bei psychischen Krankheiten ableitbar –, ist aufgrund der enormen Kosten, die auf die Gesellschaft zukommen werden, sehr fraglich. Darüber hinaus kennen wir heute nicht einmal ansatzweise die Ursachen für das differenzierte, oft sogar fehlende Ansprechen des gleichen Psychopharmakons im Verlaufe einer depressiven oder schizophrenen Erkrankung bei einem Patienten. Hier gilt es also, die über die Genetik hinausgehenden Faktoren, die die Plastizität der neurobiologischen Systeme beeinflussen, zu charakterisieren.

Zunächst aber soll das heutige Wissen um die optimale Anwendung der psychiatrischen Pharmakotherapie in Kombination mit psychotherapeutischen Verfahren in diesem Leitfaden gebündelt werden.

Dieser Leitfaden geht in Teilen immer wieder auf Texte und Tabellen des *Kompendiums der Psychiatrischen Pharmakotherapie, 6. Auflage*, zurück. Somit sei auch an dieser Stelle den Koautoren dieses Kompendiums für ihre ständige Mitarbeit herzlich gedankt: I. Anghelescu, E. Davids, C. Fehr, G. Gründer, C. Lange-Asschenfeldt, O. Möller, M.J. Müller und F. Regen. Durch die grundlegenden Artikel von C. Hiemke und die Beiträge zur Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie von P. Heiser und E. Schulz kann das Spektrum der psychiatrischen Pharmakotherapie deutlich erweitert werden.

Inhaltsverzeichnis

I Grundlagen

1	Pharmakologische Grundlagen	3	5.2	Wirkungsmechanismus	40
1.1	Pharmaka	4	5.3	Allgemeine Therapieprinzipien	43
1.1.1	Pharmakologisch wirksame Stoffe	4	5.4	Indikationen	43
1.1.2	Wirkstoffentwicklung	5	5.5	Dosierung, Plasmakonzentration und Behandlungsdauer.	45
1.1.3	Arzneimittelwirkung.	6	5.6	Nebenwirkungen.	45
1.1.4	Therapeutischer Einsatz von Pharmaka.	8	5.7	Kontraindikationen und Intoxikationen.	50
1.2	Checkliste	10	5.8	Wechselwirkungen.	51
2	Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Interaktionen.	11	5.9	Routineuntersuchungen	51
2.1	Pharmakokinetik und -dynamik im Zusammenspiel.	12	5.10	Antidepressiva im höheren Lebensalter	52
2.2	Pharmakokinetik	13	5.11	Präparatgruppen	53
2.2.1	Pharmakokinetische Phasen.	14	5.11.1	Selektive Serotoninrückaufnahmehemmer (SSRI).	53
2.3	Pharmakodynamik	16	5.11.2	Selektive Serotonin-Noradrenalin- rückaufnahmehemmer (SNRI).	54
2.4	Arzneimittelwechselwirkungen.	18	5.11.3	Selektive Noradrenalinrückaufnahmehemmer	55
2.5	Therapeutisches Drug-Monitoring	19	5.11.4	Noradrenerges/spezifisch serotonerges ntidepressivum mit α_2 -Adrenozeptor antagonistischer Wirkung	55
2.6	Checkliste	20	5.11.5	Noradrenalin-Dopaminrückaufnahmehemmer	56
3	Arzneimittelinformation.	21	5.11.6	Trizyklische Antidepressiva (TZA).	57
3.1	Information und Aufklärung.	22	5.11.7	MAO-Hemmer.	57
3.1.1	Informationen für Therapeuten.	22	5.11.8	Pflanzliche Präparate	58
3.1.2	Informationen für Patienten und Angehörige.	22	5.12	Antidepressiva in der Kinder- und Jugendpsychiatrie	58
3.2	Informationsquellen.	22	5.13	Checkliste	60
3.2.1	Wissenschaftlich überwachte Information	22	6	Stimmungsstabilisierer	61
3.2.2	Primärliteratur.	23	6.1	Einteilung	62
3.2.3	Sekundärliteratur.	23	6.1.1	Ordnungsprinzip	62
3.2.4	Tertiärliteratur.	23	6.2	Wirkungsmechanismus.	62
3.2.5	Institutionell überwachte Information	23	6.3	Allgemeine Therapieprinzipien	63
3.2.6	Datenbankgestützte Information.	25	6.4	Indikationen	63
3.3	Bewertung von Informationen und evidenzbasierter Medizin.	26	6.4.1	Lithium	63
3.4	Neue Informationen	27	6.4.2	Antikonvulsiva, Antipsychotika und Antidepressiva	65
3.4.1	Neu beobachtete nützliche Wirkungen.	27	6.5	Dosierung, Plasmakonzentration und Behandlungsdauer.	65
3.4.2	Neu beobachtete unerwünschte Wirkungen	27	6.5.1	Lithium	65
3.5	Checkliste	28	6.5.2	Antikonvulsiva und Antipsychotika	65
4	Psychopharmaka und Psychotherapie.	29	6.6	Nebenwirkungen.	65
4.1	Einleitung	30	6.7	Kontraindikationen und Intoxikationen.	66
4.2	Grundsätzliche Probleme.	30	6.8	Wechselwirkungen.	66
4.3	Klinische Kompetenzen und Grundmerkmale.	31	6.9	Routineuntersuchungen	66
4.4	Schlussfolgerungen	32	6.10	Stimmungsstabilisierer im höheren Lebensalter	66
4.5	Checkliste	33	6.11	Präparatgruppen	68
			6.12	Stimmungsstabilisierer in der Kinder- und Jugendpsychiatrie.	68
			6.13	Checkliste	70
II	Präparate		7	Antipsychotika.	71
5	Antidepressiva	37	7.1	Einteilung	72
5.1	Einteilung	38	7.2	Wirkungsmechanismus.	72
5.1.1	Historische Entwicklung	38	7.3	Allgemeine Therapieprinzipien	73
5.1.2	Ordnungsprinzip	39			

7.4	Indikationen	73	9.10	Hypnotika im höheren Lebensalter	100
7.5	Dosierung, Plasmakonzentration und Behandlungsdauer	74	9.11	Präparategruppen	101
7.6	Nebenwirkungen	75	9.12	Hypnotika in der Kinder- und Jugendpsychiatrie	102
7.7	Kontraindikationen und Intoxikationen.	77	9.13	Checkliste	103
7.8	Wechselwirkungen.	77			
7.9	Routineuntersuchungen	78	10	Antidementiva	105
7.10	Antipsychotika im höheren Lebensalter	78	10.1	Einteilung	106
7.11	Präparategruppen	78	10.2	Wirkmechanismus	106
7.12	Antipsychotika in der Kinder- und Jugendpsychiatrie	80	10.3	Allgemeine Therapieprinzipien	106
7.13	Checkliste	81	10.4	Indikationen	107
			10.5	Dosierung und Behandlungsdauer	107
			10.6	Präparategruppen	108
			10.7	Checkliste	108
8	Anxiolytika	83	11	Medikamente zur Behandlung von Abhängigkeit und Entzug	109
8.1	Einteilung	84	11.1	Einteilung	110
8.2	Wirkungsmechanismus	84	11.2	Präparategruppen	110
8.2.1	Benzodiazepine	84	11.2.1	Pharmakotherapie von Abhängigkeits- erkrankungen	110
8.2.2	Buspiron	85	11.2.2	Gesamtbehandlungsplan bei Abhängigkeits- erkrankungen	110
8.2.3	Andere Anxiolytika	86	11.2.3	Medikamente zur Behandlung von Alkoholkrankheiten	110
8.3	Allgemeine Therapieprinzipien	86	11.2.4	Medikamente zur Rückfallprophylaxe bei Alkoholabhängigkeit	111
8.4	Indikationen	87	11.2.5	Medikamente zur Behandlung von Benzodiazepinabhängigkeit	112
8.4.1	Benzodiazepine	87	11.2.6	Medikamente zur Behandlung von Opiatabhängigkeit	112
8.4.2	Buspiron	88	11.2.7	Medikamente zur Behandlung von Kokain- und Amphetamin-Abhängigkeit	113
8.4.3	Andere Anxiolytika	88	11.2.8	Medikamente zur Behandlung von Ecstasy- und Eve-Abhängigkeit	113
8.5	Dosierung, Plasmakonzentration und Behandlungsdauer	89	11.2.9	Medikamente zur Behandlung von Abhängigkeiten von Psychotomimetika (LSD, Meskalin, Psilocybin)	113
8.6	Nebenwirkungen	89	11.2.10	Medikamente zur Behandlung von Cannabisabhängigkeit	113
8.6.1	Abhängigkeitsrisiko unter Benzodiazepinen	90	11.2.11	Medikamente zur Behandlung von Nikotinabhängigkeit	114
8.6.2	Absetzprobleme unter Benzodiazepinen.	90	11.3	Medikamente zur Behandlung von Abhängigkeit und Entzug in der Kinder- und Jugendpsychiatrie	114
8.6.3	Vorbeugung von Benzodiazepinentzugs- symptomen	91	11.4	Checkliste	115
8.7	Kontraindikationen und Intoxikationen.	91			
8.8	Wechselwirkungen.	91	12	Medikamente zur Behandlung von sexuellen Störungen	117
8.9	Routinehinweise	91	12.1	Einteilung	118
8.10	Anxiolytika im höheren Lebensalter	91	12.2	Wirkungsmechanismus	118
8.11	Präparategruppen	92	12.2.1	PDE-5-Hemmer	118
8.11.1	Benzodiazepine	92	12.2.2	Sexualhormone	119
8.11.2	Andere Anxiolytika	93	12.3	Allgemeine Therapieprinzipien	119
8.12	Anxiolytika in der Kinder- und Jugendpsychiatrie	93	12.4	Indikationen	120
8.13	Checkliste	94	12.4.1	Erektionsstörungen	120
			12.4.2	Vermindertes sexuelles Verlangen	120
			12.4.3	Störungen der sexuellen Erregung bei der Frau	120
9	Hypnotika	95			
9.1	Einteilung	96			
9.2	Wirkmechanismus	96			
9.2.1	Benzodiazepinhypnotika	96			
9.2.2	Non-Benzodiazepinhypnotika	97			
9.2.3	Andere Hypnotika und schlafinduzierende Psychopharmaka	97			
9.3	Allgemeine Therapieprinzipien	97			
9.4	Indikationen	98			
9.5	Dosierung und Behandlungsdauer	98			
9.6	Nebenwirkungen.	98			
9.6.1	Abhängigkeitsrisiko unter Hypnotika	98			
9.6.2	Andere Nebenwirkungen unter Hypnotika	99			
9.7	Kontraindikationen und Intoxikationen.	99			
9.8	Wechselwirkungen.	100			
9.9	Routinehinweise	100			

