

# Forschung, Wissenschaft

## Wirkung von Neuropsychopharmaka auf die neurohumorale Übertragung\*

Alfred Pletscher\*\*

F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel

Herrn Prof. Dr. P. G. Waser zum 60. Geburtstag gewidmet

### Abstract

Numerous modern neuropsychotropic drugs used in medical practice affect neurohumoral transmission in monoaminergic neuronal systems. Some important sites of action of these drugs can be summarized as follows:

Transmitter synthesis	L-Dopa Decarboxylase inhibitors
Transmitter storage:	
granular membrane	Reserpine and related drugs
intragranular storage	Phenyl- and indolylalkylamines False neurotransmitters
extragranular storage	Amantadine? Amphetamine?
Re-uptake at	
cytoplasmatic membrane	Tricyclic antidepressants
Inactivating enzymes	Monoamine oxidase inhibitors
Dopamine receptors	Agonists: Apomorphine Ergoline derivatives Antagonists: Neuroleptics

The consecutive changes in neurohumoral transmission are probably at least partly responsible for the therapeutic action of the above mentioned drugs. An effect on steps of monoaminergic transmission other than that quoted above as well as influences on other transmitter systems, e.g. those containing acetylcholine or  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA), may also be of importance in determining the clinical profile of the drugs mentioned above. Substances acting mainly on non-monoaminergic systems include the benzodiazepines (selective enhancement of GABA action) and probably muscle relaxants such as baclofen. The discovery of neuronal systems containing polypeptides as possible neurotransmitters or neuromodulators opens new possibilities in the search for neuropsychotropic drugs.

Die Forschung nach Neuropsychopharmaka sowie die Aufklärung ihrer Wirkungsweise ist durch Fortschritte in der Kenntnis der neurohumoralen Übertragung wesentlich gefördert worden. Die vorliegende Arbeit gibt eine Übersicht über die Beeinflussung dieses Vorganges durch moderne neuropsychotrope Substanzen, die in der Medizin praktische Verwendung gefunden haben.\*\*\*

\* Nach einem Vortrag vor der Berner Chemischen Gesellschaft am 22. Februar 1978 in Bern.

\*\* Prof. Dr. med. et phil. nat. A. Pletscher, Leiter der Konzernforschung, F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, CH-4002 Basel.

### \*\*\* Abkürzungen

ATP	Adenosin-5'-Triphosphat
CA	Catecholamin
COMT	Catecholamin-3-O-Methyltransferase
DA	Dopamin
L-Dopa	L-3,4-Dihydroxyphenylalanin
GABA	$\gamma$ -Aminobuttersäure
5HT	5-Hydroxytryptamin
HVA	Homovanillinsäure
MAO	Monoaminoxidase
NA	Noradrenalin
ZNS	Zentralnervensystem

### 1. Die neurohumorale Übertragung

Im zentralen wie im peripheren Nervensystem spielen Synapsen (Schaltstellen), über die ein Nervenreiz auf das Erfolgsorgan (z. B. im Gehirn auf andere Nervenzellen) übertragen wird, eine wichtige Rolle. Neurohumorale Synapsen bestehen aus einem prä- und einem postsynaptischen Teil, welche durch den synaptischen Spalt voneinander getrennt sind. Die Übertragung eines präsynaptischen Nervenreizes auf die postsynaptische Struktur erfolgt durch eine humorale Transmittersubstanz. Deshalb redet man von neurohumoraler Übertragung. Diese geht in verschiedenen Schritten vor

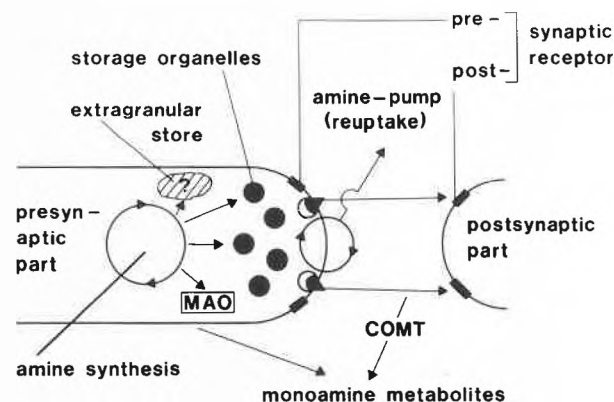


Abb. 1: Modell einer monoaminergen Synapse mit dem prä- und postsynaptischen Teil und den verschiedenen Teilprozessen der monoaminergen Übertragung.

sich (Abb. 1). Im Bereich der präsynaptischen Nervenendigung werden die Transmitter synthetisiert, z. B. unter Wirkung der Enzyme Tyrosin- und Tryptophan-Hydroxylase sowie der Decarboxylase aromatischer Aminosäuren (Decarboxylase). Der synthetisierte Transmitter wird in speziellen subzellulären Organellen gespeichert und dabei für die neurohumorale Übertragung bereitgestellt. Bei Reizung des präsynaptischen Nerven kommt es zur Freisetzung des Transmitters aus den Speicherorganellen (Speichergranula) durch Exozytose. Der Transmitter gelangt in den synaptischen Spalt, wo er durch Wirkung auf postsynaptische Rezeptoren eine Funktionsänderung auslöst. Auch präsynaptische Rezeptoren werden durch den Transmitter erregt, was zu einer Beeinflussung der pro Aktionspotential freigesetzten Transmittermenge führt. Der freigesetzte Transmitter wird dann inaktiviert, z. B. durch

Wiederaufnahme in die präsynaptische Nervenendigung oder durch enzymatischen Abbau. Dafür gibt es spezielle Aufnahmemechanismen im Bereich der präsynaptischen Membran und der Speicherorganellen respektive einen enzymatischen Apparat in der präsynaptischen Nervenendigung.

Zur Zeit sind verschiedene Substanzen bekannt, welche eine Funktion als neurohumorale Transmitter ausüben oder welche als Kandidaten für neurohumorale Transmitter gelten, z. B. Acetylcholin, Noradrenalin (NA), Dopamin (DA), 5-Hydroxytryptamin (5HT), Adrenalin, Histamin, verschiedene Aminosäuren wie Glycin,  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA), Nucleotide, Polypeptide. Die meisten der modernen, in der Medizin gebrauchten Neuropsychopharmaka wirken auf die neurohumorale Transmission in monoaminergen Systemen, welche zur Zeit pharmakologisch am besten untersucht sind und in denen aromatische Amine wie DA, NA und 5HT als humorale Überträger funktionieren. Die Dynamik dieser Überträgersubstanzen im Verlauf der neurohumoralen Transmission, speziell ihre Synthese, Speicherung, Freisetzung, Inaktivierung und Rezeptorinteraktion, wird durch die Neuropsychopharmaka in verschiedener Weise beeinflusst. Darauf soll im folgenden eingegangen werden.

## 2. Transmittersynthese

In bezug auf Pharmaka, welche die Transmittersynthese beeinflussen, können u. a. zwei Wirkungsarten unterschieden werden.

### 2.1 Indirekte Wirkung via feedback Mechanismen

Substanzen, welche primär die präsynaptischen Transmitterdepots entleeren (z. B. Reserpin) und dadurch die neurohumorale Transmission stören, sowie Substanzen, welche Rezeptoren blockieren (z. B. Neuroleptika) oder aktivieren (z. B. Apomorphin), beeinflussen sekundär den Transmitterumsatz und damit die Transmittersynthese. Es handelt sich dabei um Rückkopplungsmechanismen, auf die später eingegangen wird.

