

**Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Heinrich-Heine-Universität,
LVR-Klinikum Düsseldorf
Lehrstuhlinhaberin: Univ.-Prof. Dr. med. Eva Meisenzahl-Lechner**

***In silico*-Untersuchungen zur Wirkung von Antipsychotika
anhand von Rezeptorbindungsprofilen und therapeutischen
Serumkonzentrationen**

**Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

**vorgelegt von
Katia Ourania Brouzou**

2024

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Christian Lange-Asschenfeldt

Zweitgutachter: Prof. Dr. Georg Kojda

Gewidmet ist diese Dissertation meinen Eltern,
ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Zusammenfassung (deutsch)

Antipsychotika (AP) sind Wirkstoffe zur Behandlung psychotischer Störungen, vorwiegend der Schizophrenie, die bei Vorliegen von Positiv- und Negativsymptomen zum Einsatz kommen. Konventionelle AP (KAP) wirken v. a. gegen erstere und zeichnen sich durch ein hohes Risiko für extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen aus, atypische AP (AAP) gegen letztere. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde eine Datensammlung mit den *in vitro*-Bindungsaffinitäten (K_i -Werte) von 35 AP an 53 Zielstrukturen (v. a. G-Protein-gekoppelte Rezeptoren) aufgebaut. Daten wurden ergänzend aus vier im Internet verfügbaren Datenbanken auf der Grundlage publizierter experimenteller Bindungsstudien extrahiert und so individuelle molekulare „Fingerabdrücke“ für die einzelnen AP erstellt. Als Maß für die Rezeptor„diversität“ wurde die Wirkbreite definiert und als statistische Größe eingeführt. Gemeinsamkeiten, Unterschiede und eine mögliche Gewichtung einzelner Rezeptorklassen im Hinblick auf den Wirkmechanismus wurden weiterhin untersucht, indem K_i -Werte mit den mittleren therapeutischen Referenz-Serumkonzentrationen (C_{ref}) korreliert wurden. In einem weiteren Ansatz wurde künstliche Intelligenz in Form einer maschinellen Lernmethode (*Affinity Propagation*) auf den Datensatz angewendet, wodurch eine Gruppierung und Gewichtung der Rezeptorsubtypen über sämtliche AP sowie getrennt für AAP und KAP erfolgte.

Es zeigte sich, dass besonders bei KAP, aber auch AAP, D_2 -artige Dopaminrezeptoren bedeutsam sind, und zwar bei den KAP v. a. der D_2 - und D_3 -Rezeptor (R), bei AAP zusätzlich der D_4 R. Bei letzteren ist weiterhin die Affinität zu Serotonin (5-HT)-Rezeptoren relevant, speziell zum $5-HT_{2A}R$, $5-HT_{2C}R$, $5-HT_6R$ und $5-HT_7R$. Diese Rezeptoren scheinen für die antipsychotische Wirkung von KAP keine Rolle zu spielen. Im Gegenteil scheint dort eine $5-HT_{2C}R$ -Affinität dem antipsychotischen Effekt sogar entgegenzuwirken. Bei den α -Adrenozeptoren zeigten sich relevant der α_1R und der α_2R , trotz vergleichbaren Affinitäten in beiden Gruppen aber wohl nur bei den AAP; β -Adrenozeptoren zeigten keine Relevanz. Die Daten sprechen weiterhin für einen Stellenwert histaminerger und (in negativer Weise) muskarinerger Rezeptoren. Bei den KAP wie den AAP gab es sowohl Substanzen mit hoher Wirkbreite / Rezeptordiversität (= geringer Selektivität) als auch solche mit geringer Wirkbreite / Rezeptordiversität (= hoher Selektivität). Hochselektive KAP wie AAP verfügten v. a. über hohe Bindungsaffinitäten an D_2R und D_3R .

Zusammenfassung (englisch)

Antipsychotics (APs) are drugs for the treatment of psychotic disorders, primarily schizophrenia, which are used against positive and negative symptoms alike. Conventional APs (KAPs) are primarily effective against the former and are characterized by a high risk of extrapyramidal-motor side effects, while atypical APs (AAPs) are effective against the latter. As part of the present study, a data collection with the *in vitro* binding affinities (K_i values) of 35 APs on 53 target structures (mainly G-protein-coupled receptors) was established.

Data were extracted from four databases available on the Internet based on published experimental binding studies, thus creating individual molecular "fingerprints" for the individual APs. The receptor breadth was defined as a measure of receptor "diversity" and introduced as a statistical parameter. Similarities, differences, and a possible weighting of individual receptor classes with regard to the mechanism of action were further investigated by correlating K_i values with the mean therapeutic reference serum concentrations (C_{ref}). In a further approach, artificial intelligence in the form of a machine learning method (affinity propagation) was applied to the data set, whereby the receptor subtypes were grouped and weighted across all APs and separately for AAP and KAP.

It was found that D_2 -like dopamine receptors are particularly important in KAP, but also in AAP, especially the D_2 and D_3 receptors (R) in KAP and additionally the D_4R in AAP. In the latter, the affinity to serotonin (5-HT) receptors is also relevant, especially to $5-HT_{2A}R$, $5-HT_{2C}R$, $5-HT_6R$ and $5-HT_7R$. These receptors do not appear to play a role in the antipsychotic effect of KAP. On the contrary, $5-HT_{2C}R$ affinity even seems to counteract the antipsychotic effect. Regarding α -adrenoceptors, the α_1R and the α_2R were relevant, but probably only for the AAP, despite comparable affinities in both groups; β -adrenoceptors showed no relevance. The data also point towards the importance of histaminergic and (negatively) muscarinic receptors. In the case of both KAPs and AAPs, there were substances with high potency/receptor diversity (= low selectivity) as well as those with low potency/receptor diversity (= high selectivity). Highly selective KAPs such as AAPs showed high binding affinities to D_2R and D_3R .

Abkürzungsverzeichnis

5-HT: 5-Hydroxytryptamin

AAP: atypische Antipsychotika

AGNP: Arbeitsgemeinschaft Neuropsychopharmakologie

AMPA: a-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid

BindingDB: Binding Database

BPS: British Pharmacological Society

cAMP: zyklisches Adenosinmonophosphat

ChEMBL: Chemical Database of the European Molecular Biology Laboratory

C_{ref.}: Serumreferenzkonzentration

DAG: Diacylglycerol

DAT: Dopamintransporter

DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases, 5th Edition

EPMS: extrapyramidal-motorische Symptome

GABA: γ-Aminobuttersäure

GPCR: G-Protein-gekoppelter Rezeptor

IC₅₀-Wert: mittlere inhibitorische Konzentration

ICD-10: International Classification of Diseases, 10th Revision

ICD-11: International Classification of Diseases, 11th Revision

IUPHAR: International Union of Basic and Clinical Pharmacology

KAP: konventionelle (typische) Antipsychotika

K_D: Dissoziationskonstante

K_i: Inhibitionskonstante

NbN: Neuroscience-based Nomenclature

Ncl.: Nucleus

NET: Noradrenalintransporter

NIMH: National Institute of Mental Health

NMDA: N-Methyl-D-Aspartat

PDSP: Psychoactive Drug Screening Program

PET: Positronen-Emissions-Tomographie

PNS: peripheres Nervensystem

SERT: Serotonintransporter

SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography (Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie)

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

TDM: Therapeutisches Drug Monitoring

ZNS: zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	Schizophrenie: Grundlagen und Symptome	1
1.2	Aktuelle Klassifikationen von Antipsychotika	3
1.3	Molekulare Zielstrukturen von Antipsychotika	6
1.3.1	Dopaminrezeptoren	6
1.3.2	Serotoninrezeptoren	8
1.3.3	Adrenerge Rezeptoren	9
1.3.4	Muskarinische Acetylcholinrezeptoren	10
1.3.5	Histaminrezeptoren	11
1.3.6	Rezeptorblockade und typische Nebenwirkungen	12
1.4	Rezeptorbindung und klinische Wirksamkeit	13
1.4.1	Bindungsaffinität und K_i -Wert	13
1.4.2	In vivo-Bindungsstudien	13
1.4.3	Dosis-Wirkungs-Beziehung bei Antipsychotika	15
1.5	Zielsetzungen	16
2	METHODEN	18
2.1	Datensammlung und Datenbanken	18
2.1.1	Antipsychotika	18
2.1.2	Molekulare Zielstrukturen	20
2.2	Datenbanken	21
2.2.1	Psychoactive Drug Screening Program (PDSP)	21
2.2.2	International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR)	21
2.2.3	Chemical Database of the European Molecular Biology Laboratory (ChEMBL)	22
2.2.4	Binding Database (BindingDB)	22
2.2.5	Therapeutische Referenzbereiche	23
2.3	Statistische Auswertung	23
2.3.1	Normalisierung der K_i -Werte	23
2.3.2	Bestimmung der Wirkbreite B und B_{50}	24
2.3.3	Korrelation zwischen K_i - und C_{ref} -Werten	26
2.3.4	Clusteranalyse: Affinity Propagation	26
3	ERGEBNISSE	35
3.1	Daten zu Serumkonzentrationen-Referenzwerten und Bindungsaffinitäten	35
3.2	Bindungsaffinitätsprofile	36
3.2.1	Konventionelle Antipsychotika (KAP)	37

3.2.2	<i>Atypische Antipsychotika (AAP)</i>	40
3.3	Wirkbreite B und B₅₀ der Antipsychotika	42
3.4	Wirkbreite B und B₅₀ der Rezeptorsubtypen	44
3.5	Korrelation zwischen Bindungsaffinitäten und mittleren therapeutischen Serumkonzentrationen	47
3.5.1	<i>Alle Antipsychotika</i>	47
3.5.2	<i>Atypische Antipsychotika (AAP)</i>	48
3.5.3	<i>Konventionelle Antipsychotika (KAP)</i>	50
3.6	Gruppierung mittels <i>Affinity Propagation</i>	51
3.6.1	<i>Alle Antipsychotika</i>	52
3.6.2	<i>Atypische Antipsychotika (AAP)</i>	55
3.6.3	<i>Konventionelle Antipsychotika (KAP)</i>	57
4	DISKUSSION	60
4.1	Grundlagen und Limitationen	60
4.2	Bedeutung und Anteil der Rezeptorklassen für die Wirkung der Antipsychotika	62
4.2.1	<i>Dopaminrezeptoren</i>	63
4.2.2	<i>Serotoninrezeptoren</i>	65
4.2.3	<i>Adrenozepatoren</i>	69
4.2.4	<i>Muskarinerge Rezeptoren</i>	71
4.2.5	<i>Histaminrezeptoren</i>	72
4.2.6	<i>Andere Rezeptoren und Zielstrukturen</i>	74
4.3	Wirkbreite und Rezeptordiversität	75
4.4	Schlussfolgerung	77
5	LITERATUR	79
6	ANHANG	87
7	DANKSAGUNG	124

1 EINLEITUNG

1.1 Schizophrenie: Grundlagen und Symptome

Mit *Schizophrenie* wird ein Spektrum psychischer Erkrankungen mit heterogenem Verlauf bezeichnet, das zur Gruppe der Psychosen gehört. Die ebenso heterogene Symptomatik weist dennoch definierende Gemeinsamkeiten auf. So besteht ein charakteristisches psychopathologisches Muster mit Störungen im Bereich der Wahrnehmung, des Denkens, der „Ich-Umwelt-Grenze“, des Affekts, des Antriebs und der Psychomotorik. Die Prävalenz der Erkrankung beträgt zwischen 0,5 und 1% der Gesamtbevölkerung. Die Schizophrenie wird derzeit noch als eine Erkrankung verstanden, obwohl früh erkannt wurde, dass sehr unterschiedliche Prägnanztypen und Verlaufsformen existieren und man weiterhin schon seit langem eine multifaktorielle Ätiologie annimmt (Lange-Asschenfeldt und Tebartz van Elst, 2024). Historisch besteht daher eine Unterteilung in Subtypen (paranoide, hebephrene, katatone, undifferenzierte Schizophrenie, postschizophrene Depression, schizophrenes Residuum, Schizophrenia simplex), die sich auch in der 10. Auflage der Internationalen Klassifikation der Erkrankungen (*International Classification of Diseases, 10th Revision*; ICD-10) der Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization, WHO*) widerspiegelt. Übereinstimmende Befunde der jüngeren Forschung lassen diese Entitäten jedoch weder ausreichend verlaufsstabil noch prognostisch valide oder therapeutisch relevant erscheinen (Lange-Asschenfeldt und Tebartz van Elst, 2024), sodass in neueren Diagnosesystemen wie der 5. Auflage des Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychischer Störungen (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition*; DSM-5) sowie der ICD-11 (*International Classification of Diseases, 11th Revision*; ICD-11) diese Einteilung nicht mehr erfolgt. Stattdessen wird dort eine mehr dimensionale Beschreibung von Verlaufsaspekten (erste Episode, multiple Episoden, kontinuierlich) und die Beschreibung der Krankheitsintensität (gegenwärtig akut, gegenwärtig teilremittiert, gegenwärtig vollremittiert) eingeführt und betont (Lieb und Frauenknecht, 2019; Tandon und Bruijnzeel, 2014).

Die Symptome einer Schizophrenie sind ausgesprochen vielfältig und können in Positiv-, quasi Übersteigerung des normalen Erlebens, und

Negativsymptomatik, quasi Einschränkungen des normalen Erlebens, unterteilt werden. Zu den *Positivsymptomen* gehören Halluzinationen, inhaltliche Denkstörungen (Wahnerleben) und Ich-Störungen, während Affektverflachung, Anhedonie, Apathie und sozialer Rückzug zu den *Negativsymptomen* gehören. Ein dritter Symptomenbereich sind *kognitive* Symptome wie Konzentrations-, Gedächtnis- oder Aufmerksamkeitsstörungen. Weiterhin können *depressive* (z.B. deprimierte Stimmung, Suizidalität), *psychomotorische* (z.B. katatone Symptome mit Erregtheit, Stupor oder Störungen der Willensbildung) Symptome sowie *Desorganisation* von Denken, Sprache und Verhalten vorliegen (Lieb und Frauenknecht, 2019; Tandon und Bruijnzeel, 2014) (Abbildung 1.1).

Die Therapieansätze bei der Schizophrenie sind multimodal und bestehen aus psychopharmakologischen, psychotherapeutischen, soziotherapeutischen und supportiven Verfahren. Bei der psychopharmakologischen Behandlung der Schizophrenie kommen hauptsächlich Antipsychotika zum Einsatz (Müller und Benkert, 2021).

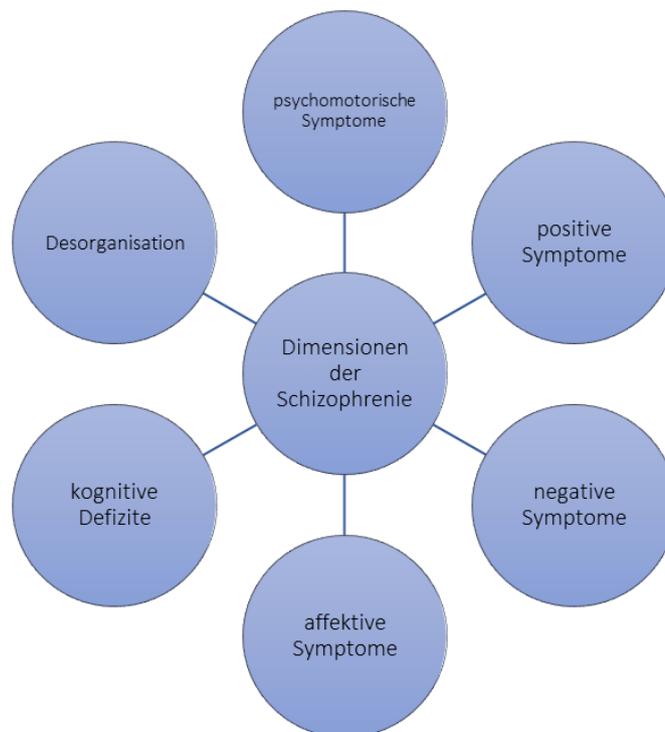


Abbildung 1.1: Dimensionen der Schizophrenie. Nach: Tandon und Bruijnzeel, 2014.

1.2 Aktuelle Klassifikationen von Antipsychotika

Antipsychotika sind eine große, heterogene Gruppe von Psychopharmaka mit unterschiedlichem Nebenwirkungsprofil, welche zur Behandlung von psychotischen Symptomen verwendet werden (Meltzer, 2013). Diese werden im Allgemeinen und historisch begründet in zwei Gruppen nach der sog. **Atypizität** eingeteilt:

1. Die sogenannten typischen oder **konventionellen Antipsychotika (KAP)** oder Antipsychotika der ersten Generation wie z. B. das Butyrophenon-Derivat Haloperidol entfalten ihre Wirkung hauptsächlich durch eine Blockade des Dopamin-D₂-Rezeptors. Da der D₂-Antagonismus nicht nur – wie therapeutisch erwünscht – in mesolimbischen, sondern auch in nigrostriatalen Projektionen stattfindet, treten typischerweise extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen (EPMS) wie Frühdyskinesien, Parkinsonoid, Dystonien oder Spätdyskinesien auf. Über eine Blockade mesokortikaler (frontaler) Projektionen führt der D₂-Antagonismus weiterhin zu einer Verstärkung der Negativsymptomatik und kognitiven Funktionsstörungen. KAP wirken somit v. a. effektiv auf die schizophrene Positivsymptomatik, jedoch weniger gut bis verschlechternd auf kognitive und Negativsymptome.
2. Die sogenannten **atypischen Antipsychotika (AAP)** oder Antipsychotika der zweiten Generation (Metzer, 2013; Meltzer und Massey 2011) wie z. B. Risperidon und Olanzapin verursachen seltener oder in geringerem Maße EPMS und weisen ein breites Affinitätsspektrum an verschiedenen Zielstrukturen auf (Kusumi *et al.*, 2015; Meltzer und Massey, 2011). Sie wirken außerdem gegen Negativsymptomatik sowie kognitive Defizite bei der Schizophrenie (Kusumi *et al.*, 2015). Das trizyklische Dibenzodiazepin-Derivat Clozapin ist das prototypische AAP, welches bei guter therapeutischer Wirksamkeit fast keine EPMS aufweist (Crilly, 2007). Klinische Untersuchungen zeigten die Überlegenheit von Clozapin gegenüber anderen Antipsychotika (Nucifora *et al.*, 2017). AAP bilden im Ganzen eine heterogene Gruppe, sie binden im Allgemeinen zusätzlich zu Dopaminrezeptoren an mehrere Serotoninrezeptor-Subtypen wie z.B. den 5-HT_{2A}, 5-HT_{1A}-, 5-HT_{2C}-, 5-HT₆- und 5-HT₇-

Rezeptor (Meltzer und Massey, 2011). Den AAP gemeinsam und der Namensgebung „atypisch“ zugrunde liegend ist zusammenfassend die akute antipsychotische Wirksamkeit bei geringerem EPMS-Risiko und die Wirksamkeit auch gegen Negativsymptomatik und bei Therapieresistenz (Müller und Benkert, 2021). Das Risiko einer Gewichtszunahme bzw. kardiometabolischer Nebenwirkungen (v. a. antihistaminerg und 5-HT_{2C}-Rezeptor-antagonistisch vermittelt) sind Nachteile dieser Substanzklasse. Andererseits sind die Übergänge zwischen „typisch“ und „atypisch“ fließend und die Substanzen in den unterschiedlichen Gruppen recht heterogen. So können auch unter den AAP – v. a. in höheren Dosisbereichen – EPMS einschließlich Spätdyskinesien auftreten; umgekehrt gibt es KAP mit eher geringen EPMS-Wirkungen wie z. B. die Butyrophenone Melperon und Pipamperon. Die Einteilung nach „Atypizität“ ist also nicht vollständig trennscharf.

Eine weitere, besonders im klinischen Alltag noch oft verwendete Einteilung von Antipsychotika erfolgt nach der **antipsychotischen Potenz** (früher: „neuroleptische Potenz“). Bezugspunkt ist dabei das *Ausmaß der D₂-Rezeptorblockade*:

1. Wirkstoffe mit einer hohen Bindungsaffinität an diesem Rezeptor wie z. B. Haloperidol weisen bereits in niedriger bis mittlerer Dosierung eine gute antipsychotische (Positivsymptomatik) Wirksamkeit ohne nennenswerte Sedierung auf und werden daher als *hochpotente* Antipsychotika bezeichnet.
2. *Mittelpotente* Antipsychotika wie das trizyklische Phenothiazin-Derivat Perazin zeigen eine dosisabhängig gute antipsychotische Wirkung mit mäßiger Sedierung und
3. *niedrigpotente* Antipsychotika wie das Chlorpromazin (ebenfalls ein Phenothiazin) haben in niedriger bis mittlerer Dosierung eine nur geringe antipsychotische Wirkung bei deutlicher bis ausgeprägter Sedierung.

Die Einteilung nach antipsychotischer Potenz kann jedoch nicht stringent durchgeführt werden und wird v. a. bei den KAP angewendet. Für AAP hat sie nur eingeschränkte Gültigkeit. Allgemein verwischen in höheren Dosisbereichen die Grenzen dieser Einteilung, da auch hochpotente Antipsychotika dann sedierende und niedrigpotente zunehmend relevante antipsychotische Eigenschaften haben (Müller und Benkert, 2021).

Zusammenfassend erscheinen also bisherige Klassifikationsversuche nicht zufriedenstellend. Es wurde daher vor einigen Jahren (für alle Psychopharmaka) eine neue Klassifikation vorgeschlagen. Diese multiaxiale sogenannte **Neuroscience based Nomenclature** (NbN) orientiert sich an den Wirkmechanismen der Wirkstoffgruppen und ist damit präziser im Vergleich zu früheren Klassifikationen (Zohar *et al.*, 2015). Die Wirkstoffbezeichnung besteht in diesem System aus zwei Komponenten: 1) der pharmakologischen Domäne (zumeist einer oder mehrere Neurotransmitter, die in die Wirkung involviert sind) und 2) dem Wirkmechanismus (z. B. Agonist, Antagonist oder partieller Agonist). Das hochpotente KAP Haloperidol wird demnach als „Dopamin-Antagonist“ (*dopamine, antagonist*) bezeichnet, das AAP Olanzapin als „Dopamin-/ Serotonin-Antagonist“ (*dopamine, serotonin, antagonist*) oder Clozapin als „Dopamin-/Serotonin/Noradrenalin-Antagonist“ (*dopamine, serotonin, nor-epinephrine antagonist*). Substanzen, die in unterschiedlichen Dosisbereichen anders wirken, erhalten entsprechend andere Namen: Aripiprazol z. B. hat in niedriger Dosierung die Bezeichnung „Dopamin-/Serotonin-partieller Agonist“ (*dopamine, serotonin, partial agonist*), in höherer Dosierung „Dopamin-/Serotonin-partieller Agonist und Antagonist“ (*dopamine, serotonin, partial agonist and antagonist*). Die jeweiligen Bezeichnungen können auf der frei im Internet zugänglichen Webseite der NbN-Taskforce (<https://nbn2r.com>) abgerufen werden.

Der auf der Hand liegende Vorteil der NbN-Klassifikation ist die Bezeichnung der Wirkstoffe anhand des Wirkmechanismus (ähnlich wie in anderen Disziplinen, wo etwa von „Beta-(Rezeptoren-)Blockern“ oder „Kalziumantagonisten“ gesprochen wird). Allerdings konnte sich die NbN im klinischen Alltag bisher nicht durchsetzen. Ein Grund könnte sein, dass sie zum Teil auf Expertenmeinungen beruht und noch nicht ausreichend breit validiert ist. Auch ist argumentiert worden, dass sie immer noch eine Vereinfachung der komplexen Pharmakologie von Psychopharmaka darstelle, die dem differenzierten Rezeptorwirkungsprofil gerade von Antipsychotika nicht gerecht werde (McCutcheon *et al.*, 2023).

In der Tat verfügen insbesondere AAP über ein breites und vielfältiges Rezeptorbindungsprofil, das zwar v. a. Dopamin- und Serotoninrezeptoren (Kusumi *et al.*, 2015), aber auch viele andere molekulare Zielstrukturen, v. a. weitere G-

Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR), einschließt, wie z. B. adrenerge Rezeptoren (Adrenozeptoren) (Bolonna *et al.*, 2000), muskarinerge Acetylcholinrezeptoren (Foster *et al.*, 2021) und Histaminrezeptoren (Humbert-Claude *et al.*, 2011). In den folgenden Abschnitten dieser Einleitung werden die einzelnen Rezeptoren bzw. Rezeptorsubtypen mit potenzieller Relevanz, zu denen entsprechende präklinische und klinische Daten vorliegen, dargestellt. Die einzelnen Antipsychotika weisen individuelle Bindungsprofile zu diesen jeweiligen Zielstrukturen auf, die man als ihre „Fingerabdrücke“ bezeichnen kann, die sie charakterisieren und aufgrund von Ähnlichkeiten Gruppierungen ermöglichen, was zur Zielsetzung dieser Arbeit führt (siehe Abschnitt 1.4.).

1.3 Molekulare Zielstrukturen von Antipsychotika

1.3.1 Dopaminrezeptoren

Dopamin ist ein Neurotransmitter des zentralen Nervensystems (ZNS) (Marsden, 2006). Die dopaminergen Neurone befinden sich größtenteils im Mesencephalon und projizieren ins Vorderhirn (Goto und Grace, 2007). Es sind vier dopaminerge Trakte bekannt, welche von der Substantia nigra, von der Area tegmentalis ventralis und dem Nucleus arcuatus ausgehen. Dopaminerge Neurone der Substantia nigra projizieren in das dorsale Striatum (*nigrostriatales System*). Dopaminerge Neurone der Area tegmentalis ventralis projizieren in das ventrale Striatum, den Hippocampus und die Amygdala (*mesolimbisches System*). Zusätzlich projizieren dopaminerge Neurone der Area tegmentalis ventralis nach orbito- bzw. präfrontal, dorsolateral präfrontal, temporal, parietal und ins anteriore Cingulum (*mesokortikales System*). Schließlich projizieren dopaminerge Neurone aus dem Nucleus arcuatus in die Eminentia mediana des Hypothalamus (*tuberoinfundibuläres System*) (Meisenzahl *et al.*, 2007).

Das dopaminerge System spielt eine wichtige Rolle für motorische, kognitive und affektive Funktionen (Goto und Grace, 2007). Veränderungen der dopaminergen Neurotransmission während der Pubertät und im Erwachsenenalter sind bei der Schizophrenie festgestellt worden. Genauer sind eine frontale kortikale dopaminerge Hypoaktivität im frontalen Kortex sowie eine dopaminerge Hyperaktivität im Striatum beschrieben worden (Martel und Gatti McArthur, 2020).

KAP sind, wie bereits erwähnt, D₂-Rezeptor Antagonisten, während atypische AAP (zusätzlich zu serotonergen Mechanismen, siehe oben und Abschnitt

1.3.2) entweder D₂-Rezeptor Antagonisten oder partielle D₂-Rezeptor Agonisten sind. Die Bindung am D₂-Rezeptor (v. a. im mesolimbischen System) spielt eine wichtige Rolle bei der Behandlung von positiven Symptomen der Schizophrenie. Parallel ist die Bindung von Antipsychotika am D₂-Rezeptor zuständig für Nebenwirkungen wie EPMS und die Hyperprolaktinämie. Außerdem ist postuliert worden, dass die D₂-Rezeptor Blockade eine *Down-regulation* der D₁-Rezeptoren im präfrontalen Cortex verursacht und somit zu einer Verschlechterung kognitiver Funktionen, v. a. des Arbeitsgedächtnisses, führt (Li *et al.*, 2016; Stępnicki *et al.*, 2018).

Dopaminrezeptoren gliedern sich auf in 5 Rezeptorsubtypen (D₁, D₂, D₃, D₄, D₅), welche im Menschen von den Genen DRD1, DRD2, DRD3, DRD4 und DRD5 kodiert werden, G-Protein-gekoppelt sind und in zwei Gruppen unterteilt werden: Die Gruppe der *D₁-ähnlichen* Rezeptoren umfasst die D₁- und D₅-Rezeptoren. Die Gruppe der *D₂-ähnlichen* Rezeptoren enthält die 3 Vertreter D₂, D₃, und D₄. Zwei Varianten des D₂-Rezeptors sind bekannt: der D₂-„*short*“ und der D₂-„*long*“ Rezeptor (Beaulieu *et al.*, 2015; Martel und Gatti McArthur, 2020; Sokoloff und Schwartz, 1995). Diese 2 Varianten werden von demselben Gen durch ein unterschiedliches Spleißen kodiert. Der D₂-„*long*“ Rezeptor hat 29 zusätzliche Aminosäuren. Es ist gezeigt worden, dass diese unterschiedlichen Affinitäten an denselben G-Proteinen haben, jedoch wurden unterschiedliche Funktionen postuliert (Wang *et al.*, 2000). Die D₁-ähnlichen Rezeptoren koppeln an G_{as/olf} Proteinen, stimulieren Adenylylcyclasen, sodass cAMP produziert wird. Die D₂-ähnlichen Rezeptoren koppeln an G_{ai/o} Proteinen und inhibieren die Produktion von cAMP (Beaulieu *et al.*, 2015; Boyd und Mailman, 2012).

Die Dopaminrezeptor-Subtypen weisen unterschiedliche regionale Verteilungen im Gehirn auf (Tabelle 1.1). Die D₁-Rezeptoren dominieren im präfrontalen Cortex, befinden sich jedoch auch im Putamen, im Nucleus accumbens, im Hypothalamus, im Thalamus und im Tuberculum olfactorium. D₂-Rezeptoren dominieren im Striatum, sind aber auch im präfrontalen Cortex, im Hippocampus, in der Amygdala, im Cortex entorhinalis und im Thalamus lokalisiert. D₃-Rezeptoren befinden sich in hoher Konzentration im ventralen Striatum, während D₄-Rezeptoren v. a. im präfrontalen Cortex und im Hippocampus, im Hypothalamus, aber nicht im Striatum lokalisiert sind. D₅-Rezeptoren finden sich

hauptsächlich im Hippocampus und im Cortex entorhinalis (Marsden, 2006; Meisenzahl *et al.*, 2007).

Tabelle 1.1: Verteilung der Dopaminrezeptoren im Gehirn

Rezeptorsubtyp	Hirnregion
D ₁	Präfrontaler Kortex, Putamen, Nucleus accumbens, Hypothalamus, Thalamus, Tuberculum olfactorium
D ₂	Striatum, präfrontaler Cortex, Hippocampus, Amygdala, Cortex entorhinalis, Thalamus
D ₃	ventrales Striatum
D ₄	Präfrontaler Cortex, Hippocampus, Hypothalamus
D ₅	Hippocampus, Cortex entorhinalis

Kürzlich wurde entdeckt, dass die Dopaminrezeptoren Homo- und Heterodimere bilden, mit jeweils unterschiedlichen pharmakologischen und funktionellen Eigenschaften (Carli *et al.*, 2018; Perreault *et al.*, 2011). Bekannt sind folgende Heterodimere: D₁-D₂-Rezeptor, Adenosin-A_{2A}-D₂-Rezeptor, Adenosin-A_{2A}-D₃-Rezeptor, D₂-D₃-Rezeptor, D₂-D₅-Rezeptor, D₁-D₃-Rezeptor, D₁-D₅-Rezeptor (Perreault *et al.*, 2011; Sahlholm *et al.*, 2018). Diese Heterodimere könnten zukünftig neue pharmakologische Ziele darstellen (Carli *et al.*, 2018; Perreault *et al.*, 2011; Sahlholm *et al.*, 2018).

1.3.2 Serotoninrezeptoren

Serotonin oder 5-Hydroxytryptamin (5-HT) ist ein biogenes Amin, welches die Funktion eines Neurotransmitters und lokalen Mediators besitzt. Der Hauptteil der serotonergen Neurone im ZNS ist im Gebiet der Raphekerne im kaudalen Mittelhirntegmentum gelegen. Von dort aus projizieren die Efferenzen der Neurone ubiquitär ins Gehirn (Nichols und Nichols, 2008).

Es gibt Hinweise, dass Dysfunktionen von Serotoninrezeptoren an der Ätiologie von mehreren psychischen Krankheiten wie Depression, Schizophrenie, Angst- und Panikstörungen sowie Essstörungen beteiligt sind (McCorvy und Roth, 2015; Pytliak *et al.*, 2011). Serotoninrezeptoren spielen, wie oben bereits erwähnt, eine besondere Rolle im Wirkmechanismus von AAP. AAP weisen einen schwachen Antagonismus des D₂-Rezeptors sowie einen starken Antagonismus des 5-HT_{2A}-Rezeptors auf (Amato, 2015). Eine Blockade des 5-HT_{2A}-Rezeptors beeinflusst die dopaminerge Aktivität und führt zu verringerter Dopaminfreisetzung im mesolimbischen System (Aringhieri *et al.*, 2018). Parallel wirken AAP als 5-HT_{1A}-Rezeptor-Agonisten sowie 5-HT₆- und 5-HT₇-

Rezeptor-Antagonisten. Es ist postuliert worden, dass durch die Bindung an diesen drei Serotoninrezeptorsubtypen AAP positive Auswirkungen auf die Kognition von Patienten mit Schizophrenie zeigen (Meltzer und Massey, 2011; Schreiber und Newman-Tancredi, 2014). Außerdem scheint der potente Antagonismus am 5-HT_{2A}-Rezeptor in Kombination mit einem schwachen D₂-Rezeptor-Antagonismus Clozapin und andere AAP von den KAP unterscheiden (Meltzer *et al.*, 2003).

Die Serotoninrezeptoren sind, mit Ausnahme der 5-HT₃-Rezeptoren, welche Kationenkanäle (Na⁺/K⁺) sind, G-Protein-gekoppelt (metabotrop) und werden aktuell in sieben Subtypen unterteilt: 5-HT₁-, 5-HT₂-, 5-HT₃-, 5-HT₄-, 5-HT₅-, 5-HT₆- und 5-HT₇-Rezeptoren (McCorvy und Roth, 2015; Pytliak *et al.*, 2011). Zur Gruppe der 5-HT₁-Rezeptoren gehören 5 weitere Subtypen (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} und 5-HT_{1F}), welche hauptsächlich an G_i/G_o Proteinen koppeln und die Produktion von cAMP inhibieren (Nichols und Nichols, 2008; Pytliak *et al.*, 2011). Zur Gruppe der 5-HT₂-Rezeptoren gehören 3 weitere Subtypen (5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} und 5-HT_{2C}), welche an G_{q11}-Proteinen koppeln und intrazellulär die Produktion von Diacylglycerol (DAG) und Insositol auslösen (Nichols und Nichols, 2008). Der 5-HT₄-Rezeptor ist ein G_{αs}-gekoppelter Rezeptor, welcher intrazellulär die cAMP-Konzentration erhöht (McCorvy und Roth, 2015; Nichols und Nichols, 2008). Zu der 5-HT₅-Rezeptor Gruppe gehören 2 Rezeptoren, der 5-HT_{5A}- und der 5-HT_{5B}-Rezeptor. (Pasqualetti *et al.*, 1998). Schließlich sind der 5-HT₆-Rezeptor und der 5-HT₇-Rezeptor G_{αs} gekoppelte Rezeptoren, welche die cAMP-Konzentration erhöhen (Nichols und Nichols, 2008).