12.4.4	Ejaculatio praecox und Orgasmusstörungen . . .	120	16	Panikstörung	155
12.4.5	Gesteigertes sexuelles Verlangen und Paraphilie	120	16.1	Gesamtbehandlungsplan	157
12.5	Präparatgruppen	121	16.2	Therapie	157
12.5.1	PDE-5-Hemmer	121	16.2.1	Antidepressiva	157
12.6	Medikamente zur Behandlung von sexuellen Störungen im Kindes- und Jugendalter	122	16.2.2	Benzodiazepine	158
12.7	Checkliste	122	16.2.3	β-Rezeptorenblocker in der Therapie von Angststörungen	158
13	Antiadiposita	123	16.2.4	Psychotherapie	159
13.1	Einteilung	124	16.3	Behandlung der Panikstörung im Kindes- und Jugendalter	159
13.2	Präparatgruppen	124	16.4	Checkliste	160
13.3	Antiadiposita in der Kinder- und Jugendpsychiatrie	124	17	Generalisierte Angststörung	161
13.4	Checkliste	125	17.1	Gesamtbehandlungsplan	162
14	Medikamente zur Behandlung von ADHS, Hypersomnien und Bewegungsstörungen	127	17.2	Therapie	162
14.1	Einteilung	128	17.2.1	Antidepressiva	162
14.2	Präparatgruppen	128	17.2.2	Benzodiazepine	163
14.3	Medikamente zur Behandlung von ADHS, Hypersomnien und Bewegungsstörungen in der Kinder- und Jugendpsychiatrie	130	17.2.3	Buspiron	163
14.3.1	ADHS in der Kinder- und Jugendpsychiatrie . . .	130	17.2.4	Pregabalin	163
14.3.2	Hypersomnien	132	17.2.5	Psychotherapie	163
14.3.3	Bewegungsstörungen	132	17.3	Behandlung der GAD im Kindes- und Jugendalter	164
14.4	Checkliste	132	17.4	Checkliste	165
III Krankheitsbilder					
15	Depressive Störungen	135	18	Phobische Störungen	167
15.1	Gesamtbehandlungsplan	136	18.1	Gesamtbehandlungsplan	168
15.2	Antidepressiva und Psychotherapie	137	18.2	Therapie	168
15.3	Akuttherapie mit Antidepressiva	140	18.2.1	Antidepressiva und andere Medikamente	168
15.4	Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe mit Antidepressiva	141	18.2.2	Psychotherapie	169
15.5	Ungenügende Response, Therapieresistenz und chronische Depression	143	18.3	Behandlung der phobischen Störungen im Kindes- und Jugendalter	169
15.6	Anderer Medikamente und Verfahren zur Depressionsbehandlung	146	18.4	Checkliste	170
15.7	Spezielle pharmakotherapeutische Empfehlungen	147	19	Zwangsstörung	171
15.7.1	Depressive Episode und rezidivierende depressive Störung	148	19.1	Gesamtbehandlungsplan	172
15.7.2	Dysthymie und Double Depression	149	19.2	Therapie	172
15.7.3	Minor Depression und unterschwellige Depression	149	19.2.1	Antidepressiva	173
15.7.4	Rezidivierende kurze depressive Episoden . . .	149	19.2.2	Anderer Medikamente	173
15.7.5	Atypische Depression	149	19.2.3	Psychotherapie	174
15.7.6	Saisonal abhängige affektive Störung	149	19.3	Behandlung der Zwangsstörung im Kindes- und Jugendalter	174
15.7.7	Suizidalität	150	19.4	Checkliste	175
15.7.8	Depression bei körperlichen Erkrankungen . . .	150	20	Posttraumatische Belastungsstörung	177
15.8	Depression und Stress	151	20.1	Gesamtbehandlungsplan	178
15.9	Behandlung depressiver Störungen im Kindes- und Jugendalter	152	20.2	Therapie	178
15.10	Checkliste	153	20.2.1	Antidepressiva	178
			20.2.2	Anderer Psychopharmaka	178
			20.2.3	Psychotherapie	179
			20.3	Behandlung der PTSD im Kindes- und Jugendalter	179
			20.4	Checkliste	180

21	Akute Belastungsstörung und Anpassungsstörung	181	25.3	Behandlung von Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen im Kindes- und Jugendalter	211
21.1	Therapie	182	25.4	Checkliste	213
21.2	Behandlung der akuten Belastungsstörung und der Anpassungsstörung im Kindes- und Jugendalter	182	26	Sexuelle Funktionsstörungen	215
21.3	Checkliste	183	26.1	Erektionsstörungen	216
22	Somatoforme Störungen	185	26.2	Vermindertes sexuelles Verlangen	217
22.1	Therapie	187	26.3	Störungen der sexuellen Erregung bei der Frau	217
22.1.1	Antidepressiva	187	26.4	Ejaculatio praecox und Orgasmusstörungen	217
22.1.2	Andere Medikamente	188	26.5	Gesteigertes sexuelles Verlangen und Paraphilie.	217
22.1.3	Psychotherapie	188	26.6	Substanzinduzierte sexuelle Funktionsstörungen	218
22.2	Spezifische Syndrome	188	26.7	Pharmakotherapie und Psychotherapie bei sexuellen Funktionsstörungen	218
22.2.1	Somatisierungsstörung und somatoforme autonome Funktionsstörung	188	26.8	Behandlung sexueller Funktionsstörungen im Kindes- und Jugendalter	219
22.2.2	Hypochondrische Störung	188	26.9	Checkliste	219
22.2.3	Somatoforme Schmerzstörung	189	27	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen	221
22.2.4	Körperdysmorphie Störung.	189	27.1	Gesamtbehandlungsplan	222
22.2.5	Chronisches Müdigkeitssyndrom.	189	27.2	Therapie	222
22.2.6	Fibromyalgiesyndrom	190	27.2.1	Psychostimulanzien und andere Medikamente	222
22.2.7	Prämenstruelles Syndrom	190	27.2.2	Psychotherapie	223
22.2.8	Colon irritabile	190	27.3	Behandlung von ADHS im Kindes- und Jugendalter	223
22.3	Behandlung der somatoformen Störung im Kindes- und Jugendalter	191	27.4	Checkliste	224
22.4	Checkliste	191	28	Abhängigkeitsstörungen	225
23	Esstörungen	193	28.1	Suchtmittel.	227
23.1	Anorexia nervosa.	195	28.1.1	Alkohol	227
23.1.1	Therapie der Anorexia nervosa	195	28.1.2	Benzodiazepine.	229
23.2	Bulimia nervosa.	196	28.1.3	Opiate/Opiode	230
23.2.1	Therapie der Bulimia nervosa	196	28.1.4	Kokain und Amphetamin.	231
23.3	Binge-eating-Störung	197	28.1.5	Ecstasy und Eve	231
23.4	Adipositas	197	28.1.6	Psychotomimetika (LSD, Meskalin, Psilocybin)	232
23.5	Behandlung der Essstörungen im Kindes- und Jugendalter	198	28.1.7	Cannabis	232
23.6	Checkliste	198	28.1.8	Nikotin	232
24	Schlafstörungen	199	28.2	Behandlung der Abhängigkeitsstörungen im Kindes- und Jugendalter	233
24.1	Primäre Insomnie.	200	28.3	Checkliste	234
24.1.1	Gesamtbehandlungsplan der primären Insomnie	201	29	Bipolare affektive Störungen.	235
24.1.2	Therapie der primären Insomnie	202	29.1	Gesamtbehandlungsplan	237
24.1.3	Therapie der Insomnie bei psychiatrischen Erkrankungen	203	29.2	Therapie	237
24.2	Hypersomnie	204	29.2.1	Manische Episode	238
24.3	Narkolepsie	204	29.2.2	Bipolare affektive Störung	238
24.4	Schlafapnoesyndrom	205	29.2.3	Psychotherapie bei bipolaren affektiven Störungen	240
24.5	Behandlung der Schlafstörungen im Kindes- und Jugendalter	205	29.3	Behandlung der Bipolaren Störung im Kindes- und Jugendalter	241
24.6	Checkliste	206	29.4	Checkliste	241
25	Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen	207	30	Schizophrenie	243
25.1	Gesamtbehandlungsplan	208	30.1	Gesamtbehandlungsplan	245
25.2	Therapie	208	30.2	Therapie	245
25.2.1	Spezifische Therapie bei Persönlichkeitsstörungen	209			

30.2.1	Akutphase/Positivsymptomatik	245	34.6	Notfallsituationen in der Kinder- und Jugendpsychiatrie	279
30.2.2	Negativsymptomatik	246	34.7	Checkliste	279
30.2.3	Depressive Symptomatik	247	35	Psychopharmaka in Schwangerschaft und Stillzeit	281
30.2.4	Kognitive Störungen	247	35.1	Antidepressiva	282
30.2.5	Katatone Symptomatik	247	35.2	Lithium	283
30.2.6	Komorbide psychiatrische Störungen bei Schizophrenie	247	35.3	Antikonvulsiva	283
30.2.7	Schizoaffective Störungen	248	35.4	Antipsychotika	283
30.2.8	Schwere Depression mit psychotischen Symptomen (»wahnhafte Depression«)	249	35.5	Benzodiazepine und Non-Benzodiazepin- hypnotika	284
30.2.9	Schizotype Störungen, wahnhafte Störungen, induzierte wahnhafte Störungen	249	35.6	Checkliste	285
30.2.10	Akute vorübergehende psychotische Störungen	249	36	Psychopharmaka und Fahrtüchtigkeit	287
30.2.11	Langzeittherapie, ungenügende Response und Therapieresistenz	249	36.1	Checkliste	290
30.2.12	Psychotherapie und psychosoziale Interventionen bei Schizophrenie	251	Anhang		
30.3	Behandlung der Schizophrenie im Kindes- und Jugendalter	253	A1	Übersicht über die erwähnten Wirkstoffe und die entsprechenden Präparate	292
30.4	Checkliste	254	A2	Antworten zu den Checkfragen	295
31	Demenz	255	Literatur	311	
31.1	Gesamtbehandlungsplan	258	Diagnoseverzeichnis	321	
31.2	Medikamentöse Therapie	258	Pharmakaverzeichnis	323	
31.3	Nichtmedikamentöse Maßnahmen	259	Sachverzeichnis	325	
31.4	Checkliste	260			
32	Bewegungsstörungen in der Psychiatrie	261			
32.1	Therapie	262			
32.2	Behandlung von Bewegungsstörungen im Kindes- und Jugendalter	263			
32.3	Checkliste	263			
33	Spezielle Störungen im Kindes- und Jugendalter	265			
33.1	Tief greifende Entwicklungsstörungen	266			
33.1.1	Therapie	267			
33.2	Trennungsangst	268			
33.2.1	Therapie	268			
33.3	Enuresis	269			
33.3.1	Therapie	269			
33.4	Bindungsstörungen	270			
33.4.1	Therapie	270			
33.5	Checkliste	270			
IV Spezielle Aspekte der Psychopharmakotherapie					
34	Notfallpsychiatrie	273			
34.1	Psychomotorische Erregungszustände	275			
34.2	Delirante Syndrome	276			
34.3	Stuporöse Zustände	276			
34.4	Suizidalität	277			
34.5	Psychopharmaka als Ursache psychiatrischer Notfallsituationen	278			

Abkürzungsverzeichnis

AAP	atypische Antipsychotika	TRH	Thyreotropin-Releasing-Hormon
ACh	Acetylcholin	TZA	trizyklische(s) Antidepressiv(um/-a)
AChE	Acetylcholinesterase	UAW	unerwünschte Arzneimittel-
AChE-I	Acetylcholinesterasehemmer		wirkungen
AD	Alzheimer-Demenz	VD	vaskuläre Demenz
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperakti- vitätsstörungen	VT	Verhaltenstherapie
AKdÄ	Arzneimittelkommission der deut- schen Ärzteschaft		
ASP	alkoholismusspezifische Psychothera- pie		
BLIPS	brief limited intermittend psychotic symptoms		
BPS	Borderline-Persönlichkeitsstörung		
BPSD	behavioral and psychological symp- toms in dementia		
BtM	Betäubungsmittel		
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat		
CRH	Kortikotropin-releasing-Hormon		
DA	Dopamin		
DBT	dialektisch-behaviorale Therapie		
EKB	Elektrokrampfbehandlung		
EMDR	eye movement desensitization and reprocessing		
EPS	extrapyramidalmotorische Störungen		
GAD	generalisierte Angststörung		
GHRH	Growth-hormone-releasing-Hormon		
HEE	high expressed emotions		
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Neben- nierenrinden-Achse		
HKS	hyperkinetische Störungen		
HWZ	Halbwertszeit		
IPT	Interpersonelle Psychotherapie		
KVT	kognitive Verhaltenstherapie		
MAO	Monoaminoxidase		
MCI	mild cognitive impairment		
NA	Noradrenalin		
NO	Stickstoffmonoxid		
PLMS	periodic limb movements in sleep		
PTSD	posttraumatische Belastungsstörung		
RLS	Restless-legs-Syndrom		
rTMS	repetitive transkranielle Magnet- stimulation		
SIADH	Syndrom der inadäquaten ADH- Sekretion		
SNRI	selektive Serotonin-Noradrenalin- rückaufnahmememmer		
SSRI	selektive Serotoninrückaufnahme- hemmer		