### 2.2 Direkte Wirkung

Als Prototyp eines solchen Medikamentes gilt die Aminosäure L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (L-Dopa). Sie ist die Vorstufe der Catecholamine und wird in catecholaminergen Neuronen aus Tyrosin unter Wirkung der Tyrosinhydroxylase gebildet. Oral oder parenteral appliziertes exogenes L-Dopa dringt durch die Blut/Hirn-Schranke in die monoaminergen Neurone ein und wird intraneuronal durch Decarboxylase zu DA umgewandelt. Man kann deshalb durch Zufuhr von L-Dopa die Produktion von DA in den dopaminergen Neuronen erhöhen, was medizinisch mit Erfolg bei der Behandlung des Parkinson-Syndroms verwendet wird. Bei dieser Affektion besteht eine Störung der extrapyramidalen Motorik, weil wahrscheinlich in-

folge Degeneration präsynaptischer dopaminergere Nervenendigungen in den extrapyramidalen Hirnzentren (z. B. des striatum, speziell des nucleus caudatus) zu wenig DA für die neurohumorale Übertragung vorhanden ist. Hingegen scheint ein Teil der cerebralen Decarboxylase, besonders die extraneuronal lokalisierte, noch intakt zu sein. Deshalb gelingt es durch Verabreichung von L-Dopa, den verminderten DA-Gehalt in den extrapyramidalen Zentren wieder zu erhöhen (Abb. 2) [1]. DA selbst kann u. a. darum nicht therapeutisch verwendet werden, weil dieses Amin die Blut/Hirn-Schranke kaum durchdringt.

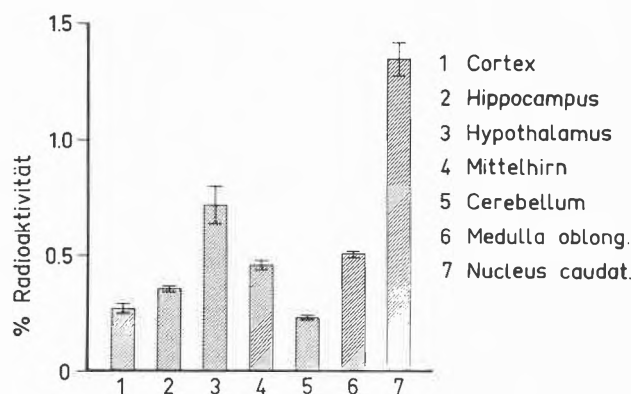


Abb. 2: Anstieg von  $^{14}\text{C}$ -Catecholaminen in verschiedenen Hirngebieten der Ratte 2 Stunden nach i. p. Injektion von 5 mg/kg L-3,4-Dihydroxyphenylalanin-2- $\text{C}^{14}$  ( $^{14}\text{C}$ -L-Dopa). Der Catecholamin-Anstieg ist am stärksten im nucleus caudatus (einem Zentrum der extrapyramidalen Motorik). Die radioaktiven Catecholamine im striatum bestehen praktisch ausschliesslich aus Dopamin. [1]

Es sind auch Substanzen bekannt, welche die Transmittersynthese blockieren, z. B.  $\alpha$ -Methyl-p-Tyrosin (hemmt die Catecholaminsynthese) und p-Chlorphenylalanin (hemmt die 5HT-Synthese). Keine dieser Verbindungen hat aber bisher Eingang in die medizinische Praxis gefunden. Hingegen werden zwei Hemmer der Decarboxylase (Benserazid\* und Carbidopa\*\*) in Kombination mit L-Dopa beim Parkinson-Syndrom therapeutisch verwendet. Diese Verbindungen schützen L-Dopa vor Abbau (via DA zu oxydativ desaminierten Metaboliten, Abb. 6), aber nur ausserhalb des Gehirns, z. B. im Darm. Im Gehirn bleibt die Umwandlung von Dopa zu DA erhalten, da die Decarboxylasehemmer die Blut/Hirn-Schranke nicht oder nur schlecht durchdringen [2]. Kombination von L-Dopa mit Hemmern der extracerebralen Decarboxylase erlaubt eine erhebliche Herabsetzung der L-Dopa-Dosis und resultiert in einer Verminderung der Nebenwirkungen, welche nach alleiniger Verabreichung von L-Dopa durch Bildung von Catecholaminen in extracerebralen Organen bedingt sind.

\* N-(DL-seryl)-N'-(2,3,4-trihydroxybenzyl)-hydrazin

\*\* L- $\alpha$ -(3,4-Dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazino-propionsäure

### 3. Transmitterspeicherung

Für das normale Funktionieren der neurohumoralen Transmission muss genügend Transmitter in den präsynaptischen Speicherorganellen zur Verfügung stehen. Diese Organellen (oder Granula) besitzen eine Membran mit einem spezifischen Transportsystem, durch das die Transmitteramine wahrscheinlich in die Organellen hineingepumpt werden, wobei eine Mg-abhängige ATPase eine Rolle spielt. Im Innern des Granulums erfolgt eine Interaktion der Amine mit Nucleotiden, hauptsächlich Adenosin-5'-Triphosphat (ATP) und bivalenten Cationen, wobei möglicherweise Proteine eine Art Matrix bilden. Diese Interaktion zwischen ATP, Aminen und bivalenten Cationen konnte in diversen physico-chemischen Untersuchungen gezeigt werden und zwar in artifiziellen Lösungen wie auch im Granulinhalt selbst. Sie ist wahrscheinlich ein wichtiger Faktor dafür, dass die Amine, die einmal in das Granulum aufgenommen worden sind, auch darin zurückgehalten werden (Abb. 3) [3].

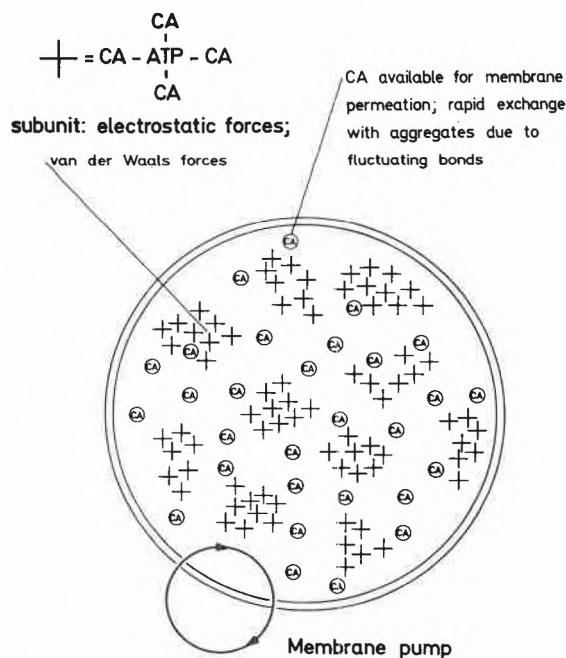


Abb. 3: Modell eines Catecholamin (CA)-Speichergranulums des Nebennierenmarks. Bildung im Innern des Granulums von höhermolekularen Aggregaten, die aus ATP-CA-«Monomeren» bestehen und die mit freiem CA im dynamischen Gleichgewicht sind. Die CA-Moleküle werden durch einen aktiven Transportprozess in der Granulamembran in das Granulum hineingepumpt.