Kürzlich ist festgestellt worden, dass die Serotoninrezeptoren, ebenso wie die Dopaminrezeptoren, Homo- und Heterodimere formen können. Insbesondere die Heterodimerisierung kann deutlich die Signalübertragung der beteiligten Rezeptoren ändern. Diese neuen Erkenntnisse könnten für therapeutische Zwecke verwendet werden (Maroteaux *et al.*, 2019).

1.3.3 Adrenerge Rezeptoren

Die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin binden an den adrenergen Rezeptoren (kurz: Adrenozeptoren) und aktivieren dabei unterschiedliche Signalwege (Akinaga *et al.*, 2019). Adrenozeptoren sind GPCR und werden in drei Subtypen unterteilt: α₁-adrenerge Rezeptoren, α₂-adrenerge Rezeptoren

und β -adrenerge Rezeptoren (Strosberg, 1993). Zu der Familie der α_1 -adrenergen Rezeptoren gehören die Rezeptoren α_{1A} , α_{1B} und α_{1D} , welche G_{aq} -gekoppelt sind (Nalepa *et al.*, 2013). Die Rezeptoren α_{2A} , α_{2B} und α_{2C} gehören zur Gruppe der α_2 -Adrenozeptoren und sind G_{ai} gekoppelt (Schmidt und Weinshenker, 2014). Schließlich gehören die G_{aolf} -gekoppelte Rezeptoren β_1 , β_2 und β_3 zur Familie der β -Adrenozeptoren (Schmidt und Weinshenker, 2014).

Funktionsstörungen der noradrenergen Neurotransmission sind mit psychiatrischen Störungen, wie z.B. Depression, Schizophrenie und kognitiven Defiziten assoziiert worden (Bolonna *et al.*, 2000). Es wurde z.B. gezeigt, dass der Antagonismus der α_{1A} - und α_{2A} -Rezeptoren antipsychotische Wirkung bei Schizophrenien hat (Bolonna *et al.*, 2000). Außerdem wurde festgestellt, dass die α -adrenerge Neurotransmission bei Störungen der Kognition bei der Schizophrenie eine wichtige Rolle spielt (Maletic *et al.*, 2017).

1.3.4 Muskarinische Acetylcholinrezeptoren

Acetylcholin ist ein Neurotransmitter sowohl des ZNS als auch des peripheren Nervensystems (PNS) (Thomsen *et al.*, 2018). Im PNS dient Acetylcholin als Neurotransmitter der autonomen Ganglien und der neuromuskulären Synapse. Im ZNS gibt es cholinerge Interneurone, welche im Striatum und Nucleus accumbens lokalisiert sind, und cholinerge Projektionsneurone, welche ihren Ursprung hauptsächlich im basalen Vorderhirn (Ncl. basalis Meynert) und im Hirnstamm lokalisiert sind (Raedler *et al.*, 2007).

Zur Familie der muskarinischen Acetylcholinrezeptoren gehören 5 Rezeptoren: M_1 , M_2 , M_3 , M_4 , M_5 (Caulfield, 1993). Diese sind G-Protein-gekoppelt. Die Rezeptoren M_1 , M_3 und M_5 koppeln an $G_{q/11}$ Proteine und aktivieren die Phospholipase C. Die Rezeptoren M_2 und M_4 koppeln an $G_{i/o}$ Proteine und inhibieren das cAMP. Zusätzlich aktivieren diese Rezeptoren G-Protein-abhängige Kaliumkanäle und führen so zur Hyperpolarisation der Zellmembran unterschiedlicher Zellen (Ishii und Kurachi, 2006).

Es gibt Hinweise dafür, dass auch das zentrale cholinerge System eine Rolle in der Pathophysiologie der Schizophrenie, der Depression und der bipolaren Störung spielt, sodass die muskarinischen Acetylcholinrezeptoren neue pharmakologische Ziele darstellen könnten (Jeon *et al.* 2015; Raedler *et al.*, 2007). Tatsächlich befinden sich einzelne muskarinerge Agonisten in der präklinischen

und klinischen Erprobung zur Behandlung der Schizophrenie (Foster *et al.*, 2021).

Durch die Bindung an diesen Rezeptoren verursachen Antipsychotika anticholinerge Nebenwirkungen. Dazu gehören periphere Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Obstipation, Harnverhalt, verschwommenes Sehen und Tachykardie sowie zentrale wie kognitive Störungen und Verwirrtheit bis zum anticholinergen Delir. Diese Nebenwirkungen können zu weiteren Komplikationen wie Ileus oder kardialen Ereignissen führen. Insbesondere trizyklische Substanzen wie niederpotente Antipsychotika der ersten Generation und Clozapin sowie in geringerem Ausmaß weitere AAP wie Olanzapin und Quetiapin (Muench und Hamer, 2010; Stroup und Gray, 2018).

1.3.5 Histaminrezeptoren

Histamin ist ein biogenes Monoamin, welches aus der Aminosäure L-Histidin synthetisiert wird. Im ZNS ist es in zwei Zellpopulationen vorhanden, in den Neuronen und in den Mastzellen (Timmerman, 1989; Worm *et al.*, 2019).

Histaminerge Neurone sind im Nucleus tuberomammillaris im Hypothalamus lokalisiert und projizieren von dort aus in allen wichtigen Bereichen des Gehirns (Parsons und Ganellin, 2006). Histamin spielt eine wichtige Rolle bei der Regulierung vieler Funktionen, wie z.B. des Schlafs, der Temperaturregulierung des Körpers und der Kognition (Lindskog, 2017). Es wirkt postsynaptisch über die H₁-, H₂-, H₃- und H₄-Rezeptoren (Tiligada *et al.*, 2011).

Alle Histamin-Rezeptoren sind GPCR (Panula *et al.*, 2015). Die H₁-Rezeptoren koppeln an G_{aq/11} Proteine und aktivieren die Phospholipase C. H₁-Rezeptoren befinden sich in hoher Konzentration in Hirnregionen, welche eine wichtige Rolle für das Verhalten und die Nahrungseinnahme spielen (Passani und Blandina, 2011). Diese Rezeptoren vermitteln die sedative Wirkung von klassischen Antihistaminika, Antipsychotika und Antidepressiva (Tiligada *et al.*, 2011). H₂-Rezeptoren sind G_{as} gekoppelt und erhöhen die cAMP-Konzentration (Haas *et al.*, 2008). Der H₃-Rezeptor ist G_i-gekoppelt und ist prä- und postsynaptisch lokalisiert (Lindskog, 2017). Die H₃-Rezeptoren sind hauptsächlich im Kortex, im Hippocampus, in den Amygdala, im Nucleus accumbens, im Globus pallidus bzw. Striatum, im Thalamus und im Hypothalamus lokalisiert (Tiligada *et al.*, 2011). Sie wirken als Autorezeptoren und inhibieren so die

Synthese und Freisetzung von Histamin in den zentralen histaminergen Neuronen. Außerdem wirken diese als Heterorezeptoren in nicht-histaminergen Neuronen und modulieren so die Freisetzung von anderen Neurotransmittern, wie z.B. von Serotonin oder Dopamin. Diese Eigenschaften machen den H₃-Rezeptor zu einem potenziellen pharmakologischen Ziel für die Behandlung von ZNS-Erkrankungen wie Narkolepsie, Alzheimer-Erkrankung, Parkinson-Syndrom, kognitive Beeinträchtigungen oder Epilepsie (Parsons und Ganellin, 2006; Passani und Blandina, 2011). Die H₄-Rezeptoren sind molekular und pharmakologisch ähnlich zu den H₃-Rezeptoren (Passani und Blandina, 2011). H₄-Rezeptoren sind G_i-gekoppelt und finden sich im Kortex, im Hippocampus, im Thalamus und den Amygdala sowie im Rückenmark (Tiligada *et al.*, 2011).

1.3.6 Rezeptorblockade und typische Nebenwirkungen

Die Rezeptorbindungsprofile unterschiedlicher Antipsychotika sind nicht nur wichtig in Bezug auf die antipsychotische Wirksamkeit, wie in den vorigen Abschnitten dargestellt. Das Ausmaß einer Blockade verschiedener postsynaptischer Rezeptoren prädiziert auch teils bedeutsame und in der klinischen Praxis unbedingt beachtenswerte typische Nebenwirkungen, wie z. T. in der obigen Aufzählung erläutert. Aufgrund der Wichtigkeit dieser Sachverhalte und der Assoziation mit negativen Gesundheitsfolgen (z. B. H₁-Rezeptorblockade -> Gewichtszunahme -> metabolisches Syndrom -> kardiovaskuläre Erkrankungen) sind die wesentlichen Nebenwirkungen bei Rezeptorantagonismus in Tabelle 1.2 zusammengestellt (Müller und Benkert, 2021; Regen und Benkert, 2021).

Tabelle 1.2: Nebenwirkungen bei Blockade verschiedener postsynaptischer Rezeptoren

Rezeptortyp	Nebenwirkung bei Rezeptor Antagonismus
Dopaminrezeptoren	EPMS, Prolaktinanstieg, Libidoverlust
5-HT ₂ -Rezeptoren	Gewichtszunahme, Sedierung
Muskarinische Acetylcholinrezeptoren	Akkommodationsstörungen, Mundtrockenheit, Obstipation, Sinustachykardie, Miktionsstörungen, Gedächtnisstörungen, Verwirrtheit, Delir
H ₁ -Rezeptoren	Müdigkeit, Sedierung, Gewichtszunahme, Verwirrtheit
α ₁ -adrenerge Rezeptoren	Orthostatische Hypotonie, Schwindel, Müdigkeit, reflektorische Tachykardie

1.4 Rezeptorbindung und klinische Wirksamkeit

1.4.1 Bindungsaffinität und K_i -Wert

Die Bindung eines Neurotransmitters (z. B. Dopamin) an seine molekulare Zielstruktur (z. B. Dopaminrezeptor) führt zur Bildung eines Ligand-Rezeptor-Komplexes in einem Gleichgewicht, das eine Sättigungskinetik aufweist, die dem Massenwirkungsgesetz unterliegt und durch die Dissoziationskonstante K_D charakterisiert wird. Ein Charakteristikum eines Wirkstoffs, der an einem gegebenen Rezeptor wirkt (sei es als Antagonist, Agonist oder partieller Agonist) ist nun seine Konzentration, bei der 50 % der Bindung des endogenen Liganden inhibiert (bzw. „verdrängt“) wird. Diese Konzentration wird als IC_{50} bezeichnet. Aus diesem sowie der K_D lässt sich der K_i -Wert des Antagonisten als Hemmkonstante nach der Gleichung von Cheng und Prusoff berechnen. Je niedriger der K_i -Wert ist, umso stärker bindet der Wirkstoff an seine Zielstruktur.

1.4.2 *In vivo*-Bindungsstudien

Das erste Antipsychotikum, das Phenothiazin-Derivat Chlorpromazin, wurde im Jahr 1951 synthetisiert als Produkt einer gezielten Suche nach einer sedierenden, vegetativ „abschirmenden“ Substanz in der Anästhesie. Im Verlauf weniger Jahre wurde der potenzielle Nutzen als sedierende und v. a. bei Erregungszuständen bei schizophrenen Psychosen wirksame Substanz in der Psychiatrie offensichtlich und bald Gegenstand erster klinischer Erprobungen. Der Wirkmechanismus blieb dabei zunächst unbekannt (Ban, 2007). Erst im Laufe der späten 1950er und der 1960er Jahre, nach Charakterisierung der wesentlichen zentralen Neurotransmitter und ihrer Rezeptoren im ZNS (siehe oben), wurde festgestellt, dass Chlorpromazin und andere mittlerweile klinisch untersuchten Antipsychotika als Antagonisten an zentralen Dopaminrezeptoren wirken. Seeman *et al.* (1976) zeigte an *in vitro*-Bindungsassays aus dem Striatum von Ratten, dass die antipsychotische (früher: „neuroleptische“) Potenz der damals gängigen Wirkstoffe mit ihren jeweiligen IC_{50} -Werten am Dopaminrezeptoren korrelierte (Abbildung 1.2). Parallel zur Entdeckung der o. g. Dopaminrezeptorsubtypen konnte schließlich die wesentliche Bedeutung der D_2 -Rezeptorblockade für die Wirkung zumindest der KAP nachgewiesen werden (Seeman, 1992).

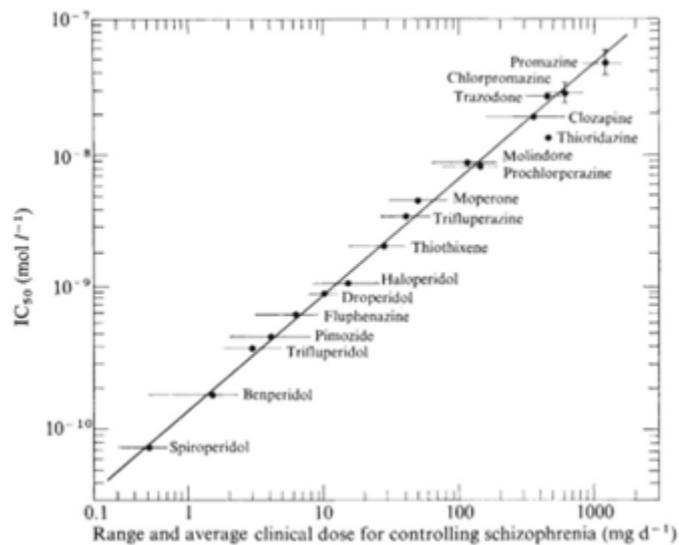


Abbildung 1.2: Korrelation der antipsychotischen Potenz gängiger Antipsychotika mit den IC₅₀-Werten am Dopaminrezeptor *in vitro* (aus: Seeman *et al.* 1976).

Durch die Entwicklung der Positronen-Emissions-Tomografie (PET) und der Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) wurde es möglich, das Rezeptorbindungsverhalten von Antipsychotika auch *in vivo* zu untersuchen. Solche bildgebenden Studien zeigten, dass für ein klinisches Ansprechen eine 65%- bis 80%-ige D₂-Rezeptorbelegung erforderlich ist. Eine D₂-Rezeptorbelegung von über 80% ging regelhaft mit einem erhöhten Risiko für EPMS einher. Das ist eine wichtige Erkenntnis, weil früher häufig bei fehlendem Ansprechen die Dosis des Antipsychotikums wiederholt erhöht wurde, da geglaubt wurde, dass eine höhere Dosis die Wahrscheinlichkeit auf das Ansprechen an der Medikation erhöht (Howes *et al.*, 2009; Nord und Farde, 2011; Yilmaz *et al.*, 2012). Im Gegensatz zu KAP folgen AAP nicht immer dieser Regel; beispielsweise lag für Clozapin und Quetiapin die D₂-Rezeptorbelegung bei klinischem Ansprechen deutlich unterhalb der genannten Grenze. Bei Aripiprazol wurde wiederum bei klinischer Wirksamkeit eine D₂-Rezeptorbelegung von bis zu 95% gemessen, ohne dass es zum Auftreten von EPMS kam (Nord und Farde, 2011), was dem Wirkmechanismus des partiellen Antagonismus geschuldet ist. Muly *et al.* (2012) zeigten, dass die D₂-Rezeptorbelegung für Risperidon und dessen wirksamen Metaboliten 9-OH-Risperidon (Paliperidon) in den Basalganglien und im Kortex dosisabhängig ist.

In einem Review über 51 SPECT- bzw. PET-Studien zum Bindungsverhalten von acht Antipsychotika (Haloperidol, Risperidon, Olanzapin, Clozapin, Quetiapin, Ziprasidon, Aripiprazol und Amisulprid) kamen Lako *et al.* (2013) zu

dem Ergebnis, dass die D₂-Rezeptorbelegung näherungsweise gut mit Hilfe der verabreichten Dosis eingeschätzt werden kann. Starke D₂-Rezeptorantagonisten wie Haloperidol und Risperidon zeigten erwartungsgemäß eine hohe maximale D₂-Rezeptorbelegung, während schwächere D₂-Rezeptorantagonisten, wie Clozapin und Quetiapin eine geringere maximale D₂-Rezeptorbelegung aufwiesen.

Wie bereits oben ausgeführt (Abschnitt 1.3.2), spielen auch Serotoninrezeptoren bzw. -rezeptorsubtypen offenbar eine zentrale Rolle für die Wirkung von Antipsychotika, insbesondere bei den AAP. Auch diesbezüglich gibt es zunehmend PET- und SPECT-Studien. So stellten Rasmussen *et al.* (2011) fest, dass bei einer Behandlung einer Erstepisode einer Schizophrenie mit Quetiapin eine 60 %- bis 70 %-ige 5-HT_{2A}-Rezeptorbelegung zur Behandlung der positiven Symptome erforderlich ist. Parallel zeigten Gefvert *et al.* (2001), dass unter Quetiapin die 5-HT_{2A}-Rezeptorbelegung höher als die D₂-Rezeptorbelegung war und dass bei einer Dosierung von 750 mg bzw. 450 mg die 5-HT_{2A}-Rezeptorbelegung bei 74% bzw. 57% lag. Mamo *et al.* (2004) stellten ähnliches für Ziprasidon fest. Bei Olanzapin liegt die 5-HT_{2A}-Rezeptorbelegung auch bei niedriger Dosierung über 90% (Kapur *et al.*, 1998). Aripiprazol hat ein einzigartiges pharmakologisches Profil und ist ein D₂- und 5-HT_{1A}-Rezeptorpartieller Agonist sowie ein 5-HT₂-Rezeptorantagonist. Diese Substanz weist eine hohe D₂-Rezeptorbelegung bei geringerer 5-HT_{2A}- und eine noch geringerer 5-HT_{1A}-Rezeptorbelegung auf. Seine D₂-Rezeptorbelegung korreliert mit der Plasmakonzentration (Mamo *et al.*, 2007).

1.4.3 Dosis-Wirkungs-Beziehung bei Antipsychotika

Aktuelle Evidenz deutet darauf hin, dass die Dosis von Antipsychotika (sowohl für KAP als auch AAP) nicht nur mit der Rezeptorbelegung korreliert, sondern – wie teilweise aus dem vorigen Abschnitt hervorgeht und auch der Erwartung entspricht – mit der klinischen Wirkung. Wenn auch in einer früheren Übersicht (Lopez und Kane, 2013) die Datenlage noch nicht konstant erschien, deuten jüngere Daten auf einen deutlichen Zusammenhang hin. So berichteten Yoshida und Takeuchi (2021) in einer kürzlichen Übersicht über die Beziehung zwischen antipsychotischer Dosis und Wirksamkeit in der akuten psychotischen Phase. Studien legen nahe, dass die antipsychotische Wirkung in der Akut-

phase einer Psychose dosisabhängig ist und dass jedes Antipsychotikum eine eigene Dosis-Wirkungs-Kurve hat.

In einer älteren, für die vorliegende Arbeit wegweisenden, theoretischen Studie konnten Richtand *et al.* (2007) positive Korrelationen zwischen mittleren therapeutischen Dosen verschiedener Antipsychotika und *in vitro*-Bindungsaffinitäten an wichtigen Dopamin- und Serotoninrezeptorsubtypen nachweisen und so die Bedeutung dieser spezifischen molekularen Zielstrukturen für die antipsychotische Wirksamkeit unterstreichen. Ein Teil der vorliegenden Arbeit verfolgt diesen Ansatz über eine Korrelation mittlerer therapeutischer Serumkonzentrationen mit *in vitro*-Bindungsdaten unter der Vorstellung einer noch genaueren Herausarbeitung solcher Assoziationen. In den vergangenen zwei Jahrzehnten konnte sich in der Steuerung der Psychopharmakotherapie das Therapeutische Drug Monitoring (TDM) mittels Serumkonzentrationsbestimmung fest etablieren. Für alle gängigen Psychopharmaka – und damit auch alle hierzulande verwendeten Antipsychotika – sind therapeutische Referenzbereiche für Serumkonzentrationen validiert (Hiemke *et al.*, 2018). Die Therapiesteuerung entlang dieser Referenzbereiche hat längst Eingang in die Therapieleitlinien der wesentlichen psychischen Störungen gefunden und wird gerade in der Ersteinstellung auf Psychopharmaka sowie in therapieresistenten Situationen sogar in den Leitlinien gefordert.

1.5 Zielsetzungen

Ziel der vorliegenden Arbeit ist eine systematische Synthese pharmakologischer Eigenschaften bzw. Wirkmechanismen der gängigen Antipsychotika aller Klassen (KAP und AAP; hoch-, mittel- und niedrigpotent) aus den Daten sämtlicher verfügbarer Rezeptorbindungsstudien (K_i -Werte für ein möglichst vollständiges Spektrum molekularer Zielstrukturen) sowie der in den Konsensusleitlinien für TDM in der Psychiatrie publizierten therapeutischen Referenzserumkonzentrationen (C_{ref}). Dabei sollen Gemeinsamkeiten und Unterschiede der einzelnen Wirkstoffe herausgearbeitet werden. Hierüber sollen individuelle „Fingerabdrücke“ aller Antipsychotika hinsichtlich ihrer Rezeptorbindungsaffinitäten erstellt werden und es soll ein kritischer Abgleich der dadurch gewonnenen Erkenntnisse mit den aktuellen Klassifikationen von Antipsychotika erfolgen. Das Ziel wurde in 4 Teilzielen bearbeitet:

Teilziel 1: Sämtliche aus der Literatur zur Verfügung stehenden Daten zu K_i -Werten aller gängigen Antipsychotika (KAP und AAP) an 53 molekularen Zielstrukturen (Rezeptoren, Ionenkanäle, Transporter), extrahiert aus vier im Internet frei zugänglichen Datenbanken (*Psychoactive Drug Screening Program, PDSP; International Union of Basic and Clinical Pharmacology, IUPHAR; Chemical Database of the European Molecular Biology Laboratory, ChEMBL; Binding Database, BindingDB*), wurden zu einer Datenbank zusammengefasst.

Teilziel 2: Relative (normierte) Rezeptorbindungsprofile der einzelnen Antipsychotika wurden aus diesen Datenbanken erstellt bzw. errechnet.

Teilziel 3: Es erfolgte eine Korrelationsanalyse der K_i -Werte aller Rezeptorsubtypen mit den mittleren Serumreferenzwerten (C_{ref}) für alle Antipsychotika unter der Hypothese, dass hohe Korrelationen eine hohe Bedeutung des betreffenden Rezeptors für die Wirksamkeit des jeweiligen Antipsychotikums signalisieren (je höher der K_i -Wert, umso niedriger ist die Bindungsaffinität und dementsprechend höher wird die Serumkonzentration des Wirkstoffs sein müssen; umgekehrt ausgedrückt: Wenn bei niedrigem K_i -Wert, also höherer Bindungsaffinität, eines Wirkstoffs für einen bestimmten Rezeptor auch die effektive Wirkkonzentration niedrig ist bzw. nicht hoch sein muss, spricht dies für einen wesentlichen Beitrag eines Rezeptors an der Wirkung der Substanz).

Teilziel 4: Mit der maschinellen Lernmethode der *Affinity Propagation*, einem datengetriebenen, hypothesenfreien Clusteralgorithmus, erfolgte eine Gruppierung und Gewichtung aller molekularen Zielstrukturen jeweils über die (1) Gesamtgruppe aller Antipsychotika, der (2) KAP sowie der (3) AAP separat zur Darstellung von Ähnlichkeiten und Präferenzen sowie zur Identifizierung von für die Wirkung wesentlichen Zielstrukturen / Rezeptoren.

2 METHODEN

2.1 Datensammlung und Datenbanken

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine „*in silico*“-Untersuchung, d. h. Daten wurden aus (in diesem Fall) frei verfügbaren wissenschaftlichen Quellen im Internet extrahiert und rechnerisch bzw. statistisch aufgearbeitet. Die Quellen sowie die entsprechend zur Anwendung gelangten Verfahren und Modelle werden im Folgenden beschrieben. Zusammengefasst wurden für 35 Antipsychotika Daten zu Bindungsaffinitäten (K_i -Werte in nM) an 53 verschiedenen molekularen Zielstrukturen (Rezeptoren, Transporter Proteine, Ionenkanäle) aus vier im Internet frei zugänglichen Datenbanken extrahiert und bearbeitet. Daten zu Referenzplasmakonzentrationen (therapeutische Referenzbereiche) wurden dem Konsensuspaper für therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) der Arbeitsgemeinschaft Neuropsychopharmakologie (AGNP) entnommen (Hiemke *et al.*, 2018).

Da weder patientenrelevante Daten noch solche aus eigens durchgeführten klinischen oder experimentellen Untersuchungen verwendet wurden, war für die vorliegende Arbeit kein Ethikvotum erforderlich.

2.1.1 Antipsychotika

Es wurden Daten zu 35 Antipsychotika (20 KAP und 15 AAP) gesammelt. Die ausgewählten Substanzen, ihre chemische Einteilung, Benennung nach der *Neuroscience based Nomenclature* (NbN) sowie die mittleren therapeutischen Referenzbereiche (C_{ref}) sind in Tabelle 2.1 aufgelistet. Die Auswahl umfasst neben den gängigen sowohl – hoch- als auch niedrigpotenten Antipsychotika auch solche, die in Deutschland nicht zugelassen sind oder nicht mehr verwendet werden, da es in dieser Arbeit um theoretische Zusammenhänge zwischen Bindungsaffinitäten und Plasmakonzentrationen bzw. Bindungsaffinitäten untereinander und im Vergleich geht.

Tabelle 2.1: Auflistung der berücksichtigten Antipsychotika mit Einteilung nach chemischer Struktur und Neuroscience-based Nomenclature (NbN)

Wirkstoff	Einteilung nach chemischer Struktur	NbN-Klassifikation
<i>Konventionelle Antipsychotika (KAP)</i>		
Benperidol	Butyrophenon	Dopamine receptor antagonist (D ₂ /D ₃)
Bromperidol	Butyrophenon	-
Chlorpromazin	Phenothiazid	Dopamine, serotonin receptor antagonist (D ₂ , 5-HT ₂)
Chlorprothixen	Trizyklisches Antipsychotikum	-
Flupentixol	Trizyklisches Antipsychotikum	Dopamine, serotonin receptor antagonist (D ₂ , 5-HT ₂)
Fluphenazin	Trizyklisches Antipsychotikum	Dopamine receptor antagonist (D ₂)
Fluspirilen	Diphenylbutylpiperidin	-
Haloperidol	Butyrophenon	Dopamine receptor antagonist (D ₂)
Levomepromazin	Trizyklisches Antipsychotikum	-
Loxapin	Trizyklisches Antipsychotikum	Dopamine, serotonin receptor antagonist (D ₂ , 5-HT ₂)
Melperon	Butyrophenon	-
Mesoridazin	Phenothiazin	-
Molindon	Dihydroindol	-
Perphenazin	Trizyklisches Antipsychotikum	Dopamine receptor antagonist (D ₂)
Pimozid	Diphenylbutylpiperidin	Dopamine receptor antagonist (D ₂)
Pipamperon	Butyrophenon	-
Sulpirid	Benzamid	Dopamine receptor antagonist (D ₂)
Thioridazin	Trizyklisches Antipsychotikum	Dopamine, serotonin receptor antagonist (D ₂ , 5-HT ₂)
Thiothixen	Thioxanthene	-
Trifluoperazin	Phenothiazin	Dopamine, serotonin receptor antagonist (D ₂ , 5-HT ₂)
<i>Atypische Antipsychotika (AAP)</i>		
Amisulprid	Benzamid	Dopamine receptor antagonist (D ₂)
Aripiprazol	Phenylpiperazinylchinolinon	Dopamine, serotonin receptor partial antagonist (D ₂ , 5-HT _{1A}) and receptor antagonist (5-HT _{2A})
Asenapin	Tetrazyklisches Antipsychotikum	Dopamine, serotonin, norepinephrine receptor antagonist (5-HT ₂ , D ₂ , Ne α ₂)
Cariprazin	Piperazin- und Dimethylharnstoff-Derivat	Dopamine, serotonin receptor partial agonist (D ₂ /D ₃ , 5-HT _{1A}) and receptor antagonist (5-HT _{2B})
Clozapin	Trizyklisches Antipsychotikum	Dopamine, serotonin, norepinephrine receptor antagonist (D ₂ , 5-HT ₂ , Ne α ₂)
lloperidon	Benzisoxazol	Dopamine, serotonin receptor antagonist

		(D ₂ , 5-HT ₂)
Lurasidon	Benzoisothiazol	Dopamine, serotonin receptor antagonist (D ₂ , 5-HT ₂)
Olanzapin	Trizyklisches Antipsychotikum	Dopamine, serotonin receptor antagonist (D ₂ , 5-HT ₂)
9-OH-Risperidon (Paliperidon)	Benzisoxazol	Dopamine, serotonin, norepinephrine receptor antagonist (D ₂ , 5-HT ₂ , Ne α ₂)
Quetiapin	Dibenzothiazepin	Dopamine, serotonin receptor antagonist (D ₂ , 5-HT ₂)
Remoxiprid	Benzamid	-
Risperidon	Benzisoxazol	Dopamine, serotonin, norepinephrine receptor antagonist (D ₂ , 5-HT ₂ , Ne α ₂)
Sertindol	Phenylindol	Dopamine, serotonin receptor antagonist (D ₂ , 5-HT ₂)
Ziprasidon	Benzisothiazylpiperazin	Dopamine, serotonin receptor antagonist (D ₂ , 5-HT ₂)
Zotepin	Dibenzothiazepin	Dopamine, serotonin receptor antagonist (D ₂ , 5-HT ₂)

2.1.2 Molekulare Zielstrukturen

Die bei der Recherche berücksichtigten molekularen Zielstrukturen umfassen hauptsächlich im ZNS verbreitete G-Protein gekoppelte Rezeptoren einschließlich der in der klinischen und experimentellen Literatur als psychopharmakologisch relevant benannten Rezeptorsubtypen, Ionenkanäle oder Proteintransporter. Diese finden sich aufgelistet in Tabelle 2.2.

Tabelle 2.2: Die Zielstrukturen für die in der vorliegenden Studie extrahierten K_i-Daten

Zielstrukturen	
Serotoninrezeptoren	5-HT ₁ , 5-HT _{1A} , 5-HT _{1B} , 5-HT _{1C} , 5-HT _{1D} , 5-HT _{1E} , 5-HT _{1F} , 5-HT ₂ , 5-HT _{2A} , 5-HT _{2B} , 5-HT _{2C} , 5-HT ₃ , 5-HT ₅ , 5-HT _{5A} , 5-HT ₆ , 5-HT ₇
Dopaminrezeptoren	D ₁ , D ₂ , D ₃ , D ₄ , D ₅
Adrenorezeptoren	α ₁ , α _{1A} , α _{1B} , α _{1C} , α ₂ , α _{2A} , α _{2B} , α _{2C}
Muskarinische Acetylcholinrezeptoren	M ₁ , M ₂ , M ₃ , M ₄ , M ₅
Histaminrezeptoren	H ₁ , H ₂ , H ₃ , H ₄
Opioidrezeptoren	Delta, Kappa, Mu
Monoamintransporter	SERT, NET, DAT

Glutamatrezeptoren	NMDA, AMPA
GABA-Rezeptoren	GABA-A, GABA-B
Sigma-Rezeptoren	σ_1 , σ_2
Cannabinoid-Rezeptoren	Cannabinoid CB1

2.2 Datenbanken

2.2.1 Psychoactive Drug Screening Program (PDSP)

Diese wurde 2006 von der US-amerikanischen Bundesbehörde *National Institute of Mental Health* (NIMH) initiiert. Ziel des PDSP-Programmes bzw. dieser Datenbank ist es, der internationalen Forschergemeinschaft umfassende pharmakologische Daten zu bekannten oder innovativen, d. h. in der Entwicklung begriffenen psychoaktiven Substanzen (Psychopharmaka, zentralwirksame Biologika, PET-Liganden etc.) frei zur Verfügung zu stellen. Daten entstammen entweder der einschlägigen Literatur (meist im Fall etablierter Substanzen) oder werden in eigenen pharmakologischen oder funktionellen Assays ermittelt. Entsprechende Screenings können dort auch für Substanzen, die neu entwickelt wurden oder bei denen noch keine entsprechenden Daten vorliegen, in Auftrag gegeben werden. Für die Zwecke der vorliegenden Arbeit wurde auf die dort veröffentlichte und allgemein zugängliche K_i -Datenbank zugegriffen (<https://pdsp.unc.edu/databases/kidb.php>). Diese stellt die größte verfügbare Sammlung von K_i -Werten dar für mehrere tausend Liganden an mehreren hundert molekularen Zielstrukturen (Rezeptoren, Ionenkanäle, Transporterproteine etc.).

2.2.2 International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR)

Die *IUPHAR* und die *British Pharmacological Society* (*BPS*) kuratieren gemeinsam die ebenfalls im Internet frei zugängliche Datenbank *Guide to Pharmacology* (*IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology*). Diese beinhaltet Informationen über unterschiedliche Liganden und deren Zielmoleküle, u. a. auch über Bindungsaffinitäten, zusammengetragen aus der internationalen Literatur (<https://www.guidetopharmacology.org/>).

2.2.3 *Chemical Database of the European Molecular Biology Laboratory (ChEMBL)*

ChEMBL ist eine im Internet frei zugängliche Datenbank, welche vom *European Molecular Biology Laboratory (EMBL)* unterhalten wird. Diese Datenbank beinhaltet diverse Daten zur Bioaktivität von Arzneimittelwirkstoffen bzw. Molekülen mit arzneimittelähnlichen Eigenschaften (<https://www.ebi.ac.uk/chembl/>).