Grundlagen

- 1 **Pharmakologische Grundlagen** – 3
- 2 **Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Interaktionen** – 11
- 3 **Arzneimittelinformation** – 21
- 4 **Psychopharmaka und Psychotherapie** – 29

Pharmakologische Grundlagen

- 1.1 Pharmaka – 4**
 - 1.1.1 Pharmakologisch wirksame Stoffe – 4
 - 1.1.2 Wirkstoffentwicklung – 5
 - 1.1.3 Arzneimittelwirkung – 6
 - 1.1.4 Therapeutischer Einsatz von Pharmaka – 8

- 1.2 Checkliste – 10**

1.1 Pharmaka

Definition

Pharmakologie ist die Lehre von den Wechselwirkungen zwischen Stoffen und Lebewesen. Ein Stoff, der Wechselwirkungseigenschaften besitzt, ist im Sinn der Pharmakologie ein Pharmakon. Psychopharmaka sind solche, die auf das Zentralnervensystem wirken und psychische Funktionen verändern. Die Anwendung von Pharmaka am Menschen ist die Pharmakotherapie. Sie erfolgt heute in der Regel durch Einsatz von Fertigarzneimitteln.

1.1.1 Pharmakologisch wirksame Stoffe

Ein Stoff ist im Sinne der Pharmakologie dann ein Pharmakon, wenn er auf den Organismus einwirkt (Aktories et al. 2006; Brunton 2006). Die Wirkung kann nützlich sein, also erwünscht, und ist so für eine therapeutische Anwendung geeignet. Sie kann aber auch schädlich, und damit unerwünscht sein, weil sie toxisch auf den Organismus wirkt. Mit den Stoffen mit erwünschter Wirkung, den Arzneistoffen, befasst sich die experimentelle und klinische Pharmakologie, mit den schädlichen Eigenschaften von Stoffen und Wirkungen die Toxikologie. Die Unterscheidung, ob ein Stoff nützlich oder schädlich ist, hängt wesentlich von der Konzentration ab, in der er eingesetzt wird. Daher ist die Bewertung, ob ein Stoff als therapeutisch oder toxisch einzuordnen ist, nicht nur von der Qualität des Stoffes, sondern ganz wesentlich auch von seiner Quantität abhängig. Ein Pharmakon kann ein chemisch reiner Stoff sein, aber auch ein Stoffgemisch. Es kann ein chemisch präparativ hergestellter oder einer

aus der Natur, z. B. aus Pflanzenteilen, extrahierter Stoff sein.

Während früher die meisten Arzneimittel aus der Natur extrahierte Stoffe waren, sind die meisten modernen Wirkstoffe das Ergebnis einer chemisch-präparativen Darstellung im Labor. Als Ausgangsstoffe werden für die Synthese Vorläuferstoffe eingesetzt, die dann chemisch modifiziert werden. Bei der Neusynthese eines potenziellen Arzneistoffes wird zunächst vom Hersteller ein Code generiert. Wenn sich ein Stoff bei pharmakologischen Tests als interessanter Kandidat darstellt, wird ein Name für den Wirkstoff erzeugt. Er wird von der WHO als Freiname festgelegt, der dann in der wissenschaftlichen Literatur für den Wirkstoff durchgängig verwendet wird. Wenn der Wirkstoff oder eine Wirkstoffmischung von einem pharmazeutischen Unternehmen zur Zulassung gebracht wird, wird ein gesetzlich geschützter Markenname für das Fertigarzneimittel (s. unten) neu erzeugt.

Arzneistoffe werden so gut wie nie als reiner Stoff verabreicht. Sie werden zusammen mit sog. Hilfsstoffen in eine für den Menschen anwendbare Arzneiform gebracht. Bis vor gut 100 Jahren wurden Arzneimittel für den individuellen Patienten ad hoc vom Apotheker zubereitet. Letzterer war damit auch verantwortlich für die Qualität des Präparates. Die heute bei uns therapeutisch eingesetzten Pharmaka sind in der Regel Arzneistoffe, die pharmazeutisch-technologisch hergestellt wurden. Man spricht dann von einem Fertigarzneimittel. Sie werden im Voraus produziert und in einer für den Verbraucher bestimmten Form in den Verkehr gebracht. Den Verkehr mit Arzneimitteln regelt das Arzneimittelgesetz. Fertigarzneimittel müssen zugelassen sein. Die in Deutschland dafür zuständige Behörde ist das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Für die Zulassung müssen Daten über die pharmazeutische Qualität des Fertigarzneimittels, seine therapeutische Wirksamkeit und seine Sicherheit vorgelegt werden.

Definition

Bezeichnung von Stoffen oder Stoffgemischen mit pharmakologischer Wirkung:

— Pharmakon:

- Stoff oder Stoffgemisch mit Wirkung auf ein Lebewesen.

— Arzneistoff:

- Pharmakon mit therapeutisch nützlicher Wirkung.

— Arzneimittel = Medikament:

- Arzneistoff, der technisch mit Hilfsstoffen durch galenische Zubereitung in eine für den Menschen anwendbare Form gebracht wurde.

— Arzneiform:

- Zubereitung eines Arzneimittels mit pharmazeutischen Hilfsstoffen, z. B. als Tablette, Injektionslösung, Tropfen oder Salbe.



- **Fertigarzneimittel:**
 - Arzneimittel aus industrieller Fertigung.
- **Freiname:**
 - Name eines chemisch definierten Wirkstoffs, englisch als »generic name« oder »international non-proprietary name = INN« bezeichnet und von der WHO festgelegt.
- **Markenname:**
 - Bezeichnung eines gesetzlich geschützten Fertigarzneimittels eines bestimmten Herstellers.
- **Generikum:**
 - Bezeichnung eines Fertigarzneimittels, welches unter dem Freinamen (generic name) nach Ablauf des Patentschutzes auf dem Markt gebracht wird.

1.1.2 Wirkstoffentwicklung

Die Entwicklung eines Arzneimittels ist zeit-, personal- und kostenaufwändig. Dies gilt auch und besonders für Psychopharmaka. Für die Behandlung psychiatrischer Erkrankungen stehen derzeit etwa 120 Wirkstoffe zur Verfügung. Fast alle innovativen Psychopharmaka sind zufällig an Patienten entdeckt worden. Meilensteine waren Chlorpromazin zur Behandlung von Psychosen, Imipramin und Iproniazid zur Behandlung der unipolaren Depression und Lithium zur Behandlung von bipolaren Erkrankungen. Einzig bei Benzodiazepinen schloss man vor der Anwendung am Menschen bereits aus tierexperimentellen Befunden, dass sie zur Behandlung von Angsterkrankungen geeignet sein könnten. Für die notwendige Entwicklung neuer Psychopharmaka mit verbesserter Wirkung besteht das Problem, dass es für die meisten Erkrankungen keine guten Tiermodelle gibt. Daher sind die Folgeentwicklungen der oben genannten Meilensteinmedikamente zunächst bevorzugt durch Abwandlung der chemischen Struktur (trizyklische Antidepressiva) entstanden. Nach Aufklärung, über welche Zielstrukturen (Rezeptoren, abbauende Enzyme oder Transporter für Neurotransmitter) die unterschiedlichen erwünschten und unerwünschten klinischen Wirkungen zu Stande kommen, hat man gezielt nach rezeptorselektiven Verbindungen gesucht. So wurden z. B. selektive Serotoninrücknahmehemmer entwickelt, wobei der Fortschritt der Entwicklung in der Hauptsache in der erhöhten Sicherheit und nicht in einer verbesserten Wirkstärke bestand.

Für die Suche nach neuen Psychopharmaka wird heute insbesondere die technische Möglichkeit genutzt, Rezeptoren für humane Neurotransmitter in Zellsystemen zu exprimieren. Durch sog. Bindungsstudien kann man an den Zellsystemen prüfen, ob ein Stoff distinkte Rezeptoren erkennt und möglichst nur einen bestimmten Subtyp. So ist es auch möglich, eine Aussage über die Stärke und Selektivität der Bindung

zu untersuchen. Dies ist nützlich, um die Wirkstärke und die Wirkspezifität der geprüften Verbindung einschätzen zu können. Mit den Bindungsassays kann eine Vielzahl von Stoffen innerhalb kurzer Zeit charakterisiert werden, um Kandidaten zu bestimmen, die in aufwändigen Tierexperimenten geprüft werden. Nachdem erkannt wurde, dass pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkungen bei der Anwendung von Medikamenten von erheblicher Bedeutung sind, insbesondere mit Blick auf die Sicherheit der Medikamente, müssen seit etwa 10 Jahren auch Daten zum pharmakokinetischen Interaktionspotenzial erhoben werden. Dazu stehen ebenfalls In-vitro-Testsysteme zur Verfügung. Es sind Zellsysteme oder subzelluläre Fraktionen (z. B. Mikrosomen) mit definierter Ausstattung arzneimittelmetabolisierender Enzyme. Aus diesen Untersuchungen wird auf Substrat- und Hemmeigenschaften geschlossen. Wenn bekannt ist, welche Enzyme an der Metabolisierung der Medikamente beteiligt sind, können mögliche pharmakokinetische Wechselwirkungen für die In-vivo-Situation am Menschen relativ sicher vorhergesagt werden.

Tierexperimente, die den In-vitro-Untersuchungen folgen, liefern Hinweise auf mögliche therapeutische Anwendungen, aber auch auf die Sicherheit der Substanzen. Bei Psychopharmakaentwicklungen sind die Tierexperimente auch informativ bezüglich Hirngängigkeit der Testsubstanzen.

In diesem Stadium erfolgt in der Regel die Patentanmeldung, wobei immer einer Reihe von Verbindungen eingebracht werden, um nicht nur auf einen Wirkstoff festgelegt zu sein, um ähnliche potenzielle Wirkstoffe zu schützen und um die Herstellung von Nachahmungspräparaten (»me-too«) zu erschweren. Bereits vor Abschluss der tierexperimentellen Testung beginnt in der Regel die Anwendung am Menschen, die drei Phasen unterscheidet, Phase I bis Phase III, die vor der Zulassung durchlaufen werden müssen (Kohnen u. Beneš 2007). Weitere laufende Tierexperimente prüfen derweilen die chronische

Toxizität und Effekte auf die Reproduktion und Keimentwicklung (Teratogenitätstest).

Definition

Phasen der Medikamentenentwicklung am Menschen, die vor Beantragung einer Zulassung durchlaufen werden müssen:

- **Phase I**
Überprüfung durch klinischen Pharmakologen, ob die Daten aus den Tiermodellen auf den Menschen übertragbar sind. Erste Hinweise bezüglich Sicherheit und biologischer Effekte, erste Daten zur Pharmakokinetik und Metabolisierung, Erstellung von ersten Dosierrichtlinien (10–50 Probanden, in der Regel »healthy male subjects«, keine Risikogruppe).
- **Phase II**
Offene Prüfung der Wirksamkeit und relativen Ungefährlichkeit an einigen selektierten Patienten durch klinischen Pharmakologen und/oder Facharzt, Hinweise auf therapeutische Wirksamkeit, Dosisbereich, Pharmakokinetische Daten und Metabolisierung (20–100 Patienten).
- **Phase III**
Kontrollierte klinische Prüfung (bevorzugt randomisiert, doppelblind) zum Nachweis der Wirksamkeit und Überprüfung der Sicherheit an vielen Patienten mit gut definierten Einschluss- und Ausschlusskriterien durch Facharzt mit Erfahrung in klinischen Prüfungen, (meist über 1000 Patienten).

