

Gerlach (Hrsg.): Schizophrenie

---

Jes Gerlach (Hrsg.)

---

# SCHIZOPHRENIE

Dopaminrezeptoren  
und Neuroleptika

Mit 45 Abbildungen und 30 Tabellen



Springer

Professor Jes Gerlach, M. D.  
Copenhagen Hospital Corporation  
St. Hans Hospital  
Dept. P & The Research Institute  
of Biological Psychiatry  
DK-4000 Roskilde

ISBN-13:978-3-540-59243-3

Die Deutsche Bibliothek – CIP-Einheitsaufnahme  
Schizophrenie: Dopaminrezeptoren und Neuroleptika / J. Gerlach (Hrsg.).  
Berlin; Heidelberg; New York; Barcelona; Budapest; Hong Kong;  
London; Mailand; Paris; Tokyo: Springer, 1995  
ISBN-13:978-3-540-59243-3 e-ISBN-13:978-3-642-79738-5  
DOI: 10.1007/978-3-642-79738-5

NE: Gerlach, Jes [Hrsg.]

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-Verlag Berlin Heidelberg 1995

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

Datenkonvertierung: M. Masson-Scheurer, Kirkel  
Umschlaggestaltung: Springer-Verlag, Design + Production, Heidelberg

SPIN: 10480537 25/3134- 5 4 3 2 1 0 – Gedruckt auf säurefreiem Papier

# Vorwort

In den 40 Jahren der Verwendung von Neuroleptika in der Psychiatrie hat sich diese Therapieform langsam verbessert in Richtung höherer Wirksamkeit bei geringeren Nebenwirkungen.

Zu den wichtigsten Verbesserungen gehören

- die in den späten 60er Jahren entwickelte Depotbehandlung, die zu einer erheblichen Verminderung der Compliance- und Rezidivproblematik beigetragen hat,
- die vor allem während der 70er Jahre zunehmend stärkere Beachtung der Nebenwirkungen, einschließlich der potentiell irreversiblen Spätdyskinesie, die zum Einsatz niedrigerer Dosen führte und
- die zunehmende Verwendung von Clozapin in den 70er und 80er Jahren, die den therapierefraktären Patienten in den Mittelpunkt des Interesses rückte und die Suche nach neuen Neuroleptika stimulierte.

Revolutionäre Fortschritte und umwälzende Entdeckungen sind jedoch ausgeblieben.

Die letzten 10 Jahre haben jedoch bahnbrechende Entwicklungen mit sich gebracht, die für die Pharmakotherapie von Psychosen tiefgreifende Konsequenzen haben könnten. Die molekularbiologische Rezeptorforschung hat mehrere Dopaminrezeptoren identifiziert, deren funktionelle Unterschiede sowohl hinsichtlich der therapeutischen Wirkung als auch der Nebenwirkungen von Neuroleptika inzwischen mehr oder weniger gut definiert sind. Dies hat zu einem wiedererwachenden Interesse am Dopaminsystem geführt und die Bemühungen, neue und bessere antipsychotische Substanzen zu finden, auf ungeahnte Weise beflügelt. Insbesondere die D<sub>1</sub>-Rezeptorblockade, allein oder in Kombination mit einer D<sub>2</sub>-Rezeptorblockade, ist nach heutiger Vorstellung in diesem Zusammenhang von zentraler Bedeutung, wenngleich andere Dopaminrezeptoren sich als ebenso wichtig oder gar wichtiger erweisen könnten.

Die Möglichkeit, mittels der Positronenemissionstomographie (PET) zerebrale Rezeptoren und die Bindung psychotroper Substanzen an diese Rezeptoren zu visualisieren, haben die Rezeptorforschung auf die klinische Ebene transportiert und eine Analyse der Zusammenhänge zwischen Rezeptorverhalten und klinischen Symptomen sowie zwischen Rezeptorblockade und therapeutischen Effekten ermöglicht. Dies dürfte auch unser Verständnis des Wirkungsmechanismus der Neuroleptika erweitern und zu einer rationaleren Entwicklung neuer Antipsychotika führen.

Die wichtigste und spannendste Frage aber ist, ob eine neue Substanz wirkt, ob neue pharmakologische Entwicklungen und fortschrittliche Untersuchungsmethoden das Leben unserer psychotischen Patienten verbessern, ihre psychischen Symptome, ihr Leiden und ihre Angst mildern und ihre Lebensqualität steigern können. Dies wird für neue Antipsychotika letztlich immer der entscheidende Prüfstein bleiben.

Ziel dieses Workshops war, Molekularbiologen, Experten der bildlichen Hirndarstellung und Kliniker in dem Versuch zusammenzuführen, eine interdisziplinäre Brücke zu bauen und eine Atmosphäre wechselseitiger Inspiration zu schaffen. Wir knüpfen an diese Zusammenkunft die Hoffnung, daß sie zum Wohl unserer psychotischen Patienten einen Beitrag leistet zur Erforschung des Wirkungsmechanismus heute verfügbarer wie auch zur Entwicklung neuer Antipsychotika.

Die Referenten dieses Workshops haben ausgezeichnete Arbeit geleistet. Sie haben ihre Beiträge so verfaßt, daß sie auch Fachfremden der jeweiligen Spezialgebiete leicht zugänglich sind. Der vorliegende Band ist als Statusbericht eines faszinierenden Forschungsbereichs zu verstehen, der sowohl dem mit der Betreuung psychotischer Patienten beauftragten Kliniker als auch dem nach neuen Wegen der medikamentösen Therapie dieser Patienten suchenden Wissenschaftler als Anregung dienen soll. In diesem Sinne will er zum Verständnis und zum Ausbau der Verbindung zwischen Forschung und täglicher klinischer Praxis beitragen.