2.2.4 *Binding Database (BindingDB)*

Dies ist eine öffentliche, gleichfalls im Internet frei zugängliche Datenbank mit Daten zu Bindungsaffinitäten. Dieses Projekt wird von der *Skaggs School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* der *University of California in San Diego* durchgeführt und den US-amerikanischen *National Institutes of Health* unterstützt. Diese Datenbank enthält aus der Literatur extrahierte Daten, ausgewählte Bioassays von *PubChem* und ausgewählte *ChEMBL*-Einträge (<https://www.bindingdb.org/bind/info.jsp>).

Bei der Datensammlung für die vorliegende Arbeit wurden, wo immer möglich (bei über 80 % der Werte erreicht), die K_i -Werte an klonierten *humanen* molekularen Zielstrukturen (also Rezeptoren, Ionenkanälen oder Transportern) registriert. Falls solche in keiner der Datenbanken vorhanden waren, wurden K_i -Werte aus Rattenassays verwendet und, falls auch diese nicht vorhanden waren, solche aus Assays von anderen Spezies. Da die K_i -Werte über mehrere Größenordnungen verteilt sind und da geringe Affinitäten hohe K_i -Werte bedeuten, wurden alle K_i -Werte über 10.000 nM (keine spezifische Bindung mehr) auf 10.000 nM gesetzt und mit dieser Zahl gerechnet. Es wurde sorgsam darauf geachtet, Mehrfachnennungen zu vermeiden, d. h., dass K_i -Werte aus derselben Literaturquelle, welche in mehr als eine Datenbank aufgelistet waren, nur einmal erfasst wurden. Nach der Vervollständigung der Datensammlung wurde für jede molekulare Zielstruktur der mediane K_i -Wert kalkuliert und aufgeführt (siehe Anhang, Tabellen A.1-A.11).

2.2.5 Therapeutische Referenzbereiche

Daten zu den therapeutischen Referenzbereichen bzw. Wirkkonzentrationen von Antipsychotika (C_{ref} -Werte) wurden den Konsensusleitlinien für TDM der AGNP entnommen (Hiemke *et al.*, 2018). Der arithmetische Mittelwert (zwischen unterem und oberem Grenzwert) der aufgelisteten C_{ref} -Werte wurde in den folgenden Kalkulationen verwendet. Vor der statistischen Analyse wurden die C_{ref} -Werte logarithmiert.

2.3 Statistische Auswertung

2.3.1 Normalisierung der K_i -Werte

Ziel war es, Auskünfte über die *relative* Bindungsaffinität der einzelnen Antipsychotika an ihren unterschiedlichen molekularen Zielstrukturen zu erhalten. Das heißt, es wurde auf einen Vergleich der Bindungsaffinitäten an unterschiedlichen Rezeptoren bei einer gegebenen Substanz abgezielt. Für die vergleichende Darstellung der Bindungsprofile der Antipsychotika war eine Normalisierung der K_i -Werte für die einzelnen Zielstrukturen erforderlich. Diese erfolgte analog zu Ray (2010) in folgenden Schritten:

In der Datensammlung der vorliegenden Arbeit sind die K_i -Werte der nach Bereinigung um Datenlücken (siehe unten) verbliebenen und somit berücksichtigten Antipsychotika über 5 Größenordnungen verteilt, wobei niedrige Werte mit hoher Bindungsaffinität korrespondieren: Der niedrigste Wert lag bei $K_i = 0,2$ nM (für Fluspirilen am D_2 -Rezeptor), während Werte von $K_i > 10.000$ nM in den Datenbanken ignoriert bzw. mit 10.000 nM gleichgesetzt werden, da bei Konzentrationen dieser Größenordnungen fast nur noch unspezifische Bindungen stattfinden, sodass Aussagen über Rezeptoraffinitäten nicht mehr zu treffen sind. Es erfolgte als erstes die Log-Transformation mit

$$pK_i = -\log_{10}(K_i).$$

Die Werte wurden nun so normalisiert, dass der jeweils höchste pK_i -Wert (die stärkste Rezeptorbindung) eines Antipsychotikums (pK_{iMax}) aufgrund der Größenordnungsspanne mit einem Wert von 5 gleichgesetzt wurde. Im Falle der geringsten oder nicht messbaren Rezeptorbindung ($K_i > 10.000$ nM) auf 0

gesetzt werden. Ein normalisierter K_i -Wert (bezeichnet als npK_i) wird dann folgendermaßen definiert:

$$npK_i = 5 + pK_i - pK_{iMax}$$

Der npK_i -Wert eines Antipsychotikums an dem Rezeptor, zu dem er die höchste Bindungsaffinität hat, ist damit immer 5 (da in diesem Fall $pK_i = pK_{iMax}$). Mit dieser Normalisierung gilt für npK_i stets:

1. Hohe npK_i -Werte bezeichnen hohe, niedrige npK_i -Werte geringe relative Bindungsaffinitäten eines Antipsychotikums am jeweiligen Rezeptor.
2. Für ein gegebenes Antipsychotikum ist die höchste mögliche relative Bindungsaffinität an einem Rezeptor $npK_i = 5$.
3. Für ein gegebenes Antipsychotikum ist die niedrigste mögliche relative Bindungsaffinität an einem Rezeptor $npK_i = 0$.
4. Jede ganze Einheit des npK_i -Wertes repräsentiert eine Größenordnung (beispielsweise bezeichnet ein npK_i -Wert von 5 eine zehnfach höhere relative Bindungsaffinität als ein npK_i -Wert von 4).

Daraus resultiert eine direkte Vergleichbarkeit der Affinitätsprofile der unterschiedlichen Wirkstoffe unabhängig von der absoluten Bindungspotenz bzw. dem absoluten K_i -Wert.

2.3.2 Bestimmung der Wirkbreite B und Bsq

Die verschiedenen Antipsychotika interagieren jeweils mit einer unterschiedlichen Anzahl von molekularen Zielstrukturen in unterschiedlichem Ausmaß. In Anlehnung an Ray (2010) wurde mit der Wirkbreite B (im Original: „*Breadth*“) ein einfaches Maß eingeführt, um Rezeptorselektivitäten von pharmakologischen oder toxikologischen Wirkstoffen zu beschreiben (genauer gesagt stellt die Wirkbreite ein zur Selektivität umgekehrtes Maß dar, also im Prinzip die „Diversität“ an Zielstrukturen). Die Wirkbreite B einer Substanz ist einfach definiert als die Summe aller normalisierten K_i -Werte (siehe voriger Abschnitt) für die molekularen Zielstrukturen, also gilt:

$$B = \sum npK_i$$

Für ein theoretisches absolut selektives Antipsychotikum würde also gelten: $B = 5$; für ein theoretisches Antipsychotikum, welches mit derselben Affinität an

allen aufgeführten Rezeptoren bindet, würde, unabhängig von der absoluten Bindungsaffinität (K_i), gelten: $B = 5 \times 28 = 140$.

Der o. g. Autor stellt weiterhin als alternatives Maß bzw. weitere Spezifizierung den Wert B_{sq} vor und definiert diesen wie folgt:

$$B_{sq} = \sqrt{\sum(npK_i)^2}$$

B_{sq} wurde zusätzlich eingeführt, da dieser Wert höhere Affinitäten stärker berücksichtigt als die bloße Summe der npK_i -Werte; es handelt sich daher um eine alternative Formel für die Darstellung der Wirkbreite einzelner Wirkstoffe bzw. deren Selektivität im Vergleich dar.

In gleicher Weise, wie es möglich ist, wie soeben beschrieben die Wirkbreite von Antipsychotika anhand einer Reihe von Zielstrukturen zu bestimmen, kann auch ein Wert für die jeweilige „Wirkbreite“ einer gegebenen Zielstruktur bezogen auf eine Anzahl unterschiedlicher Antipsychotika errechnet werden. Somit hat z. B. ein Rezeptor, zu dem eine große Anzahl von Antipsychotika eine signifikante Bindungsaffinität aufweist, ein großes B bzw. B_{sq} .

Trotz des sich ergänzenden Wertes bei der Nutzung der vier umfangreichen und gut etablierten Datenbanken waren Datenlücken zu erwarten; nicht für jedes Antipsychotikum existierte für die Vielzahl der hier primär in den Blick genommenen molekularen Zielstrukturen ein K_i -Wert und konnte somit ein npK_i -Wert ermittelt werden. Daher war es nicht möglich, für jedes Antipsychotikum bzw. für jede Zielstruktur ein B oder B_{sq} zu bestimmen. Die Anzahl der berücksichtigten Wirkstoffe bzw. molekularen Zielstrukturen wurde reduziert, bis entsprechend kondensierte lückenlose Datensätze resultierten. In die Bestimmung der npK_i -Werte wurden daher nur solche Zielstrukturen und nur solche Wirkstoffe einbezogen, bei denen in mindestens 50 % der Fälle Daten vorlagen (beispielsweise wurden Antipsychotika nicht berücksichtigt, bei denen Daten für weniger als 50 % der Zielstrukturen vorlagen, bzw. Zielstrukturen nicht, wenn Affinitätsdaten bei weniger als 50 % der Antipsychotika vorlagen). So konnte schließlich die Wirkbreite von 28 Rezeptoren (D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5 , 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₆, 5-HT₇, α_{1A} , α_{1B} , α_{2C} , α_{2A} , α_{2B} , H_1 , H_2 , H_3 , H_4 , σ_1 , β_1 , β_2 , M_1 , M_2 , M_3 , M_4 , M_5) an 20 Antipsychotika (Amisulprid, Aripiprazol, Chlorpromazin, Chlorprothixen, Clozapin, Fluphenazin, Fluspirilen, Haloperidol,

Loxapin, Melperon, Olanzapin, Paliperidon, Perphenazin, Pimozid, Pipamperon, Quetiapin, Risperidon, Sertindol, Thioridazin, Ziprasidon) bestimmt werden.

2.3.3 Korrelation zwischen K_i - und C_{ref} -Werten

Die Korrelation zwischen den Bindungsaffinitäten (K_i -Werte) der Antipsychotika an den einzelnen Zielstrukturen mit den optimalen mittleren Serumkonzentrationen (C_{ref}) einer gegebenen Substanz wurde mithilfe der Pearson-Produkt-Moment-Korrelation der logarithmisch transformierten Rohwerte ermittelt. Der Pearson-Korrelationskoeffizient r kann Werte zwischen $r = -1$ (vollständige negative Korrelation) und $r = +1$ (vollständige positive Korrelation) annehmen. Ein Wert $r = 0$ bedeutet, dass es keine Assoziation zwischen den Variablen gibt. Für die Interpretation der Korrelationskoeffizienten wurden die Kriterien von Cohen verwendet: Schwache Korrelation bei $r > 0,1$, moderate Korrelation bei $r > 0,3$ und starke Korrelation bei $r > 0,5$ (Cohen 1988). Als Signifikanzniveau wurde $\alpha = 0,05$ festgelegt und somit $p < 0,05$ als statistisch signifikant erachtet. Bei fehlender Nullhypothese bzw. aufgrund des explorativen Charakters ohne diesbezügliche Annahmen *a priori*, wurde in dieser Analyse auf eine α -Adjustierung für multiple Vergleiche verzichtet. Die statistischen Tests wurden mittels des *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS®) für Windows (Version 24.0) durchgeführt. Die Korrelationsanalyse wurde mit dem ursprünglichen Datensatz von 35 Antipsychotika und 53 Zielstrukturen durchgeführt (siehe Abschnitt 2.1.1).

2.3.4 Clusteranalyse: Affinity Propagation

Das maschinelle Lernen ist ein Zweig der Künstlichen Intelligenz, bei welchem Algorithmen eingesetzt werden, um Muster und Korrelationen in den Lerndaten zu erkennen. Die Clusteranalyse ist ein exploratives Verfahren zur Identifizierung von Ähnlichkeitsstrukturen in großen Datensätzen und zur Unterteilung dieser Datensätze in homogene Gruppen (Cluster).

Fray und Dueck (2007) führten mit der *Affinity Propagation* eine neue Form eines *Clustering*-Algorithmus ein. Bei dieser Methode ist im Gegensatz zu anderen Formen der Clusteranalyse (z.B. *K-Means*), eine Feststellung der Anzahl der Cluster vorab nicht notwendig, d. h. es müssen vor Einsetzen des Algorithmus keine Annahmen zu den Daten getätigt werden. Die Cluster werden anhand der Ähnlichkeitsmessungen zwischen allen Inputdaten berech-

net. Die Berechnung erfolgt auf der Basis eines „Nachrichtenaustausches“ (*Real valued messages*) von jedem Inputdatenpunkt zu jedem anderen Inputdatenpunkt bis alle Inputpunkte in Cluster eingeteilt werden. Der *Affinity-Propagation-Algorithmus* identifiziert in dem Datensatz Inputdatenpunkte, welche als Zentrum eines Clusters dienen (*Exemplars*). Das Clusterzentrum repräsentiert das gesamte Cluster am besten. Nachdem diese Inputdatenpunkte (*Exemplars*) definiert werden, erfolgt die Einteilung der übrigen Inputdatenpunkte anhand von Ähnlichkeitsmessungen zu den Zentren (*Exemplars*). Der *Affinity-Propagation-Algorithmus* behandelt demnach initial alle Inputdatenpunkte als potentielle Kandidaten für ein Clusterzentrum. Bei dem Nachrichtenaustausch zwischen den Inputdatenpunkten werden zwei Typen von Nachrichten (*Messages*) ausgetauscht; *Responsibilities* und *Availabilities*. Die *Responsibilities* werden von Inputdatenpunkten zu den *Exemplars*-Kandidaten gesendet und dienen der Überprüfung, ob dieser Kandidat als *Exemplar* für diesen Inputdatenpunkt dienen kann. Die *Availabilities* werden von *Exemplars* Kandidaten zu den anderen Inputdatenpunkten gesendet, um zu prüfen, ob der Nachrichten sendende Punkt als *Exemplar* für den Nachrichten empfangenden Punkt dienen kann. Die Nachrichten werden so lange optimiert bzw. iteriert, bis jeder Inputdatenpunkt einem Cluster zugeordnet war.

Die Homogenität der erstellten Cluster wird durch den Mittelwert des Quadrats der Entfernung zwischen den Inputdaten und dem Zentrum des Clusters bestimmt. Je geringer dieser Wert ist, desto höher ist die Homogenität.

Um Musterähnlichkeiten bei den Bindungsaffinitäten der Antipsychotika zu identifizieren und um zu prüfen, ob die verschiedenen molekularen Zielstrukturen in Subgruppen eingeteilt werden können, wurden die Daten zu den Bindungsaffinitäten mit der Methode des maschinellen Lernens (*Machine Learning*) *Affinity Propagation* in MATLAB® (Version 2020b) bearbeitet. Auch die Clusteranalyse mittels *Affinity Propagation* wurde mit dem ursprünglichen Datensatz von 35 Antipsychotika und 53 Zielstrukturen durchgeführt (siehe Abschnitt 2.1.1).

Die Daten zu Bindungsaffinitäten wurden in mehreren unabhängigen Schritten bearbeitet. Wie bereits erwähnt, existieren Datenlücken; nicht für jedes Antipsychotikum existierte für die Vielzahl der molekularen Zielstrukturen ein K_i -Wert. Daher war eine Verarbeitung der Daten vor der Datenanalyse erforderlich. Um

sowohl so viele Antipsychotika wie möglich zu prüfen als auch so viele Zielstrukturen wie möglich einzuschließen und um typische und atypische Antipsychotika separat zu untersuchen, erfolgten insgesamt sechs Clusteranalysen bzw. Modelle. Die Arbeitsschritte mit den gewählten Inputs sind in den Abbildungen 2.1 bis 2.6 als Flussdiagramme dargestellt. Bei den beiden ersten Analysen wurden alle Antipsychotika inkludiert. Im ersten Modell wurde die größtmögliche Anzahl von Zielstrukturen beibehalten (Abbildung 2.1), während in dem zweiten Modell die größtmögliche Anzahl von Antipsychotika beibehalten wurde (Abbildung 2.2). In den folgenden zwei Analysen wurden nur die atypischen Antipsychotika inkludiert und, ähnlich wie bei der Gruppe mit allen Antipsychotika wurde zunächst die größtmögliche Anzahl von Zielstrukturen beibehalten (Modell 3, Abbildung 2.3) und dann die größtmögliche Anzahl von AAP (Modell 4, Abbildung 2.4). In zwei weiteren Modellen wurden nur die KAA eingeschlossen. Auch hier wurde zunächst erzielt die größtmögliche Anzahl von Zielstrukturen beizubehalten (Modell 5, Abbildung 2.5) und dann die größtmögliche Anzahl von typischen Antipsychotika beizubehalten (Modell 6, Abbildung 2.6).

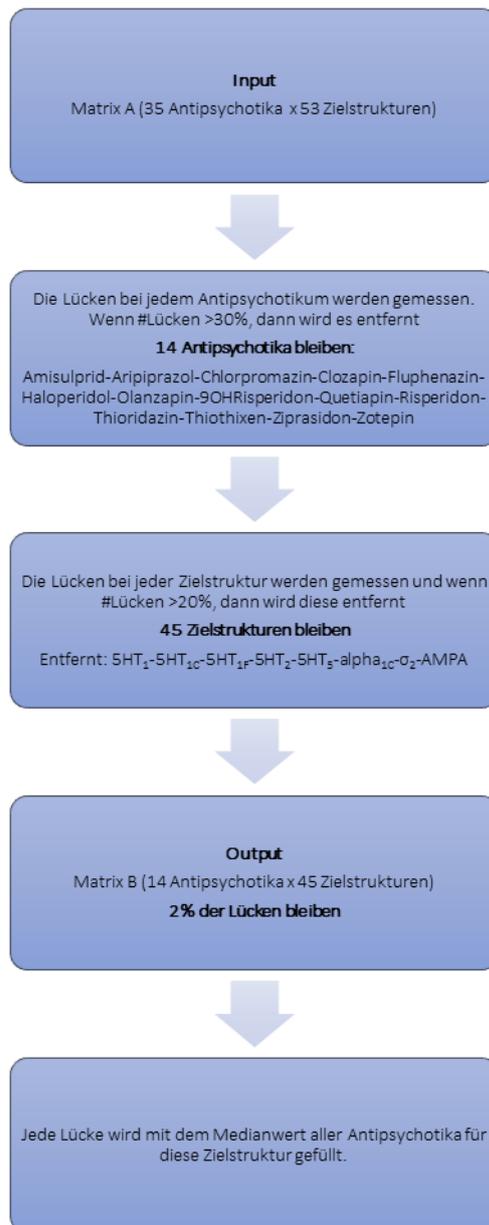


Abbildung 2.1: Bearbeitung der Daten vor der Clusteranalyse, Flussdiagramm Nr. 1: Initialer Input: Alle Antipsychotika und alle molekulare Zielstrukturen. Ziel dieser Bearbeitung ist die größtmögliche Anzahl molekularer Zielstrukturen beizubehalten. Output: 14 Antipsychotika und 45 molekulare Zielstrukturen.

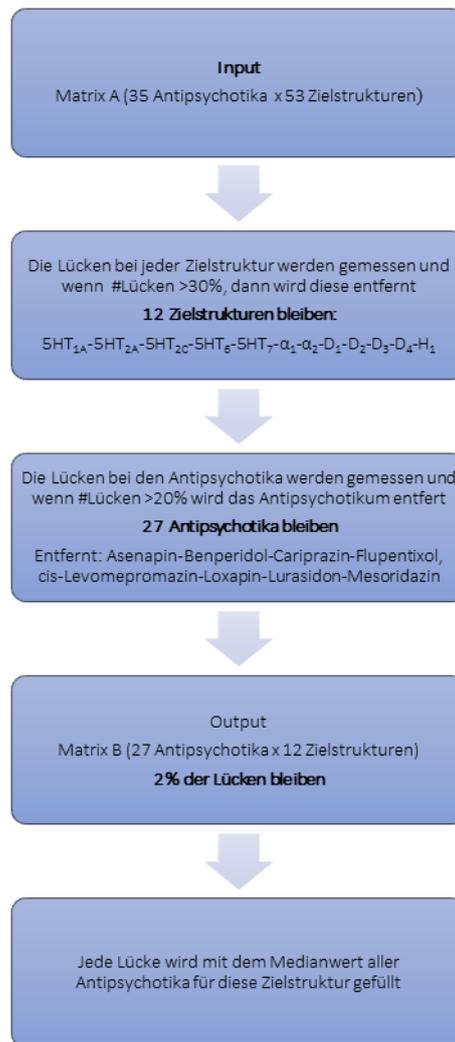


Abbildung 2.2: Bearbeitung der Daten vor dem Clustering, Flussdiagramm Nr. 2: Initialer Input: Alle Antipsychotika und alle molekulare Zielstrukturen. Ziel dieser Bearbeitung ist die größtmögliche Anzahl Antipsychotika beizubehalten. Output: 27 Antipsychotika und 12 molekulare Zielstrukturen.

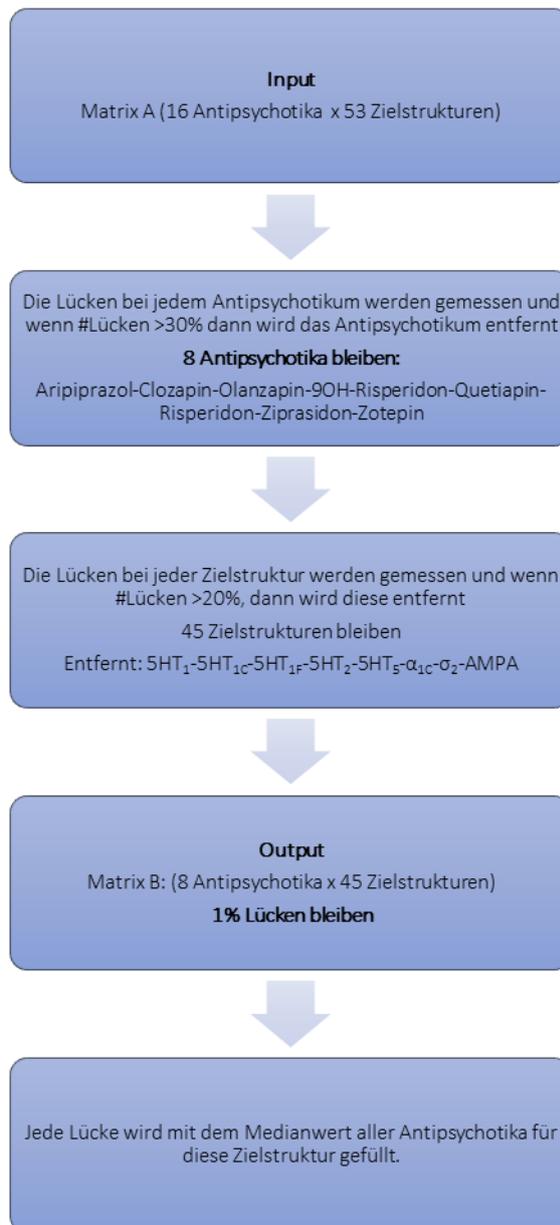


Abbildung 2.3: Bearbeitung der Daten vor dem Clustering, Flussdiagramm Nr. 3: Initialer Input: Alle atypischen Antipsychotika (AAP) und alle molekulare Zielstrukturen. Ziel dieser Bearbeitung ist die größtmögliche Anzahl molekularer Zielstrukturen beizubehalten. Output: 8 Antipsychotika und 45 molekulare Zielstrukturen.

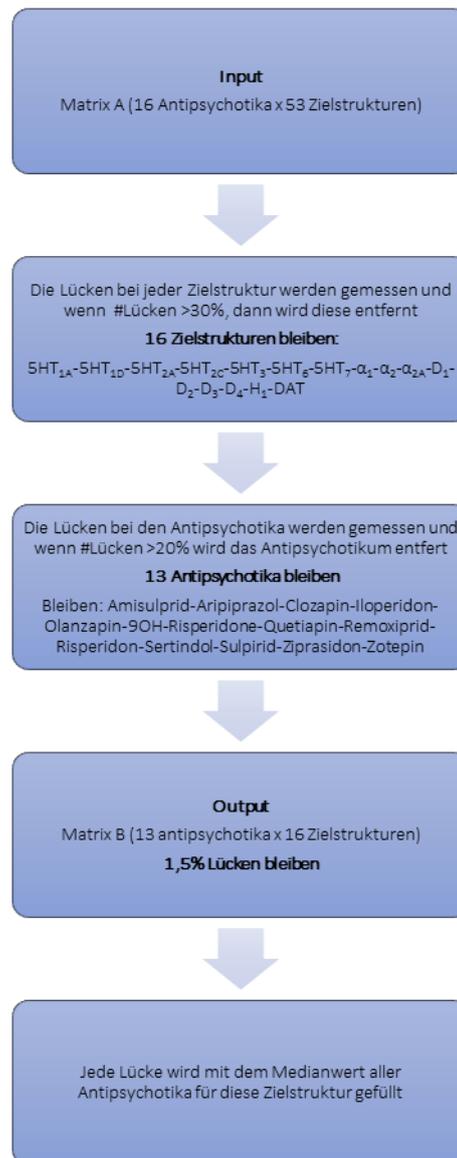


Abbildung 2.4: Bearbeitung der Daten vor dem Clustering, Flussdiagramm Nr. 4: Initialer Input: Alle atypischen Antipsychotika (AAP) und alle molekulare Zielstrukturen. Ziel dieser Bearbeitung ist die größtmögliche Anzahl Antipsychotika beizubehalten. Output: 13 Antipsychotika und 16 molekulare Zielstrukturen.

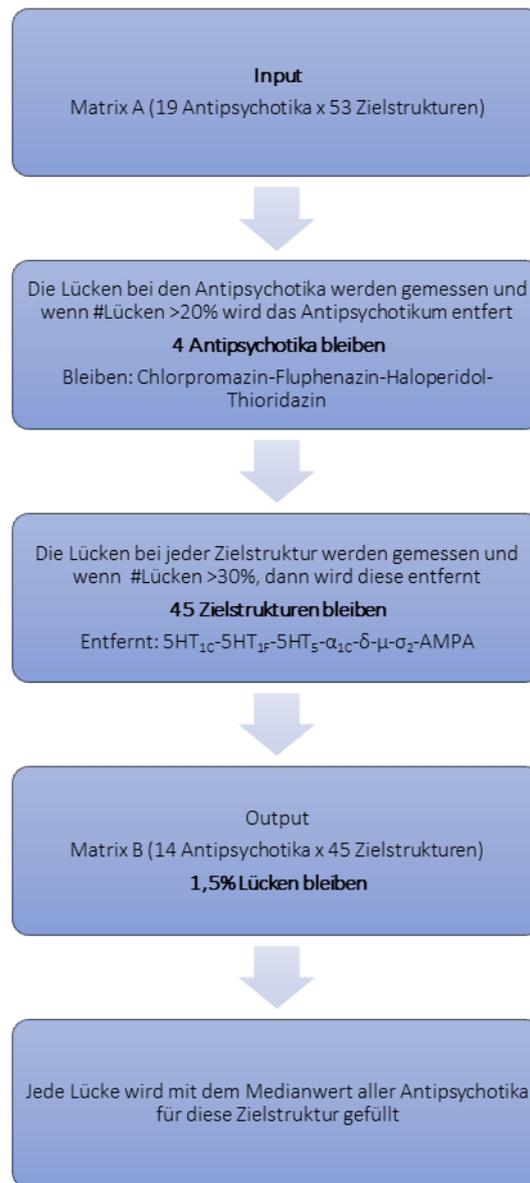


Abbildung 2.5: Bearbeitung der Daten vor dem Clustering, Flussdiagramm Nr. 5: Initialer Input: Alle typischen (konventionellen) Antipsychotika (KAP) und alle molekulare Zielstrukturen. Ziel dieser Bearbeitung ist die größtmögliche Anzahl molekularer Zielstrukturen beizubehalten. Output: 14 Antipsychotika und 45 molekulare Zielstrukturen.

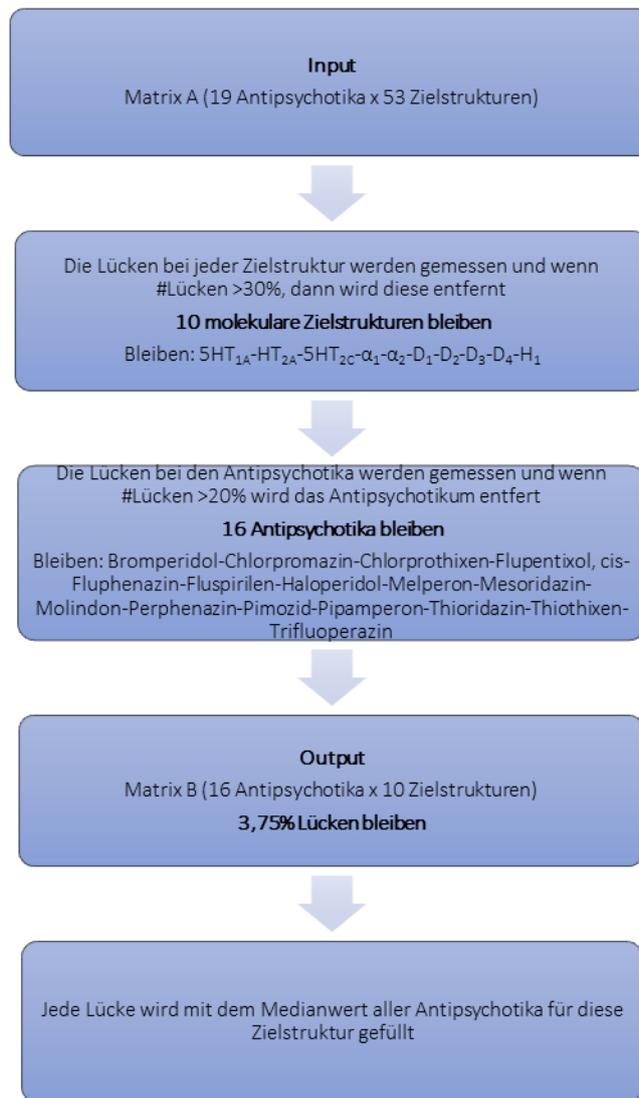


Abbildung 2.6: Bearbeitung der Daten vor dem Clustering, Flussdiagramm Nr. 6: Initialer Input: Alle typischen (konventionellen) Antipsychotika (KAP) und alle molekulare Zielstrukturen. Ziel dieser Bearbeitung ist die größtmögliche Anzahl Antipsychotika beizubehalten. Output: 16 Antipsychotika und 10 molekulare Zielstrukturen.

3 ERGEBNISSE

3.1 Daten zu Serumkonzentrationen-Referenzwerten und Bindungsaffinitäten

Die Daten zu den therapeutischen Serumkonzentration-Referenzbereichen von 35 ausgewählten Antipsychotika (KAP und AAP) wurden den AGNP-Konsensusleitlinien (Hiemke *et al.*, 2018) entnommen. Die referenzierten Antipsychotika sowie die entsprechenden Werte für den jeweils unteren und oberen therapeutischen Referenzwert sowie die daraus bestimmten jeweiligen mittleren (theoretisch „optimalen“) Serum-Referenzkonzentrationen (C_{ref}) sind in der Tabelle 3.1 aufgeführt.

Tabelle 3.1: Minimaler, maximaler und durchschnittlicher Wert des therapeutischen Referenzbereichs (C_{ref}) in ng/ml (Hiemke *et al.*, 2018)

Wirkstoff	C_{ref} (unterer Wert)	C_{ref} (oberer Wert)	C_{ref} (Mittelwert)
Amisulprid	100	320	210
Aripiprazol	150	500	325
Asenapin	2	5	3,5
Benperidol	1	10	5,5
Bromperidol	12	15	13,5
Chlorpromazin	30	300	165
Chlorprothixen	20	300	160
Clozapin	350	600	475
Fluphenazin	1	10	5,5
Fluspirilen	0,1	2,2	1,15
Haloperidol	1	10	5,5
Iloperidon	5	10	7,5
Levomepromazin	30	160	95
Loxapin	-	-	-
Lurasidon	-	-	-
Melperon	30	100	65
Mesoridazin	-	-	-
Molindon	-	-	-
Olanzapin	20	80	50
9-OH-Risperidon	20	60	40
Perazin	100	230	165
Perphenazin	0,6	2,4	1,5
Pimozid	45	20	17,5
Pipamperon	100	400	250
Prothipendyl	5	10	7,5
Quetiapin	100	500	300
Remoxiprid	-	-	-
Risperidon	20	60	40
Sertindol	50	100	75
Sulpirid	200	1000	600
Thioridazin	100	200	150
Thiothixen	-	-	-

Trifluoperazin	-	-	-
Ziprasidon	50	200	125
Zotepin	10	150	80
Zuclopenthixol	4	50	27

Wie im Methodenteil beschrieben (Abschnitt 2.2, Seite 21), erfolgte weiterhin eine Recherche der K_i -Werte für die in Tabelle 3.1 bzw. Tabelle 2.1 gelisteten Antipsychotika in vier großen Online-Datenbanken an allen dort insgesamt aufgeführten 53 molekularen Zielstrukturen (v. a. G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, Ionenkanäle, Transporterproteine). Sie sind entsprechend in den Tabellen A.1 bis A.11 des Anhangs wiedergegeben. Diese Tabellen und damit die vorliegende Arbeit stellt damit nach aktuellem Kenntnisstand die bisher umfassendste Referenz zu Bindungsaffinitäten von Antipsychotika an einzelnen molekularen Targets dar.

3.2 Bindungsaffinitätsprofile

Um die jeweiligen Spektren der Bindungsprofile der einzelnen Antipsychotika darzustellen und miteinander zu vergleichen und zur späteren Errechnung der Wirkbreite, erfolgte eine Normalisierung der K_i -Werte, wie in Abschnitt 2.3.1 des Methodenteils beschrieben. Die resultierenden npK_i -Werte erlauben nun einen Vergleich der Bindungsaffinität eines spezifischen Antipsychotikums an unterschiedlichen molekularen Zielstrukturen. Da die K_i -Werte in der Gesamtgruppe der letztlich in die Analyse aufgenommenen Antipsychotika (siehe unten) über 5 Größenordnungen verteilt waren, ergibt sich dabei eine Skala von $npK_i = 0$ (niedrigster Wert, was wegen des negativen Logarithmus für den jeweils relativ *höchsten* K_i -Wert und damit die jeweils relativ *niedrigste* Bindungsaffinität der betreffenden Substanz spricht) bis $npK_i = 5$ (höchster Wert, entsprechend dem jeweils relativ *niedrigsten* K_i -Wert und damit der jeweils *höchsten* Bindungsaffinität). Aufgrund der Logarithmierung bedeutet daher ein Wert $npK_i = 5$ eine 10-fach höhere Bindungsaffinität gegenüber einem Wert $npK_i = 4$ des gleichen Wirkstoffes an dem jeweils anderen Rezeptor. Für die Beurteilung der Ergebnisse ist dabei bedeutsam, dass es sich um *relative* Bindungsaffinitäten handelt, d. h. es können immer nur npK_i -Werte und ihr Verhältnis relativ zueinander bei ein und derselben Substanz miteinander verglichen werden.

