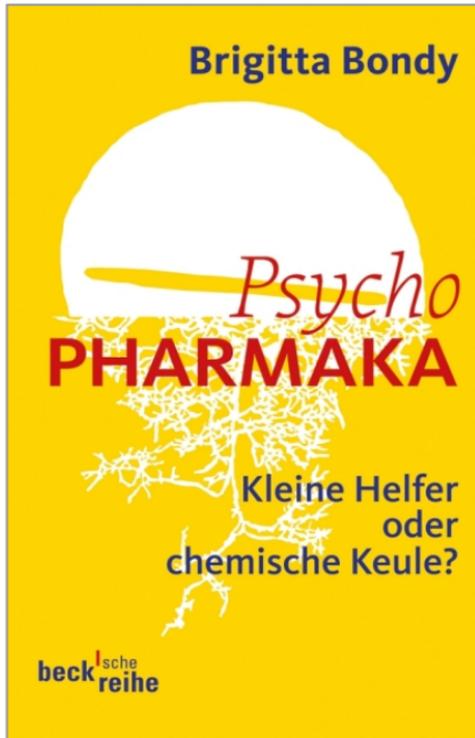


Unverkäufliche Leseprobe



Brigitta Bondy
Psychopharmaka
Kleine Helfer oder chemische Keule

128 Seiten, Paperback
ISBN: 978-3-406-59980-4

GRUNDLAGEN DER WIRKMECHANISMEN DER PSYCHOPHARMAKA

Die Übertragung der Signale im Gehirn

Die Bausteine des Gehirns sind die Nervenzellen. Sie besitzen die gleichen Gene und sind nach denselben Prinzipien gebaut wie andere Körperzellen auch, doch weisen sie einige Besonderheiten auf. Jede Nervenzelle besteht aus dem Zellkörper, den Zellfortsätzen (Dendriten) und der Nervenfasern. Der Zellkörper enthält den Zellkern und den biochemischen Apparat für die Bildung von Enzymen und von anderen lebenswichtigen Substanzen. Die Dendriten sind dünne Fortsätze des Zellkörpers, mit denen die Nervenzelle ankommende Signale aufnimmt. Auch die Nervenfasern ist ein Ausläufer der Nervenzelle, nur erheblich länger als die Dendriten. Sie dient als Leitungsbahn für Signale, die zu den anderen Nervenzellen übertragen werden.

So ausgestattet, kann die Nervenzelle Botschaften von Tausenden von Nervenzellen empfangen und auf andere übertragen. Dabei treten die Zellfortsätze der Nervenzellen nicht durch direkten Kontakt miteinander in Beziehung, sondern durch die Wirkung chemischer Botenstoffe, der Neurotransmitter. Diese werden von den Nervenzellen selbst produziert und am Ende der Nervenfasern, wo diese sich zu einem kleinen Endknöpfchen verdicken, in Bläschen, den Vesikeln, gespeichert. Das Endknöpfchen der Nervenfasern und die Zellhaut (Membran) des an ihn angrenzenden Dendriten bilden gemeinsam die Synapse. Die

beiden Nervenzellen, die sich in der Synapse treffen, haben keinen direkten Kontakt, sondern sind durch einen dünnen Zwischenraum, den synaptischen Spalt, voneinander getrennt.

Die Mehrheit des Gehirngewebes wird nicht von den Nervenzellen und deren Fortsätzen gebildet, sondern von Stützgewebe, den Gliazellen. Sie füllen den Raum zwischen den Nervenzellen und ihren Fortsätzen aus, stützen das zarte Netzwerk und sind wichtig für die Ernährung der äußerst anfälligen Nervenzellen. Gliazellen sorgen für den reibungslosen Ablauf des normalen Stoffwechsels, indem sie die ständig anfallenden Stoffwechselschlacken und Abbauprodukte von Nervenzellen über die Blutgefäße abtransportieren lassen. Gliazellen haben aber nicht nur die Funktion als «Hausmeister des Gehirns», sie greifen selbst modulierend in die Funktion der Nervenzellen ein und sind auch bei der Übertragung von Signalen von Bedeutung.

Nervenzellen haben auch eine weitere Besonderheit: Anders als die meisten Körperzellen können sie sich nach Abschluss der embryonalen Entwicklung nicht mehr teilen. Das bedeutet, dass der bis zur Geburt gebildete Vorrat an Nervenzellen ein Leben lang reichen muss. Zwar ist das Gehirn mit ausgezeichneten Reparaturmechanismen ausgestattet, welche kleine Schäden ausgleichen können, doch die Wirkung größerer Giftmengen, darunter auch die des Alkohols, lassen sich meistens nicht mehr reparieren. Zum Glück ist der Vorrat an Nervenzellen so groß, dass beim Untergang einiger Zellen noch keine wesentlichen Funktionsstörungen auftreten. Erst wenn ein gewisses Maß überschritten ist, werden Veränderungen offensichtlich, beispielsweise Vergesslichkeit oder psychische Auffälligkeiten.