Durch den aktiven Transport in der Granulamembran und die intragranuläre Interaktion mit ATP und bivalenten Cationen wird eine erhebliche Speicherung der Transmitteramine möglich, wodurch diese für die neurohumorale Transmission zur Verfügung stehen. Es sind verschiedene Pharmaka bekannt, die mit der granulären Aminspeicherung interferieren, z. B. solche, die wahrscheinlich an der Membran, und andere, die

im Inneren der Granula auf die Amin/ATP-Komplexe wirken.

#### 3.1 Membranwirkung

Es handelt sich um Stoffe vom Typ Reserpin. Dieses Rauwolfia-Alkaloid bewirkt eine starke, langdauernde Abnahme zahlreicher Transmitter des Monoamintyps im Nervensystem und anderen Geweben (z. B. den Blutplättchen). Es kommt zu praktisch vollständiger Entleerung der Aminspeicherorganellen, deren Membran aber intakt bleibt.

Der Mechanismus der Reserpinwirkung ist unklar. Die Hypothese, dass das Alkaloid auf dem Niveau der Membrangranula wirkt, basiert hauptsächlich auf folgenden Beobachtungen [4, 5]:

- Nach Injektion von radioaktiv markiertem Reserpin findet sich im 5HT-Granulum der weitaus grösste Teil des Alkaloids in der Membran lokalisiert [4].
- Im Bereich des Monoamin-Granulums «verdrängt» ein Mol Reserpin Hunderte bis Tausende von Aminmolekülen. Ein einfacher Ersatz der Aminmoleküle im Amin/ATP-Komplex durch Reserpin ist also kaum möglich [5].
- In Präparaten von isolierten Membranen von Aminspeicherorganellen (z. B. des Nebennierenmarks) [6] bewirkt Reserpin eine starke Hemmung der Mg/ATP-abhängigen Aufnahme von Monoaminen wie NA.

Infolge der Reserpinwirkung können die Amine nicht mehr in die Organellen aufgenommen werden, weshalb diese sich entleeren. Ob das Alkaloid auch den intragranulären Speichermechanismus beeinflusst, bleibt abzuklären.

Was ist nun die Konsequenz dieser Aminentleerung? Der Transmitter, der bei einer Nervenreizung freigesetzt werden muss, um die «Botschaft» an den postsynaptischen Rezeptor weiterzuleiten, steht präsynaptisch nicht mehr zur Verfügung. Es kommt zu einem Unterbruch der neurohumoralen Übertragung. Derjenige Teil des Nervensystems, in dem aromatische Amine als Transmitter wirken, ist aber für die Regulation verschiedener Funktionen des Gehirns und in der Peripherie von Bedeutung, z. B. des Blutdruckes, der Vigilanz, der extrapyramidalen Motorik. Entsprechend bewirkt Unterbruch der aminergen Transmission (z. B. durch Reserpin) funktionelle Veränderungen wie Blutdrucksenkung, Sedation, psychische Depression, Störungen der extrapyramidalen Motorik, etc.

Therapeutisch werden reserpinähnliche Pharmaka heute hauptsächlich als Mittel gegen hohen Blutdruck, in der Psychiatrie sowie bei gewissen neurologischen Störungen (z. B. Chorea Huntington) verwendet. Einige Pharmaka, die einen reserpinähnlichen Mechanismus aufweisen, sind in Abb. 4 aufgeführt. Verglichen mit Reserpin ist ihre Wirkung im allgemeinen schwächer und ihre Wirkungsdauer kürzer. Ein Benzochinolin-derivat (Tetrabenazin) und Prenylamin werden medi-

zinisch gebraucht. Die Verwendung des letzteren als Coronardilatator beruht wahrscheinlich auf seiner Wirkung als Calcium-Antagonist.

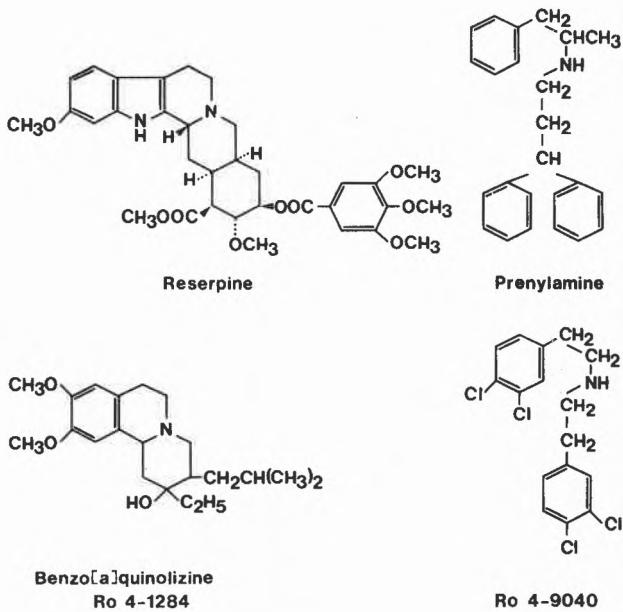


Abb. 4: Formeln von Reserpin und einigen Reserpin-ähnlich wirkenden Substanzen.

### 3.2 Angriffspunkt im Innern der Granula

Diese Gruppe von Pharmaka ersetzt wahrscheinlich die Transmitteramine im intragranulären Amin/ATP-Komplex. Es können u. a. zwei Wirkungstypen unterschieden werden:

#### 3.2.1 Wirkung durch das verdrängte Amin

Die indirekt wirkenden sympathomimetischen Amine (Phenyläthylamine und Indolylalkylamine) wirken wahrscheinlich durch die aus dem intragranulären Komplex freigesetzten endogenen Amine, deren Platz sie einnehmen. Für einen Ersatz der intragranulären endogenen Amine durch das exogene Amin gibt es folgende Evidenz:

- Ein Molekül eines indirekt wirkenden sympathomimetischen Amins (z.B. Tyramin) setzt viel weniger Moleküle des endogenen Amins frei als Reserpin.
- Radioaktiv markiertes Tyramin und p-Chlormethamphetamine lokalisieren sich vorwiegend im Innern des Granulums und nicht in seiner Membran (z. B. in 5HT-Organellen von Blutplättchen [4]).
- In vitro wird das Molekulargewicht von NA/ATP-Aggregaten durch Zusatz von Amphetamin und Tyramin herabgesetzt [7].

Es scheint, dass ein Teil dieser Pharmaka, z.B. Amphetamin, vorwiegend auf einen Aminpool wirkt, der extragranulär lokalisiert ist, über dessen Natur aber noch ungenügende Kenntnisse bestehen. Die aus dem Komplex verdrängten Amine (z. B. NA) bewirken u. a.

Kontraktion der Gefäßmuskulatur oder lösen zentralnervöse Wirkungen aus. Vertreter dieser Substanzen werden hauptsächlich in der Behandlung des niedrigen Blutdrucks, als Analeptika und Appetithemmer eingesetzt. Ein Medikament, das DA aus einem (unbekannten) extragranulären Speicher zu verdrängen scheint, ist Amantadin [8]. Diese Substanz wird für die Behandlung des Parkinson-Syndroms verwendet.