Um ein möglichst homogenes Bild zu erhalten, waren Datenlücken zu berücksichtigen, da bei weitem nicht für alle Antipsychotika und für alle molekularen Zielstrukturen Bindungsdaten (K_i -Werte) vorlagen. In die weiteren Analysen wurden daher nur solche Rezeptoren etc. bzw. diejenigen Antipsychotika einbezogen, bei denen in mindestens 50 % der Fälle Daten vorlagen (beispielsweise wurden Antipsychotika nicht berücksichtigt, bei denen Daten für weniger als 50 % der Zielstrukturen vorlagen, bzw. Zielstrukturen nicht, wenn Affinitätsdaten bei weniger als 50 % der Antipsychotika vorlagen). Im Ergebnis konnten die Daten von 28 molekularen Zielstrukturen (allesamt G-Protein-gekoppelte Rezeptoren) und 20 Antipsychotika im vorliegenden Abschnitt 3.2 ausgewertet werden.

Die Daten sind, getrennt nach hochpotenten und niedrigpotenten Antipsychotika, in den Abbildungen 3.1 bis 3.3 grafisch dargestellt. Dort sind jeweils die npK_i -Werte absteigend nach Größe angeordnet, Rezeptorsubtypen sind gleichfarbig dargestellt (z. B. Dopaminrezeptoren in rot, Serotoninrezeptoren in gelb usw.). Nach einer bei Ray (2010) zitierten Faustregel kann angenommen werden, dass molekulare Zielstrukturen, deren relative Bindungsaffinität mehr als zwei Größenordnungen unter der maximal ermittelten Bindungsaffinität für eine gegebene Substanz liegt, zur Wirksamkeit nicht mehr signifikant beitragen. Eine gestrichelte Linie in den Abbildungen markiert diese arbiträre „Wirksamkeitsgrenze“ (entsprechend bei $npK_i = 3$). Rezeptoren, deren npK_i -Werte oberhalb dieser Linie liegen, sind daher für die Wirkung (und mutmaßlich auch Nebenwirkungen) wahrscheinlich am bedeutendsten.

3.2.1 Konventionelle Antipsychotika (KAP)

Im Folgenden werden zunächst die relativen Bindungsaffinitätsprofile der gängigsten KAP vorgestellt, und zwar getrennt nach hoch- und niedrigpotenten Wirkstoffen.

Bei den hochpotenten KAP lagen ausreichend Daten für das Butyrophenon-Derivat Haloperidol, die Phenothiazin-Derivate Fluphenazin und Perphenazin sowie die Diphenylbutylpiperidin-Derivate Fluspirilen und Pimozid vor (Abbildung 3.1).

Der Abbildung ist zu entnehmen, dass – unabhängig von der chemischen Substanzklasse – die D_2 -artigen *Dopaminrezeptoren* D_2R und D_3R fast bei allen

Wirkstoffen die höchsten Werte aufwiesen, was die bekannte herausragende Bedeutung dieser Rezeptoren für die antipsychotische Wirkung auch im vorliegenden Modell illustriert. D₁-artige (D₁R und D₅R) Dopaminrezeptoren haben lediglich bei Fluphenazin und Haloperidol einen npK_i > 3.

An nächster Stelle steht bei fast allen Substanzen der *serotonerge* 5-HT_{2A}-Rezeptor, zumindest überall mit einer npK_i > 3. Der npK_i-Wert für den 5-HT₇-Rezeptor liegt bei Fluphenazin und (besonders prominent) bei Pimozid (sowie nur knapp unterhalb bei Perphenazin) im relevanten Bereich.

Bei den *adrenergen* Rezeptoren finden sich Signale für den α_{1A}-Rezeptor bei Fluphenazin, Perphenazin und Haloperidol, für den α_{1B}-Rezeptor bei Fluphenazin und Haloperidol.

Nach dem vorliegenden Modell kann ansonsten nur noch dem H₁-Histaminrezeptor bei den Phenothiazin-Derivaten sowie Fluspirilen eine relevante Bedeutung zugesprochen werden. Alle weiteren Rezeptoren (bis auf den σ₁R bei Haloperidol), zu denen ausreichend Daten existierten, liegen über zwei Größenordnungen unterhalb der jeweiligen maximal ermittelten relativen Bindungsaffinitäten bei den hier analysierten hochpotenten KAP.

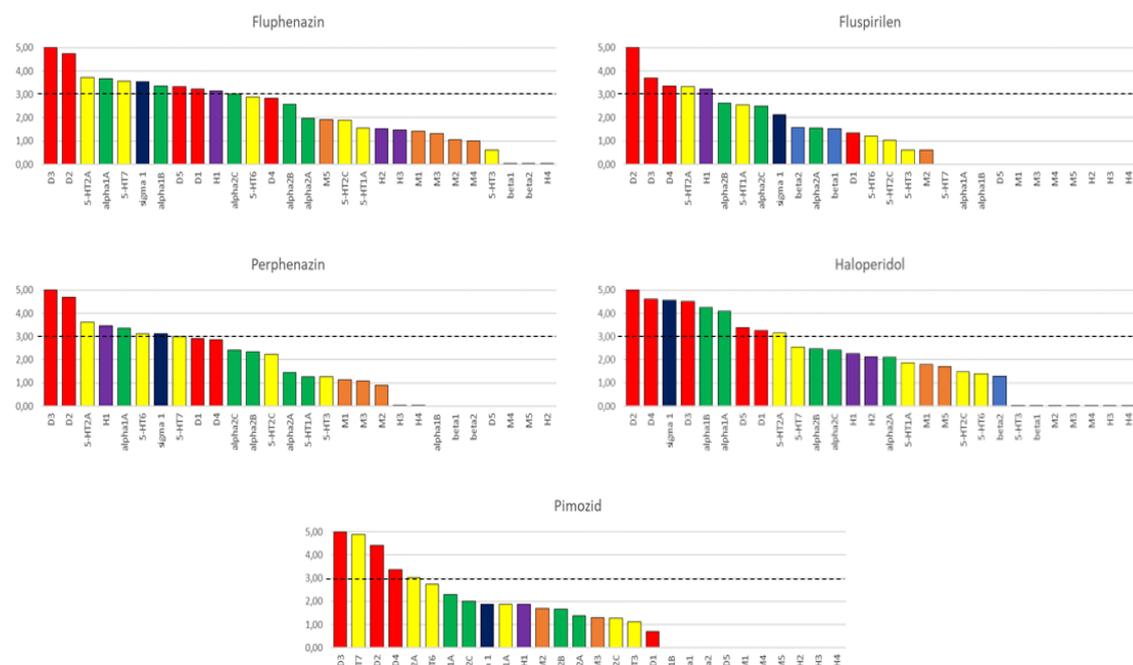


Abbildung 3.1: relative Bindungsaffinitätsprofile für die 5 hochpotenten konventionellen Antipsychotika (KAP). Molekulare Zielstrukturen mit einem npK_i-Wert <3 tragen zur Wirksamkeit der Substanz nicht signifikant bei. Die gestrichelte Linie markiert diese arbiträre „Wirksamkeitsgrenze“. Rezeptoren, deren npK_i-Werte oberhalb dieser Linie liegen, sind daher für die Wirkung (und mutmaßlich auch Nebenwirkungen) wahrscheinlich am bedeutendsten.

Bei den niedrigpotenten KAP lagen ausreichend Daten für die Butyrophenon-Derivate Melperon und Pipamperon, die Phenothiazin-Derivate Chlorpromazin und Thioridazin sowie das Thioxanthen-Derivat Chlorprothixen vor (Abbildung 3.2). Im Vergleich mit den hochpotenten KAP fallen die durchweg breiteren relativen Bindungsaffinitätsprofile auf. Die herausragende Bedeutung der D₂-artigen *Dopamin*rezeptoren (hier einschließlich des D₄R) wird auch in dieser Gruppe deutlich. Zusätzlich liegen nun auch die D₁-artigen Rezeptoren D₁R und D₅R im relevanten Bereich.

Desgleichen zeigen sich bei den *serotonergen* Rezeptoren Signale für die Rezeptorsubtypen 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆ und 5HT₇ für alle und 5-HT_{1A} für fast alle (Ausnahme: Pipamperon) Substanzen.

Bei den *α-Adrenozeptoren* fällt die besonders hohe relative Bindungsaffinität des α_{1A}- und α_{1B}-Rezeptors bei den beiden Phenothiazin-Derivaten Chlorpromazin und Thioridazin auf (jeweils die höchsten Werte mit npK_i = 5 bei beiden Substanzen). Relevante Größenordnungen haben dann noch die npK_i-Werte für α_{2B}- und α_{2C}-Rezeptoren gleichfalls bei Chlorpromazin und zusätzlich bei Pipamperon. Für Chlorprothixen und Melperon liegen keine Daten zu α-Adrenozeptoren vor.

Den drei trizyklischen Substanzen Chlorpromazin, Chlorprothixen und Thioridazin erwartungsgemäß gemeinsam sind Signale für die *muskarinischen* Acetylcholinrezeptoren (M₁ bis M₄ in unterschiedlichen Konstellationen, siehe Abbildung 3.2) sowie dem *histaminergen* H₁-Rezeptor. Dies gilt zusätzlich noch für das Melperon, die diesbezügliche Datenlage für das Pipamperon ist eingeschränkt.

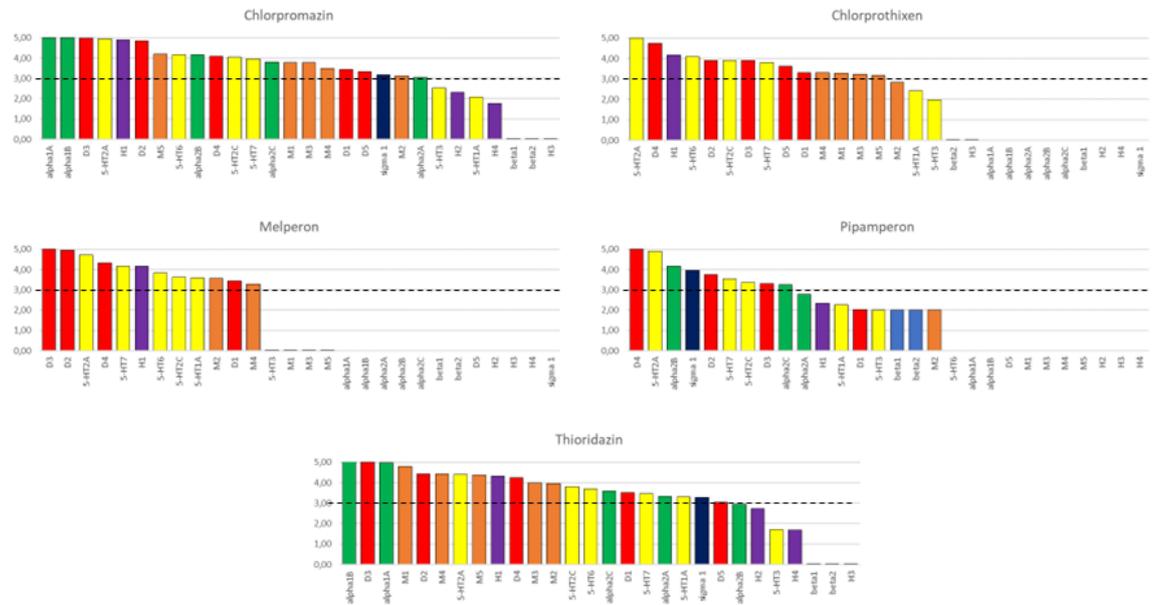


Abbildung 3.2: relative Bindungsaffinitätsprofile für die 5 niedrigpotenten konventionellen Antipsychotika (KAP). Molekulare Zielstrukturen mit einem npK_i-Wert <3 tragen zur Wirksamkeit der Substanz nicht signifikant bei. Die gestrichelte Linie markiert diese arbiträre „Wirksamkeitsgrenze“. Rezeptoren, deren npK_i-Werte oberhalb dieser Linie liegen, sind daher für die Wirkung (und mutmaßlich auch Nebenwirkungen) wahrscheinlich am bedeutendsten.

3.2.2 Atypische Antipsychotika (AAP)

Für insgesamt 10 AAP liegen für die vorliegende Analyse ausreichende Daten vor, diese sind in der Abbildung 3.3 grafisch dargestellt. Auf den ersten Blick erkennbar ist ein breites Spektrum der relevanten (npK_i > 3) relativen Bindungsaffinitäten (mit Ausnahme von Amisulprid). Die dargestellten AAP lassen sich grob unterteilen in Amisulprid als regioselektiver D₂/D₃-Rezeptor-Antagonist, Aripiprazol als D₂/D₃-Rezeptor-Partialagonist sowie die übrige, größte Gruppe der D₂/5-HT₂-Rezeptor-Antagonisten, in der Clozapin aufgrund seines einzigartigen Bindungsprofils noch einmal eine Sonderrolle spielt. Amisulprid hat insgesamt ebenfalls eine Sonderstellung aufgrund seines kleinen Bindungsspektrums; relevante npK_i-Werte finden sich lediglich für die D₂-artigen Dopaminrezeptoren D₂R und D₃R und den Serotonin-Rezeptorsubtyp 5-HT₇. Die Substanz kann daher nicht nur als regioselektiv (mesolimbisch, tuberoinfundibulär), sondern auch als hochgradig rezeptorselektiv angesehen werden. Sie wird im Folgenden gesondert betrachtet. Abbildung 3.3 verdeutlicht v. a. Gemeinsamkeiten, jedoch auch Unterschiede der relativen Bindungsaffinitäten bei den AAP.

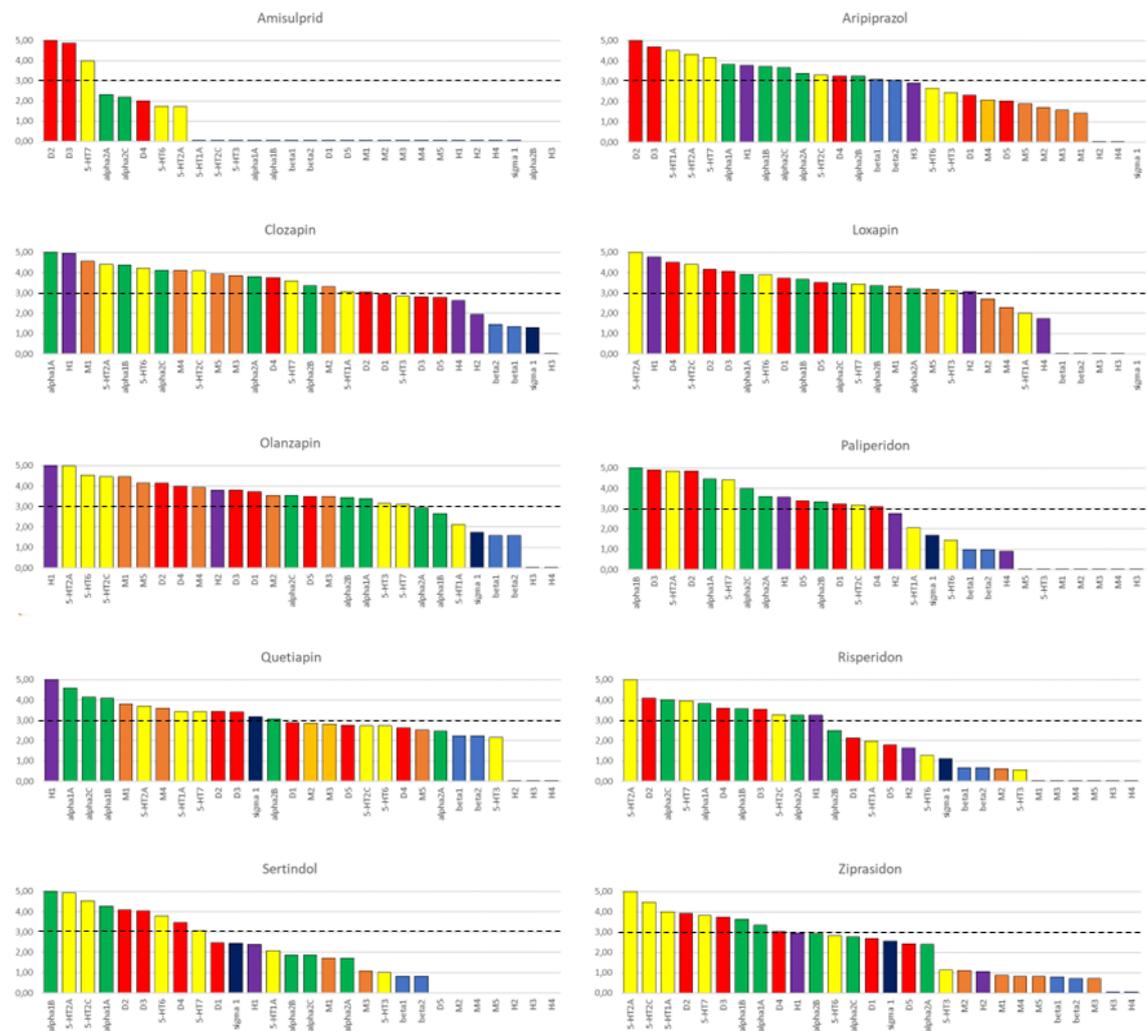


Abbildung 3.3: Relative Bindungsaffinitätsprofile für die 10 atypische Antipsychotika (AAP). Molekulare Zielstrukturen mit einem npK_i -Wert <3 tragen zur Wirksamkeit der Substanz nicht signifikant bei. Die gestrichelte Linie markiert diese arbiträre „Wirksamkeitsgrenze“. Rezeptoren, deren npK_i -Werte oberhalb dieser Linie liegen, sind daher für die Wirkung (und mutmaßlich auch Nebenwirkungen) wahrscheinlich am bedeutendsten.

Demnach spielen, wie bei den KAP, D_2 -artige *Dopamin*rezeptoren eine wesentliche Rolle. Die npK_i -Werte liegen für den D_2 -Rezeptor bei sämtlichen atypischen Wirkstoffen über 3, für den D_3 -Rezeptor bei allen außer Clozapin, für den D_4 -Rezeptor bei allen außer Quetiapin. Im Gegensatz zu den KAP weisen jedoch die *Serotonin*rezeptoren, speziell die 5-HT_2 -Rezeptorsubtypen und der 5-HT_7 -Rezeptor, im Vergleich die höheren relativen Bindungsaffinitäten bei den AAP auf. Eine im hier definierten Sinn relevante Bindungsaffinität haben *sämtliche* AAP für den 5-HT_{2A} -Rezeptor sowie den 5-HT_7 -Rezeptor (hier sogar einschließlich Amisulprid). Ebenso universal erscheint die Bindungsaffinität der AAP für den 5-HT_{2C} R ($npK_i > 3$ für alle außer Quetiapin). Als unterschiedlich stellen sich die Verhältnisse für den 5-HT_{1A} -Rezeptor sowie die 5-HT_6 - und 5-HT_{1B} -Rezeptoren dar.

HT₃-Rezeptoren dar (für letzteren zeigt sich ein Signal im hier definierten Sinne lediglich bei Loxapin).

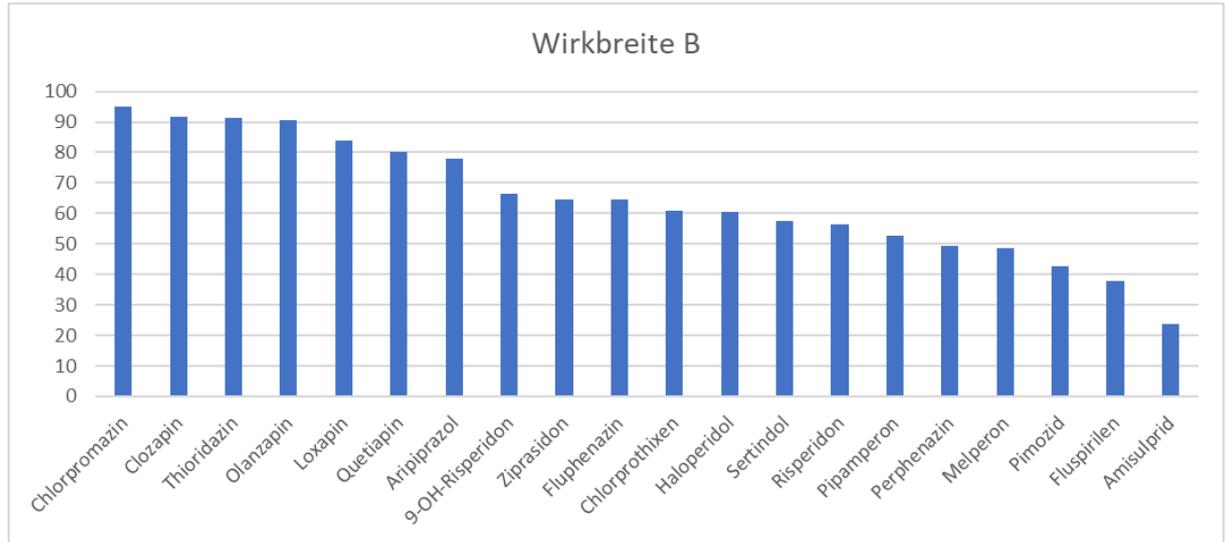
Unter den *Adrenozeptoren* fällt die universale Rolle des α_{1A} -Rezeptors auf, hier weisen sämtliche AAP (wieder bis auf Amisulprid als Spezialfall) ein Signal auf (bei Clozapin sogar maximale relative Bindungsaffinität); für den α_{1B} -Rezeptor gilt ähnliches: eine relevante Affinität zeigen alle AAP mit Ausnahme von Olanzapin.

Wie zu erwarten, besteht bei den trizyklischen AAP Clozapin, Olanzapin, Quetiapin und Loxapin eine hohe Affinität zu *Muskarin-* und *Histamin-*rezeptoren. Bei den drei erstgenannten Wirkstoffen stellt der H₁-Rezeptor sogar die maximale Bindungsaffinität, bei Loxapin steht er an zweiter Stelle. Ein Signal für relevante relative Bindungsaffinität besteht außerdem noch bei Aripiprazol, Risperidon und Paliperidon. Für die Muskarinrezeptoren liegt eine $npK_i > 3$ für Clozapin und Olanzapin bei allen Rezeptorsubtypen (M₁R bis M₅R) vor. Eine muskarinerge Affinität anderer außer den trizyklischen AAP besteht nicht in relevantem Ausmaß.

3.3 Wirkbreite B und B_{sq} der Antipsychotika

In Anlehnung an Ray (2010) wurde in der vorliegenden Arbeit die Wirkbreite als quantitatives Maß für das Ausmaß der Rezeptorinteraktionen der einzelnen Antipsychotika eingeführt („B-Statistik“). Wie in Abschnitt 2.3.2 erläutert, stellt die einfache Wirkbreite B die Summe der npK_i -Werte aller in die Analyse einbezogener molekularer Zielstrukturen (hier: 20 Rezeptoren aus Abschnitt 3.2, vgl. Abbildungen 3.1 bis 3.3) eines gegebenen Wirkstoffs dar. Tabelle 3.2 zeigt die Auflistung dieser Werte in alphabetischer Reihenfolge der in diese Datenanalyse eingeschlossenen Antipsychotika. Eine graphische Darstellung der Antipsychotika, geordnet nach absteigenden Werten für beide Maße der Wirkbreite (und damit zunehmender Selektivität), gibt Abbildung 3.4.

A)



B)

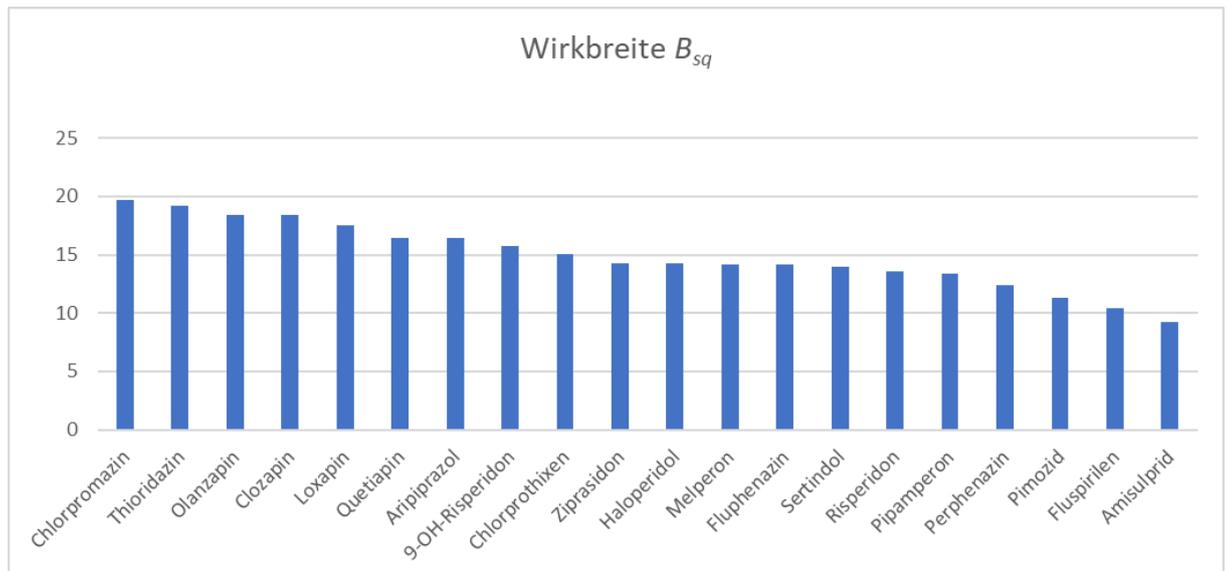


Abbildung 3.4: A) Wirkbreite B und B) Wirkbreite B_{sq} von 20 Antipsychotika an 28 molekularen Zielstrukturen. Die Wirkbreite B bzw. B_{sq} ist ein anschauliches und einfaches Maß, um Rezeptorselektivität von Antipsychotika zu beschreiben. Diese wird wie folgend definiert: $B = \sum npK_i$ bzw. $B_{sq} = \sqrt{\sum (npK_i)^2}$ (für mehr Details siehe Abschnitt 2.3.2). Je höher der Wert der Wirkbreite, also links in der Abbildung, desto weniger selektiv ist das Antipsychotikum.

Zu beachten ist, dass bei folgenden Wirkstoffen größere Datenlücken für die K_i -Werte in den verwendeten Datenbanken bestehen, sodass entsprechend errechnete Werte für die B-Statistik nur mit Vorsicht zu interpretieren sind (Anteil der nicht vorhandenen Daten in Klammern): Fluspirilen (39 %), Melperon (43 %), Perphenazin (25 %), Pimozid (36 %), Pipamperon (39 %), Sertindol (25 %). Bei den übrigen Wirkstoffen lag der Anteil der Datenlücken unter 10 % (0 bis 7 %). Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass nicht vorhandene Daten für

einen Rezeptorsubtyp bei einem Wirkstoff für eine theoretisch nicht zu erwartende relevante Affinität und damit Interaktion sprechen, sodass dieses Vorgehen hier gerechtfertigt erschien.

Tabelle 3.2: B-Statistik (B- und B_{sq}-Werte) der einzelnen Antipsychotika im Hinblick auf die Gesamtheit der in die Analyse einbezogenen Rezeptoren bzw. Rezeptorsubtypen

Antipsychotikum	$B = \sum npK_i$	$B_{sq} = \sqrt{\sum (npK_i)^2}$
Amisulprid	23,82	9,20
Aripiprazol	78,10	16,39
Chlorpromazin	95,03	19,65
Chlorprothixen	60,69	15,04
Clozapin	91,55	18,40
Fluphenazin	64,47	14,13
Fluspirilen	37,89	10,39
Haloperidol	60,32	14,22
Loxapin	83,84	17,54
Melperon	48,67	14,19
Olanzapin	90,75	18,42
Paliperidon (9-OH-Risperidon)	66,61	15,77
Perphenazin	49,28	12,39
Pimozid	42,50	11,35
Pipamperon	52,62	13,41
Quetiapin	80,00	16,41
Risperidon	56,33	13,55
Sertindol	57,48	13,98
Thioridazin	91,42	19,15
Ziprasidon	64,57	14,29

Höhere Werte (= größere Wirkbreite) stehen für niedrigere Selektivität der jeweiligen Substanz an der Gesamtheit der analysierten Rezeptoren. Weitere Erläuterungen siehe Text.

Chlorpromazin und Thioridazin sind demnach z. B. die Antipsychotika mit der relativ geringsten, während Fluspirilen und Amisulprid die Antipsychotika mit der relativ höchsten Selektivität für die ausgewählten Zielstrukturen bzw. (hier) Rezeptoren sind.

3.4 Wirkbreite B und B_{sq} der Rezeptorsubtypen

Zur Darstellung der relativen Bedeutung einzelner Rezeptoren wurden auch die B-Statistik (Wirkbreite) der einzelnen Rezeptorsubtypen selbst bestimmt (durch Aufsummieren der npK_i-Werte der Gesamtheit der Antipsychotika am jeweiligen Rezeptorsubtyp bzw. Anwendung der in Abschnitt 2.3.2 vorgestellten Formeln). Hohe Werte bedeuten in diesem Fall eine hohe Gewichtung des entsprechenden Rezeptors bzw. Rezeptorsubtyps im Datensatz und lassen auf eine relevante Bedeutung desselben im Rahmen des antipsychotischen Wirkprofils allgemein schließen. Die entsprechenden B- und B_{sq}-Werte der in den vorange-

henden Abschnitten (siehe Abbildungen 3.1 bis 3.4 bzw. Tabelle 3.2) untersuchten Rezeptoren für die Gesamtheit der dort aufgeführten Antipsychotika sind in der Tabelle 3.3 dargestellt. Auch hier wurden Datenlücken entsprechend den Ausführungen im vorigen Abschnitt vernachlässigt.

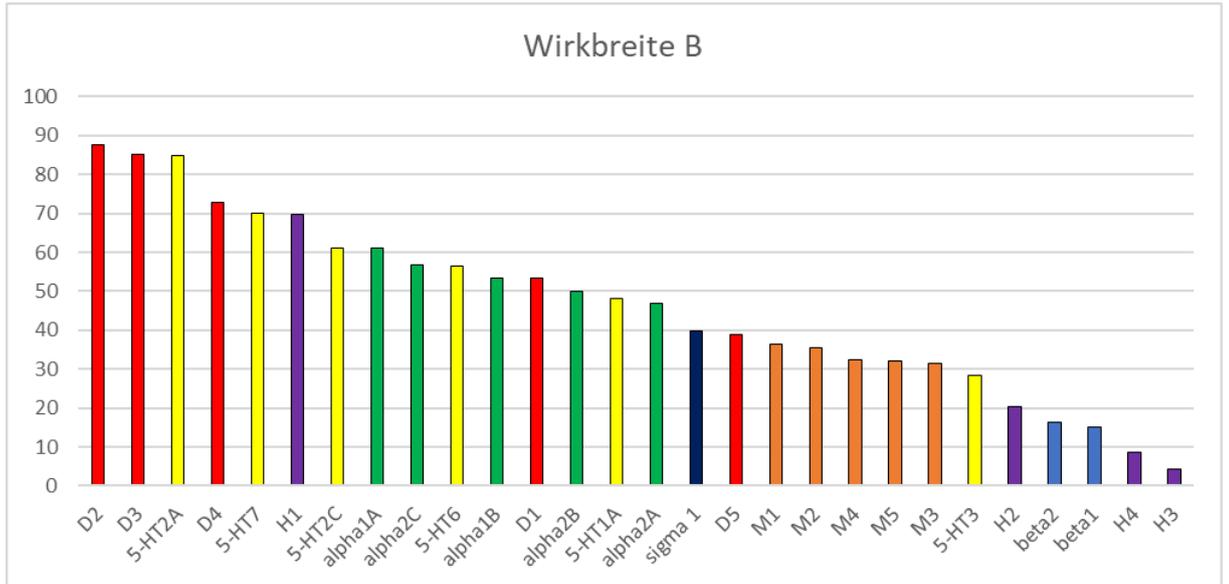
Tabelle 3.3: B-Statistik (B- und B_{sq} -Werte) der einzelnen Rezeptoren bzw. Rezeptorsubtypen im Hinblick auf die Gesamtheit der in die Analyse einbezogenen Antipsychotika (N = 20)

Zielstruktur	$B = \sum npK_i$	$B_{sq} = \sqrt{\sum (npK_i)^2}$
5-HT _{1A}	48,05	11,63
5-HT _{2A}	84,72	19,35
5-HT _{2C}	61,12	14,83
5-HT ₃	28,25	7,86
5-HT ₆	56,34	13,75
5-HT ₇	69,97	16,22
α_{1A}	61,01	16,09
α_{1B}	53,42	15,05
α_{2A}	46,76	11,48
α_{2B}	50,04	12,45
α_{2C}	56,84	13,77
β_1	15,04	5,29
β_2	16,36	5,44
D ₁	53,22	12,69
D ₂	87,47	19,72
D ₃	85,25	19,31
D ₄	72,78	16,64
D ₅	38,90	10,99
M ₁	36,43	11,26
M ₂	35,59	9,94
M ₃	31,55	9,76
M ₄	32,36	10,49
M ₅	31,92	10,35
H ₁	69,57	16,53
H ₂	20,25	7,17
H ₃	4,38	3,26
H ₄	8,68	4,07
σ_1	39,67	10,92

Höhere Werte (= größere Wirkbreite) stehen für eine entsprechend höhere Gewichtung (Bedeutung) des jeweiligen Rezeptors am antipsychotischen Wirkprofil allgemein. Weitere Erläuterungen siehe Text.

In Abbildung 3.5 sind diese Werte in abnehmender Größe graphisch dargestellt. Demnach gebührt etwa den Dopamin-rezeptorsubtypen D₂ und D₃ sowie den Serotonin-Rezeptorsubtypen 5-HT_{2A} und 5-HT₇ die höchste Gewichtung in der Gruppe der oben genannten 20 Antipsychotika.

