

3 Wirkung von psychotropen Pharmaka auf Indikatoren zentraler Neurotransmission

Psychotrope Substanzen sind zum größten Teil Pharmaka mit Wirkung auf die Synthese, den Abbau oder die Rezeptoren von monoaminergen Neurotransmittern. Es ist daher zu erwarten, dass Indikatoren der zentralen Neurotransmitter durch psychotrope Pharmaka verändert werden.

3.1 Die LD und selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer

Im Rahmen einer Therapieprädictions-Studie bei depressiven Patienten (siehe Kapitel 2.1.2) wurde die LA vor und nach einer 4wöchigen Therapie mit SSRI (Paroxetin und Sertralin) gemessen. Es wurde erwartet, dass die Behandlung mit SSRI die LA vermindert, da SSRI eine Steigerung der Serotonin Aktivität bedingen (Vaswani et al. 2003). Entgegen der Hypothese wurde jedoch keine Abnahme sondern eine unveränderte LA beobachtet (Gallinat et al. 2000). Paige et al. (1994) beschrieb ein ähnliches Ergebnis hinsichtlich der Wirkung von Antidepressiva (überwiegend SSRI) auf die LA der P2-Komponente bei depressiven Patienten (Paige et al. 1994). Im Gegensatz dazu wurde von anderen Arbeitsgruppen unter serotonerg wirkenden Pharmaka eine Verminderung der Intensitätsabhängigkeit von VEP beschrieben (Hubbard et al. 1980; Buchsbaum & Pfefferbaum 1971). Auch für die LA der akustisch evozierten N1/P2-Komponente konnte für Patienten mit hohen Scores auf der Serotoninskala, welche die Symptome des Serotonin-Syndroms quantifiziert, eine deutlich verminderte LA gegenüber Patienten mit geringen Scores beobachtet werden (Hegerl et al. 1998). Bei Patienten mit einem Serotoninsyndrom, welches durch Unruhe, Schwitzen, Hyperthermie, Zittern und Myokloni gekennzeichnet ist, wird eine pathologisch gesteigerte serotonerge Neurotransmission angenommen. Eine Erklärung für die fehlende Verminderung der LA in der Studie von Gallinat et al. und Paige et al. kann die kurze Therapiedauer von 4 Wochen sein. Diese Annahme wird von tierexperimentellen Untersuchungen zum Effekt von Paroxetin gestützt (el Mansari et al. 1995), in denen eine kortikale Serotoninfreisetzung erst nach 8 Wochen nachweisbar war. Eine alternative Erklärung für die Stabilität der LA kann eine Verbesserung der Aufmerksamkeit durch die Therapie sein, da dies zu einer Erhöhung der LA führen kann (Gallinat et al. 2002; Woldorff et al. 1987; Lukas & Mullins 1985).

3.2 Veränderungen der LA durch atypische Antipsychotika

Die Veränderung der LA wurde in einer doppelblinden Untersuchung bei 19 schizophrenen Patienten im Verlauf einer 4wöchigen Therapie mit den atypischen Antipsychotika Clozapin oder Olanzapin untersucht (Juckel et al. 2003). Die LA war bei der initialen Messung ohne Medikation und im akut psychotischen Zustand gegenüber den Kontrollen vermindert (siehe Kapitel 2.1.3), zeigte jedoch im Verlauf der Therapie eine Zunahme im Sinne einer Normalisierungstendenz, zumindest für die rechte Hemisphäre. Dieses Ergebnis ist vereinbar mit der antagonistische Wirkung von Clozapin und Olanzapin auf den 5-HT₂ Rezeptor (Grunder et al. 2001; Nyberg et al. 1997). Obwohl sich beide Substanzen in ihrer Affinität zu D1-, D2- und D4-Rezeptoren deutlich unterscheiden, ist ihre antagonistische Wirkung auf 5-HT₂-

Rezeptoren ähnlich (Kapur et al. 1999; Bymaster et al. 1999; Andersen & Braestrup 1986). Da die Veränderung der LA im Therapieverlauf für beide Substanzen in etwa gleich ausfiel, spricht dies dafür, dass die Serotonin-antagonistische Wirkung der Pharmaka den Effekt bedingt.

Allerdings gibt es keine Spezifität der LA für die serotonerge Neurotransmission, da zumindest bei Katzen eine modulierende Wirkung für den D1/D2 Agonisten Apomorphin (Verminderung der LA der P12 Komponente) beobachtet wurde (Juckel et al. 1997). Dieser Einfluss kann indirekt durch eine dopaminerge Stimulation der Serotoninfreisetzung in den Raphe Kernen (Ferre & Artigas 1993) bedingt sein. Eine direkte dopaminerge Beeinflussung der LA im akustischen Kortex ist weniger wahrscheinlich, da sensorische Kortizes nur gering von dopaminergen Fasern innerviert werden (Gaspar et al. 1989; Lewis et al. 1987). In der gleichen Untersuchung an Katzen wurde eine Erhöhung der LA durch den Muskarin-Antagonisten Atropin beschrieben (Juckel et al. 1997). Diese Veränderung ist möglicherweise durch direkten Einfluss cholinergischer Neurone erklärbar, da cholinerge Fasern vom Nucleus basalis Meynert den primären akustischen Kortex in hoher Dichte innervieren (Metherate et al. 1992; Wainer & Mesulam 1990). Die cholinerge Neurotransmission schränkt somit am ehesten die Spezifität der LA für die serotonerge Neurotransmission ein. Der alpha2-Agonist Clonidin zeigte keine Effekte auf die LA (Juckel et al. 1997). Letzteres ist mit Humanstudien vereinbar, in denen kein Zusammenhang zwischen der Intensitätsabhängigkeit (VEP) und peripheren Metaboliten von Noradrenalin gefunden wurde (von Knorring & Perris 1981; Buchsbaum et al. 1977).

3.3 Veränderungen der P300 durch atypische Antipsychotika

Die Veränderung der akustisch evozierten P300-Komponente wurde in einer doppelblinden Untersuchung bei 17 schizophrenen Patienten im Verlauf einer 4wöchigen Therapie mit den atypischen Antipsychotika Clozapin oder Olanzapin untersucht (Gallinat et al. 2001). Im prä-post Vergleich zeigte sich keine signifikante Veränderung der P300 Amplitude (gemessen in Form von Dipolquellaktivität, s. Kapitel 6.2), obwohl sich eine signifikante Besserung von Positiv- wie auch Negativsymptomatik ergab. Berücksichtigt man aber die Verlaufsänderung der P300 Amplituden und die Verlaufsänderung der Positivsymptomatik, so ergibt sich eine positive Korrelation beider Differenzwerte. Das heißt, dass eine individuelle Verbesserung der Positivsymptomatik mit einer individuellen Erhöhung der P300 Aktivität assoziiert ist. Dieser Zusammenhang zeigte sich unabhängig davon, ob die Behandlung mit Clozapin oder Olanzapin durchgeführt wurde. Ebenso fand sich keine Korrelation zwischen P300 und der Dosis von Clozapin oder Olanzapin. Dies kann als Argument dafür interpretiert werden, dass weniger die Transmitterbeeinflussung durch die Substanzen als vielmehr die Veränderung der Psychopathologie die P300 Amplitude modulieren. Auch andere Untersuchungen legen nahe, dass die direkten pharmakologischen Effekte auf die P300 eher gering sind (siehe Gallinat et al., 2001), während die Fluktuationen der klinischen Symptomatik bei unmedizierten schizophrenen Patienten mit Veränderungen der P300 Amplitude einhergehen (Mathalon et al. 2000).