#### 3.2.2 Bildung falscher Neurotransmitter

Unter einem falschen Neurotransmitter versteht man eine Substanz, welche wie ein natürlicher Neurotransmitter in präsynaptischen Organellen gespeichert und bei Nervenreizung freigesetzt wird, aber eine quantitativ oder qualitativ verschiedenartige Wirkung ausübt als der normale Transmitter. Ein Wirkungsmechanismus via falsche Transmitter liegt beim Blutdrucksenker  $\alpha$ -Methyldopa vor. Im Organismus erfolgt teilweise Umwandlung dieses Medikamentes in  $\alpha$ -Methyldopamin und  $\alpha$ -Methylnoradrenalin, welches in den präsynaptischen Speicherorganellen akkumuliert und das endogene NA teilweise ersetzt [9].  $\alpha$ -Methylnoradrenalin wird dann auf Nervenreiz statt NA präsynaptisch freigesetzt. Seine Wirkung ist aber quantitativ verschieden von derjenigen des endogenen NA. Als wichtigster Effekt kommt eine Blutdrucksenkung zustande, wahrscheinlich als Folge einer vermehrten Stimulation depressorischer cerebraler Zentren. Falsche Neurotransmitter können auch aus endogenen Substraten entstehen, z. B. nach Applikation von Monoaminoxidase (MAO)-Hemmern (siehe hinten).

### 4. Wiederaufnahme freigesetzter Amine

Die biologische Inaktivierung von Transmitteraminen, die für die Übertragung eines Nervenreizes aus der präsynaptischen Nervenendigung freigesetzt werden, erfolgt zu einem grossen Teil durch aktive Wiederaufnahme der freigesetzten Amine in die präsynaptische Nervenendigung. Für diesen Prozess spielt eine Na/K-abhängige ATPase im Bereich der Plasmamembran der Nervenendigung eine wichtige Rolle. Unter zahlreichen Substanzen, welche die Aminpumpe der Plasmamembran hemmen, haben z. B. tricyclische Derivate vom Typus Imipramin und Amitriptylin (Abb. 5) Eingang in die medizinische Therapie gefunden, vor allem für die Behandlung der psychischen Depression. Es gibt experimentelle Evidenz dafür, dass es durch Hemmung der Wiederaufnahme von freigesetzten Transmitteraminen zu einer Erhöhung ihrer Konzentration im extraneuronalen Raum, und damit wahrscheinlich auch im synaptischen Spalt, kommt. Die tertiären Amine, z. B. Chlorimipramin, scheinen preferentiell die Aufnahme von 5HT in 5-hydroxytryptaminerge Neurone zu hemmen, während sekundäre Amine wie Desmethylinipramin eine gewisse Spezifität für noradrenerge Neurone besitzen [10].

Auf welche Weise hängen nun der antidepressive Effekt und die erwähnte Membranwirkung der tricyclischen

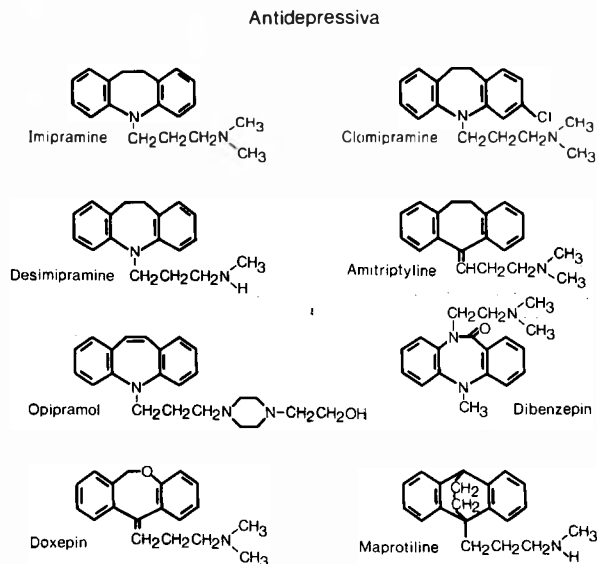


Abb. 5: Einige in der Medizin verwendete (meist tricyclische) Antidepressiva.

Pharmaka zusammen? Hier ist man auf verschiedene Hypothesen angewiesen, für die es experimentelle Evidenz, aber auch Gegenargumente gibt. Eine relativ einfache Ansicht besagt, dass die in erhöhter Konzentration im synaptischen Spalt vorliegenden Amine vermehrt auf die postsynaptischen Aminrezeptoren im Zentralnervensystem (ZNS) einwirken, was direkt mit der antidepressiven Wirkung zusammenhängt. Nach einer anderen Hypothese besteht bei der Depression primär eine Hyperaktivität aminergener Neurone. Infolge Erhöhung der freien Amine im synaptischen Raum durch die tricyclischen Antidepressiva käme es zu einer vermehrten Aminwirkung auf prä- und/oder postsynaptische Aminrezeptoren, was durch einen negativen feedback Mechanismus eine Verminderung der Aktivität der primär hyperaktiven aminergen Neurone und damit den therapeutischen Effekt bewirken würde [11].

Über die Bedeutung der einzelnen aminergen Neurosensysteme, z. B. der 5-hydroxytryptaminergen und catecholaminergen, in der Pathophysiologie der Depression besteht ebenfalls keine vollständige Klarheit. Möglicherweise spielen bei den verschiedenen Depressions-Typen unterschiedliche biochemische Veränderungen eine Rolle, und es ist denkbar, dass durch Antidepressiva mit spezifischerer Wirkung auf einzelne neuronale Systeme die Depressionsforschung gefördert wird.

### 5. Hemmung des Transmitterabbaus

Die metabolische Inaktivierung der Transmitteramine erfolgt hauptsächlich durch zwei Enzymsysteme, MAO und Catechol-O-Methyltransferase (COMT). Bei der Inaktivierung von GABA spielt eine Transaminase eine Rolle. Es sind verschiedene Substanzen bekannt,

welche diese Enzyme in vitro und in vivo hemmen, und sie werden auch im Tierexperiment verwendet. Eingang in die medizinische Therapie haben bisher nur die MAO-Hemmer gefunden.

### MAO - Hemmer

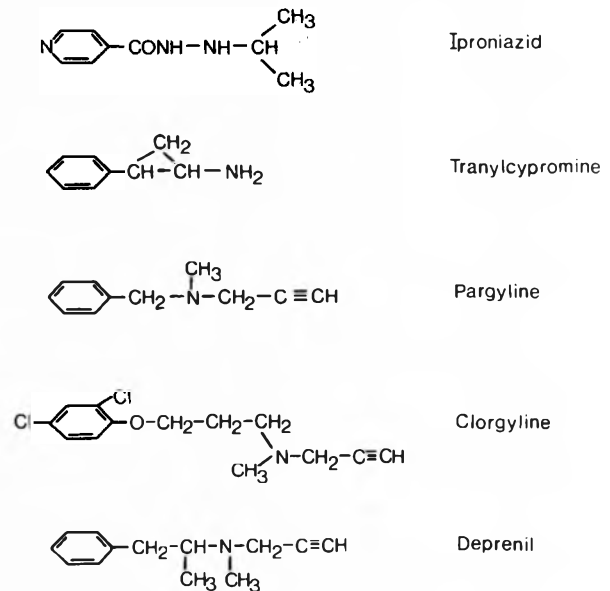


Abb. 6: Formeln einiger Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer, die in der Medizin verwendet werden. Neben Iproniazid waren oder sind immer noch zahlreiche andere Hydrazinderivate auf dem Markt.