Die Informationsausbreitung von einer Nervenzelle zur nächsten geschieht an den Synapsen. Beim Eintreffen eines Signals entlassen einige Vesikel spezifische Botenstoffe (Neurotransmitter) in den schmalen Spalt zwischen der Membran der Endknöpfchen und der Membran des angrenzenden Dendriten, den synaptischen Spalt. Die Moleküle passieren den mit Flüssigkeit gefüllten schmalen Spalt und werden von Rezeptoren,

speziell für jeden Botenstoff gebauten Eiweißstrukturen, gebunden. Dabei ändert sich die Struktur des Rezeptors, und diese Änderung führt zu weiteren Reaktionen in der benachbarten Nervenzelle. So wird die Information von einer Nervenzelle zur nächsten weitergeleitet. Da jede Nervenzelle mit Tausenden Nervenzellen in Verbindung steht, breitet sich dieser Mechanismus im weiteren Verlauf mit steigender Intensität über das gesamte Gehirn aus.

Die freigesetzten Botenstoffe müssen den synaptischen Spalt jedoch auch wieder verlassen. Dies geschieht dadurch, dass sie über spezielle Eiweißstrukturen, die Transportproteine, wieder in die freisetzende Nervenzelle aufgenommen werden. Dort angekommen, werden sie entweder gespeichert oder durch spezifische Enzyme abgebaut. Dieser Vorgang beendet das Signal, da nun kein Botenstoff mehr im synaptischen Spalt zur Verfügung steht.

Angriffspunkte der Psychopharmaka

Nach unseren heutigen Kenntnissen sind bei den meisten psychischen Erkrankungen Störungen im Stoffwechsel und im Gleichgewicht der Botenstoffe sowie in deren Interaktion mit den Rezeptoren ein wichtiger Bestandteil der Pathophysiologie. Durch Veränderungen der Produktion und damit des Angebotes an Botenstoffen, durch Veränderungen der Dichte oder Empfindlichkeit der Rezeptoren sowie durch Veränderungen der Proteine und Strukturen, die das Signal innerhalb der nächsten Nervenzelle weiterleiten, kommt es zum Ungleichgewicht in der Signalübertragung des Gehirns und damit zu psychischen Störungen wie Veränderungen der Emotionalität oder der kognitiven Funktionen. Es ist das Ziel der Behandlung mit Psychopharmaka, diesen «gestörten Stoffwechsel» auszugleichen und das durch die Botenstoffe eingeleitete Signal von einer Nervenzelle zur nächsten entweder zu verstärken oder zu reduzieren.

Wenn Medikamente in das Gehirn gelangen, greifen sie auf verschiedene Weise in den Prozess der chemischen Übertragung ein. Alle Neurotransmitter werden mit Hilfe von speziellen Enzymen aus Vorstufen in den Nervenzellen gebildet. Bereits bei diesem Schritt könnten Medikamente eingreifen, indem sie die jeweiligen Enzyme in ihrer Wirkung hemmen oder fördern und entsprechend die Bildung der Botenstoffe verhindern oder stimulieren. Allerdings spielt dieser Mechanismus bei den heute zur Verfügung stehenden Medikamenten nur eine untergeordnete Rolle.

Von größerer Bedeutung ist die Regulierung der Freisetzung der Botenstoffe in den synaptischen Spalt. Ist dieser Regelkreis intakt, so blockiert der im synaptischen Spalt vorhandene Botenstoff seine weitere Freisetzung selbst; durch Aktivierung spezifischer Rezeptoren an der freisetzenden Nervenzelle wird die weitere Ausschüttung verhindert. Sind hingegen zu wenig Botenstoffe in der Synapse vorhanden, kann durch medikamentöse Blockade dieser Rezeptoren der Regelkreis unterbrochen werden; dann werden mehr Botenstoffe ausgeschüttet und stehen in der Synapse für die weiteren Effekte zur Verfügung.

Aber auch auf einem anderen Weg lässt sich das Angebot von Botenstoffen im synaptischen Spalt erhöhen. Um die Wirkung der freigesetzten Botenstoffe zu beenden, werden sie über spezielle Transportproteine wieder in die freisetzende Nervenzelle aufgenommen und dort entweder bis zur weiteren Ausschüttung gespeichert oder durch geeignete Enzyme, wie die Monoaminoxidase (MAO), abgebaut. Hier greifen nun vor allem Medikamente ein, welche die Wiederaufnahme des Botenstoffes in die Nervenzelle, aus der er freigesetzt wurde, verhindern. Die Blockade der speziellen Transportproteine sowie der abbauenden Enzyme ist ein besonders wichtiger Mechanismus vor allem derjenigen Medikamente, die einen «Mangel» an Botenstoffen ausgleichen sollen; das sind jene Antidepressiva, die als Wiederaufnahmehemmer bezeichnet werden. Sie verstärken die Wirkung dieses Mechanismus an der benachbarten Nervenzelle,

und im weiteren Verlauf breitet er sich mit steigender Intensität über das gesamte Gehirn aus.