Tropon gebührt großer Dank für die Unterstützung dieses Workshops und die Publikation dieses Berichtsbandes.

Roskilde

Jes Gerlach

# Inhaltsverzeichnis

Molekulare Grundlagen der Interaktion zwischen Dopamin-(D <sub>1</sub> -/D <sub>2</sub> -)Rezeptoren H. B. Niznik, R. K. Sunahara, Z. B. Pristupa und K. R. Jarvie . . . . .	1
Funktion, Lokalisation und Regulation des D <sub>3</sub> -Rezeptors: Relevanz für antipsychotische Mechanismen P. Sokoloff, J. Diaz, M.-P. Martres, D. Levesque, C. Pilon, V. Dimitriadou, N. Griffon, C. H. Lammers und J.-C. Schwartz . . . . .	30
Dopaminrezeptoren und Schizophrenie: Bedeutung der D <sub>1</sub> - und D <sub>5</sub> -Rezeptoren Zusammenfassende Diskussion zum Teil „Neue Dopamin-Rezeptoren“ P. H. Andersen . . . . .	48
PET-Studien zur Dopaminrezeptorbindung bei neuroleptisch behandelten Patienten L. Farde . . . . .	70
Dopaminerge Übertragung bei Gesunden und Schizophrenen J. L. Martinot, M. L. Paillère-Martinot, J. F. Allilaire, C. Loc'h, M. H. Dao-Castellana, M. Basquin und Y. Lecrubier . . . . .	79
In-vivo-Untersuchung striataler Dopamin-(D <sub>2</sub> -)Rezeptoren mit PET und [ <sup>18</sup> F]-Methylspiperon bei Patienten mit chronisch rezidivierenden Schizophrenien unter Langzeitbehandlung mit Flupentixol H. Ebel, J. Zimmermann, D. Hellwig, O. Sabri, H. Schappert, W. Reiche, F. Kachel, M. Brockmann, A. Pirard, H. Zimmer, A. Moise, E. M. Steinmeyer, G. Budde, G. Stöcklin, U. Büll und H. Sass . . . . .	90
Bildliche Darstellung von Neurotransmitterinteraktionen in vivo mittels PET G. S. Smith, S. L. Dewey, J. D. Brodie, E. J. Bartlett, Ph. Simkowitz, R. Riedel, H. Fujita, R. Cancro und A. P. Wolf . . . . .	104

Dopamin-(D <sub>1</sub> -/D <sub>2</sub> -)Antagonisten und serotonerge Einflüsse bei extrapyramidalen Syndromen: Studien an nichthumanen Primaten D. E. Casey . . . . .	125
D <sub>1</sub> - und kombinierte D <sub>1</sub> -/D <sub>2</sub> -Rezeptorblockade bei Schizophrenie J. Gerlach . . . . .	138
Ein pharmakodynamisches und pathophysiologisches Modell der medikamentösen antipsychotischen Therapie der Schizophrenie L. Ereshefsky . . . . .	149
Antipsychotische Wirkungsmechanismen der Neuroleptika bei Schizophrenie: Spekulative Betrachtungen A. C. Tamminga und R. A. Lahti . . . . .	185

## **Verzeichnis der Referenten**

Andersen, Peter H.  
Novo Nordisk A/S  
Dept. Molecular Pharmacology  
Novo Allee  
DK-2880 Bagsvaerd

Brodie, Jonathan D.  
Dept. of Psychiatry  
New York University Medical Center  
550 First Avenue  
New York, NY 10016  
USA

Casey, Daniel E., M.D.  
Dept. of Veterans Affairs  
Medical Center  
Psychiatry Service (116A)  
3710 Southwest U.S. Veterans Hospital Road  
Portland, OR 97207  
USA

Ebel, Hermann, Dr.  
Psychiatrische Klinik  
der RWTH Aachen  
Pauwelsstr. 30  
D-52074 Aachen

Ereshefsky, Larry, Pharm.D., F.C.C.P.  
Professor, Pharmacy, Pharmacology and Psychiatry  
Program Director, Psychiatric Pharmacy  
University of Texas  
Health Science Center at San Antonio  
7703 Floyd Curl Drive  
San Antonio, TX 78249  
USA



Farde, Lars, M.D., Ph.D  
Dept. of Psychiatry and Psychology  
Karolinska Institute and Hospital  
S-10401 Stockholm

Gerlach, Jes, M.D.  
Copenhagen Hospital Corporation  
St. Hans Hospital  
Dept. P & The Research Institute  
of Biological Psychiatry  
DK-4000 Roskilde

Martinot, Jean-Luc, M.D.  
Service Hospitalier Frédéric Joliot  
Commissariat à l'Energie Atomique  
Department de Biologie  
F-91406 Orsay

Niznik, Hyman B., Dr., Section Head  
Laboratory of Molecular Neurobiology  
Clarke Institute of Psychiatry  
250 College Street  
Toronto, Ontario M5T 1R8  
Canada

Sokoloff, Pierre, Dr.  
Unité de Neurobiologie et Pharmacologie  
Centre Paul Broca de l'Inserm  
2 ter Rue d'Alesia  
F-75014 Paris

Tamminga, Carol A., M.D.  
Chief, Inpatient Program  
Maryland Psychiatric Research Center  
University of Maryland  
P.O.Box 21247  
Baltimore, MD 21228  
USA