Es gibt eine erhebliche Zahl von MAO-Hemmern, die den verschiedensten chemischen Körperklassen angehören (Abb. 6) [12]. Ursprünglich wurden therapeutisch hauptsächlich Hydrazinderivate verwendet, später sind auch Nichthydrazine auf den Markt gekommen. Alle in der Medizin gebrauchten MAO-Hemmer haben eine mehr oder weniger lange Wirkungsdauer (Tage bis Wochen). Sie werden hauptsächlich als Mittel gegen hohen Blutdruck und bei gewissen Formen psychischer Depression verwendet. Die MAO-Hemmer sind allerdings in Misskredit geraten, weil sie nicht spezifisch auf die neuronale MAO wirken, sondern auch in anderen Geweben, z. B. der Leber, ihren Hemmeffekt ausüben, was zu unangenehmen Nebenwirkungen führen kann (z. B. zu Potenzierung der Wirkung von Aminen wie Tyramin aus der Nahrung).

Die MAO-Hemmer haben die gemeinsame Eigenschaft, dass sie mit der oxydativen Desaminierung von aromatischen Monoaminen interferieren. Die oxydative Desaminierung führt zu Bildung von aromatischen Carbonsäuren (Abb. 7). Man unterscheidet eine MAO A, die hauptsächlich für die Desaminierung von 5HT und NA verantwortlich sein soll, und eine MAO B, welche eine höhere Spezifität für  $\beta$ -Phenyläthylamin und Methylhistamin zeigt. DA soll von beiden Formen

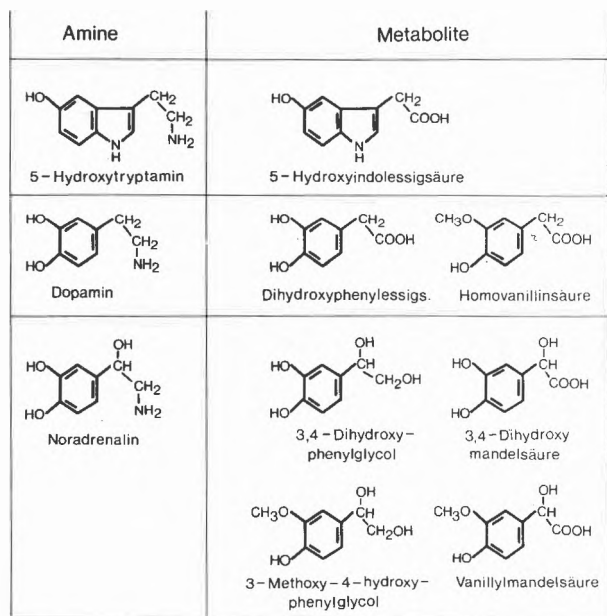


Abb. 7: Formeln von 5-Hydroxytryptamin sowie der Catecholamine Dopamin und Noradrenalin mit ihren wichtigsten, durch oxydative Desaminierung entstehenden Metaboliten.

abgebaut werden. Dementsprechend gibt es auch Hemmer, die grössere Spezifität für MAO A (z. B. Chlorgylin) resp. für MAO B (Deprenyl) besitzen. Noch andere hemmen beide Enzymformen, z. B. Iproniazid [13]. Die physiologische und klinische Bedeutung dieser Subformen der MAO ist aber noch nicht restlos abgeklärt.

Die Interferenz mit dem oxydativen Aminabbau hat verschiedene Konsequenzen, z. B.:

#### 5.1 Intra- und extraneuronale Akkumulation von Transmitteraminen

Ein Teil der Monoamine, welche durch die Plasmamembran aus dem synaptischen Spalt wieder in die präsynaptische Nervenendigung aufgenommen werden oder in dieser durch Biosynthese entstehen, wird wahrscheinlich durch intraneuronale MAO abgebaut. Tatsächlich findet man im normalen Gehirn neben den Aminen selbst auch ihre Abbauprodukte (Abb. 7). Nach Applikation von MAO-Hemmern steigt der Amingehalt im Gehirn an, und die Konzentration der oxydativ desaminierten Metabolite nimmt ab. Es gibt experimentelle Evidenz dafür, dass die Amine nicht nur intraneuronale, sondern auch extraneuronale, wahrscheinlich durch Diffusion aus dem intraneuronalen Raum, akkumulieren. Der antidepressive Effekt der MAO-Hemmer kommt möglicherweise auf ähnliche Weise zustande wie derjenige der tricyclischen Antidepressiva, nämlich durch Akkumulation von Aminen im synaptischen Spalt und vermehrte Wirkung derselben auf prä- und postsynaptische Rezeptoren. Ob der hypotensive Effekt der MAO-Hemmer mit einer vermehrten Stimulation von zentralen blutdruckdämpfenden Zentren zusammenhängt (z. B. durch Akkumu-

lation von NA im synaptischen Spalt), bleibt weiter abzuklären.

#### 5.2 Bildung von falschen Transmittern

Unter Wirkung von MAO-Hemmern kommt es in neuronalen Geweben auch zu einer Akkumulation von Aminen, die normalerweise kaum oder nur in geringen Mengen dort vorkommen. Ein solches Amin ist z. B. Octopamin (p-Hydroxyphenyläthanolamin), das wahrscheinlich aus p-Tyramin entsteht, wenn dessen normaler Abbau durch Hemmung der oxydativen Desaminierung gestört ist [14]. Octopamin funktioniert in den noradrenergen Neuronen möglicherweise als falscher Transmitter (s. oben), was ein Faktor beim Zustandekommen des hypotensiven und vielleicht auch der psychischen Effekte der MAO-Hemmer sein könnte. Der Wirkungsmechanismus der Antidepressiva, sowohl der MAO-Hemmer wie auch der tricyclischen Derivate, bleibt also weiter abzuklären. Es darf jedoch mit guter Wahrscheinlichkeit angenommen werden, dass die Wirkung auf den Aminstoffwechsel, den beide Medikamentenklassen in gleicher Weise, aber durch einen verschiedenen Mechanismus, beeinflussen, mit ihrem antidepressiven Effekt zusammenhängt.

#### 6. Aminrezeptoren

Aminrezeptoren sind hypothetische Strukturen, welche sowohl in der prä- als auch in der postsynaptischen Membran liegen und durch die freigesetzten Amine stimuliert werden. Rezeptoren können je nach ihrer Natur exzitatorische oder inhibitorische Einflüsse ausüben. Die Interaktion der Amine mit dem postsynaptischen Rezeptor ist das erste Glied in einer Kette von Reaktionen, welche zur funktionellen Beeinflussung postsynaptischer Strukturen, z. B. neuronaler Elemente im Gehirn, führt. So gibt es z. B. im striatum, einem extrapyramidalen Hirnzentrum, postsynaptische DA-Rezeptoren, die wahrscheinlich auf cholinergen Neuronen liegen welche durch DA, das aus präsynaptischen dopaminergen Neuronen freigesetzt wird, gehemmt werden [15]. Andererseits besteht Evidenz für Acetylcholinrezeptoren, welche auf dopaminergen Neuronen lokalisiert sind, die durch Acetylcholin stimuliert werden [16], welches aus cholinergen Neuronen stammt. Daneben sind prä- und postsynaptische Aminrezeptoren, z. B. im Gehirn, an der Regulation der Aktivität des präsynaptischen Neurons beteiligt, indem diese Rezeptoren als Ausgangspunkte für (aktivierende oder hemmende) Rückkopplungsmechanismen funktionieren.