Wenn die Entwicklungsphasen erfolgreich abgeschlossen wurden, kann die Zulassung bei der Behörde beantragt werden.

- Ein Medikament wird dann zugelassen, wenn
- das Einsatzgebiet oder der Wirkmechanismus neu sind, wenn
- eine verbesserte Wirksamkeit im Vergleich zur Standardbehandlung nachgewiesen wurde, wenn
- eine bessere Verträglichkeit gezeigt wurde, z. B. weniger Nebenwirkungen oder wenn
- eine neue Darreichungsform entwickelt wurde.

Nach der Markteinführung ist die Erforschung eines Medikaments noch nicht abgeschlossen. Es folgt die **Phase IV**, in der die Patienten nach den zugelassenen Indikationen behandelt werden. Es werden seltene Nebenwirkungen entdeckt und Erfahrungen in Langzeitstudien gesammelt, oder es werden Nachweise über

die Kosteneffizienz geführt. Eine **Phase V** der Medikamentenentwicklung kann sich anschließen, wenn für den Wirkstoff eine neue Indikation gefunden wird.

1.1.3 Arzneimittelwirkung

Dosis-Wirkungs-Beziehung

Die Wirksamkeit eines Medikaments hängt ab von der Konzentration am Ort der Wirkung (»effective concentration«, EC). Da die Konzentration am Wirkort in der Regel nicht messbar ist, wird die Wirkung über die Dosis gesteuert, die sich direkt proportional zur Konzentration verhält. Am Menschen lässt sich die Konzentration am Wirkort allerdings aus der Dosis nur grob abschätzen (Hiemke et al. 2005). Die Konzentrations-Wirkungs-Beziehung entspricht einer Sättigungsfunktion. Es gibt eine untere Konzentration, bei der keine Wirkung messbar ist, und eine Konzentration, mit der ein maximaler Wirkeffekt erzielt wird. Viele Psychopharmaka sind nicht stimulierend, sondern inhibierend wirksam. Auch dieser Zusammenhang unterliegt einer Sättigungsfunktion. Bei der mathematischen Beschreibung der Konzentrations- bzw. Dosiswirkungs-Beziehungen geht man davon aus, dass das Medikament durch Aktivierung oder Hemmung eines Rezeptors wirkt. Ein maximaler Effekt ist dann erreicht, wenn der Rezeptor zu 100% mit dem Medikament beladen ist. Anfangs- und Endpunkte der Konzentrations-Wirkungs-Kurven sind oft schwierig zu bestimmen. In der Praxis bewährt haben sich als Kenngrößen für Medikamente, Konzentrationen bzw. Dosen, bei denen 50% des maximalen Effektes erzielt werden (EC_{50} , ED_{50} , IC_{50}). Diese Größen kennzeichnen die Wirkstärke von Medikamenten (s. unten »Definition«).

Bei Kindern und Jugendlichen kann nicht davon ausgegangen werden, dass ähnliche Dosierung wie im Erwachsenenalter zu ähnlichen Wirkungen führen. Deshalb müssen entwicklungsabhängige physiologische und psychopathologischen Besonderheiten berücksichtigt werden (► Kap. 2; Schulz u. Fleischhacker 2005).

Definition

Die pharmakologische Wirkung eines Pharmakons hängt ab von der Konzentration am Wirkort. Die Konzentration am Wirkort ist proportional mit der Dosis. Es gibt charakteristische Kenngrößen, die die Wirkstärke eines Medikaments beschreiben:

- **EC₅₀**: Konzentration des Wirkstoffs, mit der 50% des maximalen Effektes erzielt wird.
- **IC₅₀**: Konzentration des Wirkstoffs, mit der der Effekt um 50% gehemmt wird.
- **ED₅₀**: Dosis, mit der 50% des maximalen Effektes erreicht wird.

Therapeutische Breite

Jeder Stoff, der mit dem Organismus Mensch in Wechselwirkung steht und von therapeutischem Nutzen ist, kann auch schädigend, also toxisch, wirken. Dies ist seit langer Zeit bekannt und wurde durch den Arzt und Philosophen Theophrastus Bombastus von Hohenheim, genannt Paracelsus (1493–1541), formuliert in dem Satz: »Alle Ding' sind Gift und nicht ohn' Gift; allein die Dosis macht, dass ein Ding kein Gift ist.« Entsprechend ist sogar das lebensnotwendige Wasser bei Überdosierung toxisch, weil es zu Elektrolytentgleisungen führt. Daher müssen bei der Anwendung eines Medikaments immer auch die unerwünschten und toxischen Effekte beschrieben werden. Toxische Wirkungen gehorchen wie die therapeutischen einer Sättigungsfunktion. Für Medikamente wird angestrebt, dass toxische Wirkungen möglichst bei deutlich höheren Konzentrationen auftreten als therapeutische. Eine in der Entwicklung von Medikamenten seit langem etablierte Methode ist die Bestimmung der Letaldosis (LD). Die mittlere Dosis, bei der 50% der Tiere nach einer Behandlung sterben, ist die sog. LD₅₀.

Definition

Die toxische Wirkung eines Pharmakons hängt ab von der Konzentration am Wirkort. Die Konzentration am Wirkort ist proportional mit der Dosis. Es gibt charakteristische Kenngrößen, die die Wirkstärke eines Medikaments beschreiben:

- **LD₅₀**: Dosis des Wirkstoffs, bei der 50% der behandelten Tiere sterben.
- **Therapeutische Breite**: Quotient von LD₅₀/ED₅₀.
- **Therapeutischer Index**: Quotient von LD₅/ED₉₅, d. h. das Verhältnis der Dosis, bei der 5% der Versuchstiere sterben zur Dosis, bei der 95% des therapeutischen Effektes erzielt werden.

Als Kenngrößen, die die Sicherheit eines Wirkstoffs beschreiben, haben sich die Größen **therapeutische Breite** und **therapeutischer Index** bewährt, Quotienten, die aus Kenngrößen zur therapeutischen Wirkstärke und zur toxischen Wirkung gebildet werden (s. oben »Definition«). Bei modernen Arzneistoffen wird ein therapeutischer Index von mindestens 1000 angestrebt.

Toleranzbildung

- Bei wiederholter Einnahme eines Medikaments kann es durch adaptive Veränderungen zu einer Abschwächung der Wirkstärke kommen. Um wieder den gleichen Effekt zu erzielen wie zuvor, muss die Dosis gesteigert werden. Dieses Phänomen wird als Entwicklung einer Toleranz bezeichnet. Sie ist reversibel und kehrt nach Absetzen des Medikaments wieder auf die Ausgangswirkstärke zurück. Toleranz kann durch unterschiedliche Mechanismen zu Stande kommen. In einem Fall wird durch eine verstärkte Synthese des inaktivierenden Enzyms (Enzyminduktion) der Abbau des Wirkstoffs beschleunigt. Es steht dann für die Wirkung pro Zeiteinheit weniger Substanz zur Verfügung. Diese Art von Toleranz wird als **pharmakokinetische Toleranz** bezeichnet. Sie besteht z. B. für das Antikonvulsivum Carbamazepin, eine Substanz, die auch für die Behandlung bipolarer Störungen eingesetzt wird (► Kap. 29). Es ist daher 2–3 Wochen nach Ersteinstellung auf Carbamazepin notwendig, die Dosis heraufzusetzen. Die Entwicklung einer pharmakokinetischen Toleranz kann sich auch auf die Wirkung anderer Medikamente auswirken, wenn diese vom induzierten Enzym abge-

baut werden. So kann z. B. durch Einnahme von Johanniskraut durch den Inhaltsstoff Hyperforin ein Enzym der Cytochrom-P450 (CYP)-Familie induziert werden und den Abbau des Immunsuppressivums Cyclosporin A induzieren. Es gibt Berichte von organtransplantierten Patienten, bei denen es durch die Kombination mit Johanniskraut zu Abstoßungsreaktionen kam. Von einer **pharmakodynamischen Toleranz** spricht man, wenn der Rezeptor, über den das Medikament wirkt, herunterreguliert wird und damit unempfindlicher reagiert. Dieser Effekt wird v. a. dann beobachtet, wenn das Medikament stimulierend, also agonistisch wirkt. Pharmakodynamische Toleranz ist ausgeprägt bei Einnahme von Opioiden, wie Morphin oder Heroin. Sie ist auch möglich beim Einsatz von Benzodiazepinen. Bei therapeutischem Einsatz von Benzodiazepinen zur Anxiolyse entwickelt sie sich in der Regel nicht. Entsprechend ist keine Dosissteigerung notwendig (► Kap. 8). Bei hypnotischer oder muskelrelaxierender Wirkung ist eher eine Dosissteigerung bei wiederholter Gabe notwendig. Gegenüber Antidepressiva oder Antipsychotika entwickelt sich keine pharmakodynamische Toleranz.

1.1.4 Therapeutischer Einsatz von Pharmaka

Die Behandlung mit einem Pharmakon nennt man Pharmakotherapie, die mit einem Psychopharmakon entsprechend Psychopharmakotherapie. Es ist zu unterscheiden zwischen

- Akuttherapie,
- Erhaltungstherapie,
- Langzeittherapie/Rezidivprophylaxe.

Akuttherapie

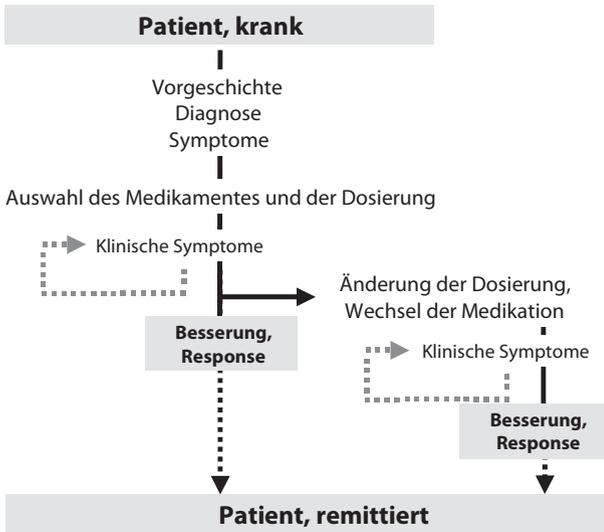
Eine Akuttherapie hat das Ziel, bestehende Krankheitssymptome zu heilen oder zu lindern. Eine Akutbehandlung mit einem Psychopharmakon setzt voraus, dass eine Indikation besteht. Die Psychopharmakotherapie ist Teil eines **Gesamtbehandlungsplans**, der auch andere Therapieformen einschließt, wie Gespräche, Psychotherapie oder sozialpsychiatrische und physikalische Maßnahmen (Benkert u. Hippus 2007).