A)



B)

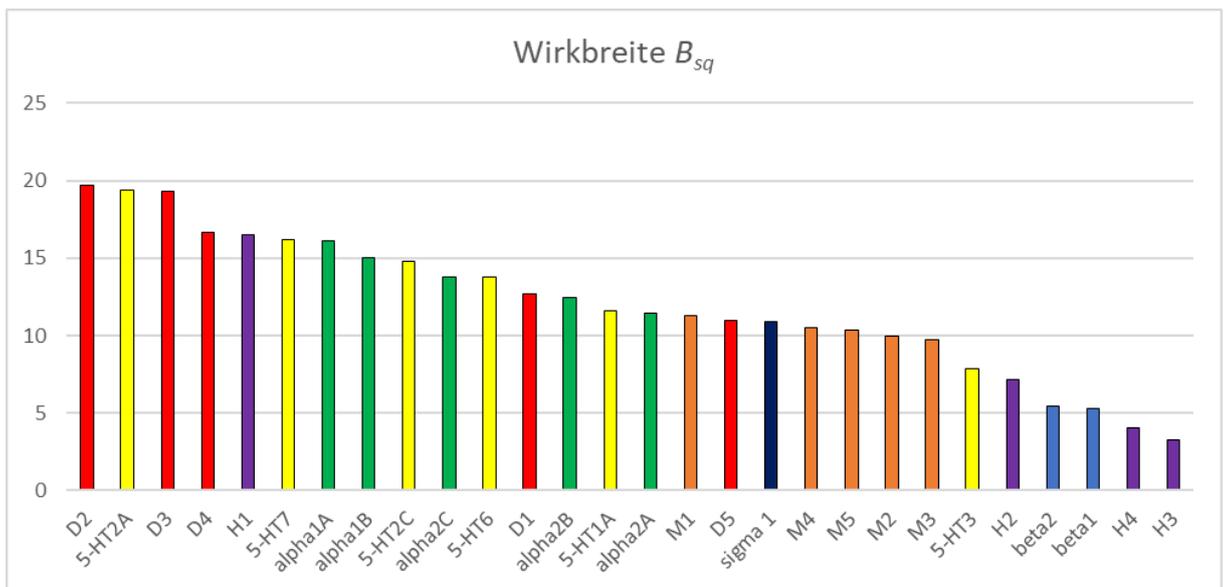


Abbildung 3.5: A) Wirkbreite B und B) Wirkbreite B_{sq}. 28 molekulare Zielstrukturen, 20 Antipsychotika. Die Wirkbreite B bzw. B_{sq} ist ein sehr einfaches Maß um Rezeptorselektivität von Antipsychotika zu beschreiben. Diese wird wie folgend definiert: $B = \sum npK_i$ bzw. $B_{sq} = \sqrt{\sum (npK_i)^2}$ (für mehr Details siehe Abschnitt 2.3.2). Je höher der Wert der Wirkbreite, also links in der Abbildung, desto höher ist die Gewichtung des entsprechenden Rezeptors im Datensatz.

3.5 Korrelation zwischen Bindungsaffinitäten und mittleren therapeutischen Serumkonzentrationen

Als ein weiterer Ansatz zur Ermittlung bzw. Darstellung der für die antipsychotische Wirksamkeit relevantesten molekularen Zielstrukturen (vorwiegend Rezeptoren) wurden in der vorliegenden Arbeit die K_i -Werte der Substanzen an den jeweiligen Rezeptoren mit den mittleren therapeutischen Serumreferenzkonzentrationen (bzw. „Wirkkonzentrationen“) (C_{ref}) korreliert. Eine positive Korrelation bedeutet dabei, dass z. B. niedrige K_i -Werte (= hohe Bindungsaffinitäten) niedrigen Serumkonzentrationen entsprechen; es sind also bei an einem bestimmten Rezeptor hochaffinen Antipsychotikum für die antipsychotische Wirksamkeit bereits niedrige Serumkonzentrationen ausreichend. Im Folgenden seien die Ergebnisse zunächst für die (1) gesamte (gepoolte) Gruppe der Antipsychotika, dann für die (2) Gruppe der AAP sowie der (3) KAP separat dargestellt. Wie bereits in Abschnitt 2.3.3 erläutert, wurde aufgrund des explorativen Charakters sowie der hypothesenfreien Herangehensweise keine *post hoc*-Korrektur durchgeführt.

3.5.1 Alle Antipsychotika

Zunächst wurden die K_i -Werte der molekularen Zielstrukturen der Gesamtgruppe *aller* Wirkstoffe mit den C_{ref} korreliert. Die signifikanten Ergebnisse der Pearson-Korrelation werden in der Tabelle 3.4 dargestellt, die Daten aller weiteren (nicht-signifikanten) Korrelationen sind in der Tabelle A.12 im Anhang aufgelistet. Der Tabelle ist zu entnehmen, dass über Antipsychotika aller Klassen die Korrelationen für D_2 -artige Dopaminrezeptoren (D_2 , D_3 , etwas geringer D_4) am stärksten sind, gefolgt von den D_1 -artigen (D_1 , D_5) und weiter dem H_2 -Histamin- und dem σ_1 -, NMDA- und zuletzt $GABA_A$ -Rezeptor. Es wurde keine statistisch signifikante Korrelation für Serotonin-(5-HT)-Rezeptoren festgestellt. Für die muskarinergen Acetylcholinrezeptoren M_1 - M_4 fanden sich signifikante *negative* Korrelationen.

Tabelle 3.4: Pearson Korrelation, C_{ref} , K_i für alle Antipsychotika*

Zielstruktur	Korrelationskoeffizient r	P
D ₁	0,355	0,041
D ₂	0,678	0,000
D ₃	0,585	0,010
D ₄	0,462	0,010
D ₅	0,550	0,017
M ₁	-0,435	0,036
M ₂	-0,423	0,032
M ₃	-0,439	0,030
M ₄	-0,568	0,011
H ₂	0,599	0,015
GABA A	0,475	0,043
NMDA	0,539	0,035
Sigma-1	0,566	0,011

* Nur statistisch signifikante Ergebnisse; nichtsignifikante Ergebnisse siehe Tabelle A.12 des Anhangs

Um das Zusammenwirken der Dopaminrezeptoren D₂, D₃ und D₄ und der Serotoninrezeptoren 5-HT_{2A} und 5-HT_{2C} zu überprüfen, wurden die Quotienten dieser Rezeptoren (5-HT_{2A}/D₂, 5-HT_{2C}/D₂, 5-HT_{2A}/D₃, 5-HT_{2C}/D₃, 5-HT_{2A}/D₄, 5-HT_{2C}/D₄) mit den optimalen Wirkkonzentrationen der Substanzen im Serum korreliert. Diese Quotienten wurden analog zu Richtand *et al.*, (2007) vor dem Hintergrund des zunehmenden Wissens über den Beitrag der Serotoninrezeptoren für die antipsychotische Wirkung von Antipsychotika ausgewählt. Der Tabelle 3.5 ist zu entnehmen, dass eine statistisch signifikante Korrelation lediglich für den Quotienten 5-HT_{2C}/D₃ festgestellt wurde, diese erwies sich als negativ.

Tabelle 3.5: Pearson-Korrelation C_{ref} , K_i für Quotienten von Serotonin- und Dopaminrezeptoren für alle Antipsychotika

Zielstruktur	Korrelationskoeffizient r	P
5-HT _{2C} /D ₃	-0,428	0,018
5-HT _{2A} /D ₂	-0,272	0,094
5-HT _{2A} /D ₃	-0,194	0,176
5-HT _{2A} /D ₄	-0,241	0,123
5-HT _{2C} /D ₂	-0,474	0,100
5-HT _{2C} /D ₄	-0,496	0,070

3.5.2 Atypische Antipsychotika (AAP)

Anschließend wurden die K_i -Werte der molekularen Zielstrukturen der AAP mit der jeweiligen C_{ref} korreliert. Die signifikanten Ergebnisse der Pearson-Korrelation werden in der Tabelle 3.6 dargestellt, alle weiteren in der Tabelle A.13 des Anhangs. Demnach wurde eine statistisch signifikante positive Korrelation für

die Dopaminrezeptoren D₁ und D₄, nicht jedoch den D₂-Rezeptor ($r = 0,411$, $p = 0,092$), festgestellt. Die Korrelation für den D₁R erwies sich dabei als höher im Vergleich zur Gesamtgruppe aller Antipsychotika. Für die AAP fanden sich, im Gegensatz zu der gepoolten Gruppe aller Antipsychotika statistisch signifikante Korrelationen für diverse Serotoninrezeptoren (5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, 5-HT₇). Außerdem wurden statistisch signifikante Korrelationen für die Histaminrezeptoren H₁ und H₂ sowie die Adrenozeptoren α_1 und α_2 (nicht jedoch die Subtypen, siehe Tabelle A.13) gefunden.

Tabelle 3.6: Pearson Korrelation C_{ref} , K_i für die atypischen Antipsychotika (AAP)*

Zielstruktur	Korrelationskoeffizient r	P
D ₁	0,735	0,003
D ₄	0,643	0,012
5-HT _{1B}	0,654	0,015
5-HT _{1D}	0,624	0,020
5-HT _{1E}	0,620	0,021
5-HT _{2A}	0,656	0,010
5-HT _{2C}	0,604	0,019
5-HT ₆	0,629	0,014
5-HT ₇	0,575	0,032
H ₁	0,553	0,031
H ₂	0,840	0,001
α_1	0,623	0,027
α_2	0,573	0,033

* Nur statistisch signifikante Ergebnisse; nichtsignifikante Ergebnisse siehe Tabelle A.13 des Anhangs

Um das Zusammenwirken der Dopaminrezeptoren D₂, D₃ und D₄ und der Serotoninrezeptoren 5-HT_{2A} und 5-HT_{2C} für die Gruppe der AAP zu analysieren, wurden die Quotienten dieser Rezeptoren (5-HT_{2A}/D₂, 5-HT_{2C}/D₂, 5-HT_{2A}/D₃, 5-HT_{2C}/D₃, 5-HT_{2A}/D₄, 5-HT_{2C}/D₄) mit der C_{ref} korreliert. Die Ergebnisse werden in der Tabelle 3.7 dargestellt. Eine statistisch signifikante positive Korrelation wurde zwischen dem 5-HT_{2A}/D₄ Quotient und den Referenzkonzentrationen der Substanzen im Serum festgestellt. Parallel wurde gezeigt, dass eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen dem 5-HT_{2A}/D₃-Quotient und den maximalen Referenzkonzentrationen der Substanzen im Serum vorliegt.

Tabelle 3.7: Pearson Korrelation C_{ref} , K_i für Quotienten von Serotonin- und Dopaminrezeptoren Rezeptoren für die atypischen Antipsychotika (AAP)

Zielstruktur	Korrelationskoeffizient r	P
5-HT _{2A} /D ₃	0,520	0,048*
5-HT _{2A} /D ₄	0,516	0,030
5-HT _{2A} /D ₂	0,464	0,064
5-HT _{2C} /D ₂	0,393	0,103
5-HT _{2A} /D ₃	0,489	0,053
5-HT _{2C} /D ₃	0,435	0,079
5-HT _{2C} /D ₄	0,364	0,122

*Die Signifikanz wurde hier für den maximalen, nicht für den mittleren C_{ref} -Wert festgestellt

3.5.3 Konventionelle Antipsychotika (KAP)

Schließlich wurden die K_i -Werte der molekularen Zielstrukturen der KAP mit den mittleren therapeutischen Referenz-Serumkonzentrationen (C_{ref}) korreliert. Die statistisch signifikanten Ergebnisse werden in der Tabelle 3.8 dargestellt. Es ergab sich dabei eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen den D₂-artigen Dopaminrezeptoren D₂ und D₃. Für den D₁-Rezeptor zeigte sich keine statistisch signifikante Korrelation ($r = 0,187$, $p = 0,262$, siehe Tabelle A.14). Zusätzlich wurde eine negative statistisch signifikante Korrelation zwischen dem 5-HT_{2C}-Rezeptor und den Mittelwerten der optimalen Wirkkonzentrationen der Substanzen im Serum festgestellt. Außerdem wurde eine negative statistisch signifikante Korrelation zwischen den M₁, M₂, M₃, M₄ und M₅-Rezeptoren und den Mittelwerten der optimalen Wirkkonzentrationen der Substanzen im Serum festgestellt. Zusammenfassend spielen diesen Ergebnissen zufolge die Dopaminrezeptoren die größte Rolle bei der Entwicklung der antipsychotischen Wirkung bei den KAP.

Tabelle 3.8: Pearson-Korrelation C_{ref} , K_i für die konventionellen (typischen) Antipsychotika (KAP)*

Zielstruktur	Korrelationskoeffizient r	P
D ₂	0,711	0,001
D ₃	0,546	0,022
5-HT _{2C}	-0,510	0,038
α_{1B}	-0,966	0,017
M ₁	-0,712	0,016
M ₂	-0,639	0,013
M ₃	-0,743	0,007
M ₄	-0,861	0,002
M ₅	-0,742	0,018

* nur statistisch signifikante Ergebnisse; nichtsignifikante Ergebnisse siehe Tabelle A.14 des Anhangs

Auch bei den klassischen Antipsychotika wurden die bereits beschriebenen Quotienten (5-HT_{2A}/D₂, 5-HT_{2C}/D₂, 5-HT_{2A}/D₃, 5-HT_{2C}/D₃, 5-HT_{2A}/D₄, 5-HT_{2C}/D₄)

mit der C_{ref} korreliert, um das Zusammenwirken der Dopaminrezeptoren D_2 , D_3 und D_4 und der Serotoninrezeptoren $5-HT_{2A}$ und $5-HT_{2C}$ für die Gruppe der typischen Antipsychotika zu überprüfen. Diese sind in der Tabelle 3.9 dargestellt. Wie ersichtlich, wurden hier jeweils *negative* statistisch signifikante Korrelationen festgestellt. Diesem Ergebnis zufolge beeinflusst das Zusammenwirken der Serotonin- und Dopaminrezeptoren negativ die antipsychotische Wirkung der KAP.

Tabelle 3.9: Pearson Korrelation C_{ref} , K_i für Quotienten von Serotonin- und Dopaminrezeptoren

Zielstruktur	Korrelationskoeffizient r	P
5-HT _{2A} /D ₂	-0,637	0,007
5-HT _{2C} /D ₂	-0,799	0,001
5-HT _{2A} /D ₃	-0,501	0,034
5-HT _{2C} /D ₃	-0,731	0,002
5-HT _{2C} /D ₄	-0,485	0,047
5-HT _{2A} /D ₄	-0,202	0,245

Alle nicht statistisch signifikante Ergebnisse der oben beschriebenen Pearson Korrelationen werden im Anhang aufgeführt (siehe Tabellen A.12-A.14).

3.6 Gruppierung mittels *Affinity Propagation*

Als weiterer Schritt erfolgte eine Gruppierung der molekularen Zielstrukturen anhand von Musterähnlichkeiten bei den Bindungsaffinitäten der Antipsychotika. Über die gepoolte Gruppe der Antipsychotika sowie – ähnlich wie im vorherigen Abschnitt getrennt für die Untergruppen 1) alle Antipsychotika, der 2) AAP und 3) KAP - wurden jeweils Clusteranalysen (*Affinity Propagation*) gerechnet. Auch durch diese Methode sollten Gemeinsamkeiten oder Unterschiede bei den Bindungsprofilen der einzelnen Wirkstoffgruppen dargestellt und herausgearbeitet werden. Wie bereits in Abschnitt 2.3.4 ausgeführt, wäre für eine eindeutige diesbezügliche Auswertung ein vollständiger Datensatz wünschenswert. Trotz Rekrutierung mehrerer unabhängiger Datenbanken war eine solche Vollständigkeit allerdings bei der Vielzahl untersuchter Antipsychotika einerseits sowie molekularer Zielstrukturen andererseits nicht zu erreichen. Daher wurden mehrere Modelle gerechnet, die in unterschiedlicher Weise die Datenlücken berücksichtigten (siehe Abschnitt 2.3.4).

3.6.1 Alle Antipsychotika

Modell 1

Input hier waren 35 Antipsychotika und deren Affinitäten an 53 molekularen Zielstrukturen und *Output* waren 14 Antipsychotika und deren Affinität an 45 molekularen Zielstrukturen. In diesem ersten Modell wurde die größtmögliche Anzahl von Zielstrukturen beibehalten. Die molekularen Zielstrukturen fielen in 7 Cluster. Anhand ihrer Homogenität (der Mittelwert der Summe des Quadrats der Entfernung zwischen den Inputdaten und der Zentren der Cluster) wurden schließlich die Cluster nach absteigender Hierarchie (je geringer der oben beschriebene Wert ist, desto höher ist die Homogenität des Clusters), wie in dem Abschnitt Methode bereits beschrieben, sortiert.

Tabelle 3.10: Cluster in Modell 1 (gesamt): 14 Antipsychotika, 45 Zielstrukturen

C_1	C_2	C_3	C_4	C_5	C_6	C_7
α_{2A}	D ₅	M2	CANNABINOID CB1	μ	NET	β_1
5-HT _{1B}	5-HT _{1A}	5-HT _{1E}	CANNABINOID CB1	δ	NET	H ₃
5-HT _{1D}	5-HT _{2C}	5-HT ₃	GABA-A	κ	DAT	β_1
5-HT _{2A}	5-HT _{5A}	M1	GABA-B	μ		β_2
5-HT _{2B}	α_{1A}	M2	NMDA			
5-HT ₆	α_{1B}	M3	H ₄			
5-HT ₇	D ₁	M4				
α_1	D ₅	M5				
α_2	H ₁					
α_{2A}	H ₂					
α_{2B}	σ_1					
α_{2C}						
D ₂						
D ₃						
D ₄						
SERT						

Der Mittelwert der Summe des Quadrats der Entfernung (Distance) zwischen den Inputdaten und der Zentren der <i>Cluster</i>						
3808,76	4383,15	7400,89	4763,07	3721,79	5236,53	6161,51

In der zweiten Zeile wird das Zentrum des Clusters dargestellt. In der letzten Zeile wird der Mittelwert der Entfernung der molekularen Zielstrukturen (Homogenität) präsentiert. Je geringer dieser Wert ist, desto höher ist die Homogenität und das Cluster höher in der Hierarchie.

Unter anderem ist aus der Tabelle 3.10 ersichtlich, dass die bereits in den vorherigen Abschnitten als bedeutsam identifizierten Rezeptoren bzw. Rezeptorsubtypen D₂-artige Dopaminrezeptoren (D₂R, D₃R, D₄R) sowie der 5-HT_{2A}- und der 5-HT₆- sowie 5-HT₇-Rezeptor im selben Cluster abgebildet werden, der darüber hinaus eine hohe Homogenität zeigt. Ebenso finden sich dort die α_1 - und α_2 -Adrenorezeptoren (von den Subtypen her nur die α_2 -Subtypen $\alpha_{2A}R$, $\alpha_{2B}R$, $\alpha_{2C}R$). D₁-artige Dopaminrezeptoren (D₁R, D₅R), von den Serotoninrezeptoren u. a. der 5-HT_{1A}R sowie die α_1 -Rezeptorsubtypen der $\alpha_{1A}R$ und $\alpha_{1B}R$ fielen in ein davon verschiedenes gemeinsames, ebenfalls noch gut homogenes Cluster.

Modell 2

Input dieses Modells waren 35 Antipsychotika und deren Affinitäten an 53 molekularen Zielstrukturen und *Output* waren 27 Antipsychotika und deren Affinität an 12 molekularen Zielstrukturen. Ziel dieses Modells war, die größtmögliche Anzahl von Antipsychotika beizubehalten. Die molekularen Zielstrukturen fielen in 2 Cluster.

Tabelle 3.11: Cluster in Modell 2 (gesamt): 27 Antipsychotika, 12 Zielstrukturen

C_1	C_2
5-HT ₇	H ₁
5-HT _{2A}	5-HT _{1A}
5-HT ₆	5-HT _{2C}
5-HT ₇	H ₁
α_1	D ₁
α_2	
D ₂	

D ₃	
D ₄	
Der Mittelwert der Summe des Quadrats der Entfernung (Distance) zwischen den Inputdaten und der Zentren der Cluster	
5901,26	6090,73

In der zweiten Zeile wird das Zentrum des Clusters dargestellt. In der letzten Zeile wird der Mittelwert der Entfernung der molekularen Zielstrukturen (Homogenität) präsentiert. Je geringer dieser Wert ist, desto höher ist die Homogenität und das Cluster höher in der Hierarchie.

Die in diesem Modell übrig gebliebenen Zielstrukturen waren sämtlich GPCR. Auch hier bilden die Rezeptoren D₂R, D₃R, D₄R, 5-HT_{2A}, 5-HT₆, 5-HT₇ sowie α_1 -R und α_2 -R (Subtypen nicht im Modell enthalten) ein eigenes Cluster mit höherer Homogenität (Tabelle 3.11).

3.6.2 Atypische Antipsychotika (AAP)

Modell 3:

Input dieses Arbeitsablaufes waren 16 AAP und deren Affinitäten an 53 molekularen Zielstrukturen und *Output* waren 8 Antipsychotika und deren Affinität an 45 molekularen Zielstrukturen. Ziel dieses Ablaufes war die größtmögliche Anzahl von Zielstrukturen beizubehalten. Die molekularen Zielstrukturen fielen in 6 Cluster.

Tabelle 3.12: Cluster in Modell 3: 8 atypische Antipsychotika (AAP), 45 Zielstrukturen

C_1	C_2	C_3	C_4	C_5	C_6
α_2	NMDA	M ₄	5-HT _{1E}	β_1	SERT
5-HT _{1A}	H ₃	5-HT ₃	5-HT _{1E}	β_1	SERT
5-HT _{1B}	H ₄	M ₁	H ₂	β_2	NET
5-HT _{1D}	CANNABINOID CB1	M ₂	δ	DAT	
5-HT _{2A}	GABA-A	M ₃	κ		
5-HT _{2B}	GABA-B	M ₄	μ		
5-HT _{2C}	NMDA	M ₅			
5-HT _{5A}					
5-HT ₆					

5-HT ₇					
α ₁					
α _{1A}					
α _{1B}					
α ₂					
α _{2A}					
α _{2B}					
α _{2C}					
D ₁					
D ₂					
D ₃					
D ₄					
D ₅					
H ₁					
Sigma-1					
Der Mittelwert der Summe des Quadrats der Entfernung (distance) zwischen den Inputdaten und der Zentren der Cluster					
1782,76	4784,63	4539,10	6555,66	3679,64	4361,27

In der zweiten Zeile wird das Zentrum des Clusters dargestellt. In der letzten Zeile wird der Mittelwert der Entfernung der molekularen Zielstrukturen (Homogenität) präsentiert. Je geringer dieser Wert ist, desto höher ist die Homogenität und das Cluster höher in der Hierarchie.

In diesem Modell (AAP, Berücksichtigung der größtmöglichen Anzahl der Zielstrukturen) fielen die große Mehrzahl und alle mutmaßlich relevanten Zielstrukturen der AAP (sämtlich GPCR) in das erste Cluster, das sich zudem als das deutlich am meisten homogene zeigte (Tabelle 3.12).

Modell 4

Input dieses Modells waren 16 AAP und deren Affinitäten an 53 molekularen Zielstrukturen und Output waren 13 Antipsychotika und deren Affinität an 16 molekularen Zielstrukturen. Ziel dieses Ablaufes war die größtmögliche Anzahl von AAP beizubehalten. Die molekularen Zielstrukturen fielen in 5 Cluster.

Tabelle 3.13: Cluster in Modell 4: 13 atypische Antipsychotika (AAP), 16 Zielstrukturen

C_1	C_2	C_3	C_4	C_5
α_2	α_{2A}	H ₁	DAT	5-HT ₃
5-HT _{2A}	5-HT _{1D}	5-HT _{1A}	DAT	5-HT ₃
5-HT ₆	α_{2A}	5-HT _{2C}		
5-HT ₇	D ₂	D ₁		
α_1	D ₃	H ₁		
α_2	D ₄			
Der Mittelwert der Summe des Quadrats der Entfernung (Distance) zwischen den Inputdaten und der Zentren der Cluster				
3403,36	3271,37	3566,67		

In der zweiten Zeile wird das Zentrum des Clusters dargestellt. In der letzten Zeile wird der Mittelwert der Entfernung der molekularen Zielstrukturen (Homogenität) präsentiert. Je geringer dieser Wert ist, desto höher ist die Homogenität und das Cluster höher in der Hierarchie.

In diesem Modell (AAP, Berücksichtigung der größtmöglichen Anzahl der Wirkstoffe) fielen wiederum die D₂-artigen Dopaminrezeptoren in ein Cluster (Cluster 2), gemeinsam mit dem α_{2A} -Adrenozeporsubtyp. Das Cluster zeigte sich als vergleichsweise homogen. Die Serotoninrezeptoren 5-HT_{2A}, 5-HT₆ und 5-HT₇ bildeten ein eigenes Cluster, gemeinsam mit den α_1 - und α_2 -Adrenozeporen (Obergruppen) (Cluster 1) (Tabelle 3.13).

3.6.3 Konventionelle Antipsychotika (KAP)

Modell 5

Input dieses Arbeitsablaufes waren 19 typische KAP und deren Affinitäten an 53 molekularen Zielstrukturen und *Output* waren 4 Antipsychotika und deren Affinität an 45 molekularen Zielstrukturen. Ziel dieses Ablaufes war die größtmögliche Anzahl von Zielstrukturen beizubehalten. Die molekularen Zielstrukturen wurden in 6 Cluster eingeteilt.

Tabelle 3.14: Cluster in Modell 5: 4 konventionelle Antipsychotika (KAP), 45 Zielstrukturen

C_1	C_2	C_3	C_4	C_5	C_6
α_{2A}	5-HT _{1E}	β_1	5-HT ₁	H ₃	NMDA
5-HT _{1A}	5-HT _{1D}	β_1	5-HT ₁	H ₃	NMDA
5-HT _{1B}	5-HT _{1E}	β_2	K		

5-HT ₂	5-HT _{2C}	H ₄			
5-HT _{2A}	5-HT ₃	CANNABINOID CB1			
5-HT _{2B}	5-HT ₆	GABA-A			
5-HT _{5A}	M ₂	GABA-B			
5-HT ₇	M ₃	M ₅			
α ₁	M ₄				
α _{1A}	DAT				
α _{1B}					
α ₂					
α _{2A}					
α _{2B}					
α _{2C}					
D ₁					
D ₂					
D ₃					
D ₄					
D ₅					
M ₁					
M ₅					
H ₁					
H ₂					
SERT					
NET					
σ ₁					
Der Mittelwert der Summe des Quadrats der Entfernung (Distance) zwischen den Inputdaten und der Zentren der Cluster					
1207,93	3021,10	3899,62	1124,02		

In der zweiten Zeile wird das Zentrum des Clusters dargestellt. In der letzten Zeile wird der Mittelwert der Entfernung der molekularen Zielstrukturen (Homogenität) präsentiert. Je geringer dieser Wert ist, desto höher ist die Homogenität und das Cluster höher in der Hierarchie.

In diesem Modell (KAP, Berücksichtigung der größtmöglichen Anzahl der Zielstrukturen) fielen D₁- und D₂-artige Dopaminrezeptoren in dasselbe Cluster, gemeinsam mit u. a. den Serotoninrezeptoren 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} und 5-HT₇ sowie sämtlichen α-Adrenozeptoren (Cluster 1). Von den weiteren in den vorherigen Abschnitten als besonders bedeutsam identifizierten Rezeptoren fielen der 5-

HT_{2c}R und der 5-HT₆R in ein gemeinsames separates Cluster (Cluster 2) (Tabelle 3.14).

Modell 6

Input dieses Arbeitsablaufes waren 19 typische Antipsychotika und dessen Affinitäten an 53 molekularen Zielstrukturen und *Output* waren 16 Antipsychotika und dessen Affinität an 10 molekularen Zielstrukturen. Ziel dieses Ablaufes war die größtmögliche Anzahl von typischen Antipsychotika beizubehalten. Die molekularen Zielstrukturen wurden in 3 Cluster eingeteilt.

Tabelle 3.15: Cluster in Modell 6: 16 konventionelle Antipsychotika (KAP), 10 Zielstrukturen

C_1	C_2	C_3
D ₄	H ₁	M ₂
5-HT _{1A}	5-HT _{2c}	M ₂
5-HT _{2A}	D ₁	
α ₁	H ₁	
D ₂		
D ₃		
D ₄		
Der Mittelwert der Summe des Quadrats der Entfernung (Distance) zwischen den Inputdaten und der Zentren der Cluster		
3008,37	5162,01	

In der zweiten Zeile wird das Zentrum des Clusters dargestellt. In der letzten Zeile wird der Mittelwert der Entfernung der molekularen Zielstrukturen (Homogenität) präsentiert. Je geringer dieser Wert ist, desto höher ist die Homogenität und das Cluster höher in der Hierarchie.

In diesem Modell (KAP, Berücksichtigung der größtmöglichen Anzahl der Wirkstoffe) fielen die D₂-artigen Dopaminrezeptoren in dasselbe Cluster, gemeinsam mit u. a. den Serotoninrezeptoren 5-HT_{1A} und dem α₁-Adrenozeptor (Obergruppe) (Cluster 1) (Tabelle 3.15).

4 DISKUSSION

4.1 Grundlagen und Limitationen

Fundament der vorliegenden Arbeit ist die in ihrem Rahmen geschaffene umfangreiche Datensammlung zu *in vitro*-Bindungsaffinitäten (K_i -Werte) aller gängigen Antipsychotika an sämtlichen in der Literatur bisher publizierten molekularen Zielstrukturen. Daten wurden, wie ausführlich dargestellt, zur Erlangung größtmöglicher Vollständigkeit, aus den vier großen internationalen, im Internet frei verfügbaren, Bindungsdatenbanken „*in silico*“ gewonnen (und um Mehrfacheinträge bereinigt). Sie sind den Tabellen A.1 bis A.11 zu entnehmen. Die Tabellen können daher nach derzeitigem Wissen als die bisher umfangreichste *in vitro*-Datensammlung zu Bindungsaffinitäten von Antipsychotika angesehen werden.

Die vorliegende Arbeit hat sich zum Ziel gesetzt, alle gängigen Antipsychotika (soweit entsprechende Daten vorhanden waren) anhand ihrer Bindungsaffinitäten an einem möglichst breiten Spektrum molekularer Zielstrukturen zu charakterisieren und daraus gewissermaßen „Fingerabdrücke“ ihrer Rezeptorbindungsprofile zu erstellen. Von den initial aufgestellten 35 Wirkstoffen an 53 publizierten molekularen Zielstrukturen (Rezeptoren, Ionenkanäle, Transporter) standen für die weitere Analyse ausreichende Bindungsdaten von 20 Wirkstoffen (darunter alle gängigen in Deutschland, Österreich und der Schweiz verwendeten Antipsychotika) an 28 molekularen Zielstrukturen (sämtlich GPCR, also sogenannte „metabotrope“ Rezeptoren) zur Verfügung. Die Fingerabdrücke der Wirkstoffe wurden auf Gemeinsamkeiten und Unterschiede entlang der aktuell gängigen Einteilung (typisch / konventionell vs. atypisch bzw. hochpotent vs. niedrigpotent) analysiert. Die Analyse erfolgte dabei anhand der erstellten Datensammlung auf drei unterschiedlichen Wegen.

Der *erste Zugangsweg* war dabei die Berechnung normalisierter, relativer Bindungsaffinitäten (npK_i) für den jeweils einzelnen Wirkstoff, ausgehend von dem Rezeptor mit der jeweils maximalen Bindungsaffinität. Substanzen mit multiplem Bindungsprofil können auf diese Weise gut miteinander verglichen werden, wie z. B. für Psychedelika gezeigt (Ray, 2010). Bei dieser Herangehensweise werden molekulare Zielstrukturen als für den Wirkmechanismus der Substanz relevant identifiziert, deren relative Bindungsaffinität bis zwei

Größenordnungen unterhalb der maximalen Bindungsaffinität der Substanz liegt (Ray, 2010). Dem letztgenannten Autor folgend, wurde auch die „Wirkbreite“ als Maß für die Rezeptordiversität eingeführt und ihr Ausmaß unter den verschiedenen Antipsychotika verglichen. Sie basiert auf der Summe der normierten npK_i -Werte. Eine Limitation dieses Ansatzes ist daher sicher die Tatsache, dass Datenlücken trotz mehrerer zugrunde liegender Datenbanken existieren. Um diesen Nachteil möglichst gering zu halten, wurden sowohl Wirkstoffe als auch molekulare Zielstrukturen ab einer definierten kritischen Anzahl von Datenlücken nicht bei der Auswertung berücksichtigt.

Als *zweiter Zugangsweg* erfolgten Korrelationen von Bindungsdaten an Zielrezeptoren mit den aus Angaben in der Literatur (Hiemke *et al.*, 2018) ermittelten jeweiligen mittleren therapeutischen Serumreferenzwerten (C_{ref}). Dieses Vorgehen geht aus von seit langem bekannten Dosis-Wirkungsbeziehungen insbesondere bei KAP und bezogen auf den Dopaminrezeptor, noch vor Charakterisierung der einzelnen Subtypen (Seeman *et al.*, 1976). Richtand *et al.* (2007) vertieften diesen Ansatz dann in ihrer *in silico*-Studie hinsichtlich der bis dato bekannten Dopaminrezeptor-Subtypen und erweiterten ihn zusätzlich um die Gruppe der Serotoninrezeptoren, indem sie Korrelationen der K_i -Werte (extrahiert aus der PDSP-Datenbank) mit mittleren Standarddosierungen der Antipsychotika rechneten. Die vorliegende Arbeit greift diesen Ansatz auf, verwendet aber einerseits einen weit größeren Datensatz für die K_i -Werte und andererseits statt Dosierungen den jeweiligen mittleren Referenzplasmakonzentrationswert C_{ref} . In Zeiten, in denen das Therapeutische Drug Monitoring (TDM) an Bedeutung zunimmt (Hiemke *et al.*, 2018), ist von Bedeutung, dass die optimale Wirkstoffkonzentration im Blut bzw. im Blutplasma, ein besserer Parameter für die Untersuchung der Wirkung der Antipsychotika als die effektive Antipsychotikum Dosis ist. Durch die Verwendung von Wirkkonzentrationen werden die Ergebnisse weniger durch pharmakokinetische Faktoren beeinflusst und sind mutmaßlich exakter. In der vorliegenden Arbeit wurde die Analyse weiterhin auf die anderen hier fokussierten Rezeptorklassen (u. a. Adrenozeptoren, Muskarin- und Histaminrezeptoren) ausgedehnt. Insgesamt ist der beschriebene Ansatz limitiert durch die Tatsache, dass die Beziehung zwischen Plasmakonzentrationen und Rezeptorbindung nicht linear ist, wie PET-Studien wiederholt gezeigt haben (Kapur *et al.*, 2000). Allerdings kann dies bei den mittleren therapeutischen Bereichen näherungsweise angenommen

werden (Hiemke *et al.*, 2018). Schließlich muss als Limitation benannt werden, dass – ebenso wie in der Arbeit von Richtand *et al.* (2007) aufgrund des explorativen Charakters der Analyse (Korrelationsmatrix) keine *post hoc*-Fehlerkorrektur durchgeführt wurde.