Aus den zahlreichen in der medizinischen Therapie verwendeten Substanzen mit direkter Wirkung auf Aminrezeptoren soll eine Gruppe von DA-Agonisten und -Antagonisten näher betrachtet werden, weil man mit ihrer Hilfe auch versucht hat, Aussagen über die Konformation des dopaminergen Rezeptors und von DA-Antagonisten zu machen.

6.1 Dopamin-Agonisten

Der Prototyp eines relativ spezifischen DA-Agonisten ist Apomorphin. In zahlreichen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass diese Substanz, in ähnlicher Weise wie DA selbst, direkt auf die DA-Rezeptoren einwirkt. Mit Hilfe von R-Apomorphin sowie mit anderen DA-Rezeptor-stimulierenden Substanzen (z. B. 2-Amino-6,7-Dihydroxy-1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin), die das DA-Molekül in fixierter Form enthalten, wurden u. a. auch Betrachtungen über die Rezeptor-konforme Konfiguration von DA angestellt. In dieser scheint die Seitenkette von DA in der extendierten Trans-Form und zwar fast in der gleichen Ebene wie der Ring vorzuliegen. Diese Erkenntnis ist u. a. wichtig für Studien betreffend Rezeptorinteraktion von Neuroleptika [17, 18].

Beim Parkinson-Syndrom übt Apomorphin eine günstige Wirkung aus, wahrscheinlich weil es wie DA ein DA-Rezeptoragonist ist und das fehlende DA funktionell ersetzen kann. Diese Wirkung wird aber nicht therapeutisch verwertet wegen zu kurzer Wirkungs-dauer und wegen unerwünschter Nebenwirkungen von Apomorphin. Hingegen wurde kürzlich Bromocriptin, ein Ergolinderivat mit DA-Rezeptor-stimulierendem Effekt, als Hemmer der Prolactinsekretion in die medizinische Therapie eingeführt. Letztere unterliegt einer dopaminergen inhibitorischen Kontrolle. Bromocriptin wirkt aber nicht nur auf die DA-Rezeptoren des Prolactinsystems, sondern auch auf diejenigen der extrapyramidalen Hirnzentren, z. B. des corpus striatum. Bei der klinischen Prüfung zeigte das Medikament dementsprechend auch eine günstige Wirkung beim Parkinson-Syndrom. Andere Ergolinderivate, z. B. Lergotril, die sich ebenfalls in klinischer Prüfung befinden, scheinen ähnlich zu wirken (Abb. 8).

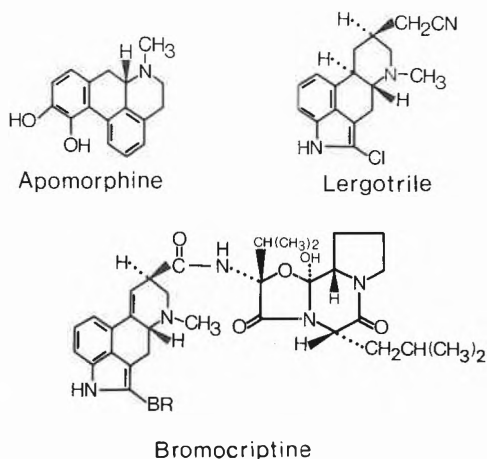


Abb. 8: Formeln einiger am Menschen wirksamen Dopamin-Rezeptoragonisten.

6.2 Dopamin-Antagonisten

Zu dieser Klasse von Pharmaka gehören die wichtigen Neuroleptika, von denen zahlreiche Derivate in der

medizinischen Therapie, z. B. in der Behandlung der Schizophrenie, verwendet werden. Ihre blockierende Wirkung auf DA-Rezeptoren drückt sich in biochemischen Veränderungen des Gehirns aus. Auf diese soll vor Betrachtung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen kurz eingegangen werden.

6.2.1 Veränderungen des Monoaminstoffwechsels

Alle bisher bekannten Neuroleptika verursachen im Gehirn eine Erhöhung des Gehaltes von Homovanillinsäure (HVA), einem Hauptmetaboliten von DA. Der DA-Gehalt wird durch Neuroleptika nicht wesentlich beeinflusst, was diese Pharmaka von den reserpinartigen Medikamenten (die ebenfalls eine Erhöhung des DA-Turnovers und damit der HVA-Konzentration bewirken) unterscheidet.

In zahlreichen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die durch Neuroleptika bedingte Erhöhung von HVA im Gehirn Folge eines erhöhten DA-Umsatzes in der Nervenzelle ist. Dieser kann als Kompensationsversuch infolge DA-Rezeptor-Blockade aufgefasst werden. Es wird dabei präsynaptisch mehr DA freigesetzt und auch vermehrt DA synthetisiert. Da der grosse Teil des vermehrt freigesetzten DA metabolisiert wird, steigt die HVA an (Abb. 9) [18].

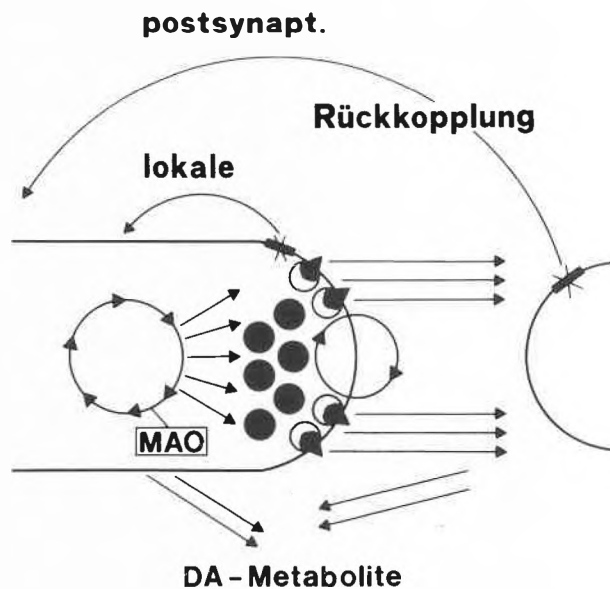


Abb. 9: Schema einer Feedback-Aktivierung in einem dopaminergen Neuron infolge Blockade von prä- und postsynaptischen Dopamin (DA)-Rezeptoren durch ein Neuroleptikum. Es kommt zu Aktivierung der Freisetzung und Synthese von DA und als Folge der gesteigerten DA-Freisetzung zu einer Erhöhung der DA-Metabolite (z. B. Homovanillinsäure) im Gehirn.

Eine andere Wirkung, die allen Neuroleptika gemeinsam zu sein scheint, ist eine Hemmung der durch DA stimulierten Adenylcyclase. Dieses Enzym steht möglicherweise in Beziehung mit dem DA-Rezeptor.