Wichtig

Um ein bestmögliches Therapieansprechen zu erreichen und das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen möglichst gering zu halten, sind vor Beginn der Behandlung mit einem Psychopharmakon folgende Einzelheiten zu beachten:

- Diagnosestellung;
- Schweregrad der Erkrankung;
- Dauer der Erkrankung;
- Medikamentöse Vorbehandlungen;
- Besonderheiten, die sich auf die Pharmakokinetik auswirken, z. B. eingeschränkte Nierenfunktion oder hohes Alter;
- Besonderheiten, die sich auf die Pharmakodynamik auswirken, z. B. Begleiterkrankungen oder hohes Alter;
- Suchtanamnese;
- Wirkprofil des Psychopharmakons;
- Nebenwirkungen und Kontraindikationen des Psychopharmakons;
- mögliche Wechselwirkungen des Psychopharmakons mit anderen Medikamenten;
- Aufklärung und Information des Patienten über Dosis, Wirkung und mögliche Nebenwirkungen, bei Bedarf Hinweis auf Wechselwirkung mit anderen Medikamenten einschließlich Alkohol oder anderen Stoffen.

Wenn eine Indikation für eine Behandlung mit einem Psychopharmakon besteht, dann ist es das Ziel der Behandlung für den Patienten den bestmöglichen Funktionszustand – möglichst eine Remission – zu erreichen. Ob letzteres erreichbar ist, hängt von der Erkrankung und den individuellen Gegebenheiten des Patienten ab. Bei einem Patienten mit einer Demenz bei einer Alzheimer-Krankheit ist mit den derzeitigen verfügbaren Medikamenten selten mehr als eine Stabilisierung oder Verlangsamung des Verlaufs zu erreichen, während bei einem Patienten mit einer Depression eine vollständige Remission möglich ist. Bei den meisten psychiatrischen Erkrankungen, so bei der Behandlung depressiver oder schizophrener Erkrankungen, tritt eine klinisch relevante Besserung erst mit einer Verzögerung von Wochen bis Monaten ein. Es kommt oft vor, dass eine geplante medikamentöse Behandlung nicht oder unzureichend wirksam ist und eine Änderung der Behandlung erforderlich ist (► Abb. 1.1). Daher ist es wichtig, den Verlauf der Behandlungen klinisch regelmäßig zu überprüfen. Bei der Behandlung depressiver (Szegedi et al. 2003) und schizophrener (Leucht et al. 2007) Patienten wurde



■ **Abb. 1.1.** Schematische Darstellung des Verlaufs einer Psychopharmakotherapie. Ziel der Behandlung ist das Erreichen einer Remission. Wenn eine Remission nicht erzielt werden kann, ist die Einstellung des bestmöglichen Funktionszustands das Behandlungsziel. Nach Feststellung der Diagnose und des Schweregrads der Erkrankung und ihrer Vorgeschichte mit früheren Behandlungen (Medikation und Ansprechen bzw. Nichtansprechen) werden die Medikation und die Zieldosis festgelegt. Die Besserung wird durch regelmäßige klinische Kontrollen überwacht. Bei fehlender oder unzureichender Besserung wird eine Änderung der Dosierung oder Wechsel der Medikation vorgenommen. Oftmals ist die Behandlung mit einem Medikament nicht ausreichend

in den vergangenen Jahren festgestellt, dass das spätere Ansprechen oder Nichtansprechen schon zu einem relativ frühen Zeitpunkt, nämlich 2 Wochen nach Therapiebeginn durch eine frühere Besserung vorhergesagt werden kann. Daher ist für diese Patienten eine objektive Symptomerfassung sinnvoll und offenbar auch eine frühere Anpassung der medikamentösen Therapie als bisher üblich.

Erhaltungstherapie und Langzeittherapie/ Rezidivprophylaxe

Psychiatrische Erkrankungen erfordern oft eine Therapie über Monate, oft auch Jahre (z. B. ► Abschn. 15.4). Während durch die Erhaltungstherapie in den ersten 4–6 Monaten versucht wird, das Wiederauftreten der Symptome durch fortgesetzte medikamentöse Therapie zu verhindern, soll die Langzeittherapie bzw. die Rezidivprophylaxe einen möglichst überdauernden, oft lebenslangen Schutz bieten. Das Ziel der Rezidivprophylaxe ist das Verhindern von neuen möglichen Phasen bei einer unipolaren oder bipolaren Depression oder bei einer in Schüben auftretenden Schizophrenie. Mit Ausnahme einer Behandlung mit Lithium sind die Dosen für die Erhaltungstherapien oftmals gleich hoch wie die bei der Akutbehandlung. In der Langzeittherapie kann der Versuch einer minimal effektiven Dosis versucht werden.

In Phasen der Erhaltungs- und Langzeittherapie ist eine regelmäßige klinische Überwachung der Pharmakotherapie notwendig, um das Risiko des Auftretens von Rückfällen zu verringern. Die ärztliche Überwachung beinhaltet auch regelmäßige Kontrollen von Laborparametern (Benkert u. Hippus 2007) und ggf. auch die Messung von Medikamentenspiegeln im Blut (Hiemke et al. 2005), bei Lithium insbesondere aus Gründen der Sicherheit. Bei anderen Psychopharmaka ist eine Blutspiegeluntersuchung während der Erhaltungstherapiephase angezeigt, wenn eine Symptomverschlechterung beobachtet wird. Die Wirksamkeit einer antipsychotischen oder antidepressiven Behandlung lässt in der Regel nicht nach, weil die Medikamente nicht mehr wirken, also eine pharmakodynamische Toleranz eintritt, sondern weil die Medikamente nicht mehr eingenommen werden. Daher sollten Patienten, die an einer Depression, Schizophrenie oder bipolaren Störung leiden, nachdrücklich darin bestärkt werden, ihre Medikamente kontinuierlich einzunehmen.

1.2 Checkliste



1. Was versteht man unter dem Begriff Arzneimittel?
2. Was versteht man unter einem Fertigarzneimittel?
3. Was bedeutet der Begriff »therapeutische Breite«?
4. Welche Art von Untersuchung wird in der Phase III angestellt?
5. Was versteht man unter pharmakokinetischer Toleranz?
6. Bei welchen Psychopharmaka besteht kein Risiko der Entwicklung einer pharmakodynamischen Toleranz?
7. Welche Aspekte müssen vor Einstellung auf ein Psychopharmakon beachtet werden?
8. Warum ist bei vielen Patienten nach Ansprechen auf die Akuttherapie eine Weiterführung der medikamentösen Einstellung notwendig?
9. Warum scheint es bei der Behandlung mit einem Antidepressivum sinnvoll, den Verlauf der Besserung in einer frühen Phase durch objektive Symptomerfassung zu analysieren?

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Interaktionen

- 2.1 **Pharmakokinetik und -dynamik im Zusammenspiel – 12**
- 2.2 **Pharmakokinetik – 13**
 - 2.2.1 **Pharmakokinetische Phasen – 14**
- 2.3 **Pharmakodynamik – 16**
- 2.4 **Arzneimittelwechselwirkungen – 18**
- 2.5 **Therapeutisches Drug-Monitoring – 19**
- 2.6 **Checkliste – 20**

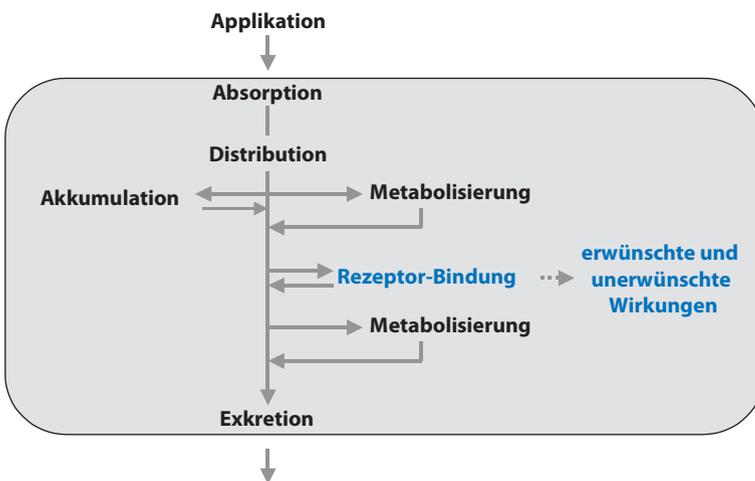
2.1 Pharmakokinetik und -dynamik im Zusammenspiel

Definition

Der Begriff der Pharmakokinetik umfasst die Absorption, Distribution, Metabolisierung und Exkretion von Pharmaka. Die Pharmakodynamik beschreibt die Wirkungen der Pharmaka auf den Organismus und deren Wirkmechanismen. Pharmakokinetik und Pharmakodynamik eines Medikamentes können bei Patienten sehr variabel sein. Ursache hierfür kann eine unterschiedliche genetische Ausstattung mit Arzneimittel abbauenden Enzymen oder mit unterschiedlichen Wirkrezeptoren sein. Bei Kombination von Medikamenten kann es zu pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Wechselwirkungen kommen, die beachtet werden müssen.

Die meisten Psychopharmaka werden oral verabreicht. Nach der Einnahme werden sie vom Körper aufgenommen (Absorption), über den Blutstrom verteilt (Distribution) und gelangen so an ihren Wirkort.

Durch Bindung an »Rezeptoren« entfalten sie ihre Wirkungen, erwünschte ebenso wie unerwünschte. Die Wirkungen werden in der Regel durch Abbau der Medikamente (Metabolisierung) und anschließende Ausscheidung (Exkretion) über die Niere oder die Galle beendet. Dieser als Pharmakokinetik bezeichnete Vorgang steht im Zusammenspiel mit der Pharmakodynamik, der Wirkung von Pharmaka auf den Organismus. Um einen pharmakologischen Effekt zu erzielen, wird ein Medikament in der Regel nicht direkt an den Ort der Wirkung appliziert. In den meisten Fällen wird es appliziert und erreicht dann über die Blutbahn den Wirkort (■ Abb. 2.1). Welche Konzentration ankommt, hängt von der Dosis, aber darüber hinaus von den Gegebenheiten des Organismus ab. Das Medikament muss Barrieren überwinden, den First-pass-Effekt in der Leber überstehen und im Körper verteilt werden. Erst dann bindet es an seinen Zielrezeptor und entfaltet seine Wirkungen. Die Bindung an den Rezeptor ist nicht dauerhaft anhaltend. Das Medikament löst sich wieder vom Rezeptor und wird schließlich unverändert oder nach Biotransformation über die verfügbaren Wege ausgeschieden, im Wesentlichen über Niere und Galle.



■ **Abb. 2.1.** Pharmakokinetik und Pharmakodynamik. Ein Stoff tritt mit einem Individuum in Kontakt, indem er z. B. geschluckt oder injiziert wird (Applikation). Wenn er geschluckt wird, wird er im Magen-Darm-Trakt in die Blutbahn aufgenommen (Absorption). Mit dem Blutstrom wird er verteilt (Distribution) und gelangt dann entweder mit oder ohne chemische Umwandlung (Metabolisierung) an seine Zielstruktur (Rezeptorbindung). Über einen Rezeptor im weiteren Sinne entfaltet das Pharmakon seine Wirkung unmittelbar oder zeitlich verzögert. Manche Arzneimittel werden im Gewebe gespeichert

(Akkumulation), z. B. in Gehirn oder Fettgewebe, und verzögert wieder freigesetzt und verteilt. Pharmaka und ihre Metaboliten werden entweder unverändert oder nach Metabolisierung ausgeschieden (Exkretion). Metabolisierung und Exkretion zusammengenommen werden als Elimination bezeichnet. Absorption, Distribution, Metabolisierung und Exkretion (ADME) sind die wesentlichen Prozesse der Pharmakokinetik, über die der Organismus auf den Fremdstoff wirkt. Prozesse, über die der Stoff auf den Organismus wirkt, gehören zur Pharmakodynamik

Pharmakokinetische Prozesse bestimmen wesentlich Intensität und Dauer von pharmakodynamischen Prozessen. Eine seltene aber häufig gefürchtete Veränderung ist bei Dauermedikation die Entwicklung einer Toleranz. Sie ist in der Praxis für Benzodiazepine, Psychostimulanzien oder Opiate bedeutsam. Bei Kombination von Medikamenten kann es zu pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Wechselwirkungen kommen, die beachtet werden müssen.