Als *dritter Zugangsweg* erfolgte eine Clusteranalyse aller molekularer Zielstrukturen über die gepoolten Daten (1) aller Antipsychotika sowie getrennt nach den Klassen (2) KAP und (3) AAP. Die unterschiedlichen molekularen Zielstrukturen (Tabellen A.1 bis A.11) wurden dabei mittels *Affinity Propagation* bearbeitet, um Musterähnlichkeiten ihrer Bindungsaffinitäten zu identifizieren. Der *Affinity-Propagation*-Algorithmus ist eine Methode des maschinellen Lernens (Fray und Dueck, 2007), welche in Datensets Strukturen identifiziert und auch bereits in biomedizinischen Untersuchungen verwendet wurde (Borile *et al.*, 2011; Busch *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2009; Thomas *et al.*, 2017). Charakteristikum der Methode ist, dass sie „unbiased“, d. h. hypothesenfrei, ist (Fray und Dueck, 2007). Zielstrukturen werden anhand von Affinitätsmusterähnlichkeiten der zugrunde liegenden Antipsychotika in Gruppen (Cluster) eingeteilt. Für jede der untersuchten Klassen (gesamt, KAP, AAP) wurden aufgrund der unvermeidlichen Datenlücken zwei Modelle gerechnet, jeweils unter Berücksichtigung der maximalen Anzahl an Wirkstoffen bzw. an Zielstrukturen. Rationale war, dass die für den Wirkmechanismus der jeweiligen Klasse relevanten Zielstrukturen mutmaßlich in dasselbe Cluster fallen, und dass geringe *Distance* (also der Mittelwert des Quadrats der Entfernung zwischen den Inputdaten und dem Zentrum des Clusters) eines Clusters, also eine geringe Streuung, auf besondere Ähnlichkeiten im Bindungsverhalten und mithin wieder auf besondere Relevanz schließen lassen.

4.2 Bedeutung und Anteil der Rezeptorklassen für die Wirkung der Antipsychotika

Über die drei Zugangswege wurde eine Priorisierung unterschiedlicher molekularer Zielstrukturen (von Relevanz zeigten sich lediglich Rezeptoren) erreicht, die im Folgenden für die einzelnen Klassen diskutiert und vor den Hintergrund vorhandener Erkenntnisse gestellt werden soll.

4.2.1 Dopaminrezeptoren

Wie erwartet, wurde eine positive signifikante Korrelation für den D₂-Rezeptor für alle Antipsychotika festgestellt. Bereits Seeman *et al.* (1992) beschrieben eine Korrelation zwischen Bindungsaffinität am D₂-Rezeptor und der antipsychotischen Potenz. Die Rolle des D₂-Rezeptors für die antipsychotische Wirkung ist somit seit langem bekannt (Richtand *et al.*, 2007), die hier gefundene Korrelation kann daher als „*proof of concept*“ gelten. KAP weisen eine hohe Bindungsaffinität an D₂-Rezeptoren auf, während AAP eine geringere Bindungsaffinität an oder eine schnelle Dissoziation von diesen Rezeptoren zeigen (Kusumi *et al.*, 2015). Statistisch wurde in beiden zitierten Arbeiten festgestellt, dass steigende D₂-Rezeptorbindungsaffinität die antipsychotische Potenz bei der Gesamtgruppe der Antipsychotika und bei der Untergruppe der KAP erhöht. Dagegen wurde bei der Untergruppe der AAP keine signifikante Korrelation festgestellt, was den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit mit Referenz-Plasmakonzentrationen entspricht. Es ist vorgeschlagen worden, dass die Wirkung der AAP durch eine schwächere Affinität an D₂-Rezeptoren und eine höhere Affinität an Serotoninrezeptoren vermittelt wird (Meltzer, 2013), was auch die vorliegende Arbeit nahelegt, wie anschließend detaillierter erläutert.

Weiterhin wurde hier festgestellt, dass die D₃-Rezeptor-K_i-Werte mit der mittleren Wirkkonzentration (C_{ref}) der Gesamtgruppe der Antipsychotika und der Untergruppe der KAP korreliert. Bei den AAP zeigte sich, ganz wie im Falle des D₂-Rezeptors, keine signifikante Korrelation, was die Ergebnisse von Richtand *et al.* (2007) bestätigt. Die Korrelationen waren für alle Gruppen für den D₂- und D₃-Rezeptor ähnlich stark oder (bei den AAP eben) nicht vorhanden. Auch die Betrachtung der relativen Bindungsaffinitäten der einzelnen Wirkstoffe aller Klassen und sowohl bei hoch- als auch niedrigpotenten Antipsychotika ergab stets sehr ähnliche npK_i-Werte für beide D₂-artige Rezeptoren und schließlich fielen D₂- und D₃-Rezeptoren in der Clusteranalyse in allen Modellen in dasselbe Cluster. Antipsychotika haben somit zwar fast dieselbe Affinität an D₃- wie an D₂-Rezeptoren, jedoch bindet endogenes Dopamin an D₃-Rezeptoren mit höherer Affinität, sodass letztendlich Antipsychotika weniger an D₃- als an D₂-Rezeptoren binden (Schotte *et al.*, 1996). Der Antagonismus am D₂-Rezeptor scheint somit die Hauptwirkung zu entfalten, was auch die höheren

Korrelationswerte gegenüber dem D₃-Rezeptor nahelegen. Dennoch ist eine antipsychotische Wirksamkeit über letzteren Rezeptorsubtyp denkbar, v. a. bei KAP oder Amisulprid (Kusumi *et al.*, 2015). Laut Stahl (2017) ist darüber hinaus bei Cariprazin und Blonanserin (beide Wirkstoffe wurden in dieser Studie bei nicht ausreichenden Daten nicht berücksichtigt) die D₃-Rezeptorbindung klinisch bedeutsam. Aktuelle Publikationen unterstreichen zudem eine mögliche Rolle des D₃-Rezeptors (Ducasse *et al.*, 2014; Gross *et al.*, 2013; Joyce, 2001; Luedtke *et al.*, 2015; Stahl, 2017).

Neben den D₂- und D₃-Rezeptoren zählt auch der D₄-Rezeptor noch zu den D₂-artigen Dopaminrezeptoren. Bei fast allen hier untersuchten Antipsychotika zeigte sich in der Analyse der relativen Bindungsaffinitäten ein npK_i-Wert im relevanten Bereich. Bei Pipamperon, Chlorprothixen, Loxapin und v. a. Clozapin war dieser sogar höher als beim D₂- und D₃-Rezeptor. Die Korrelationsanalyse der K_i-Werte mit der C_{ref} ergab die höchste Korrelation bei den AAP, gefolgt von der Gesamtgruppe, und keine bei den KAP, was für eine Bedeutung v. a. bei den AAP spricht. Richtand *et al.* (2007) zeigten vergleichbar eine moderate Korrelation bei den AAP. Es ist behauptet worden, dass die Antagonisierung des D₄-Rezeptors von Clozapin verantwortlich für dessen einzigartige Wirkung sein könnte. Fast alle anderen Antipsychotika haben *in vivo* vergleichsweise eine geringere Affinität an den D₄-Rezeptor im Vergleich zu der Affinität an dem D₂- und D₃-Rezeptor (Nord und Farde, 2011). Die hohe Affinität insbesondere der AAP, wie in der vorliegenden Arbeit dargestellt, könnte eine Wirksamkeit gegen kognitive Symptome der Schizophrenie erklären, wie sie z. B. aus tierexperimentellen Studien vermutet werden (Miyachi *et al.*, 2017).

Der D₁- und der D₅-Rezeptor zählen zu den sogenannten D₁-artigen Dopaminrezeptoren. Laut den vorliegenden Daten spielt für die Wirkung der Antipsychotika auch der D₁-Rezeptor eine Rolle, wenn auch in geringerem Ausmaß als die D₂-artigen Rezeptoren. So wurde eine signifikante Korrelation zwischen der C_{ref} und D₁-Rezeptor-K_i-Werten in der gepoolten Gruppe aller Antipsychotika und festgestellt, die bei alleiniger Betrachtung der Untergruppe der AAP sogar noch höher war. Bei den KAP zeigte sich keine signifikante Korrelation. Bei der Analyse der Bindungsaffinitätsprofile zeigte sich dennoch, dass bei den meisten Antipsychotika – auch den AAP – der npK_i-Wert für den D₁-Rezeptor um mindestens eine, manchmal zwei bis drei Größenordnungen unter dem des D₂-

Rezeptors lag. Ausnahmen waren Clozapin und Olanzapin, bei denen die Größenordnung gleich war. Als weitere Substanz mit relativ hoher D₁-Bindungsaffinität gilt Asenapin (wegen anderer Datenlücken nicht in der hiesigen Auswertung enthalten). Aufgrund der Verhältnisse bei diesen drei Substanzen wurde bereits spekuliert, dass ein D₁-Rezeptorantagonismus für die Wirkung von AAP bedeutsam sein könnte. Richtand *et al.* (2007) erwähnen in ihrer bereits mehrfach zitierten Studie den D₁-Rezeptor nicht. D₁-Rezeptoren sind die wesentlichen Rezeptoren im präfrontalen Kortex und die Bindung von Antipsychotika an diesen Rezeptoren ist mit günstigen Effekten auf Negativsymptome und die Kognition verbunden (Kusumi *et al.*, 2015). Speziell Clozapin besitzt *in vitro* eine hohe Affinität an D₁-Rezeptoren, welche mit seiner einzigartigen klinischen Wirksamkeit zusammenhängen könnte. Auch die *in vivo*-Bindung von Clozapin an D₁-Rezeptoren zeigte sich ähnlich hoch wie an den D₂-Rezeptoren (Tauscher *et al.*, 2004). Möglicherweise erhöht also eine steigende D₁-Rezeptorbindungsaffinität, zumindest bei einigen AAP und bezogen auf Negativsymptome, die antipsychotische Wirksamkeit.

Auch der D₅-Rezeptor scheint eine gewisse Rolle für kognitive Funktionen zu spielen (Andersson *et al.*, 2012; Carr *et al.*, 2017). Allerdings wurde ein möglicher Anteil dieses Rezeptorsubtyps am Wirkmechanismus von Antipsychotika bisher nicht untersucht. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich eine signifikante positive Korrelation zwischen der C_{ref} und dem K_i-Wert beim D₅-Rezeptorsubtyp in der Gesamtgruppe der Antipsychotika, jedoch nicht separat für die Untergruppen (AAP bzw. KAP). Eine mögliche Erklärung ist, dass die einzelnen Wirkstoffe, welche zum signifikanten Ergebnis beigetragen haben, in den zwei Untergruppen annähernd gleich verteilt sind, sodass deren separater Beitrag in den Untergruppen schwächer ist und jeweils nicht zum signifikanten Ergebnis führt.

4.2.2 Serotoninrezeptoren

Die npK_i-Daten der einzelnen Antipsychotika der vorliegenden Arbeit illustrieren die herausragende Bedeutung einer Reihe von Serotoninrezeptoren für deren Wirkmechanismus, ganz überwiegend bei den AAP (und zu einem geringen Teil auch bei den niedrigpotenten KAP). Historisch gesehen war die potente Wirksamkeit von Clozapin als erstem AAP außerhalb der klassischen D₂-Rezeptorblockade der Impetus zur Identifizierung alternativer Wirkmecha-

nismen. Dabei stieß man im Gefolge ihrer zunehmenden Charakterisierung schnell auf die Serotoninrezeptoren, insbesondere die Subtypen 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆ und 5-HT₇ (Kusumi *et al.*, 2015), wie auch bereits in Abschnitt 1.3.2 der Einleitung dargelegt. Die hiesigen Daten der *Affinity Propagation* zeigen in fast allen Modellen, dass diese Rezeptoren in dieselben Cluster fallen, meist gemeinsam mit den D₂-artigen Dopaminrezeptoren, was bereits auf ein enges Zusammenspiel hindeutet, wie seit langem postuliert (Meltzer *et al.*, 2021). Eine interessante Ausnahme ist der 5-HT_{2C}-Rezeptor, für den dies nicht bei den KAP gilt (Modelle 5 und 6 der Clusteranalyse). Dies passt aber zu den Befunden der C_{ref}-K_i-Korrelation und denen von Richtand *et al.* (2007), was weiter unten erläutert wird.

Zentral erscheint aus den hier erhobenen Daten die Bedeutung des 5-HT_{2A}-Rezeptors, v. a. für die Wirksamkeit der AAP. Mit Ausnahme des Sonderfalls Amisulprid wurden relevante npK_i-Werte bei sämtlichen AAP gefunden, sie zählen meist zu den höchsten relativen Bindungsaffinitäten der jeweiligen Wirkstoffe. In der Untergruppe der AAP zeigte sich auch eine signifikante positive C_{ref}-K_i-Korrelation, die für die KAP und die Gesamtgruppe nicht (mehr) nachweisbar war. In der Studie von Richtand *et al.* (2007) war für die AAP noch lediglich ein Trend identifizierbar. Es ist zu vermuten, dass die Signifikanz in der vorliegenden Studie auf die verfeinerte Methodik (Wirkkonzentration statt Dosierung als Berechnungsgrundlage und möglicherweise auch die breitere Datenbasis der K_i-Werte) zurückzuführen ist. Auch bei den KAP zeigten sich relevante 5-HT_{2A}-Rezeptor-npK_i-Werte, und auch hier gibt es Hinweise für einen Anteil dieses Rezeptorsubtyps am Wirkmechanismus, wenn auch in einem recht begrenzten Umfang, z. B. aus PET-Bindungsstudien, (Tsartsalis *et al.*, 2021). Von herausragender Bedeutung und in der Literatur umfangreich untersucht bleibt aber die Bedeutung des 5-HT_{2A}-Rezeptors für die AAP. Diese zeichnen sich überwiegend durch höhere Affinität am 5-HT_{2A}-Rezeptor als am D₂-Rezeptor aus mit einer 5-HT_{2A}-/D₂-Rezeptor-Ratio > 1, während diese bei den KAP < 1 liegt, wobei diese Verhältnisse sich in höheren Dosisbereichen verschieben (Kusumi *et al.*, 2015). Von Bedeutung ist der 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonismus auch, da hierdurch die dopaminerge Neurotransmission im nigrostriatalen System erhöht wird, was EPS entgegenwirkt und weiterhin im Präfrontalkortex, wo derselbe Mechanismus Negativsymptome verbessert. Darüber hinaus spielt die 5-HT_{2A}-Rezeptorblockade eine Rolle bei der Modu-

lation der glutamatergen Neurotransmission, die bei Schizophrenie im Sinne einer Unterfunktion gestört ist (Uno und Coyle, 2019). Letzteres erklärt sowohl die lokomotorische Hyperaktivität als auch kognitive Störungen in Tiermodellen der Schizophrenie. Es ist gezeigt worden, dass inverse Agonisten am 5-HT_{2A}-Rezeptor beidem entgegenwirken bzw. die therapeutische Wirkung von AAP auf diese Symptome verstärken (nicht jedoch die von KAP) (Kusumi *et al.*, 2015; Meltzer *et al.*, 2011).

Wie oben bereits angedeutet, ergab sich ein interessanter Befund für den 5-HT_{2C}-Rezeptor. Seine relative Bindungsaffinität lag bei den AAP bei fast allen Substanzen (Ausnahmen: Sonderfall Amisulprid und knapp bei Quetiapin) im relevanten Bereich, nicht jedoch bei den KAP. In der Clusteranalyse fiel dieser Rezeptorsubtyp bei den AAP in das Cluster mit den anderen potenziell für den Wirkmechanismus relevanten Rezeptoren (D₂-artige, 5-HT_{2A}-, 5-HT₆-, 5-HT₇-Rezeptoren), bei den KAP nicht. Und schließlich ergab sich bei den AAP eine *positive*, bei den KAP hingegen eine *negative*. Letzterer Befund entspricht dem von Richtand *et al.* (2007). Es sieht demnach so aus, dass eine 5-HT_{2C}-Rezeptorblockade bei den AAP die antipsychotische Potenz steigert, bei den KAP jedoch senkt. Eine Erklärung könnte sein, dass ein simultaner Antagonismus an 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren den antipsychotischen Effekt bei AAP auszumachen oder zu verstärken scheint (Meltzer *et al.*, 2003). Dafür spricht, dass die *absolute* 5-HT_{2A}-Rezeptor-Bindungsaffinität bei den AAP regelhaft um ein bis zwei Größenordnungen höher ist als bei den KAP, wie auch die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation illustrieren (Tabelle A.3 im Anhang). Das Zusammenspiel von 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren ist jedoch komplex: Gezeigt wurde, dass 5-HT_{2C}-Rezeptoren die C_{ref}-K_i-Korrelation Dopaminfreisetzung sowohl im präfrontalen Kortex als auch im mesolimbischen System (Ncl. accumbens) tonisch inhibieren, während 5-HT_{2A}-Rezeptoren eine phasische Stimulation bewirken (Kusumi *et al.*, 2015).

Ein weiterer Serotoninrezeptorsubtyp mit potenzieller Bedeutung in der Behandlung der Schizophrenie ist der *5-HT_{1A}-Rezeptor*. Klinische Studien weisen insbesondere auf eine Verbesserung kognitiver Symptome bei Stimulation dieses Rezeptors hin (Kusumi *et al.*, 2015). Tierexperimentelle Befunde zeigen, dass ein (partieller) Agonismus an auf GABAergen Neuronen lokalisierten 5-HT_{1A}-Rezeptoren im präfrontalen Kortex deren Aktivität hemmt und so zu einer

Disinhibition glutamaterger Projektionen führt mit der Folge einer Verstärkung mesokortikaler dopaminergener Neurone (Lladó-Pelfort *et al.*, 2012). Eine Wirksamkeit gegen Positivsymptome ist nicht belegt. Dementsprechend zeigten sich in der vorliegenden Untersuchung keine npK_i -Werte von Relevanz bei den hochpotenten KAP. Unter den AAP fanden sich relevante relative Bindungsaffinitäten bei den Substanzen Aripiprazol, Clozapin, Quetiapin und Ziprasidon. Korrelationen von K_i -Werten mit Wirkkonzentrationen wurden allerdings für keine der Gruppen gefunden, ebenso waren die Ergebnisse der *Affinity Propagation* inkonsistent. Diese Ergebnisse der vorliegenden Arbeit relativieren die o. g. Erkenntnisse, allerdings legen Daten aus der Literatur auch eher nahe, dass (partielle) 5-HT_{1A}-Rezeptoragonismus als *Add-on* zu AAP gegen kognitive Störungen wirken könnten (Yamada *et al.*, 2023).

Schließlich wird den 5-HT₆- und 5-HT₇-Rezeptoren eine Wirkung gegen dyskognitive und Negativsymptome zugesprochen (Kusumi *et al.*, 2015). In der *Affinity Propagation* fielen beide Rezeptoren in allen Modellen in dasselbe Cluster wie die anderen konsistent klinisch relevanten Rezeptoren (D₂-artige, 5-HT_{2A}-, α_1 - und α_2 -Rezeptoren). Eine hohe bzw. im hier definierten Sinne relevante relative Bindungsaffinität zu 5-HT₆-Rezeptoren zeigten ganz überwiegend die AAP und von diesen Clozapin, Loxapin, Olanzapin und Sertindol, zu 5-HT₇- Rezeptoren sogar sämtliche AAP (einschließlich Amisulprid). Ergänzend ergaben sich signifikante C_{ref} - K_i -Korrelationen für beide Rezeptorsubtypen in der Gruppe der AAP, nicht der KAP bzw. der Gesamtgruppe. Es gibt zahlreiche Hinweise aus experimentellen Studien für eine Verbesserung kognitiver Funktionen in Tiermodellen der Schizophrenie durch selektive 5-HT₆-Rezeptorantagonisten (Arnt *et al.*, 2010; Pitsikas *et al.*, 2008). Der Wirkmechanismus scheint, ähnlich den 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten, in einer vermehrten Dopaminfreisetzung im präfrontalen Kortex, aber auch Hippocampus, zu bestehen (Li *et al.*, 2007). Dem Antagonismus am 5-HT₇-Rezeptor scheint aufgrund der hier erhobenen Daten, insbesondere der oben erwähnten Tatsache, dass eine relevante Affinität hier für sämtliche AAP gezeigt wurde, eine bedeutende Rolle zuzukommen. 5-HT₇-Rezeptoren sind im ZNS von Bedeutung für so unterschiedliche Funktionen wie Zirkadianität und Schlaf, Schmerz und kognitive Funktionen, v.a. Lernen und Gedächtnis, ihr Antagonismus scheint auch mit antidepressiven Effekten verbunden zu sein (Hedlund, 2009). Die Befunde der vorliegenden Dissertation sprechen ergänzend für eine

mögliche Wirksamkeit von 5-HT₇-Rezeptorantagonisten gegen kognitive Symptome der Schizophrenie.

Um mögliche Interaktionen zwischen den Serotonin- und Dopaminrezeptoren bei dem Wirkmechanismus der Antipsychotika zu prüfen, wurden – in Anlehnung an Richtand *et al.* (2007), die effektive Antipsychotikum Dosis untersuchten – Kombinationen von Rezeptoren mit den optimalen Wirkkonzentrationen der Substanzen durch Quotientenbildung korreliert. Bei der Untergruppe der AAP ergab sich eine signifikante positive Korrelation für die Kombinationen 5-HT_{2A}/D₄ und 5-HT_{2A}/D₃ sowie ein Trend für den Quotienten 5-HT_{2A}/D₂. Das Ergebnis bedeutet, dass die antipsychotische Wirkung mit einem kombinierten 5-HT_{2A}- und D₂-artigem Dopaminrezeptor-Antagonismus korreliert, was die Hypothese bestätigt, dass die therapeutische Wirksamkeit von AAP von einem Gleichgewicht aus der Inhibition dieser Rezeptortypen abhängt (Meltzer, 2013). In der vorliegenden Dissertation konnte dieser Befund im Gegensatz zur Vorläuferstudie von Richtand *et al.* (2007) wahrscheinlich deshalb herausgearbeitet werden, weil die hiesigen Daten aufgrund der Verwendung von Plasmakonzentrationen statt mittlerer Effektivdosis sowie Heranziehung einer breiteren K_i-Datenbasis qualitativ hochwertiger sind. Die Analyse der Untergruppe der KAP erbrachte, entgegengesetzt zu den AAP-Befunden, eine signifikante negative Korrelation für die Kombinationen 5-HT_{2A}/D₂, 5-HT_{2A}/D₃, 5-HT_{2C}/D₂, 5-HT_{2C}/D₃ und 5HT_{2C}/D₄. Bis auf letztere zeigten sich die Korrelationen auch mäßig bis stark ausgeprägt und weisen somit auf einen deutlichen Effekt hin. Die Tatsache der Negativkorrelation entspricht der oben referierten Einzelbetrachtung des 5-HT_{2C}-Rezeptorantagonismus in seiner unterschiedlichen Wertigkeit bei den AAP und KAP. Das Ergebnis spricht auch im Fall des 5-HT_{2A}-Rezeptors dafür, dass dieser im Zusammenspiel mit D₂-artigen Rezeptoren bei den KAP eine andere Rolle innehat als bei den AAP; anders als bei den AAP scheint eine Inhibition hier dem antipsychotischen Effekt entgegenzuwirken.

4.2.3 Adrenozeptoren

Es wurde jeweils eine signifikante Korrelation von C_{ref} und K_i für den α₁- und α₂-Adrenozeptor für die AAP, nicht jedoch KAP oder die Gesamtgruppe der Antipsychotika, festgestellt. Die Betrachtung der relativen Bindungsaffinitäten ergab bei allen AAP bis auf den Sonderfall Amisulprid (selektives, nicht 5-HT₂-

affines AAP) für den Wirkmechanismus der Substanzen potenziell relevante npK_i -Werte für α -Adrenozeptoren. Der höchste npK_i -Wert fiel sogar bei den Substanzen Clozapin, Paliperidon und Sertindol jeweils auf einen α -Adrenozeptor. Der α_{1A} -Adrenozeptorsubtyp zählte bei sämtlichen AAP (Ausnahme wiederum: Amisulprid) zu den Rezeptoren mit der höchsten Affinität. Auch bei den niedrigpotenten KAP Chlorpromazin, Pipamperon und Thioridazin fanden sich relevante relative Bindungsaffinitäten. Bei den hochpotenten KAP Haloperidol und Perphenazin lagen die npK_i -Werte speziell für α_1 -Adrenozeptorsubtypen im postulierten wirkmechanistisch relevanten Bereich (unter ein bis zwei Größenordnungen unter dem höchsten npK_i -Wert für jeweiliges Antipsychotikum). Schließlich fielen bei der Clusteranalyse die α_1 - und α_2 -Adrenozeptoren überwiegend in dieselben Cluster wie die Dopamin- und Serotoninrezeptoren.

α -Adrenozeptor-Antagonismus spielt bekanntermaßen eine besondere Rolle bei den AAP, u. a. für unerwünschte Wirkungen, v. a. orthostatische Hypotonie, aber auch Gewichtszunahme und Sedierung (Minzenberg und Yoon, 2011; Zhang *et al.*, 2016). Daneben legen die hier erhobenen Daten eine relevante Bedeutung v. a. auch für die antipsychotische Wirkung nahe. Sie scheint insbesondere bei den AAP gegeben zu sein, wie die Plasmakonzentrationskorrelationen vermuten lassen. Allgemein wird angenommen, dass eine Blockade des α_1 -Adrenozeptors für die Linderung von Positiv-, die Blockade des α_2 -Rezeptors (v. a. α_{2A} R) für Wirkung gegen Negativsymptome und kognitive Defizite verantwortlich ist (Maletic *et al.*, 2017). Präklinische Studien zeigten, dass der α_2 -Adrenozeptor ein vielversprechendes Target bei der Behandlung von Schizophrenie sein könnte (Brosda *et al.*, 2014). In präklinischen Modellen ist z.B. gezeigt worden, dass die Kombination von D₂-Rezeptor Antagonisten und Idazoxan (ein $\alpha_{2A/2C}$ -Rezeptor Antagonist) mit Erfolg bei der Behandlung von Schizophrenie eingesetzt werden könnte (Brosda *et al.*, 2014).

Bei eingehender Betrachtung der Bindungsaffinitäten von α_1 - und α_2 -Adrenozeptorsubtypen anhand der in dieser Dissertation vorgelegten Daten ergibt sich auf den ersten Blick ein gewisser Widerspruch zur existierenden Literatur, der jedoch durch eine einfache Hypothese aufzulösen wäre. Es findet sich bei der Schizophrenie im mesolimbischen System (v. a. Nucl. accumbens) – neben der

bekanntem Überexpression von D₂-Rezeptoren – eine Überexpression von α_{2C} -Adrenozeptoren und die Blockade letzterer wird für einen antipsychotischen Effekt gegen Positivsymptomatik (mit)verantwortlich gemacht (Brosda *et al.*, 2014; Proudman *et al.*, 2022). Nun zeigen die hier erhobenen Daten gerade bei den KAP keine relevanten relativen Bindungsaffinitäten, aber fast durchgehend bei den AAP. Vergleichbares gilt für die α_1 -Adrenozeptorsubtypen (deren Blockade wie oben beschrieben als wirksam gegen Positivsymptomatik gilt), v. a. den α_{1A} -Adrenozeptor (Proudman *et al.*, 2022), mit durchgehend hohen npK_i-Werten bei den AAP. Dies legt den Schluss nahe, dass möglicherweise parallel zum abnehmenden Anteil der D₂-Rezeptorblockade der Anteil der Blockade anderer Rezeptoren wie der hier diskutierten α_1 - und α_{2C} -Adrenozeptoren an der antipsychotischen Wirkung steigen bzw. überschwellig werden könnte.

Die hier gefundenen Ergebnisse für β -Adrenozeptoren (fehlende C_{ref}-K_i-Korrelation, durchgehend geringe npK_i-Werte, inkonsistentes Clustering in der *Affinity Propagation*) für alle Antipsychotika sowie in der Einzelbetrachtung von KAP und AAP sprechen gegen einen relevanten Beitrag als Zielstruktur für Antipsychotika.

4.2.4 Muskarinerge Rezeptoren

In der Clusteranalyse fielen Muskarinrezeptoren in keiner der untersuchten Gruppen in eines der Cluster mit den klinisch mutmaßlich bedeutsamen Rezeptoren, was den Schluss nahelegt, dass sie keine wesentliche Rolle für den Wirkmechanismus haben. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit illustrieren erwartungsgemäß die hohe relative Bindungsaffinität trizyklischer Wirkstoffe an muskarinergen Acetylcholinrezeptoren (kurz: Muskarinrezeptoren), unabhängig von der Zugehörigkeit zu einer der Klassen KAP vs. AAP bzw. hochpotent vs. niedrigpotent. Diese prädiziert v. a. das anticholinerge Nebenwirkungspotenzial, wie in Abschnitt 1.3.4 der Einleitung ausgeführt.

Interessanterweise war ein Ergebnis der vorliegenden Arbeit eine *negative* signifikante Korrelation zwischen C_{ref} und K_i-Werten in der Gesamtgruppe der Antipsychotika für die Rezeptoren M₁, M₂, M₃ und M₄. Bei der Untergruppe der KAP wurde eine negative Korrelation für sämtliche Muskarinrezeptoren (M₁, M₂, M₃, M₄, M₅) gefunden. Für die Untergruppe AAP zeigte sich kein Zusammen-

hang. Dieser Befund war unerwartet und lässt sich gemäß dem Rationalen der vorliegenden Arbeit und in Analogie zum oben besprochenen Befund für den 5-HT_{2C}-Rezeptor so erklären, dass die Muskarinrezeptorblockade die antipsychotische Wirkung *abschwächt* bzw. psychotische (Positiv)Symptome verstärkt. Im Umkehrschluss könnte eine Aktivierung von Muskarinrezeptoren therapeutisch mindestens bei Positivsymptomen wirksam sein. In der Tat weisen aktuelle Daten darauf hin, dass die Muskarinrezeptoren eine Rolle bei den positiven, negativen und kognitiven Symptomen der Schizophrenie spielen (Yohn und Conn, 2017). Experimentelle Tieruntersuchungen zeigen, dass z. B. die gleichzeitige Aktivierung des M₄-Rezeptors und des mGlu4-Rezeptors induzierte Schizophrenie-ähnliche Symptome rückgängig machen können (Cieślik *et al.*, 2018). Weiterhin zeigten neueste Studien, dass der selektive M₁- und M₄-Agonist Xanomelin antipsychotische Effekte aufweist, und somit wurde postuliert, dass das muskarinerge System ein neues Target bei der Behandlung von Schizophrenie darstellen könnte (Brannan *et al.*, 2021; Foster *et al.*, 2021; Kidambi *et al.*, 2023; Paul *et al.*, 2022). In Radioligand-Bindungsstudien zeigten Clozapin und Olanzapin Affinität an Muskarinrezeptoren. Funktionstests in Zelllinien deuteten darauf hin, dass diese Wirkstoffe als schwache partielle Agonisten an muskarinischen Acetylcholinrezeptoren wirken; andere *in vivo*- und *in vitro*-Studien zeigten sogar eine vollagonistische Wirkung dieser Antipsychotika an diesen Rezeptoren (Bymaster *et al.*, 2003). Dies gilt speziell für Clozapin am M₄-Rezeptor (Zorn *et al.*, 1994).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stützen somit das Rationale für neuste, in der Entwicklung befindliche Strategien zu antipsychotischen Wirkmechanismen, wobei hier die Bedeutung des M₂- und v. a. M₄-Rezeptors aufgrund der hohen C_{ref}-K_i-Korrelationen hervorzuheben wäre.

4.2.5 Histaminrezeptoren

Die Rolle des histaminergen Systems bei der Schizophrenie wie auch bei anderen neuropsychiatrischen Erkrankungen wird schon seit langem untersucht (Cheng *et al.*, 2021). Unter anderem weisen präklinische Studien auf eine Hyperaktivität des histaminergen Systems hin (Arrang, 2007). Eine positive signifikante Korrelation zwischen Wirkkonzentrationen und K_i-Werten wurde in der vorliegenden Arbeit sowohl in der Gesamtgruppe der Antipsychotika für den H₂-Rezeptor als auch bei den AAP für den H₁- und H₂- Rezeptor gefunden. Bei

den KAP wurde keine statistisch signifikante Korrelation für die Histaminrezeptoren festgestellt. Dieses Ergebnis legt eine mögliche Bedeutung dieser Histaminrezeptoren für die „Atypizität“ von Antipsychotika nahe. Passend dazu konnten kleinere klinische Studien einen günstigen Effekt der H₂-Rezeptorantagonisten Ranitidin und Famotidin auf Negativsymptome zeigen (Kaminsky *et al.*, 1990; Mehta und Ram, 2014).

Den relativen Bindungsaffinitätsprofilen ist aufgrund der npK_i-Werte zu entnehmen, dass bei Aripiprazol, Clozapin, Loxapin, Olanzapin, Paliperidon, Quetiapin, Risperidon und Ziprasidon Histaminrezeptoren für die Wirkung relevant sein könnten. Insbesondere bei Olanzapin und Quetiapin ist der H₁-Rezeptor-npK_i-Wert der höchste npK_i-Wert für beide Substanzen. Passend dazu zeigte eine *in vivo*-Studie mittels PET, dass Olanzapin und Quetiapin eine hohe H₁-Rezeptorbesetzung im menschlichen Gehirn bereits nach Einnahme einer Minimaldosis aufweisen (Sato *et al.*, 2015). Clozapin interagiert mit allen histaminergen Rezeptoren. Genauer ist Clozapin, wie auch sein wirksamer Metabolit N-Desmethylozapin, ein H₁- und H₂-inverser Agonist und ein H₃- und H₄-Agonist (Humbert-Claude *et al.*, 2012). Von den KAP zeigten die niedrigpotenten KAP Chlorpromazin, Chlorprothixen und Melperon sowie die hochpotenten KAP Fluspirilen, Fluphenazin und Perphenazin relevante npK_i-Werte für den H₁-Rezeptor.