6.2.2 Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Substanzen mit neuroleptischer Wirkung stammen aus zahlreichen Körperklassen (Abb.10). Es wurde ver-

sucht, ein Modell aufzustellen, das den Neuroleptika gemeinsame Strukturelemente zuordnet [19]. Tatsächlich passte dieses Schema für eine Reihe von damals bekannten Neuroleptika-Klassen. Für später neu dazukommende Typen (z. B. (+)-Butaclamol und Molindon) bestand jedoch keine Übereinstimmung mehr

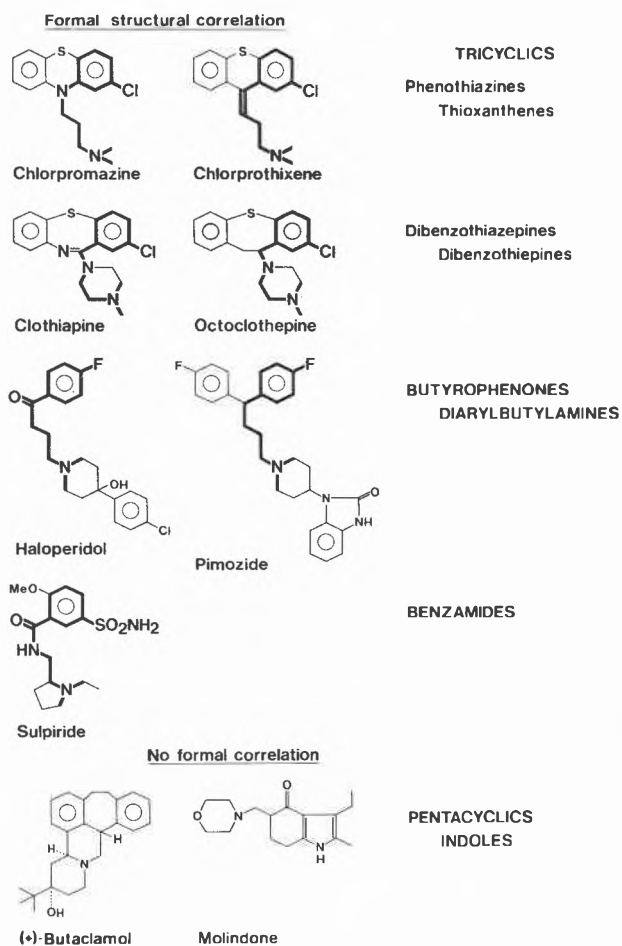


Abb. 10: Formeln von medizinisch verwendeten Neuroleptika aus verschiedenen chemischen Klassen. Ausgezogen ist ein gemeinsames Strukturelement, das nach der früheren Ansicht [19] als essentiell für neuroleptische Wirkung betrachtet wurde. Dieses Strukturelement ist aber in den neueren Neuroleptika ((+)-Butaclamol, Molindon) nicht vorhanden.

(Abb. 10). Es wurde deshalb ein anderes Modell gesucht und zwar auf Basis einer formalen Ähnlichkeit zwischen den Neuroleptikamolekülen und der rezeptorkonformen Form von DA. Danach können, basierend auf der heutigen Kenntnis, die minimalen strukturellen und sterischen Anforderungen an ein Neuroleptikum folgendermassen zusammengefasst werden [18]:

- Vorliegen eines aromatischen Rings (wenn möglich substituiert)
- Distanz von 5–6 Å zwischen Zentrum des aromatischen Rings und einem N-Atom

- Position des «voluminösen» Teils des Moleküls rechts von einem Vektor, der vom Zentrum des aromatischen Rings gegen das N-Atom geht, wobei das Molekül so orientiert sein muss, dass das N-Atom unterhalb der Ebene des aromatischen Rings liegt
- Position eines eventuellen Substituenten links von diesem Vektor

Diese Anforderungen sind zwar notwendig, genügen aber nicht, damit eine Substanz neuroleptische Wirkungen aufweist. Andere strukturelle Charakteristika, wie die Natur des «voluminösen» Teils, des Substituenten am aromatischen Ring und der Seitenkette, beeinflussen die biologische Aktivität. Zur Zeit ist es nicht möglich, allgemeine Regeln mit Bezug auf diese Charakteristika aufzustellen. Solche zusätzlichen Elemente bestimmen möglicherweise unter anderem, ob eine Verbindung als DA-Rezeptoragonist oder -antagonist wirkt. Das «rezeptorkonforme» Modell eines Neuroleptikums ist also unvollständig, hat aber den Vorteil, für die meisten der zur Zeit bekannten Neuroleptika zu gelten.

### 6.2.3 Klinische Wirkung

Die klinische Wirkung der DA-Rezeptorantagonisten ist dadurch kompliziert, dass es mindestens vier verschiedene dopaminerge Systeme und wahrscheinlich verschiedenartige DA-Rezeptoren (z. B. inhibitorische und exzitatorische) im Gehirn gibt. Ferner wirken Neuroleptika direkt oder indirekt auch auf andere Transmittersysteme, z. B. auf noradrenerge, 5-hydroxytryptaminerge, acetylcholinerge und GABAerge. Die antipsychotische Wirkung der Neuroleptika in der Schizophrenie kommt möglicherweise zum Teil durch Beeinflussung des mesolimbischen oder mesocorticalen dopaminergen Systems zustande. Daneben rufen sie aber auch Störungen der extrapyramidalen Motorik hervor infolge Wirkung auf DA-Rezeptoren im nigrostriatalen System. Ferner verursachen Neuroleptika eine vermehrte Prolactin-Ausschüttung aus der Hypophyse, wahrscheinlich durch Blockierung von tubero-infundibulären DA-Rezeptoren. Die sedative Wirkung der Neuroleptika hängt möglicherweise mit ihrem Effekt auf noradrenerge Rezeptoren zusammen. Diese und andere Wirkungskomponenten, die bei den einzelnen Neuroleptika verschieden stark ausgeprägt sein können, bestimmen wahrscheinlich ihr klinisches Profil und ihre Nebenwirkungen.

## 7. Andere Angriffspunkte

Verschiedene Pharmaka, die in der Medizin wegen ihrer neuropsychotropen Wirkung verwendet werden, beeinflussen andere Rezeptoren und Transmittersysteme als die bisher erwähnten. So hängen gewisse zentrale Wirkungen (z. B. der anxiolytische Effekt) von adrenergen  $\beta$ -Blockern (Typ Propanolol) möglicherweise mit einer Blockierung cerebraler  $\beta$ -adrenerger Rezeptoren zusammen. Ferner wird ein GABA-Deri-

vat, Baclofen ( $\gamma$ -Amino- $\beta$ -(p-chlorphenyl)buttersäure), dessen Wirkungsmechanismus allerdings noch weiter abgeklärt werden muss, therapeutisch als Muskelrelaxans verwendet. Schlussendlich erzeugen die Benzodiazepine eine selektive Verstärkung der GABA-Wirkung in verschiedenen GABAergen Systemen, ohne selbst GABAmimetisch zu sein [20].

### 8. Ausblick

In den letzten Jahren hat die Erforschung von anderen Transmittersystemen als den monoaminergen grosse Fortschritte gemacht. Es besteht z. B. heute gute Evidenz dafür, dass GABA im ZNS als prä- und/oder postsynaptischer inhibitorischer Neurotransmitter funktioniert. Bereits ist eine Affektion beim Menschen bekannt, die Chorea Huntington (eine Störung im Bereich der extrapyramidalen Motorik), bei der primär das GABA-System gestört zu sein scheint [21]. Die Entwicklung von Substanzen, welche auf GABAerge Transmittersysteme wirken (z. B. rezeptorwirksame Stoffe, Hemmer der GABA-Transaminase) hat bereits begonnen, und es ist zu hoffen, dass daraus weitere Pharmaka mit therapeutischer Wirkung hervorgehen werden.