In der Kinder- und Jugendpsychiatrie muss auch der jeweilige Entwicklungsstand des Kindes bzw. Adoleszenten bei der Behandlung mit Psychopharmaka berücksichtigt werden. Dabei werden entwicklungsabhängige physiologische und psychopathologische Besonderheiten berücksichtigt. Sowohl die Pharmakokinetik als auch die Pharmakodynamik unterliegen von der Neonatalperiode, über das Kindesalter und die Pubertät hinweg bis hinein in die Adoleszenz, bedeutenden Entwicklungsprozessen. Unter Zugrundelegen von Plasmaspiegelbestimmungen ist für die psychotropen Substanzen eine deutliche Altersabhängigkeit der auf die Medikation bezogenen Plasmakonzentrationen dokumentiert. Ursachen hierfür sind u. a. Veränderungen der Hormone, des autonomen Nervensystems, der Fettmasse und der Proteinbindung. Zusätzlich bestehen noch alterstypische Veränderungen im ZNS, wie z. B. unterschiedliche Rezeptordichten und -affinitäten (Schulz u. Fleischer 2005).

2.2 Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik beschreibt und erklärt insbesondere den zeitlichen Konzentrationsverlauf der Medikamente und ihrer Metabolite in Flüssigkeiten und Geweben des Körpers. Medikamente und so auch Psychopharmaka werden vom Organismus in der Regel als Fremdstoffe erkannt. Viele Mechanismen sorgen dafür, dass unser Körper mit diesen Fremdstoffen nicht oder nur wenig belastet wird. Psychopharmaka müssen nach meist oraler Einnahme im Magen oder Darm freigesetzt werden (Liberation). Während der Passage durch den Magen-Darm-Trakt werden sie aufgenommen (Absorption). In der Leber werden sie chemisch modifiziert (Metabolismus) und schließlich während der Verteilung im Körper (Distribution) die Blut-Hirn-Schranke überwinden, um im Gehirn wirksam zu werden, bevor sie dann wieder ausgeschieden werden (Exkretion). Absorption, Distribution, Metabolisierung und Exkretion werden unter der Abkürzung ADME zusammengefasst.

Definition

Die drei wichtigsten physiologischen Variablen, die den zeitabhängigen Verlauf der Arzneimittelkonzentrationen im Blut bestimmen, sind

- **Bioverfügbarkeit (F)** Anteil des applizierten Medikamentes, welcher den Wirkort erreicht.
- **Verteilungsvolumen (V)** Quotient der Pharmakonkonzentration im Körper zur Konzentration im Plasma.
- **Clearance (CL)** Blut- oder Plasmavolumen, aus dem ein Pharmakon in einer definierten Zeit eliminiert wird.

Für die Praxis ist außerdem relevant:

- **Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$)** Zeit, innerhalb derer die Konzentration des Pharmakons im Plasma um die Hälfte abnimmt.

Bioverfügbarkeit

Unter Bioverfügbarkeit (F) wird die Verfügbarkeit eines Pharmakons für systemische Wirkungen verstanden. Nach dieser Definition ist ein Pharmakon nach i.v.-Gabe zu 100% bioverfügbar. Aus dem Vergleich der Flächen unter den Konzentrations-Zeit-Kurven nach intravenöser und extravasaler Gabe errechnet sich die relative Bioverfügbarkeit. Für die meisten Psychopharmaka liegt sie über 50%. Sie kann jedoch nach oraler Einnahme bei der ersten Passage durch die Leber individuell sehr unterschiedlich sein und durch enzymatischen Abbau erheblich eingeschränkt werden, durch den sog. First-pass-Effekt. Bei eingeschränkter Leberfunktion oder im Alter kann die Bioverfügbarkeit erhöht sein.

Verteilungsvolumen

Das Verteilungsvolumen (V) ist ein Maß für die Verteilung der Plasmakonzentration (C) und der im Organismus vorhandenen Gesamtmenge (M) des Pharmakons:

$$V = M/C$$

Die meisten Psychopharmaka weisen wegen ihrer guten Fettlöslichkeit hohe Verteilungsvolumina auf. Für Amitriptylin beträgt z. B. das Verteilungsvolumen 15 l/kg. Daraus ist abzulesen, dass Amitriptylin bevorzugt im Gewebe gebunden wird. Aus dem Verteilungsvolumen kann allerdings nicht geschlossen werden, wie hoch die Konzentrationen im Gehirn oder in anderen Organen sind.

Clearance

Die Clearance ist ein Maß für die Fähigkeit des Organismus, ein Pharmakon zu eliminieren. Die Clearance umfasst die Exkretionsleistung der Niere und andere Prozesse, etwa die Metabolisierung in der Leber oder die Ausscheidung über die Galle. Die totale Clearance (CL) ist die Summe aus renaler Clearance (CL_R) und extrarenaler Clearance (CL_{NR}) und lässt sich nach i.v.-Gabe einer Einzeldosis eines Medikaments durch Messung der Plasmakonzentrationen nach folgender Beziehung ermitteln:

$$CL = M/AUC$$

Dabei ist M die in den systemischen Kreislauf gelangte Menge des Pharmakons und AUC die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve. In der Praxis wird die Clearance unter Einbeziehung der Bioverfügbarkeit (F) berechnet:

$$CL = F \times \text{Dosis}/AUC$$

Eliminationshalbwertszeit

Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$), auch terminale oder dominierende Halbwertszeit genannt, gibt die Zeit an, in der die Konzentration des Medikaments im Plasma um die Hälfte abgenommen hat. Die Eliminationshalbwertszeit ergibt sich aus dem zeitlichen Verlauf der Konzentration im Plasma nach Abschluss einer Verteilungsphase aus der Eliminationskonstante k_e :

$$k_e = \ln 2/t_{1/2}$$

dennnach ist:

$$t_{1/2} = \ln 2/k_e = 0,693/k_e$$

Gleichgewichtszustand (Steady State)

Bei Kenntnis der pharmakokinetischen Kenngrößen lässt sich der zeitliche Verlauf einer Medikamentenkonzentration im Blut berechnen. Ist der therapeutische Bereich bekannt, so lassen sich daraus die für eine Wirkung notwendige Dosis und die Wirkdauer ermitteln. Dies ist für eine Einmalgabe möglich. Noch wichtiger als Berechnungen nach Einmaldosen sind in der Psychiatrie pharmakokinetische Berechnungen für wiederholte Dosierungen, da die meisten Psychopharmaka über lange Zeiträume verabreicht werden. Nach etwa 5 Halbwertszeiten eines Medikaments wird ein Gleichgewichtszustand (Steady State) erreicht. Auch in dieser Phase sind die Konzentrationen im Blut nicht konstant, sondern mehr oder weniger fluktuierend. Fluktuationen können für den Patienten problematisch sein, wenn im Verlauf des

Tages zu hohe toxische oder zu niedrige unwirksame Konzentrationen eingestellt werden. Die Amplitude ist abhängig von der Halbwertszeit und vom Verteilungsvolumen.

Die im Steady State zu erwartende mittlere Plasmakonzentration (C_{ss}) eines Medikaments lässt sich aus den pharmakokinetischen Kenndaten Bioverfügbarkeit (F), Clearance (CL) sowie der Dosis (D) und dem Dosierungsintervall (τ) berechnen:

$$C_{ss} = (F \times D)/\tau \times 1/CL$$

2.2.1 Pharmakokinetische Phasen

Die meisten Psychopharmaka werden oral als Tabletten eingenommen. Bei dieser Darreichungsform kann die Freisetzung (Liberation) für die Pharmakokinetik bedeutsam sein, während sie bei i.v.- oder i.m.-Gabe in der Regel keine Rolle spielt, da das Medikament nach der Verabreichung zu 100% verfügbar ist. Tablettenformulierungen können den Verlauf der Konzentrationen im Blut und, daraus resultierend, auch den Wirkeintritt und die Wirkdauer beeinflussen. Bei Darreichung der Wirksubstanz als Lösung ist die orale Verfügbarkeit rasch, da das Medikament vor der Resorption nicht gelöst werden muss.

Es gibt auch retardierte Psychopharmakapräparate, z. B. von Clomipramin oder Venlafaxin, bei denen durch galenische Zubereitung eine langsame Freisetzung des Wirkstoffs erreicht wurde. Dies kann bei Substanzen mit kurzer Halbwertszeit (<4 h) vorteilhaft sein; es muss dann weniger oft dosiert werden als bei Gabe einer nichtretardierten Form.

Eine weitere Möglichkeit, die Freisetzung eines Medikaments zu verzögern und lange Zeit anhaltende, wirksame Konzentrationen im Blut aufzubauen, ist die Verwendung von chemisch gebundenen Depotpräparaten (z. B. Haloperidol- oder Fluphenazindekanoat). Bei diesen Depotpräparaten sind Antipsychotika mit Dekansäure oder anderen langkettigen Fettsäuren über eine obligate Hydroxygruppe verestert. Nach Gabe des Depots wird die Esterbindung enzymatisch gespalten. Dadurch wird eine über 1–4 Wochen anhaltende Wirkung erreicht. Depotformen, die als Erhaltungstherapie oder für die Rezidivprophylaxe in der Psychopharmakotherapie sehr sinnvoll sein können, dürfen aber nur angewandt werden, wenn vorher die Verträglichkeit und Wirksamkeit der oralen Therapie gesichert wurden.

Absorption

Die erste pharmakokinetische Phase im engeren Sinne ist die Absorption. Bei einem oral eingenommenen Psychopharmakon ist dies die enterale Resorption. Diese hängt ab von der Molekülgröße und von physikochemischen Eigenschaften des Pharmakons, insbesondere Ionisierbarkeit und Fettlöslichkeit. Die meisten Psychopharmaka passieren die Magen-Darm-Wand und müssen dabei, ebenso wie bei der späteren Wanderung zum Erfolgsorgan, viele biologische Membranen überwinden.

Distribution

Nachdem Psychopharmaka in die systemische Zirkulation gelangt sind, werden sie mit dem Blutstrom im Körper verteilt. Im Blut werden die meisten Psychopharmaka nicht frei, sondern an Proteine gebunden transportiert. Das Gehirn ist gut durchblutet, und ein dichtes Netzwerk feinsten Kapillaren sorgt für einen raschen Stoffaustausch zwischen Blut- und Hirnmilieu (Graff u. Pollack 2004). Die meisten Psychopharmaka sind lipophil, daher gelangen sie rasch in ihr Zielgewebe, wahrscheinlich über passive Diffusion. Der Übertritt in das Zentralnervensystem ist allerdings erschwert, da das Gehirn durch sehr effektive Barrieren – die Blut-Hirn-Schranke und die Blut-Liquor-Schranke – vor dem Eindringen von Fremdstoffen geschützt ist.

Metabolisierung

Bis auf wenige Ausnahmen, z. B. Lithium oder Amisulprid, die im Wesentlichen unverändert über die Niere ausgeschieden werden, werden die meisten Psychopharmaka umfangreich metabolisiert. Dabei werden Phase-I- und Phase-II-Reaktionen durchlaufen. Wichtigster Ort der Metabolisierung ist die Leber.

In Phase-I werden die meist lipophilen Psychopharmaka chemisch »funktionalisiert«, indem z. B. eine Hydroxylgruppe eingeführt oder eine Sauerstoffgruppe freigesetzt wird. In der Leber können auch Metabolite entstehen, die pharmakologisch aktiv sind. Es gibt auch sog. Prodrugs, bei denen die Muttersubstanz nur eine Vorstufe darstellt, die durch Metabolisierung in der Leber aktiviert werden. So werden aus dem pharmakologisch inaktiven Amitriptylin-N-Oxid die aktiven Metabolite Amitriptylin und Nortriptylin.