In der hier durchgeführten Clusteranalyse mittels *Affinity Propagation* fielen Histaminrezeptoren größtenteils nicht in Cluster mit für die antipsychotische Wirkung mutmaßlich relevante Zielstrukturen, was gegen einen herausragenden Beitrag zum Wirkmechanismus spricht. Die Befunde dazu sind also zusammengenommen weniger eindeutig als für die vorgenannten anderen Rezeptorsysteme, weitere präklinische und klinische Forschung erscheint notwendig.

Unbestritten ist dagegen der Beitrag histaminergere Rezeptoren, v. a. des H₁-Rezeptors, für klinische Nebenwirkungen. Es ist bekannt, dass die sedierende Wirkung vieler Antipsychotika auf die Antagonisierung des H₁-Rezeptors zurückzuführen ist, ebenso für eine oft klinisch bedeutsame Gewichtszunahme (Humbert-Claude *et al.*, 2012). Entsprechend wiesen insbesondere trizyklische Wirkstoffe wie Olanzapin, Quetiapin und Olanzapin unter den AAP sowie Perphenazin als hochpotentes KAP und u. a. Chlorpromazin, Chlorprothixen

und Thioridazin unter den niedrigpotenten KAP hohe H_1 -Rezeptor- npK_i -Werte auf. Auch nichttricyclische Substanzen, v. a. unter den AAP, zeigten hier hohe relative Bindungsaffinitäten. Insgesamt trägt diese Tatsache vorrangig zu den häufigen metabolischen Nebenwirkungen von AAP bei.

4.2.6 Andere Rezeptoren und Zielstrukturen

Eine positive signifikante Korrelation zwischen Wirkkonzentrationen und K_i -Werten wurde bei der Gesamtgruppe der Antipsychotika, jedoch bei keiner der Untergruppen, für den *GABA-A-Rezeptor* festgestellt. Es gibt starke Hinweise dafür, dass Störungen in der GABA-Neurotransmission zu kognitiven Defiziten bei Patienten mit Schizophrenie beitragen können und dass eine GABA-Potenzierung dem entgegenwirken könnte (Charych *et al.*, 2009). Parallel ist vorgeschlagen worden, dass Clozapin unter anderem durch Blockade des GABA-A-Rezeptors wirkt (Squires und Saederup, 1998). Ferner gibt es klinische Evidenz, dass die Kombination von Antipsychotika und Benzodiazepinen zu einem günstigeren Behandlungsergebnis als eine Monotherapie mit Antipsychotika bei Patienten mit Schizophrenie führt (Wlodarczyk *et al.*, 2017). Vor diesem Hintergrund kann postuliert werden, dass der GABA-A-Rezeptor, mindestens bei manchen Antipsychotika, eine Rolle bei dessen Wirkmechanismus spielt. Eine Limitation bei der Auswertung dieser Korrelation ist hierbei in der vorliegenden Arbeit das Fehlen von umfassenden Affinitätsdaten bei einigen Antipsychotika. Aus diesem Grund wurde der GABA-A-Rezeptor bei der Erstellung der relativen Bindungsaffinitätsprofilen aus den Zielstrukturen gemäß der im Methodenteil dargelegten Kriterien exkludiert.

Ferner wurde eine positive signifikante Korrelation zwischen Wirkkonzentrationen und K_i -Werten bei der Gesamtgruppe der Antipsychotika, aber bei keiner der untersuchten Untergruppen, für den *NMDA-Rezeptor* festgestellt. Eine Funktionsstörung glutamaterger NMDA-Rezeptoren gehört zu den vermutlich übergreifenden pathophysiologischen Mechanismen der Schizophrenie (Chang *et al.*, 2014). Der NMDA-Rezeptor würde sich somit theoretisch als Target anbieten. So wurde z. B. die Glycin-B-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptors als mögliches therapeutisches Ziel für neue Antipsychotika vorgeschlagen (Chang *et al.*, 2014; Millan, 2005). Bereits ältere Daten weisen jedoch darauf hin, dass die Bindungsaffinität zu NMDA-Rezeptor keine Bedeutung für die klinische Wirkung von Haloperidol und anderen

Antipsychotika hat (Shim *et al.*, 1999). Für eine umfassende Analyse des NMDA-/Glutamat-Rezeptorsystems mittels der relativen Bindungsaffinitäten im Vergleich zu anderen Rezeptorsystemen bestanden zu viele Datenlücken, sodass diese in der vorliegenden Arbeit nicht erfolgen konnte.

Schließlich wurde eine positive signifikante Korrelation zwischen Wirkkonzentrationen und K_i -Werten bei der Gesamtgruppe der Antipsychotika, aber bei keiner der untersuchten Untergruppen, für den σ_1 -Rezeptor festgestellt. Es ist postuliert worden, dass die Bedeutung einer σ_1 -Rezeptorblockade eher in der Erhaltungstherapie bei der Schizophrenie als im Hinblick auf die akute psychotische Symptomatik wirkt. Weiterhin gibt es Hinweise auf eine Wirkung bei Negativsymptomatik (Cobos *et al.*, 2008), obgleich auch das hochpotente, gegen Positivsymptomatik wirkende KAP Haloperidol ein potenter σ_1 -Rezeptor Antagonist ist. Es gibt Hinweise dafür, dass der σ_1 -Rezeptor die glutamaterge Neurotransmission beeinflusst und eine Dysfunktion des glutamatergen Systems scheint, wie bereits oben erwähnt, bei der Pathogenese der Schizophrenie beteiligt zu sein (Hayashi und Su, 2004). Ähnlich wie der GABA-A- und der NMDA-Rezeptor wurde der σ_1 -Rezeptor aufgrund der vorhandenen Datenlücken nicht bei der Erstellung der relativen Bindungsaffinitätsprofile berücksichtigt. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit deuten darauf hin, dass der σ_1 -Rezeptor für die Wirkung der Gesamtgruppe der Antipsychotika eine Rolle spielen könnte, was in Hinblick auf den aktuellen Stand der Forschung, wie oben genannt, plausibel erscheint.

4.3 Wirkbreite und Rezeptordiversität

Der Index „Breadth“ (B bzw. B_{sq}) wurde von Ray (2010) eingeführt, um das Wirkspektrum von Psychedelika am menschlichen Rezeptorom, d. h. einer großen Bandbreite molekularer Zielstrukturen im ZNS, zu quantifizieren. Das Maß wird in dieser Arbeit mit „Wirkbreite“ übersetzt (die Größen B bzw. B_{sq} fungieren als „B-Statistik“). Diese quantifiziert im Prinzip die „Rezeptordiversität“, also die Umkehrung von Selektivität und wurde hier auf das Bindungsspektrum der Antipsychotika angewandt. Wie in Abschnitt 2.3 ausgeführt, errechnet sich B einfach aus der Summe der npK_i -Werte eines gegebenen Wirkstoffs über die 28 Rezeptoren bzw. Rezeptorsubtypen. Im hypothetischen Extremfall der maximalen Selektivität einer Substanz (Bindung an nur einem

Rezeptor) würde die Wirkbreite gemäß der Formel auf Seite 24 den minimalen Wert von $B = 5$ einnehmen. Würde eine Substanz, im entgegengesetzten Extremfall, mit gleicher Affinität an alle 28 Rezeptoren binden, nähme B den maximal möglichen Wert von $5 \times 28 = 140$ an, unabhängig von der absoluten Rezeptorbindungsaffinität. Analog zu der zitierten Referenzstudie wurde weiterhin zusätzlich zur Wirkbreite B die Variante B_{sq} errechnet als Wurzel aus der Summe der normierten pK_i -Werte (npK_i -Werte). Diese Variante wurde vom zitierten Autor eingeführt, da sie hohe Affinitäten (niedrige K_i -Werte) besser abbildet. Die Ergebnisse zeigten jedoch im vorliegenden Fall lediglich marginale Unterschiede, sodass im Folgenden lediglich der B -Wert besprochen wird.

Das Antipsychotikum mit der höchsten Selektivität, mithin der niedrigsten Wirkbreite, war das AAP Amisulprid ($B = 23,8$), dasjenige mit der niedrigsten Selektivität bzw. höchsten Wirkbreite das niedrigpotente KAP Chlorpromazin ($B = 95,0$). Wie aus der entsprechenden Abbildung 3.4 hervorgeht, waren die sechs aufeinanderfolgenden Wirkstoffe mit der höchsten Wirkbreite (Chlorpromazin, Clozapin, Thioridazin, Olanzapin, Loxapin und Quetiapin) trizyklische Substanzen (AAP und niedrigpotente KAP), die sich bekanntermaßen durch multiple Affinitäten zu unterschiedlichen Rezeptorsystemen auszeichnen. Die sechs Wirkstoffe mit der geringsten Wirkbreite waren bis auf Amisulprid als Sonderfall eines AAP (hoch- und niedrigpotente) KAP.

Ein neueres Klassifikationssystem stellt, wie in Abschnitt 1.2 der Einleitung ausführlich erläutert, die NbN dar (aktuelle Version NbN-3). Im NbN-System erfolgt die Benennung grob nach dem Wirkmechanismus. In dieser Nomenklatur werden die in der Abbildung 3.4 auf der linken Seite stehenden Substanzen mit hoher Wirkbreite v. a. repräsentiert durch Antipsychotika, die in der NbN unter die Dopamin-/Serotoninantagonisten subsumiert werden, die auf der rechten Seite stehenden Substanzen den dort so bezeichneten Dopaminantagonisten.

Kürzlich wurden auf der Basis einer Clusteranalyse, ähnlich wie im hier gewählten Ansatz auf Rezeptorebene verfahren wurde, auf Wirkstoffebene Antipsychotika nach Bindungsähnlichkeiten eingeteilt. Die daraus gewonnene Taxonomie teilt die Antipsychotika in die Cluster (1) „muskarinerg“, (2) „adrenerg / niedrigaffin dopaminerg“, (3) „serotonerg / dopaminerg“ und (4) „dopaminerg“ ein (McCutcheon *et al.*, 2023). Diese Einteilung ähnelt der hier anhand der Wirkbreite getroffenen; demnach sind die in der Abbildung 3.4 links

stehenden Wirkstoffe fast identisch mit dem Cluster 1 nach McCutcheon *et al.* (2023), die rechts stehenden mit dem Cluster 4 und die Übergänge entsprechen ganz ähnlich gruppiert den Clustern 2 und 3 jener Taxonomie.

Auch die Wirkbreite B (bzw. B_{sq}) eines Rezeptors kann bestimmt werden, indem die npK_i -Werte eines gegebenen Rezeptors aller 28 Antipsychotika aufsummiert werden. Dabei haben Rezeptoren mit einem mutmaßlich wesentlichen Anteil am antipsychotischen Wirkmechanismus höhere Werte, d. h. eine höhere Gewichtung im Datensatz und stehen entsprechend links in der Abbildung 3.5. Die wichtigsten sind demnach (in dieser Reihenfolge) die D_2 -artigen Rezeptoren (D_2 -, D_3 -, D_4 -Rezeptor), unter den Serotoninrezeptoren der $5-HT_{2A}$ -, der $5-HT_7$ -, der $5-HT_{2C}$ - sowie der $5-HT_6$ -Rezeptor, weiterhin der histaminerge H_1 -Rezeptor und die α_{1A} - und α_{2C} -Adrenozeptoren. Diese Rezeptoren zeigten, global betrachtet, in der explorativen Korrelationsanalyse größtenteils signifikante und mindestens mittelgradige C_{ref} - npK_i -Korrelationen (mit der Besonderheit, dass diese für die $5-HT_{2A}$ - und $5-HT_{2C}$ -Rezeptoren in der Untergruppe der KAP negativ waren, was in der Analyse auf die Gesamtgruppe durchschlug, siehe oben). Weiterhin fielen diese Rezeptoren in fast allen Modellen der *Affinity Propagation* in dasselbe Cluster.

4.4 Schlussfolgerung

Zusammengefasst zeigen die Resultate aus den drei in dieser Dissertation gewählten methodischen Herangehensweisen ein konsistentes Bild. Dabei werden an verschiedenen Stellen die Unterschiede zwischen KAP und AAP deutlich. In ihrer Synthese ergibt sich, dass für die antipsychotische Wirkung seitens des *dopaminergen* Rezeptorsystems der Antagonismus an den D_2 -artigen Rezeptoren D_2R , D_3R und D_4R von Bedeutung ist, bei KAP v. a. an den beiden ersteren, für AAP auch (besonders bei Clozapin) am D_4 - und ergänzend D_1 -Rezeptor, bei letzterem laut gängiger Literatur v. a. im Hinblick auf Negativ- bzw. dyskognitive Symptomatik bei Schizophrenie. Seitens des *serotonergen* Rezeptorsystems zeigte sich von Bedeutung ein Antagonismus an den $5-HT_{2A}$ -, $5-HT_{2C}$ - sowie $5-HT_6$ - und $5-HT_7$ -Rezeptorsubtypen, die letzteren beiden bekanntermaßen auf dyskognitive und Negativsymptome. Diese Wirkung scheint nur bei den AAP relevant zu sein und kaum für die KAP; interessanterweise scheint nach den hier erhobenen Daten der $5-HT_{2C}$ -Antagonismus bei den KAP

sogar dem antipsychotischen Effekt entgegenzuwirken. Die Wirkung am serotonergen Rezeptorsystem scheint zentral für die „Atypizität“, vielleicht sogar das wichtigste Unterscheidungsmerkmal zwischen KAP und AAP zu sein. Seitens des *adrenergen* Rezeptorsystems sind von Bedeutung α_1 - (v. a. α_{1A}) und α_2 -, nicht jedoch β -Adrenozeptoren. Die Adrenozeptoren scheinen v. a. bei den AAP, nicht jedoch bei den KAP eine Rolle zu spielen trotz ähnlicher Werte für relative Bindungsaffinitäten. Man könnte spekulieren, dass bei abnehmendem Gewicht der antipsychotischen D_2 -rezeptorantagonistischen Wirkung der (nachgewiesene) antipsychotische Effekt des Antagonismus an anderen Zielstrukturen wie eben den α -Adrenozeptoren in den Vordergrund tritt. Eine Bedeutung scheint aufgrund der hier referierten Ergebnisse weiterhin den Muskarinrezeptoren M_1 bis M_4 (v. a. letzterem) zuzukommen, und zwar in dem Sinne, dass eine starke Bindungsaffinität sich bei den KAP, nicht jedoch bei den AAP, negativ auf die antipsychotische Wirkung auswirkt. Schließlich werden Hinweise auf eine Beteiligung des *histaminergen* H_1 -Rezeptors am antipsychotischen Wirkmechanismus vorgelegt.

Mit der Wirkbreite wurde in der vorliegenden Arbeit ein Maß für die Diversität von Rezeptorwirkungen in die Psychopharmakotherapie eingeführt. Dabei zeigte sich eine große Spannweite von Substanzen mit geringer Wirkbreite, also hoher Selektivität, wie z. B. Amisulprid und die KAP, bis zu Substanzen mit hoher Wirkbreite, hauptsächlich AAP und niedrigpotente KAP. Vom klinischen Standpunkt bleibt für die Wahl eines Wirkstoffes von Bedeutung, ob es sich bei der Zielsymptomatik um Positiv-, Negativ- oder kognitive Symptome handelt. Aufgrund der vorliegenden Arbeit kann die differenzielle klinische Wirkung eines gegebenen (evtl. neuen) Antipsychotikums aus dem Rezeptorbindungsprofil und der Wirkbreite in guter Näherung vorhergesagt werden.

5 LITERATUR

- Akinaga, J., García-Sáinz, J.A. und S. Pupo, A. (2019) 'Updates in the function and regulation of α 1-adrenoceptors', *British Journal of Pharmacology*, 176(14), pp. 2343–2357
- Amato, D. (2015) 'Serotonin in antipsychotic drugs action', *Behavioural Brain Research*, 277, pp. 125–135.
- Aringhieri, S. *et al.* (2018) 'Molecular targets of atypical antipsychotics: From mechanism of action to clinical differences', *Pharmacology Therapeutics*, 192, pp. 20–41.
- Arnt, J. *et al.* (2010) 'Lu AE58054, a 5-HT₆ antagonist, reverses cognitive impairment induced by subchronic phencyclidine in a novel object recognition test in rats', *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 13(08), pp. 1021–1033.
- Arrang, J. (2007) 'Histamine and schizophrenia', *International Review of Neurobiology*, pp. 247–287.
- Ban, T.A. (2007) 'Fifty years chlorpromazine: a historical perspective', *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 3(4), pp. 495–500.
- Beaulieu, J., Espinoza, S. und Gainetdinov, R.R. (2015) 'Dopamine receptors – iuphar review 13', *British Journal of Pharmacology*, 172(1), pp. 1–23.
- Bolonna, A.A. *et al.* (2000) 'No influence of adrenergic receptor polymorphisms on schizophrenia and antipsychotic response', *Neuroscience Letters*, 280(1), pp. 65–68.
- Borile, C. *et al.* (2011) 'Using affinity propagation for identifying subspecies among clonal organisms: Lessons from *M. tuberculosis*', *BMC Bioinformatics*, 12(1).
- Boyd, K.N. und Mailman, R.B. (2012) 'Dopamine receptor signaling and current and future antipsychotic drugs', *Current Antipsychotics*, pp. 53–86.
- Brannan, S.K. *et al.* (2021) 'Muscarinic cholinergic receptor agonist and peripheral antagonist for schizophrenia', *New England Journal of Medicine*, 384(8), pp. 717–726.
- Brosda, J., Jantschak, F. und Pertz, H.H. (2014) 'A₂-adrenoceptors are targets for antipsychotic drugs', *Psychopharmacology*, 231(5), pp. 801–812.
- Busch, A. *et al.* (2020) 'Using affinity propagation clustering for identifying bacterial clades and subclades with whole-genome sequences of *Francisella tularensis*', *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 14(9).
- Carli, M. *et al.* (2018) 'Dopamine D₂ receptors dimers: How can we pharmacologically target them?', *Current Neuropharmacology*, 16(2).
- Caulfield, M.P. (1993) 'Muscarinic receptors—characterization, coupling and function', *Pharmacology & Therapeutics*, 58(3), pp. 319–379.
- Chang, H.-J., Lane, H.-Y. und Tsai, G. (2014) 'NMDA pathology and treatment of schizophrenia', *Current Pharmaceutical Design*, 20(32), pp. 5118–5126.
- Charych, E.I. *et al.* (2009) 'Gaba_A receptors and their associated proteins: Implications in the etiology and treatment of schizophrenia and related disorders', *Neuropharmacology*, 57(5–6), pp. 481–495.

- Cheng, L., Liu, J. und Chen, Z. (2021) 'The histaminergic system in Neuropsychiatric disorders', *Biomolecules*, 11(9), p. 1345.
- Cieślik, P. *et al.* (2018) 'Mutual activation of glutamatergic mglu4 and muscarinic M4 receptors reverses schizophrenia-related changes in rodents', *Psychopharmacology*, 235(10), pp. 2897–2913.
- Cobos, E. *et al.* (2008) 'Pharmacology and therapeutic potential of Sigma1 receptor ligands', *Current Neuropharmacology*, 6(4), pp. 344–366.
- Cohen, J. (1988) *Statistical Power Analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, Publishers
- Crilly, J. (2007) 'The history of clozapine and its emergence in the US market', *History of Psychiatry*, 18(1), pp. 39–60.
- Ducasse, D. *et al.* (2014) 'D2 and D3 dopamine receptor affinity predicts effectiveness of antipsychotic drugs in obsessive-compulsive disorders: A metaregression analysis', *Psychopharmacology*, 231(18), pp. 3765–3770.
- Foster, D.J., Bryant, Z.K. und Conn, P.J. (2021) 'Targeting muscarinic receptors to treat schizophrenia', *Behavioural Brain Research*, 405, p. 113201.
- Frey, B.J. und Dueck, D. (2007) 'Clustering by passing messages between Data Points', *Science*, 315(5814), pp. 972–976.
- Gefvert, O. *et al.* (2001) 'D2 and 5HT2A receptor occupancy of different doses of quetiapine in schizophrenia: A pet study', *European Neuropsychopharmacology*, 11(2), pp. 105–110.
- Goto, Y. und Grace, A.A. (2007) 'The dopamine system and the pathophysiology of schizophrenia: A basic science perspective', *International Review of Neurobiology*, pp. 41–68.
- Gross, G., Wicke, K. und Drescher, K.U. (2013) 'Dopamine D3 receptor antagonism—still a therapeutic option for the treatment of schizophrenia', *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 386(2), pp. 155–166.
- Haas, H.L., Sergeeva, O.A. und Selbach, O. (2008) 'Histamine in the nervous system', *Physiological Reviews*, 88(3), pp. 1183–1241.
- Hayashi, T. und Su, T.-P. (2004) '-1 receptor ligands', *CNS Drugs*, 18(5), pp. 269–284.
- Hedlund, P.B. (2009) 'The 5-HT7 receptor and disorders of the nervous system: An overview', *Psychopharmacology*, 206(3), pp. 345–354
- Hiemke, C. *et al.* (2018) 'Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017', *Pharmacopsychiatry*, 51(1-02), pp. 9-62
- Home: IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology (no date) Home | IUPHAR / BPS Guide to PHARMACOLOGY. Available at: <https://www.guidetopharmacology.org/> (Accessed: 23 February 2024).
- Howes, O. *et al.* (2009) 'Mechanisms underlying psychosis and antipsychotic treatment response in schizophrenia: Insights from PET and SPECT imaging', *Current Pharmaceutical Design*, 15(22), pp. 2550–2559.
- Humbert-Claude, M. *et al.* (2012) 'Involvement of histamine receptors in the atypical antipsychotic profile of clozapine: A reassessment in vitro and in vivo', *Psychopharmacology*, 220(1), pp. 225–241.

- Ishii, M. und Kurachi, Y. (2006) 'Muscarinic acetylcholine receptors', *Current Pharmaceutical Design*, 12(28), pp. 3573–3581.
- Je Jeon, W. *et al.* (2015) 'The role of muscarinic receptors in the pathophysiology of mood disorders: a potential novel treatment?', *Current Neuropharmacology*, 13(6), pp. 739–749.
- Joyce, J.N. (2001) 'Dopamine D3 receptor as a therapeutic target for antipsychotic and Antiparkinsonian Drugs', *Pharmacology Therapeutics*, 90(2–3), pp. 231–259.
- Kaminsky, R. *et al.* (1990) 'Effect of famotidine on deficit symptoms of schizophrenia', *The Lancet*, 335(8701), pp. 1351–1352.
- Kapur, S. (2000) 'Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response, and side effects: A double-blind pet study of first-episode schizophrenia', *American Journal of Psychiatry*, 157(4), pp. 514–520.
- Kapur, S. *et al.* (1998) '5-HT₂ and D₂ receptor occupancy of olanzapine in schizophrenia: A pet investigation', *American Journal of Psychiatry*, 155(7), pp. 921–928.
- Kidambi, N., Elsayed, O.H. und El-Mallakh, R.S. (2023) 'Xanomeline-Tropium and muscarinic involvement in schizophrenia', *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, Volume 19, pp. 1145–1151.
- Kusumi, I., Boku, S. und Takahashi, Y. (2014) 'Psychopharmacology of atypical antipsychotic drugs: From the receptor binding profile to neuroprotection and neurogenesis', *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 69(5), pp. 243–258.
- Lako, I.M. *et al.* (2013) 'Estimating dopamine D2 receptor occupancy for doses of 8 antipsychotics', *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 33(5), pp. 675–681.
- Lange-Asschenfeldt, C. und Tebartz van Elst, L. (2024) 'Primäre psychotische Störungen'. In: Müller, M. J. und Berger, M. (Hrsg.) 'Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie', Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 2. Auflage (2024), pp. 255–499.
- Li, G, Guo, L, und Liu, T. (2009) 'Grouping of brain MR images via affinity propagation', *2009 IEEE International Symposium on Circuits and Systems* [Preprint].
- Li, P., L. Snyder, G. und E. Vanover, K. (2016) 'Dopamine targeting drugs for the treatment of schizophrenia: Past, present and future', *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 16(29), pp. 3385–3403.
- Li, Z. *et al.* (2007) '5-HT₆ receptor antagonist SB-399885 potentiates haloperidol and risperidone-induced dopamine efflux in the medial prefrontal cortex or hippocampus', *Brain Research*, 1134, pp. 70–78.
- Lieb, K. und Frauenknecht, S. (2019) *Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie*. München, Deutschland: Elsevier.
- Lindskog, M. (2017) 'Histamine receptors in the cross-talk between periphery and brain', *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 20(5), pp. 400–402.
- Llado-Pelfort, L. *et al.* (2012) '5-HT_{1A} receptor agonists enhance pyramidal cell firing in prefrontal cortex through a preferential action on GABA interneurons', *Cerebral Cortex*, 22(7), pp. 1487–1497.

- Lopez, L.V. und Kane, J.M. (2013) 'Plasma levels of second-generation antipsychotics and clinical response in acute psychosis: A review of the literature', *Schizophrenia Research*, 147(2–3), pp. 368–374.
- Luedtke, R. *et al.* (2015) 'Bitropic D3 dopamine receptor selective compounds as potential antipsychotics', *Current Pharmaceutical Design*, 21(26), pp. 3700–3724.
- Maletic, V. *et al.* (2017) 'The role of norepinephrine and its α -adrenergic receptors in the pathophysiology and treatment of major depressive disorder and schizophrenia: A systematic review', *Frontiers in Psychiatry*, 8, pp. 42.
- Mamo, D. *et al.* (2004) 'A pet study of dopamine D2 and serotonin 5-HT₂ receptor occupancy in patients with schizophrenia treated with therapeutic doses of ziprasidone', *American Journal of Psychiatry*, 161(5), pp. 818–825.
- Mamo, D. *et al.* (2007) 'Differential effects of aripiprazole on D₂, 5-HT₂, and 5-HT₁ receptor occupancy in patients with schizophrenia: A triple tracer pet study', *American Journal of Psychiatry*, 164(9), pp. 1411–1417.
- Maroteaux, L., Béchade, C. und Roumier, A. (2019) 'Dimers of serotonin receptors: Impact on ligand affinity and signaling', *Biochimie*, 161, pp. 23–33.
- Marsden, C.A. (2006) 'Dopamine: The rewarding years', *British Journal of Pharmacology*, 147(S1).
- Martel, J.C. und Gatti McArthur, S. (2020) 'Dopamine receptor subtypes, physiology and pharmacology: New ligands and concepts in schizophrenia', *Frontiers in Pharmacology*, 11.
- McCorvy, J.D. und Roth, B.L. (2015) 'Structure and function of serotonin G protein-coupled receptors', *Pharmacology & Therapeutics*, 150, pp. 129–142.
- McCutcheon, R.A. *et al.* (2023) 'Data-driven taxonomy for antipsychotic medication: A new classification system', *Biological Psychiatry*, 94(7), pp. 561–568.
- Mehta, V.S. und Ram, D. (2014) 'Role of ranitidine in negative symptoms of schizophrenia – an open label study', *Asian Journal of Psychiatry*, 12, pp. 150–154.
- Meisenzahl, E.M. *et al.* (2007) 'The role of dopamine for the pathophysiology of schizophrenia', *International Review of Psychiatry*, 19(4), pp. 337–345.
- Meltzer, H. und Massey, B. (2011) 'The role of serotonin receptors in the action of atypical antipsychotic drugs', *Current Opinion in Pharmacology*, 11(1), pp. 59–67.
- Meltzer, H.Y. (2013) 'Update on typical and atypical antipsychotic drugs', *Annual Review of Medicine*, 64(1), pp. 393–406.
- Meltzer, H.Y. *et al.* (2003) 'Serotonin receptors: Their key role in drugs to treat schizophrenia', *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 27(7), pp. 1159–1172.
- Meltzer, H.Y., Horiguchi, M. und Massey, B.W. (2011) 'The role of serotonin in the NMDA receptor antagonist models of psychosis and cognitive impairment', *Psychopharmacology*, 213(2–3), pp. 289–305.

- Millan, M.J. (2005) 'N-methyl-D-aspartate receptors as a target for improved antipsychotic agents: Novel insights and clinical perspectives', *Psychopharmacology*, 179(1), pp. 30–53.
- Minzenberg, M.J. und Yoon, J.H. (2011) 'An index of relative central α -adrenergic receptor antagonism by antipsychotic medications.', *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 19(1), pp. 31–39.
- Miyauchi, M., Neugebauer, N.M. und Meltzer, H.Y. (2017) 'Dopamine D4 receptor stimulation contributes to novel object recognition: Relevance to cognitive impairment in Schizophrenia', *Journal of Psychopharmacology*, 31(4), pp. 442–452.
- Müller, M. J. und Benkert, O. (2021) 'Antipsychotika'. In: Benkert, O. und Hippus, H. (Hrsg.) 'Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie', Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 2. Auflage (2021), pp. 255–499.
- Muench, J. und Hamer, A. M. (2010) 'Adverse effects of antipsychotic medications. American Family Physician', 81(5), pp.617–622.
- Muly, E.C. *et al.* (2012) 'Relationship between dose, drug levels, and D2 receptor occupancy for the atypical antipsychotics risperidone and paliperidone', *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 341(1), pp. 81–89.
- Nalepa, I. *et al.* (2013) 'A1-adrenergic receptor subtypes in the central nervous system: Insights from genetically engineered Mouse Models', *Pharmacological Reports*, 65(6), pp. 1489–1497.
- Nichols, D.E. und Nichols, C.D. (2008) 'Serotonin receptors', *Chemical Reviews*, 108(5), pp. 1614–1641.
- Nord, M. und Farde, L. (2011) 'Antipsychotic occupancy of dopamine receptors in Schizophrenia', *CNS Neuroscience Therapeutics*, 17(2), pp. 97–103.
- Nucifora, F.C. *et al.* (2017) 'Clozapine as a model for antipsychotic development', *Neurotherapeutics*, 14(3), pp. 750–761.
- Panula, P. *et al.* (2015) 'International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCVIII. histamine receptors', *Pharmacological Reviews*, 67(3), pp. 601–655.
- Parsons, M.E. und Ganellin, C.R. (2006) 'Histamine and its receptors', *British Journal of Pharmacology*, 147(S1).
- Pasqualetti, M. *et al.* (1998) 'Distribution of the 5-HT_{5A} serotonin receptor mrna in the human brain', *Molecular Brain Research*, 56(1–2), pp. 1–8.
- Passani, M.B. und Blandina, P. (2011) 'Histamine receptors in the CNS as targets for therapeutic intervention', *Trends in Pharmacological Sciences*, 32(4), pp. 242–249.
- Paul, S.M. *et al.* (2022) 'Muscarinic acetylcholine receptor agonists as novel treatments for schizophrenia', *American Journal of Psychiatry*, 179(9), pp. 611–627.
- PDSP. Available at: <https://pdsp.unc.edu/databases/kidb.php> (Accessed: 23 February 2024).

- Perreault, M.L., O'Dowd, B.F. und George, S.R. (2011) 'Dopamine receptor homooligomers and heterooligomers in schizophrenia', *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 17(1), pp. 52–57.
- Pitsikas, N. (2008) 'The selective 5-HT₆ receptor antagonist RO 04-6790 attenuates psychotomimetic effects of the NMDA receptor antagonist MK-801', *Behavioural Brain Research*, 188(2), pp. 304–309.
- Proudman, R.G.W., Akinaga, J. und Baker, J.G. (2022) 'The affinity and selectivity of α -adrenoceptor antagonists, antidepressants and antipsychotics for the human α _{2a}, α _{2b}, and α _{2c}-adrenoceptors and comparison with human α ₁ and β -adrenoceptors', *Pharmacology Research & Perspectives*, 10(2), e00936.
- Pytliak, M. *et al.* (2011) 'Serotonin receptors – from molecular biology to clinical applications', *Physiological Research*, pp. 15–25.
- Raedler, T.J. *et al.* (2007) 'Towards a muscarinic hypothesis of schizophrenia', *Molecular Psychiatry*, 12(3), pp. 232–246.
- Rasmussen, H. *et al.* (2011) 'SEROTONIN_{2A} receptor blockade and clinical effect in first-episode schizophrenia patients treated with quetiapine', *Psychopharmacology*, 213(2–3), pp. 583–592.
- Ray, T.S. (2010) 'Correction: Psychedelics and the human receptorome', *PLoS ONE*, 5(3).
- Richtand, N.M. *et al.* (2007) 'Dopamine and serotonin receptor binding and antipsychotic efficacy', *Neuropsychopharmacology*, 32(8), pp. 1715–1726.
- Sahlholm, K. *et al.* (2018) 'Dopamine receptor heteromers: Biasing antipsychotics', *Future Medicinal Chemistry*, 10(23), pp. 2675–2677.
- Sato, H. *et al.* (2015) 'Histamine H₁ receptor occupancy by the new-generation antipsychotics olanzapine and quetiapine: A positron emission tomography study in healthy volunteers', *Psychopharmacology*, 232(19), pp. 3497–3505.
- Schmidt, K.T. und Weinshenker, D. (2014) 'Adrenaline rush: The role of adrenergic receptors in stimulant-induced behaviors', *Molecular Pharmacology*, 85(4), pp. 640–650.
- Schotte, A. *et al.* (1996) 'Endogenous dopamine limits the binding of antipsychotic drugs to D₃ receptors in The rat brain: A quantitative autoradiographic study', *The Histochemical Journal*, 28(11), pp. 791–799.
- Schreiber, R. und Newman-Tancredi, A. (2014) 'Improving cognition in schizophrenia with antipsychotics that elicit neurogenesis through 5-HT_{1A} receptor activation', *Neurobiology of Learning and Memory*, 110, pp. 72–80.
- Seeman, P. (1992) 'Dopamine receptor sequences. Therapeutic levels of neuroleptics occupy D₂ receptors, clozapine occupies D₄', *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 7(4), pp. 261–284.
- Seeman, P. *et al.* (1976) 'Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors', *Nature*, 261(5562), pp. 717–719.
- Shim, S.S. *et al.* (1999) 'Actions of butyrophenones and other antipsychotic agents at NMDA receptors: Relationship with clinical effects and structural considerations', *Neurochemistry International*, 34(2), pp. 167–175.