Die Weitergabe der Informationen aus dem synaptischen Spalt auf die nächste Nervenzelle wird durch die in der Membran der nachfolgenden Nervenzelle integrierten Rezeptoren übernommen, an die die freigesetzten Botenstoffe andocken. Durch diese Bindung wird eine ganze Kette von Reaktionen ausgelöst, die letztendlich dazu dienen, das Signal an nachfolgende Neuronen weiterzuleiten. Dieser Mechanismus, der mit der Bindung des Pharmakons an spezifische Rezeptoren beginnt, ist ein besonders wichtiger Angriffspunkt und die Voraussetzung für die Wirkung der meisten Psychopharmaka.⁹

Warum tritt die Wirkung nicht immer sofort ein?

Die hier beschriebenen Effekte erfolgen alle sehr rasch. Nach Einnahme eines Psychopharmakons lässt sich bereits nach kurzer Zeit nachweisen, dass Transportproteine und Rezeptoren blockiert werden oder dass die Wiederaufnahme oder der Abbau eines Botenstoffes verhindert wird. Bei manchen Medikamenten, etwa bei vielen Beruhigungs- und Schlafmitteln, tritt der beabsichtigte Effekt auch tatsächlich ein, sobald sie das Gehirn erreicht haben. Sie docken an spezifische Rezeptoren an, es kommt zur Veränderung der Leitfähigkeit für Ionen an der Zelloberfläche der Nervenzellen, und die Erregbarkeit der Nervenzellen nimmt ab (siehe Kapitel «Beruhigungsmittel»). Auch andere Substanzen, die das Gehirn beeinflussen, beispielsweise Alkohol, Nikotin oder Kokain, zeigen unverzüglich die für sie typischen Effekte.

Im Gegensatz dazu tritt bei den Antidepressiva und Antipsychotika die gewünschte klinische Wirkung nicht sofort ein, obwohl sich die sogenannte pharmakologische Wirkung, das heißt die Besetzung der Rezeptoren oder Hemmung der Wiederaufnahme der Botenstoffe, sehr rasch nachweisen lässt. Es vergehen

Warum tritt die Wirkung nicht immer sofort ein?

quälende Tage, manchmal auch Wochen, in denen sich die Patienten fragen, warum keine oder zumindest nicht die erwünschte Wirkung, etwa die Aufhellung der Stimmung oder eine Abnahme der quälenden Stimmen, zu beobachten ist. Viele der Nebenwirkungen hingegen, wie Müdigkeit, Schwindel oder Mundtrockenheit, stellen sich rasch ein und verschlechtern sogar noch die Befindlichkeit.

Lange Zeit konnte man sich dieses Wirkungsmuster nicht erklären. Mittlerweile ist man zu der Vorstellung gelangt, dass die sofort eintretenden pharmakologischen Effekte nicht den eigentlichen Wirkmechanismus vieler Substanzen darstellen, sondern dass sie nur den Anlass bilden zu weitreichenden Veränderungen der Funktion der Nervenzellen und vor allem der komplexen Schaltkreise zwischen den Nervenzellen und ihren Bahnen.

Die Nervenzellen des Gehirns unterliegen sehr komplizierten Verschaltungen, sie beeinflussen sich gegenseitig und korrigieren eine Unter- oder Überfunktion in einem Gebiet des Gehirns oft selbstständig. Dies kann in größeren Regelkreisen geschehen, an denen verschiedene Neuronen beteiligt sind. Es kann aber auch bereits in einer einzelnen Synapse der Fall sein, wo chronische Über- oder Unteraktivität durch bestimmte Anpassungsmechanismen kontrolliert werden, etwa durch eine Veränderung der Ansprechbarkeit oder Funktion der Rezeptoren.

Das wichtigste Beispiel dafür, dass der eigentliche Wirkmechanismus von Psychopharmaka mit der Ausbildung solcher kompensatorischen Mechanismen verbunden ist, sind die Antidepressiva. Bei ihnen geht man heute davon aus, dass, angestoßen durch die Blockade der neuronalen Wiederaufnahme und der damit verbundenen initialen Konzentrationserhöhung der Botenstoffe Serotonin und Noradrenalin, solche adaptativen Veränderungen in der nachfolgenden Nervenzelle ausgelöst werden.

Zu diesen Anpassungsmechanismen gehört, dass Rezeptoren neu gebildet oder stillgelegt werden, oft indem sie sozusagen in

die Zelle «eingezogen» werden und somit nicht mehr für die Bindung zur Verfügung stehen. Darüber hinaus wird die Produktion bestimmter Stoffe wie der sogenannten neurotrophen Faktoren angeregt, die sich schützend auf die Nervenzellen sowie auf die Gesamtleistung des Gehirns auswirken.⁹