Durch Phase-I-Reaktionen werden Psychopharmaka in der Regel hydrophiler, sind aber oft noch nicht nierengängig und damit ausscheidbar. Phase-II-Reaktionen sind häufig die Vorbereitung für Phase-II-Reaktionen, bei denen Moleküle konjugiert werden.

Psychotrope Medikamente, die eine geeignete funktionelle Gruppe für eine Konjugationsreaktion besitzen, gehen in der Regel ohne Umweg über eine Phase-I-Reaktion in eine Phase-II-Reaktion, so z. B. Oxazepam oder Lorazepam durch O-Glucuronidierung.

Eine besonders wichtige Phase der Metabolisierung ist die bereits erwähnte erste Passage durch die Leber, der sog. First-pass-Effekt. Über den Pfortaderkreislauf fluten aus dem Darm hohe Konzentrationen der Medikamente an. Wenn das Medikament über Enzyme abgebaut wird, die in der Leber in großer Menge vorhanden sind, kann dies zu einer sehr effektiven Elimination und damit einer geringen systemischen Bioverfügbarkeit führen.

Am Abbau von Psychopharmaka sind zahlreiche Enzyme beteiligt:

- Enzyme der Cytochrom-P450-Familie,
- Aldehydoxidasen,
- Alkoholdehydrogenasen,
- Epoxidhydrasen,
- Esterasen,
- Flavinmonooxygenasen oder Monooxygenasen bei Phase-I-Reaktionen und
- UDP-Glucuronyltransferasen, Sulfotransferasen oder Katechol-O-Methyltransferase bei Phase-II-Reaktionen.

Von besonderer Relevanz für den Metabolismus von Psychopharmaka sind **Isoenzyme von Cytochrom-P450 (CYP)**, die insgesamt eine große Familie von Enzymen darstellen (Ingelman-Sundberg 2004). Mittlerweile sind mehr als 1000 verschiedene Gene im Tier- und Pflanzenreich bekannt, die für distinkte CYP-Isoenzyme kodieren. Der Mensch besitzt 39 funktionelle Isoenzyme (Nelson et al. 2004). Die Enzyme der CYP-Familie sind nicht nur für den Ab- und Umbau von Fremdstoffen, sondern auch für die Verwertung und den Metabolismus von fettlöslichen physiologischen Substraten verantwortlich. Die einzelnen Isoenzyme werden CYP-Familien (*arabische Ziffern*) und -Unterfamilien (*großer Buchstabe*) zugeordnet. Am Abbau von Psychopharmaka sind im Wesentlichen die Isoenzyme CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, CYP2D6 beteiligt. Sie werden zu 90–95% in der Leber exprimiert. Das in der menschlichen Leber am stärksten exprimierte Isoenzym ist CYP3A4. Es macht im Durchschnitt 30% der CYP-Isoenzyme aus. Die Expression der einzelnen CYP-Isoenzyme kann inter- und intraindividuell stark variieren. Dies hängt einerseits von der genetischen Ausstattung (Genotyp) des Patienten ab (Kirchheiner et al. 2005), variiert aber auch in Abhängigkeit von Alter, Lebensgewohnheiten, Erkrankung, Medikation oder anderen Faktoren. Rau-

cher können z. B. eine höhere CYP1A2-Aktivität in der Leber aufweisen als Nichtraucher.

Die meisten Psychopharmaka werden von mehr als einem Isoenzym abgebaut, denn CYP-Enzyme besitzen eine breite und überlappende Substratspezifität, und die Rolle der einzelnen Isoenzyme kann mit der Konzentration variieren. Es gibt allerdings auch Medikamente, die so gut wie ausschließlich über ein einziges Isoenzym abgebaut werden, z. B. Nortriptylin über CYP2D6.

Wichtig

Alle Psychopharmaka, die Substrate von CYP-Isoenzymen sind, sind auch mögliche Inhibitoren dieser Enzyme und können so pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkungen verursachen. Einige neue Antidepressiva sind hochpotente Inhibitoren von CYP-Enzymen. Fluvoxamin hemmt z. B. CYP1A2 und CYP2C19 und Fluoxetin und Paroxetin hemmen CYP2D6. Diese Antidepressiva sind daher bei gleichzeitiger Anwendung mehrerer Medikamente vorsichtig einzusetzen.

Alle Enzyme, die an der Metabolisierung von Psychopharmaka oder anderen Fremdstoffen beteiligt sind, werden genetisch und epigenetisch reguliert. Da die Umwelt sehr variabel ist, ist es nicht erstaunlich, dass sich im Verlauf der Evolution viele fremdstoffmetabolisierende Enzyme entwickelt haben und eine hohe genetische Variabilität in der Ausstattung der Leber mit diesen Enzymen vorliegt (Evans u. Relling 1999). Genetische Unterschiede sind daher eine Ursache für die hohe interindividuelle Variabilität, die sich für Plasmakonzentrationen verschiedener Patienten bei gleicher Dosis findet, und letztendlich auch ein Grund für die Heterogenität im Ansprechen auf Psychopharmaka oder andere Medikamente. Kommen genetische Varianten in einer Häufigkeit von mindestens 1% in der Population vor, so spricht man definitionsgemäß von einem genetischen **Polymorphismus**. Als klinisch relevant wird er für ein Medikament dann angesehen, wenn mindestens 30% der Dosis durch das betreffende Enzym metabolisiert werden (Griese et al. 1998).

Exkretion

Die Ausscheidung oder Exkretion umfasst alle Prozesse, durch die Fremdstoffe und ihre Metabolite nach außen befördert werden. Ausscheidungsorgane sind die Niere, die Leber im Verbund mit der Galle, die Lunge, die Haut und der Speichel. Für mehr als 90% der Psychopharmaka stellt die Niere das Hauptexkretionsorgan dar. An der renalen und biliären Exkreti-

on sind in der Regel Transportproteine beteiligt, über die die Psychopharmaka bzw. ihre Metabolite unter Energieverbrauch entsorgt werden. Psychopharmaka, die mit Glucuronsäure konjugiert sind, werden im proximalen Tubulus unter Energieverbrauch ausgeschleust.

2.3 Pharmakodynamik

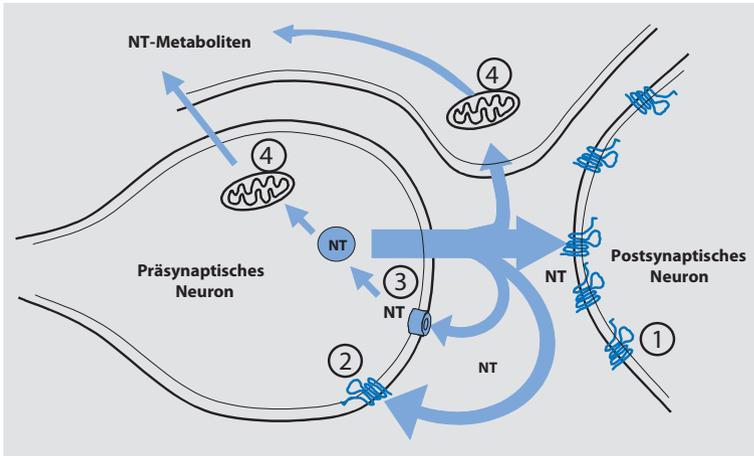
Pharmakodynamik umfasst Wirkungen und Wirkmechanismen von Medikamenten auf den Organismus. Das Konzept geht auf Überlegungen von Paul Ehrlich und John Newport Langley zurück. Es geht davon aus, dass jedes Medikament an einen Rezeptor binden muss, um zu wirken. Pharmakarezeptoren in diesem Sinne können unterschiedlichster funktioneller Natur sein, z. B. Enzyme, Hormonrezeptoren, Neurotransmitterrezeptoren, Transportproteine, Ionenkanäle oder DNA. Die meisten Psychopharmaka greifen direkt oder indirekt in die Neurotransmission ein, im Wesentlichen in die neuro-neuronale Übertragung (▣ Abb. 2.2).

Psychopharmaka modulieren somit die Signalübertragung innerhalb der Synapse durch Aktivierung oder Hemmung, was zu unterschiedlichen Effekten führt (▣ Tab. 2.1).

Rezeptorbindung

Nach dem Konzept, dass jedes Medikament über einen Rezeptor wirkt, unterscheidet man zwei Arten von Wirkungen: eine stimulierende und eine hemmende. Dabei wird eine Substanz als stimulierend angesehen, wenn sie die Wirkung des endogenen Liganden imitiert und als inhibitorisch, wenn sie die Wirkung hemmt. Substanzen, die die Rezeptorfunktion aktivieren, werden als Agonisten bezeichnet. Eine Substanz, welche am Rezeptor die Bindungsstelle für den endogenen Transmitter blockiert, aber selbst keine Aktivierung auslöst, ist ein Antagonist, genauer ein kompetitiver Antagonist.

Die Wirkstärke von Agonisten und Antagonisten ist abhängig von der Bindung an den Rezeptor. Eine Kennzahl, die dies umschreibt, ist die Affinität des Pharmakons zum Rezeptor, die Gleichgewichtsdissoziationskonstante K_D . Sie kann experimentell durch Bindungsstudien mit radioaktiv markierten Liganden einfach ermittelt werden kann. Der Wert von K_D entspricht der Konzentration, die notwendig ist, um die Hälfte der Rezeptoren mit dem Pharmakon zu besetzen. Die Dimension ist mol/l. Wirksame Psychopharmaka haben K_D -Werte im Bereich von wenigen nmol/l.



■ **Abb. 2.2.** Schematische Darstellung einer Kontaktstelle zwischen einem präsynaptischen und postsynaptischen Neuron. Solche Kontaktstellen (Synapsen) im Gehirn sind der wichtigste Angriffsort von Psychopharmaka. Im präsynaptischen Neuron wird Neurotransmitter (NT) gebildet und vesikulär gespeichert. Nach Reizung des Neurons wird der NT in den synaptischen Spalt freigesetzt. Der NT bindet an postsynaptische (1) und präsynaptische (2) Rezeptoren, letztere (2) werden auch Autorezeptoren genannt. Der NT wird durch Transporter (3) unter Verbrauch von Energie wieder in das präsynaptische Neuron aufgenommen. Dies ist für die meisten NT der

wichtigste Inaktivierungsmechanismus. Ein weiterer Inaktivierungsmechanismus ist enzymatischer Abbau durch z. B. Monoaminoxidase in der äußeren Mitochondrienmembran (4). Viele Antidepressiva wirken durch Hemmung der Wiederaufnahme (3) oder durch Hemmung des NT-Abbaus (4), Antipsychotika durch Hemmung von post- und präsynaptischen Rezeptoren (1 und 2), anxiolytisch oder hypnotisch wirksame Benzodiazepine fördern die Aktivierung postsynaptischer Rezeptoren durch den inhibitorischen Neurotransmitter Gammaaminobuttersäure (GABA), Lithium wahrscheinlich durch Angriff von Signalkaskaden, die Rezeptoren nachgeschaltet (1) sind

Definition

Agonist: Substanz, die an einen Rezeptor bindet und diesen stimuliert.

Antagonist: Substanz, die an einen Rezeptor bindet, ohne diesen zu stimulieren, die jedoch die Stimulation durch einen Agonisten hemmt.

Intrinsische Aktivität: stimulierende Wirkung eines Agonisten.