- Sokoloff, P. und Schwartz, J.-C. (1995) 'Novel dopamine receptors half a decade later', *Trends in Pharmacological Sciences*, 16(8), pp. 270–275.
- Squires, R.F. und Saederup, E. (1998) *Neurochemical Research*, 23(10), pp. 1283–1290.
- Stahl, S.M. (2017) 'Drugs for psychosis and mood: Unique actions at D3, D2, and D1 dopamine receptor subtypes', *CNS Spectrums*, 22(5), pp. 375–384.
- Stępnicki, P., Kondej, M. und Kaczor, A.A. (2018) 'Current concepts and treatments of schizophrenia', *Molecules*, 23(8), p. 2087.
- Strosberg, A.D. (1993) 'Structure, function, and regulation of adrenergic receptors', *Protein Science*, 2(8), pp. 1198–1209.
- Stroup, T.S. und Gray, N. (2018) 'Management of common adverse effects of antipsychotic medications', *World Psychiatry*, 17(3), pp. 341–356.
- Tandon, R. und Bruijnzeel, D. (2014) 'The evolving nosology of schizophrenia: Relevance for treatment', *Schizophrenia: Recent Advances in Diagnosis and Treatment*, pp. 13-23.
- Tauscher, J. *et al.* (2004) 'Equivalent occupancy of dopamine D1 and D2 receptors with clozapine: Differentiation from other atypical antipsychotics', *American Journal of Psychiatry*, 161(9), pp. 1620–1625.
- The NIMH psychoactive drug screening program (PDSP)* (no date) *National Institute of Mental Health*. Available at: <https://www.nimh.nih.gov/funding/grant-writing-and-application-process/concept-clearances/2017/the-nimh-psychoactive-drug-screening-program-pdsp> (Accessed: 23 February 2024).
- Thomas, J. *et al.* (2017) 'Automated epileptiform spike detection via affinity propagation-based template matching', *39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, pp. 3057-3060.
- Thomsen, M., Sørensen, G. und Dencker, D. (2018) 'Physiological roles of CNS muscarinic receptors gained from knockout mice', *Neuropharmacology*, 136, pp. 411–420.
- Tiligada, E. *et al.* (2011) 'Histamine pharmacology and new CNS drug targets', *CNS Neuroscience Therapeutics*, 17(6), pp. 620–628.
- Timmerman, H. (1989) 'Histamine receptors in the central nervous system', *Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition*, 11(5), pp. 146–150.
- Tsartsalis, S. *et al.* (2021) 'Effect of 5-HT_{2A} receptor antagonism on levels of D_{2/3} receptor occupancy and adverse behavioral side-effects induced by haloperidol: A SPECT imaging study in the rat', *Translational Psychiatry*, 11(1), 103929.
- Uno, Y. und Coyle, J.T. (2019) 'Glutamate hypothesis in schizophrenia', *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 73(5), pp. 204–215.
- Wang, Y. *et al.* (2000) 'Dopamine D₂ long receptor-deficient mice display alterations in striatum-dependent functions', *The Journal of Neuroscience*, 20(22), pp. 8305–8314.

- Wlodarczyk, A. *et al.* (2017) 'Benzodiazepines in combination with antipsychotic drugs for schizophrenia: GABA-ergic targeted therapy', *Psychiatria Danubina*, 29(suppl. 3), pp. 345-348.
- Worm, J., Falkenberg, K. und Olesen, J. (2019) 'Histamine and migraine revisited: Mechanisms and possible drug targets', *The Journal of Headache and Pain*, 20(1).
- Yamada, R. *et al.* (2023) 'Effect of 5-HT1A receptor partial agonists of the azapirone class as an add-on therapy on Psychopathology and cognition in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis', *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 26(4), pp. 249–258.
- Yilmaz, Z. *et al.* (2012) 'Antipsychotics, dopamine D2 receptor occupancy and Clinical Improvement in schizophrenia: A meta-analysis', *Schizophrenia Research*, 140(1–3), pp. 214–220.
- Yohn, S.E. und Conn, P.J. (2018) 'Positive allosteric modulation of M 1 and M 4 muscarinic receptors as potential therapeutic treatments for schizophrenia', *Neuropharmacology*, 136, pp. 438–448.
- Yoshida, K. und Takeuchi, H. (2021) 'Dose-dependent effects of antipsychotics on efficacy and adverse effects in schizophrenia', *Behavioural Brain Research*, 402, p. 113098.
- Zhang, J.-P. *et al.* (2016) 'Pharmacogenetic associations of antipsychotic drug-related weight gain: A systematic review and meta-analysis', *Schizophrenia Bulletin*, 42(6), pp. 1418–1437.
- Zohar, J. *et al.* (2015) 'A review of the current nomenclature for psychotropic agents and an introduction to the neuroscience-based nomenclature', *European Neuropsychopharmacology*, 25(12), pp. 2318–2325.
- Zorn, S.H. *et al.* (1994) 'Clozapine is a potent and selective muscarinic M4 receptor agonist', *European Journal of Pharmacology: Molecular Pharmacology*, 269(3), pp. R1-R2.

6 ANHANG

Tabelle A.1: K_i-Werte der Dopaminrezeptoren

Wirkstoff	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	D ₅
Amisulprid	-	4,65	-	-	-
Aripiprazol	966,69	2,08	5,65	184,63	1453,67
Asenapin	8,90	5,08	9,40	9,0	-
Benperidol	4100,00	0,03	0,29	0,07	-
Bromperidol	346,74	1,32	1,25	30,90	-
Cariprazin	-	0,59	0,085	-	-
Chlorpromazin	91,97	4,66	3,60	53,68	146,00
Chlorprothixen	16,01	4,97	4,56	0,64	9,00
Clozapin	236,24	170,18	318,09	48,53	457,33
Flupentixol	3,50	1,14	1,21	1,60	8,00
Fluphenazin	42,74	0,74	0,95	293,28	15,67
Fluspirilen	925,00	0,20	2,87	8,80	-
Haloperidol	95,29	3,20	6,97	11,93	111,00
Iloperidon	129,33	10,86	10,55	13,75	319,00
Levomepromazin	-	15,00	-	-	-
Loxapin	46,91	19,66	23,33	9,44	75,00
Lurasidon	-	1,44	-	0,30	-
Melperon	3235,94	162,26	84,48	468,10	-
Mesoridazin	607,18	90,55	40,20	11,29	-
Molindon	7244,36	22,35	47,71	2486,35	-
Olanzapin	75,11	28,31	42,91	29,07	85,60
9-OH-Risperidon	41,04	3,60	2,63	54,30	29,00
Perphenazin	28,18	0,62	0,43	61,80	-
Pimozid	7747,70	4,50	2,84	17,08	-
Pipamperon	4083,33	77,06	250,00	5,10	-

Quetiapin	1246,32	418,53	473,38	2091,08	1588,00
Remoxiprid	10000,00	241,81	1108,89	3003,67	-
Risperidon	364,01	3,50	13,88	13,44	526,33
Sertindol	114,98	3,92	5,69	11,43	-
Sulpirid	10000,00	47,54	32,87	1447,25	-
Thioridazin	73,85	11,22	3,36	76,28	258,00
Thiothixen	51,00	0,57	0,40	203,00	261,00
Trifluoperazin	740,00	1,12	0,45	38,10	-
Ziprasidon	105,75	5,59	7,23	39,90	152,00
Zotepin	52,89	14,10	9,60	29,47	248,00

Tabelle A.2: K_i-Werte der Serotonin-Rezeptoren I

Wirkstoff	5-HT ₁	5-HT _{1A}	5-HT _{1B}	5-HT _{1C}	5-HT _{1D}	5-HT _{1E}	5-HT _{1F}
Amisulprid	-	10000,00	1744,00	-	1341,00	10000,00	-
Aripiprazol	-	8,43	887,67	-	77,00	8000,00	-
Asenapin	-	7,51	7,30	-	3,90	11,00	-
Benperidol	-	-	-	-	-	-	-
Bromperidol	-	2511,89	-	-	-	-	-
Cariprazin	-	3,00	-	-	-	-	-
Chlorpromazin	3225,80	1944,96	1489,00	15,55	452,00	344,00	-
Chlorprothixen	-	138,04	-	-	-	-	-
Clozapin	1785,71	141,10	609,00	14,52	947,33	798,67	130,00
Flupentixol	-	8028,00	-	166,44	-	-	-
Fluphenazin	10000,00	1149,70	601,50	982,50	334,00	540,00	-
Fluspirilen	-	56,00	1120,00	-	5000,00	2230,00	-
Haloperidol	2777,77	2498,90	239,33	-	6303,00	7500,00	5000,00
Iloperidon	-	93,21	89,12	-	15,00	-	-
Levomepromazin	-	-	-	-	-	-	-
Loxapin	2941,17	2534,51	388,00	-	3468,00	1399,00	-
Lurasidon	-	6,75	-	-	-	-	-
Melperon	-	2219,36	-	-	3400,00	-	-
Mesoridazin	500,00	333,73	-	-	-	-	-
Molindon	1204,81	3154,44	-	-	-	-	-
Olanzapin	-	2527,88	723,00	-	1061,00	2209,00	310,00
9-OH-Risperidon	-	616,60	47,90	-	92,51	5510,00	-
Perphenazin	3571,42	1208,13	-	-	-	-	-
Pimozid	-	461,01	-	-	3100,00	-	-
Pipamperon	1000,00	2770,00	160,00	-	640,00	5000,00	5000,00
Quetiapin	-	368,09	1736,33	-	6666,67	1634,00	2240,00

Remoxiprid	10000,00	6918,31	-	-	6150,00	-	-
Risperidon	339,00	398,07	20,08	-	389,74	5660,00	1240,00
Sertindol	-	276,16	58,00	-	96,00	430,00	360,00
Sulpirid	10000,00	10000,00	-	-	-	-	-
Thioridazin	344,82	144,12	109,00	-	579,00	194,00	-
Thiothixen	-	410,20	151,00	-	659,00	10000,00	-
Trifluoperazin	10000,00	950,00	-	-	-	-	-
Ziprasidon	-	21,52	2,50	-	7,05	819,50	-
Zotepin	-	396,81	59,50	-	119,00	700,00	-

Tabelle A.3: K_i-Werte der Serotoninrezeptoren II

Wirkstoff	5-HT ₂	5-HT _{2A}	5-HT _{2B}	5-HT _{2c}
Amisulprid	-	4467,48	164,62	10000,00
Aripiprazol	-	20,19	2,93	190,25
Asenapin	-	0,49	-	2,48
Benperidol	-	1,20	-	-
Bromperidol	-	40,74	-	5011,87
Cariprazin	-	19,00	0,58	134,00
Chlorpromazin	2,18	3,79	44,45	20,28
Chlorprothixen	0,39	0,37	-	4,47
Clozapin	1,58	8,86	6,75	16,91
Flupentixol	-	87,50	-	295,00
Fluphenazin	188,67	20,23	25,00	547,17
Fluspirilen	-	9,50	151,40	1830,00
Haloperidol	27,83	106,86	1347,14	5640,78
Iloperidon	-	1,94	-	146,99
Levomepromazin	-	-	-	-
Loxapin	1,69	4,05	-	9,40
Lurasidon	-	2,03	-	-
Melperon	79,43	195,98	-	2100,00
Mesoridazin	4,76	19,46	-	284,50
Molindon	5000,00	4630,39	-	10000,00
Olanzapin	11,53	7,60	16,53	11,60
9-OH-Risperidon	-	1,11	61,86	48,00
Perphenazin	5,55	5,61	-	89,85
Pimozid	7,94	44,62	-	2112,00
Pipamperon	-	6,31	47,40	227,0
Quetiapin	-	348,96	193,55	1944,95

Remoxiprid	10000,00	6029,61	-	7005,69
Risperidon	0,20	0,64	42,62	29,59
Sertindol	-	0,46	-	0,85
Sulpirid	10000,00	4786,30	-	10000,00
Thioridazin	22,22	18,64	82,00	43,00
Thiothixen	50,11	50,00	-	1355,50
Trifluoperazin	14,08	74,00	-	256,69
Ziprasidon	-	0,60	14,41	5,43
Zotepin	0,63	1,66	-	3,05

Tabelle A.4: K_i-Werte der Serotoninrezeptoren III

Wirkstoff	5-HT ₃	5-HT ₅	5-HT _{5A}	5-HT ₆	5-HT ₇
Amisulprid	10000,00	-	10000,00	4154,00	57,37
Aripiprazol	690,04	-	1160,33	398,33	119,23
Asenapin	-	-	-	0,25	-
Benperidol	-	-	-	-	-
Bromperidol	3715,35	-	-	-	-
Cariprazin	-	-	-	-	111,0
Chlorpromazin	876,62	-	118,00	25,22	83,17
Chlorprothixen	398,11	-	-	3,01	5,62
Clozapin	381,32	1000,00	2428,50	17,58	664,67
Flupentixol	10000,00	-	-	-	-
Fluphenazin	7128,40	-	145,00	36,50	9,24
Fluspirilen	5000,00	-	-	1188,00	-
Haloperidol	10000,00	-	2247,00	4817,00	627,69
lloperidon	10000,00	-	-	63,10	112,00
Levomepromazin	-	-	-	-	-
Loxapin	190,27	-	776,00	29,35	87,43
Lurasidon	-	-	-	-	0,50
Melperon	10000,00	-	-	1258,93	575,44
Mesoridazin	-	-	-	380,09	72,44
Molindon	-	-	-	5504,00	2112,65
Olanzapin	368,08	-	1212,00	10,30	275,19
9-OH-Risperidon	10000,00	-	277,90	2414,00	2,70
Perphenazin	1258,93	-	-	38,33	35,64
Pimozid	2951,21	-	-	70,93	0,50
Pipamperon	5000,00	-	-	-	150,00
Quetiapin	6068,98	-	3120,00	1751,81	795,09
Remoxiprid	10000,00	-	-	5011,87	5000,00

Risperidon	9158,82	-	602,88	1639,98	4,28
Sertindol	3162,28	-	-	5,26	28,09
Sulpirid	10000,00	-	-	5011,87	5011,87
Thioridazin	5644,12	-	364,00	53,53	90,60
Thiothixen	1863,00	-	361,00	245,47	15,25
Trifluoperazin	-	-	-	144,00	290,80
Ziprasidon	4405,50	-	291,00	59,90	6,44
Zotepin	449,29	-	29,00	4,16	7,40

Tabelle A.5: K_i-Werte der Adrenorezeptoren I

Wirkstoff	α_1	α_{1A}	α_{1B}	α_{1c}
Amisulprid	-	10000,00	10000,00	-
Aripiprazol	30,20	40,54	56,27	-
Asenapin	-	-	-	-
Benperidol	-	-	-	-
Bromperidol	54,95	-	-	-
Cariprazin	-	-	-	-
Chlorpromazin	2,28	1,34	2,98	-
Chlorprotixen	1,00	-	-	-
Clozapin	10,43	6,77	8,00	-
Flupentixol	-	-	-	-
Fluphenazin	9,21	6,45	13,00	-
Fluspirilen	102,00	-	-	-
Haloperidol	10,36	11,67	8,00	-
Iloperidon	0,31	-	-	-
Levomepromazin	-	-	-	-
Loxapin	-	-	-	-
Lurasidon	47,90	-	-	-
Melperon	180,99	-	-	-
Mesoridazin	2,00	-	-	-
Molindon	2523,47	2612,00	-	-
Olanzapin	47,39	321,00	631,50	-
9-OH-Risperidon	10,10	2,50	0,70	-
Perphenazin	10,00	10,00	-	-
Pimozid	107,02	197,70	-	-
Pipamperon	66,00	-	-	-
Quetiapin	23,36	41,00	69,50	-
Remoxiprid	10000,00	-	-	-

Risperidon	3,09	5,02	9,33	-
Sertindol	9,36	1,80	0,33	-
Sulpirid	10000,00	-	-	-
Thioridazin	6,24	3,15	2,40	-
Thiothixen	25,00	11,50	35,00	-
Trifluoperazin	23,90	24,00	-	-
Ziprasidon	8,29	14,00	9,00	-
Zotepin	5,72	7,00	5,00	-

Tabelle A.6: K_i-Werte der Adrenozeptoren II

Wirkstoff	α_2	α_{2A}	α_{2B}	α_{2C}	β_1	β_2
Amisulprid	862,95	1114,00	-	1540,00	10000,00	10000,00
Aripiprazol	70,79	80,58	326,75	53,23	141,00	163,00
Asenapin	-	-	-	-	-	-
Benperidol	-	-	-	-	-	-
Bromperidol	2691,53	-	-	-	-	-
Cariprazin	-	-	-	-	-	-
Chlorpromazin	575,56	351,33	17,95	46,75	10000,00	10000,00
Chlorprothixen	186,21	-	-	-	-	10000,00
Clozapin	-	173,31	35,50	24,96	7500,00	5825,00
Flupentixol	-	-	-	1224,47	-	-
Fluphenazin	1200,76	236,03	58,87	26,60	10000,00	10000,00
Fluspirilen	5000,00	570,00	48,00	62,00	590,00	510,00
Haloperidol	2369,00	1145,60	514,50	434,80	10000,00	7500,00
Iloperidon	3,00	162,09	162,09	16,21	10000,00	10000,00
Levomepromazin	-	-	-	-	-	-
Loxapin	-	-	-	-	-	-
Lurasidon	-	40,70	-	10,80	-	-
Melperon	150,68	-	-	-	-	-
Mesoridazin	1606,45	-	-	-	-	-
Molindon	627,20	1097,00	557,80	172,60	-	-
Olanzapin	234,98	415,52	127,12	87,80	7500,00	7500,00
9-OH-Risperidon	80,00	17,35	33,20	7,35	7500,00	7500,00
Perphenazin	463,40	810,50	104,90	85,20	-	-
Pimozid	750,57	1593,00	821,10	376,50	-	-
Pipamperon	680,00	860,00	35,00	290,00	5000,00	5000,00
Quetiapin	764,21	2606,08	525,88	113,76	6666,67	6666,67
Remoxiprid	6918,31	-	-	-	-	-

Risperidon	11,41	170,27	247,22	5,51	7500,00	7500,00
Sertindol	759,13	640,00	450,00	450,00	5000,00	5000,00
Sulpirid	5776,00	757,00	-	-	-	-
Thioridazin	671,17	106,10	285,77	58,27	10000,00	10000,00
Thiothixen	1300,00	79,95	50,10	51,95	10000,00	10000,00
Trifluoperazin	2615,79	653,70	163,60	391,50	-	740,00
Ziprasidon	279,14	160,00	48,00	68,00	6285,00	7500,00
Zotepin	362,21	208,00	5,35	106,00	7020,00	6150,00

Tabelle A.7: K_i-Werte der Muskarinrezeptoren

Wirkstoff	M ₁	M ₂	M ₃	M ₄	M ₅
Amisulprid	10000,00	10000,00	10000,00	10000,00	10000,00
Aripiprazol	6772,28	3521,71	4678,00	1520,50	2328,50
Asenapin	-	-	-	-	-
Benperidol	-	-	-	-	-
Bromperidol	7592,89	1809,85	7140,00	1700,00	4800,00
Cariprazin	-	-	-	-	-
Chlorpromazin	55,91	206,69	51,25	92,62	26,00
Chlorprothixen	18,65	53,72	22,00	18,00	25,00
Clozapin	14,86	90,03	46,33	27,41	40,96
Flupentixol	-	-	-	-	-
Fluphenazin	1658,98	4003,59	1294,67	2902,50	357,00
Fluspirilen	-	-	-	-	-
Haloperidol	4645,86	8416,02	10000,00	10000,00	4484,00
Iloperidon	4898,00	3311,00	10000,00	8318,00	10000,00
Levomepromazin	-	-	-	-	-
Loxapin	117,03	467,34	211,33	1266,00	166,00
Lurasidon	-	-	-	-	-
Melperon	10000,00	2399,42	10000,00	4400,00	10000,00
Mesoridazin	12,92	41,30	90,00	19,00	60,00
Molindon	10000,00	10000,00	10000,00	-	-
Olanzapin	32,60	146,98	77,88	346,37	30,67
9-OH-Risperidon	10000,00	10000,00	10000,00	10000,00	10000,00
Perphenazin	1698,24	2884,03	1848,00	-	-
Pimozid	-	800,00	1955,00	-	-
Pipamperon	-	5000,00	-	-	-
Quetiapin	333,84	1037,83	2934,60	428,30	2519,48
Remoxiprid	-	5600,00	-	-	-

Risperidon	7460,76	7466,49	10000,00	7633,33	10000,00
Sertindol	630,96	-	2692,00	-	-
Sulpirid	-	-	-	-	-
Thioridazin	10,96	227,33	30,00	311,00	10,55
Thiothixen	10000,00	10000,00	10000,00	10000,00	5376,00
Trifluoperazin	-	683,33	1001,00	-	-
Ziprasidon	5266,69	5170,63	6730,85	5800,00	5800,00
Zotepin	3345,40	3427,08	5036,50	3542,33	5130,00

Tabelle A.8: K_i-Werte der Histaminrezeptoren

Wirkstoff	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄
Amisulprid	10000,00	10000,00	-	10000,00
Aripiprazol	45,39	10000,00	224,00	10000,00
Asenapin	0,16	5,75	-	-
Benperidol	-	-	-	-
Bromperidol	977,24	-	-	-
Cariprazin	23,00	-	-	-
Chlorpromazin	4,39	1378,00	10000,00	6744,60
Chlorprothixen	2,38	-	10000,00	-
Clozapin	13,21	1851,50	7657,75	441,39
Flupentixol	0,86	-	-	-
Fluphenazin	28,68	882,5	1000,00	10000,00
Fluspirilen	12,00	-	-	-
Haloperidol	218,43	1075,00	10000,00	10000,00
Iloperidon	12,30	-	-	-
Levomepromazin	1,12	-	10000,00	10000,00
Loxapin	4,42	208,00	10000,00	4542,69
Lurasidon	-	-	-	-
Melperon	577,72	-	-	-
Mesoridazin	2,14	-	10000,00	10000,00
Molindon	10000,00	-	-	-
Olanzapin	3,35	44,0	10000,00	10000,00
9-OH-Risperidon	18,81	121,20	10000,00	8698,00
Perphenazin	6,17	-	10000,00	10000,00
Pimozid	523,41	-	-	-
Pipamperon	2400,00	-	-	-
Quetiapin	9,71	10000,00	10000,00	10000,00
Remoxiprid	8128,31	-	-	-

Risperidon	27,97	789,00	10000,00	10000,00
Sertindol	217,51	-	-	-
Sulpirid	10000,00	-	-	-
Thioridazin	12,17	535,00	10000,00	6200,00
Thiothixen	8,00	411,00	1336,00	10000,00
Trifluoperazin	63,00	-	-	-
Ziprasidon	102,50	3500,00	10000,00	10000,00
Zotepin	2,48	500,00	10000,00	1977,00

Tabelle A.9: Ki-Werte Serotonintransporter, Noradrenalintransporter, Dopamintransporter

Wirkstoff	SERT	NET	DAT
Amisulprid	-	10000,00	10000,00
Aripiprazol	506,32	2091,50	3223,65
Asenapin	-	-	-
Benperidol	-	-	-
Bromperidol	-	-	1659,59
Cariprazin	-	-	-
Chlorpromazin	42,05	1231,00	4612,60
Chlorprothixen	-	-	1698,24
Clozapin	645,00	2313,00	10000,00
Flupentixol	-	-	-
Fluphenazin	793,00	2511,00	4443,08
Fluspirilen	-	1000,00	1000,00
Haloperidol	2285,00	3144,00	6199,42
Iloperidon	-	1479,00	2951,00
Levomepromazin	-	-	-
Loxapin	10000,00	5698,00	9774,96
Lurasidon	-	-	-
Melperon	-	-	10000,00
Mesoridazin	-	-	10000,00
Molindon	-	-	10000,00
Olanzapin	5870,83	10000,00	10000,00
9-OH-Risperidon	3717,00	10000,00	10000,00
Perphenazin	-	72,00	1288,25
Pimozid	-	-	69,18
Pipamperon	-	1000,00	1000,00
Quetiapin	10000,00	10000,00	10000,00
Remoxiprid	-	-	10000,00

Risperidon	5500,00	10000,00	10000,00
Sertindol	1000,00	1000,00	199,53
Sulpirid	-	-	10000,00
Thioridazin	829,00	1190,00	1661,51
Thiothixen	3878,00	10000,00	10000,00
Trifluoperazin	-	3200,00	-
Ziprasidon	325,86	44,00	5037,93
Zotepin	151,00	530,00	2982,61

Tabelle A.10: K_i-Werte Cannabinoid-Rezeptor, GABA-A Rezeptor, GABA-B Rezeptor, AMPA-Rezeptor

Wirkstoff	Cannabinoid	GABA-A	GABA-B	AMPA
Amisulprid	-	10000,00	10000,00	-
Aripiprazol	10000,00	10000,00	10000,00	-
Asenapin	-	-	-	-
Benperidol	-	-	-	-
Bromperidol	-	-	-	-
Cariprazin	-	-	-	-
Chlorpromazin	-	-	-	-
Chlorprothixen	-	-	-	-
Clozapin	10000,00	10000,00	10000,00	10000,00
Flupentixol	-	-	-	-
Fluphenazin	10000,00	10000,00	10000,00	-
Fluspirilen	-	1000,00	-	-
Haloperidol	10000,00	8875,00	10000,00	10000,00
lloperidon	10000,00	-	-	-
Levomepromazin	-	-	-	-
Loxapin	10000,00	10000,00	10000,00	-
Lurasidon	-	-	-	-
Melperon	-	-	-	-
Mesoridazin	-	-	-	-
Molindon	-	-	-	-
Olanzapin	10000,00	10000,00	10000,00	-
9-OH-Risperidon	10000,00	10000,00	10000,00	-
Perphenazin	-	-	-	-
Pimozid	-	-	-	-
Pipamperon	-	-	10000,00	-
Quetiapin	10000,00	7000,00	10000,00	-
Remoxiprid	-	-	-	-

Risperidon	10000,00	7000,00	10000,00	-
Sertindol	-	1000,00	-	-
Sulpirid	-	-	-	-
Thioridazin	10000,00	10000,00	10000,00	-
Thiothixen	10000,00	10000,00	10000,00	-
Trifluoperazin	-	-	-	-
Ziprasidon	10000,00	7000,00	10000,00	-
Zotepin	10000,00	7000,00	10000,00	-

Tabelle A.11: K_i-Werte NMDA Rezeptor, δ-Rezeptor, κ-Rezeptor, μ-Rezeptor, σ₁-Rezeptor, σ₂-Rezeptor

Wirkstoff	NMDA	δ	κ	μ	σ ₁	σ ₂
Amisulprid	10000,00	10000,00	10000,00	10000,00	10000,00	10000,00
Aripiprazol	7000,50	10000,00	10000,00	10000,00	-	-
Asenapin	-	-	-	-	-	-
Benperidol	-	-	-	-	-	-
Bromperidol	-	-	-	-	-	-
Cariprazin	-	-	-	-	-	-
Chlorpromazin	10000,00	7365,00	4433,00	5844,00	189,00	-
Chlorprothixen	-	-	-	-	-	-
Clozapin	10000,00	10000,00	10000,00	10000,00	8500,00	-
Flupentixol	-	-	-	-	-	-
Fluphenazin	10000,00	8473,00	9891,00	8421,00	8,575	97
Fluspirilen	-	1000,00	1000,00	77,00	150,00	-
Haloperidol	4590,56	1000,00	1000,00	996,00	16,54	72,31
Iloperidon	-	10000,00	10000,00	10000,00	-	-
Levomepromazin	-	-	-	-	-	-
Loxapin	10000,00	-	-	-	-	-
Lurasidon	-	-	-	-	-	-
Melperon	-	-	-	-	-	-
Mesoridazin	-	-	-	-	-	-
Molindon	-	-	-	-	-	-
Olanzapin	10000,00	1000,00	1000,00	1000,00	5000,00	-
9-OH-Risperidon	10000,00	1000,00	10000,00	10000,00	1460,00	-
Perphenazin	-	-	-	-	17,00	-
Pimozid	-	-	-	-	508,00	-
Pipamperon	-	1000,00	1000,00	1000,00	56,00	-
Quetiapin	10000,00	1000,00	1000,00	1000,00	578,45	1160,1
Remoxiprid	-	-	-	-	55,00	-

Risperidon	10000,00	1000,00	1000,00	1000,00	2625,00	-
Sertindol	-	1000,00	1000,00	1000,00	120,00	-
Sulpirid	-	-	-	-	-	-
Thioridazin	10000,00	-	996,00	-	153,00	-
Thiothixen	10000,00	-	-	-	-	-
Trifluoperazin	-	-	-	-	180,00	-
Ziprasidon	10000,00	1000,00	1000,00	1000,00	110,00	-
Zotepin	10000,00	1000,00	1000,00	1000,00	550,00	-

Tabelle A.12: Pearson Korrelation C_{ref} , K_i für alle Antipsychotika, nicht statistisch signifikante Ergebnisse

Zielstruktur	r	P
5-HT ₁	-0,202	0,301
5-HT _{1A}	0,014	0,475
5-HT _{1B}	0,159	0,271
5-HT _{1C}	-0,822	0,089
5-HT _{1D}	0,013	0,479
5-HT _{1E}	0,202	0,227
5-HT _{1F}	-0,367	0,209
5-HT ₂	0,021	0,472
5-HT _{2A}	0,198	0,171
5-HT _{2B}	-0,417	0,078
5-HT _{2C}	-0,156	0,243
5-HT ₃	-0,303	0,080
5-HT _{5A}	0,254	0,213
5-HT ₆	0,101	0,332
5-HT ₇	0,233	0,161
α_1	0,130	0,287
α_{1A}	-0,009	0,488
α_{1B}	0,164	0,297
α_2	-0,074	0,372
α_{2A}	-0,183	0,226
α_{2B}	-0,110	0,338
α_{2C}	-0,085	0,364
β_1	0,057	0,416
β_2	0,113	0,333
M ₅	-0,372	0,078
H ₁	0,214	0,152

H ₃	-0,101	0,365
H ₄	-0,397	0,080
SERT	-0,218	0,248
NET	0,271	0,147
DAT	0,353	0,053
GABA-A	-0,204	0,252
δ	-0,017	0,476
κ	-0,077	0,388
μ	0,271	0,164
σ ₂	0,886	0,057
5-HT _{2A} /D ₂	-0,272	0,094
5-HT _{2A} /D ₃	-0,194	0,176
5-HT _{2A} /D ₄	-0,241	0,123

Tabelle A.13: Pearson Korrelation C_{ref} , K_i für die atypischen Antipsychotika (AAP), nicht statistisch signifikante Ergebnisse

Zielstruktur	r	P
5-HT ₁	0,836	0,082
5-HT _{1A}	0,353	0,130
5-HT _{1F}	-0,233	0,353
5-HT ₂	0,655	0,079
5-HT _{2B}	-0,079	0,427
5-HT ₃	0,057	0,433
5-HT _{5A}	0,533	0,070
α_{1A}	0,113	0,378
α_{1B}	0,212	0,278
α_{2A}	0,213	0,265
α_{2B}	0,194	0,309
α_{2C}	0,057	0,438
β_1	-0,272	0,223
β_2	-0,305	0,196
D ₂	0,411	0,092
D ₃	0,293	0,177
D ₅	0,386	0,152
M ₁	-0,169	0,320
M ₂	-0,080	0,419
M ₃	-0,347	0,163
M ₄	-0,319	0,202
M ₅	-0,230	0,276
H ₃	-0,305	0,231
H ₄	-0,414	0,134
SERT	-0,178	0,324
NET	0,053	0,443

DAT	0,338	0,154
GABA-A	0,299	0,200
NMDA	-0,277	0,236
δ	0,384	0,154
κ	0,368	0,148
μ	0,384	0,154
σ_1	0,244	0,236
5-HT _{2A} /D ₂	0,464	0,064
5-HT _{2C} /D ₂	0,393	0,103
5-HT _{2A} /D ₃	0,489	0,053
5-HT _{2C} /D ₃	0,435	0,079
5-HT _{2C} /D ₄	0,364	0,122

Tabelle A.14: Pearson Korrelation C_{ref} , K_i für die konventionellen (typischen) Antipsychotika (KAP), nicht statistisch signifikante Ergebnisse

Zielstruktur	r	P
5-HT ₁	-0,649	0,081
5-HT _{1A}	0,048	0,438
5-HT _{1B}	-0,236	0,305
5-HT _{1C}	-0,741	0,235
5-HT _{1D}	-0,147	0,353
5-HT _{1E}	-0,336	0,257
5-HT ₂	-0,425	0,147
5-HT _{2A}	-0,148	0,307
5-HT _{2B}	-0,392	0,221
5-HT ₃	-0,367	0,109
5-HT _{5A}	-0,426	0,287
5-HT ₆	-0,396	0,129
5-HT ₇	0,106	0,385
α_1	-0,173	0,295
α_{1A}	-0,546	0,131
α_2	-0,169	0,300
α_{2A}	-0,281	0,232
α_{2B}	-0,191	0,311
α_{2C}	0,001	0,499
β_1	0,488	0,133
β_2	0,552	0,078
D ₁	0,187	0,262
D ₄	0,076	0,399
D ₅	0,281	0,271
H ₁	0,071	0,404
H ₂	-0,128	0,436

H ₃	0,197	0,336
H ₄	-0,130	0,403
SERT	-0,676	0,162
NET	0,286	0,246
DAT	0,072	0,412
GABA-A	0,662	0,112
GABA-B	-0,476	0,209
NMDA	0,551	0,224
δ	0,090	0,433
κ	-0,159	0,367
μ	0,363	0,240
σ ₁	0,381	0,176
5-HT _{2A} /D ₂	-0,637	0,007
5-HT _{2A} /D ₄	-0,202	0,245

7 DANKSAGUNG

Für den erfolgreichen Abschluss der vorliegenden Dissertation schulde ich vielen Menschen meinen herzlichen Dank.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Christian Lange-Asschenfeldt, für die Bereitstellung des interessanten Themas und für die exzellente fachliche Betreuung. Seine Anregungen, konstruktive Kritik, aufbauende Persönlichkeit und Bereitschaft, die erzielten Ergebnisse zu diskutieren, ermöglichten die Anfertigung dieser Arbeit.

Ganz herzlich möchte ich mich bei Frau Dr. med. Julia Christl und Frau Dr. Alexandra Korda für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung bedanken.

Meinen Eltern danke ich für die unermüdliche Treue und ihre selbstlose Hilfe, mit der sie hinter mir gestanden haben.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

29.02.2024, Katia Ourania Brouzou