Auch die Entdeckung von Bindungsstellen im Gehirn, für die gewisse Pharmaka, z. B. Opiate, eine hohe Affinität aufweisen (Opiat-Rezeptoren?) [22], sowie von cerebralen Polypeptiden mit möglicher Neurotransmitter- oder Neuromodulator-Wirkung ist für die Pharmaka-Forschung von Bedeutung. Kandidaten für Neurotransmitoren und/oder Modulatoren unter den Peptiden sind z. B. Substanz P, die hypothalamischen releasing Hormone, Endorphine resp. Enkephaline. Den opiatähnlich wirkenden Endorphinen oder Teilssequenzen davon (Enkephaline) wird eine mögliche Rolle in der Beeinflussung der Leitung nocizeptiver Reize, bei der Entwicklung von Toleranz und Sucht gegenüber Opiaten und in der Pathogenese der Schizophrenie zugesprochen. Das Studium solcher Peptide dürfte die Erforschung neuer Transmittersysteme und ihrer physiologischen und pathophysiologischen Bedeutung fördern und auch der Pharmaka-Forschung neue Impulse geben.

### 9. Zusammenfassung

Zahlreiche in der Medizin verwendete Neuropsychopharmaka beeinflussen die neurohumorale Transmission im Zentralnervensystem, speziell im Bereich der monoaminergen Systeme. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die hauptsächlichsten Angriffspunkte der hier besprochenen Pharmaka. Dabei wirken diese oft auf mehrere Transmittersysteme und auf andere als die in der Tabelle angegebenen Teilprozesse der neurohumoralen Transmission. Durch solche zusätzlichen Angriffspunkte werden wahrscheinlich z. T. die Nebenwirkungen der Neuropsychopharmaka bestimmt.

Angriffspunkt	Pharmaka
Synthese	L-Dopa Decarboxylasehemmer
Speicherung: Granulamembran Intraganulär	Reserpin und Verwandte Phenyl- und Indolyläthylamine Vorstufen falscher Transmitter
Enzymatische Inaktivierung	MAO-Hemmer
Wiederaufnahme	Tricyclische Antidepressiva
Rezeptoren	Agonisten: Apomorphin Ergolinderivate Antagonisten: Neuroleptika

Tabelle 1: Pharmaka und Pharmakaklassen mit ihren Hauptangriffspunkten im Bereich der monoaminergen Transmission: Zusammenfassung.

### Literaturverzeichnis

- 1 A. Pletscher, G. Bartholini, K. F. Gey und A. Jenni: Die biochemischen Grundlagen für die Behandlung des Parkinson-Syndroms mit L-Dopa. Schweiz. Med. Wochenschrift 100 (1970) 797-804.
- 2 G. Bartholini und A. Pletscher: Cerebral accumulation and metabolism of  $^{14}$ C-Dopa after selective inhibition of peripheral decarboxylase. J. Pharmac. exp. Ther. 161 (1968) 14-20.
- 3 A. Pletscher, M. Da Prada, K. H. Berneis, H. Steffen, B. Lütold und H. G. Weder: Molecular organisation of amine storage organelles of blood platelets and adrenal medulla. In: Advances in Cytopharmacology, vol. 2, pp. 257-264; eds. B. Ceccarelli, F. Clementi and J. Meldolesi: Raven Press, New York 1974.
- 4 M. Da Prada and A. Pletscher: Different localisation of reserpine and tyramine within the 5-hydroxytryptamine organelles of blood platelets. Experientia 25 (1969) 923-924.
- 5 M. Da Prada and A. Pletscher: Storage of exogenous monoamines and reserpine in 5-hydroxytryptamine organelles of blood platelets. Europ. J. Pharmac. 7 (1969) 45-48.
- 6 G. Taugner und W. Hasselbach: Über den Mechanismus der Catecholamin-Speicherung in den chromaffinen Granula des Nebennierenmarks. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmac. 255 (1966) 266-286.
- 7 K. H. Berneis, A. Pletscher and M. Da Prada: Phase separation in solutions of noradrenaline and adenosine triphosphate: influence of bivalent cations and drugs. Brit. J. Pharmac. 39 (1970) 382-389.
- 8 U. Stromberg, T. H. Svensson and B. Waldeck: On the mode of action of amantadine. J. Pharm. Pharmac. 22 (1970) 959-962.
- 9 A. Carlsson and M. Lindquist: In vivo decarboxylation of  $\alpha$ -methyl-dopa and  $\alpha$ -methyl metatyrosine. Acta Physiol. Scand. 54 (1962) 87-94.
- 10 A. Carlsson, H. Corrodi, K. Fuxe and T. Hökfelt: Effect of antidepressant drugs on the depletion of intraneuronal brain 5-hydroxytryptamine stores caused by 4-methyl- $\alpha$ -ethyl-metatyramine. Europ. J. Pharmacol. 5 (1969) 357-366.
- 11 D. S. Segal, R. Kuczenski and A. J. Mandell: Theoretical implications of drug-induced adaptive regulation for a biogenic amine hypothesis of affective disorder. Biol. Psychiat. 9 (1974) 147-159.
- 12 A. Pletscher, K. F. Gey and W. P. Burkard: Inhibitors of monoamine oxidase and decarboxylase of aromatic amino acids. In: Handbook of Experimental Pharmacology, vol. XIX, pp. 593-735; eds. O. Eichler and A. Farah: Springer, Berlin/Heidelberg/New York 1965.

- 13 *N. M. Neff and H.-Y. T. Yang*: Another look at the monoamine oxidase and the monoamine oxidase inhibitor drugs. *Life Sci.* 14 (1974) 2061–2074.
- 14 *I. J. Kopin, J. E. Fischer, J. M. Musacchio, W. D. Horst and V. K. Weise*: False neurochemical transmitters and the mechanism of sympathetic blockade by monoamine oxidase inhibitors. *J. Pharmac. exp. Ther.* 147 (1965) 186–193.
- 15 *M. Trabucchi, D. L. Cheney, G. Racagni and E. Costa*: In vivo inhibition of striatal acetylcholine turnover by L-dopa, apomorphine and (+)-amphetamine. *Brain Res.* 85 (1975) 130–134.
- 16 *M. F. Giorgiueff, M. L. Le Floc'h, J. Glowinski and M. J. Beson*: Involvement of cholinergic presynaptic receptors of nicotinic and muscarinic types in the control of the spontaneous release of dopamine from striatal dopaminergic terminals in the rat. *J. Pharmac. exp. Ther.* 200 (1977) 534–544.
- 17 *L. L. Iversen, A. S. Horn and R. J. Miller*: Structure-activity relationships for agonist and antagonist drugs at pre- and postsynaptic dopamine receptor sites in brain. In: *Pre- and Postsynaptic Receptors*, pp. 207–243, eds. *E. Usdin and W. E. Bunney*. Marcel Dekker, New York 1975.
- 18 *A. Pletscher and E. Kyburz*: Neuroleptic drugs. Chemical versus biochemical classification. In: *Schizophrenia Today*, pp. 183–200; eds. *D. Kemali, G. Bartholini and D. Richter*: Pergamon, Oxford 1976.
- 19 *S. Fieldings and H. Lal*: Neuroleptics. Futura, New York 1974.
- 20 *W. Haefely, H. H. Keller, L. Pieri, P. Polc and R. Schaffner*: Interaction of minor tranquilizers with synaptic processes mediated by GABA. In: *Proceedings of the 10th C.I.N.P. Congress*. Pergamon, Oxford, in press.
- 21 *S. J. Enna, L. Z. Stern, G. J. Wastek and H. I. Yamamura*: Neurobiology and pharmacology of Huntington's disease. *Life Sci.* 20 (1977) 205–212.
- 22 *S. H. Snyder*: Opiate receptors and internal opiates. *Scientific American* 236, No. 3 (1977) 44–56.