Rezeptor-Signal-Transduktion

Es gibt zwei große Klassen von Neurotransmitter-Rezeptoren, ionotrope Rezeptoren und metabotrope Rezeptoren. Zu den ionotropen Rezeptoren, auch Ionenkanal-gekoppelte-Rezeptoren genannt, mit psychopharmakologischer Relevanz gehören $GABA_A$ -Rezeptoren, über die Benzodiazepine wirken, oder Acetylcholin-Rezeptoren. Sie bilden einen Ionenkanal, der bei Aktivierung durch einen Agonisten geöffnet wird, bei $GABA_A$ -Rezeptoren führt der vermehrte Einstrom von Chlorid-Ionen zu einer Hyperpolarisation der Zelle und damit zu einer Hemmung der Reizweiterleitung. Die Mehrzahl der Psychophar-

makawirkungen wird über metabotrope Rezeptoren vermittelt, die auch G-Protein-gekoppelte-Rezeptoren genannt werden. G-Proteine sind Bestandteile einer den Rezeptoren nachgeschalteten Signalkaskade. Durch Aktivierung von G-Proteinen kommt es in der Zelle zu einer Veränderung des Stoffwechsels mit An- oder Abschalten von verschiedenen Effektorsystemen, z. B. der Bildung von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP).

Irreversible Wirkungen

Normalerweise ist die Bindung eines Medikamentes an seinen Rezeptor reversibel. Die Wirkung lässt nach, indem das Pharmakon vom Rezeptor dissoziiert. Es gibt jedoch Wirkstoffe, die mit ihrem »Rezeptor« eine kovalente Bindung eingehen und diesen damit in seiner Funktion lahm legen. Meist handelt es sich dabei um Giftstoffe. Ein Psychopharmakon mit einem solchen Wirkprinzip ist der Monoaminoxidasehemmer Tranylcypromin. Es bindet im aktiven Zentrum des Enzyms und inaktiviert damit das Enzym. Die messbare Hemmwirkung lässt erst nach, indem neues Enzym gebildet wird.

■ Tab. 2.1. Beispielhafte Zielstrukturen von Psychopharmaka und deren Wirkung

Zielstrukturen	Medikament und pharmakologischer Effekt in der Synapse	Klinische Effekte
Enzyme		
Acetylcholinesterase	<i>Donepezil (Antidementivum)</i> wirkt hemmend; Anstieg der Konzentration des Neurotransmitters Acetylcholin	Gesteigerte Vigilanz NW: Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Tremor, Schlaflosigkeit, Verwirrtheit, Delir, Muskelkrämpfe
Monoaminoxidase	<i>Tranylcypromin (Antidepressivum)</i> ; Anstieg der Konzentrationen der Monoamine Noradrenalin, Serotonin und ggf. Dopamin	Langfristig depressionslösend NW: Kurzfristig Übelkeit, Schlafstörungen
Transporter		
Dopamin-Transporter	<i>Cocain (Suchtmittel)</i> wirkt hemmend; Anstieg der Konzentrationen von Dopamin	Gesteigerte Aufmerksamkeit, Euphorie NW: Schlaflosigkeit, Appetitminderung
Noradrenalin-Transporter	<i>Reboxetin (Antidepressivum)</i> wirkt hemmend; Anstieg der Konzentration von Noradrenalin	Langfristig depressionslösend NW: Kurzfristig Tremor, Unruhe, Kopfschmerzen, Miktionsstörungen, Schwindel, Schwitzen
Serotonin-Transporter	<i>Fluoxetin (Antidepressivum)</i> wirkt hemmend; Anstieg der Konzentration von Serotonin	Langfristig depressionslösend NW: Kurzfristig Appetitminderung, Übelkeit, Diarrhö, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Unruhe, Schwitzen, sexuelle Funktionsstörung
Rezeptoren		
Dopamin-Rezeptoren	<i>Haloperidol (Antipsychotikum)</i> wirkt hemmend; blockiert die Rezeptorstimulation	Antipsychotische Wirkung NW: Extrapyramidal-motorische Störungen, Prolaktinanstieg, antiemetisch, sexuelle Funktionsstörungen, Störungen der Thermoregulation, neuroleptisches Syndrom
GABA _A -Rezeptoren	<i>Diazepam (Anxiolytikum)</i> ; wirkt funktionell agonistisch auf den GABA-induzierten Chlorid-Ionenstrom	Stimulation wirkt angstlösend, schlafinduzierend, muskelrelaxierend NW: Dysarthrie, Ataxie, Apathie, Schwäche

Unerwünschte Effekte treten in Abhängigkeit von der Dosis und von der individuellen Disposition in unterschiedlicher Häufigkeit auf.
NW Nebenwirkungen

2.4 Arzneimittelwechselwirkungen

Wenn sich die Wirkung eines Medikaments durch die Zugabe eines zweiten Medikaments ändert, liegt eine Wechselwirkung vor. Diese kann pharmakodynamischer oder pharmakokinetischer Natur sein (Jeffer-son 1998).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen sind in allen Phasen möglich, während der Resorption, der Verteilung, der Metabolisierung und der Exkretion.

Die meisten pharmakokinetischen Interaktionen von Psychopharmaka betreffen nach derzeitiger Kenntnis die Metabolisierung in der Leber. Enzyme der Biotransformation werden gehemmt oder induziert. Dadurch steigen oder fallen die Wirkspiegel des Medikaments ab. Wenn das Medikament einen engen therapeutischen Bereich hat und die Hemm- oder Induktionseffekte ausgeprägt sind, kann es bei therapeutisch üblichen Dosen zu einer Intoxikation oder zum Wirkverlust kommen. Pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkungen sind in der Psychopharmakothera-

pie relevant. Es gibt eine Reihe von Psychopharmaka, die Enzyme der Biotransformation hemmen. Von den 6 auf dem Markt befindlichen selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern (SSRI) sind 3 potente Hemmstoffe von CYP-Enzymen: Fluoxetin und Paroxetin hemmen CYP2D6, Fluvoxamin hemmt CYP1A2 und CYP2C19. Weil es viele Patienten gibt, die auf eine Monotherapie nicht ansprechen, sind Kombinationsbehandlungen in der Praxis der Psychopharmakotherapie nicht zu vermeiden. Um bei einer vorgesehenen Medikamentenkombination abzuschätzen, ob mit Wechselwirkungen zu rechnen ist, sind mehrere Faktoren zu beachten.

Wesentliche Faktoren, die bei Medikamentenkombinationen zu beachten sind

- Metabolisierende Enzyme und deren quantitative Bedeutung für den Abbau
- Substrateigenschaften an den arzneimittel-metabolisierenden Enzymen
- Hemmeigenschaften an den arzneimittelabbauenden Enzymen
- Pharmakologische Eigenschaften der Metabolite
- Substrat- und Hemmeigenschaften der Metabolite
- Therapeutische Breite der Medikamente und ihrer Metabolite
- Individuelle Gegebenheiten des Patienten (z. B. Metabolisierer-Status)

Pharmakokinetische Wechselwirkungen sind für den verordnenden Arzt kaum überschaubar. Sie unterliegen einer Systematik, die sich an Substrat- und Hemmeigenschaften arzneimittelabbauender Enzyme orientiert und nicht an pharmakologischen Wirkmechanismen. Um die Vorhersage von Wechselwirkungen zu erleichtern, sind Computerprogramme hilfreich. Über das Internet verfügbar sind z. B. die Programme PsiacOnline (<http://www.psiac.de>), Kompendium-online (<http://www.psychiatriische-pharmakotherapie.de>) oder MediQ (<http://www.mediq.ch>).

2.5 Therapeutisches Drug-Monitoring

Resorption, Metabolisierung, Verteilung oder Exkretion von Psychopharmaka ist zwischen verschiedenen Patienten in Abhängigkeit von Faktoren wie Alter, Lebensgewohnheiten, Erkrankung oder Medi-

kation sehr unterschiedlich. Daher ist bei der Einstellung eines Patienten auf ein Psychopharmakon nicht sicher vorhersagbar, welche Medikamentenkonzentrationen aufgebaut werden. Bei der medikamentösen Behandlung von Patienten mit psychischen Erkrankungen sind deshalb und auch wegen pharmakodynamischer Varianzen Dosiskorrekturen oder Medikamentenwechsel an der Tagesordnung; auch die unsichere Compliance ist ein Problem bei der Pharmakotherapie dieser Patienten. Diese Varianzen und die pharmakokinetische Variabilität können durch Messung der Medikamentenkonzentrationen in Blutplasma oder -serum kontrolliert und korrigiert werden. Blutspiegelmessungen, sog. therapeutisches Drug-Monitoring (TDM), sind die praktische Anwendung von pharmakokinetischen Kenntnissen für die Therapieoptimierung (Baumann et al. 2004; Hiemke et al. 2005; Jaquenout Sirot et al. 2006). Die Aufgabe von TDM ist es herauszufinden, ob für die Therapie eines individuellen Patienten eine wahrscheinlich wirksame Dosis gewählt wurde. Dabei sind die angestrebten Blutspiegel (Synonyme: Plasmaspiegel, Serumspiegel, Plasmakonzentration oder Serumkonzentration) eine wesentliche Orientierungsgröße. Man geht davon aus, dass es für therapeutische und toxische Wirkungen jeweils eine minimal effektive Konzentration gibt. Der Bereich zwischen beiden Konzentrationen wird als therapeutisches Fenster einer Substanz definiert.

Typische Indikationen für TDM

- Vermeidung von Intoxikationen (z. B. Lithium)
- Verdacht auf Nichteinnahme der verordneten Medikamente
- Kein oder ungenügendes Ansprechen bei klinisch üblicher Dosis
- Ausgeprägte Nebenwirkungen bei klinisch üblicher Dosis
- Verdacht auf Arzneimittelinteraktionen
- Kombinationsbehandlung mit einem Medikament mit bekanntem pharmakokinetischem Interaktionspotenzial
- Rezidiv unter Erhaltungsdosis
- Bekannte pharmakogenetische Besonderheiten
- Kinder und Jugendliche
- Alterspatienten über 65 Jahre

Fazit

2

Medikamente werden in der Regel oral verabreicht. Bevor sie wirken können, müssen sie absorbiert und verteilt werden. Im Körper werden sie chemisch umgewandelt, bevorzugt in der Leber, und wieder ausgeschieden, meist über die Niere oder Galle. Die Pharmakokinetik beschreibt den zeitlichen Verlauf der Medikamente im Körper. Wichtige pharmakokinetische Kenngrößen, die bei verschiedenen Medikamenten sehr unterschiedlich sein können und auch von Patient zu Patient variieren, sind die Bioverfügbarkeit, die Clearance, das Verteilungsvolumen und die Eliminationshalbwertszeit. Die Pharmakodynamik beschreibt die Wirkung und Wirkmechanismen der Medikamente. Die Kenntnis pharmakokinetischer und -dynamischer Eigenschaften der Medikamente ist eine wichtige Voraussetzung für eine erfolgreiche Anwendung.

2.6 Checkliste

1. Welches sind die wesentlichen Phasen der Pharmakokinetik?
2. Was versteht man unter dem pharmakokinetischen Begriff Elimination?
3. Was beschreibt der Begriff Verteilungsvolumen?
4. Welche Enzyme sind mit Blick auf die Metabolisierung von Psychopharmaka besonders relevant?
5. Welches Enzym wird durch Rauchen induziert?
6. Welche Psychopharmaka hemmen das CYP-Isoenzym 2D6?
7. Welche beiden Typen von Neurotransmitterrezeptoren gibt es?
8. Wie wirkt Tranylcypromin?
9. Was besagt das Rezeptor-Konzept von Ehrlich und Langley?
10. Welche Gründe gibt es, Plasmaspiegelmessungen bei Gabe eines Psychopharmakons zu messen?