

Stimmungsstabilisatoren und Stimulanzien

Dr. med. Matthias Nieberler
nieberler_m@ukw.de



**Klinik und Poliklinik für Psychiatrie,
Psychosomatik und Psychotherapie**
Direktor: Prof. Dr. S. Walther



1 **Stimmungsstabilisatoren**

Definition und Zulassungsstatus
Lithiumsalze
Antikonvulsiva
Antipsychotika
Phasenprophylaktische Wirkung

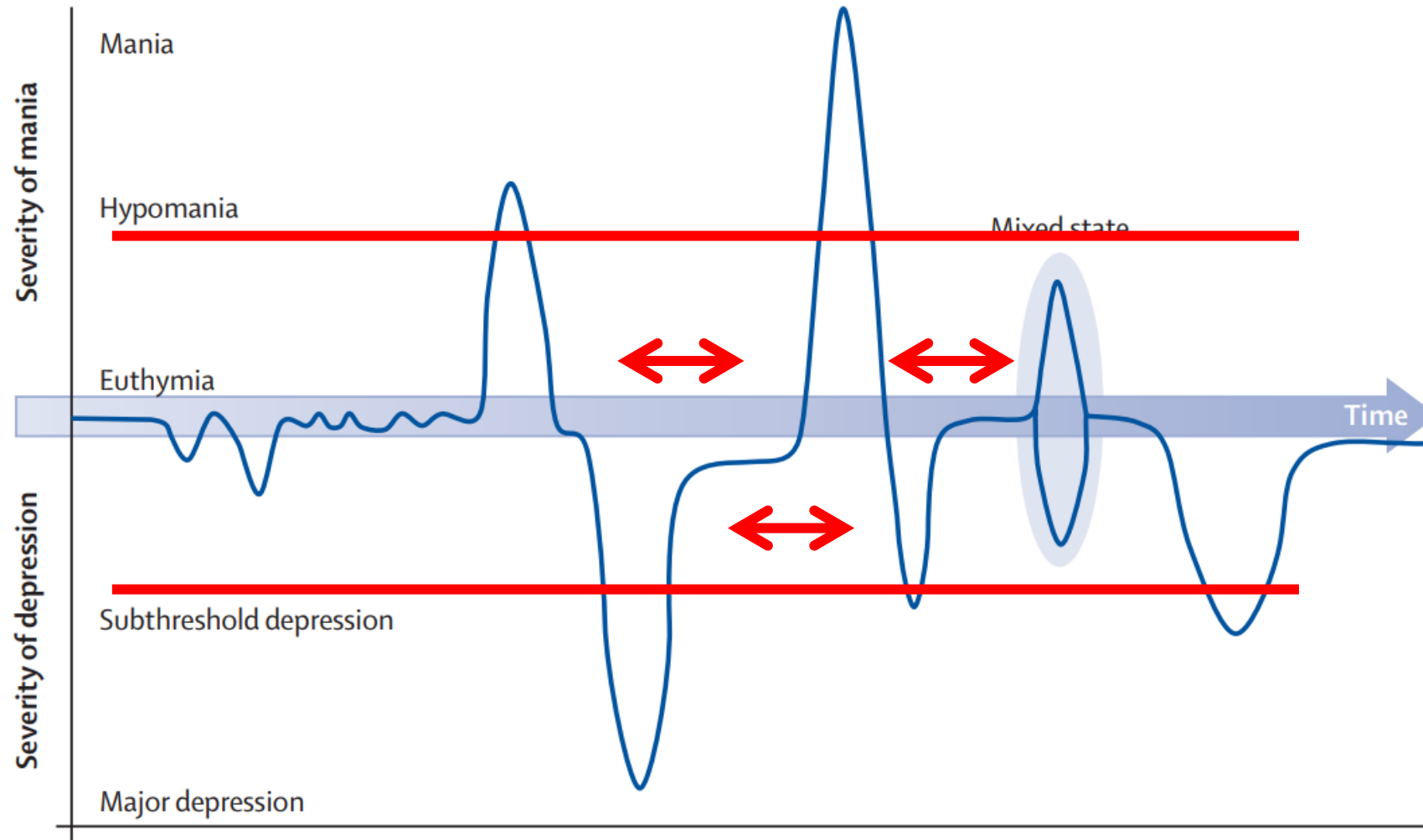
2 Stimulanzien

Stimmungsstabilisatoren – Definition

Stimmungsstabilisatoren sind **Mittel der Wahl bei der Behandlung von bipolaren Störungen** [...].

Diese **beseitigen oder dämpfen die starken Stimmungsschwankungen**, die mit den Krankheitsepisoden verbunden sind, sowie die **Affektlabilität während und zwischen den Episoden**. Ein **idealer Stimmungsstabilisator** wirkt sowohl in **manischen, gemischten als auch depressiven Phasen und verhindert deren Wiederauftreten**. Stimmungsstabilisatoren sind eine **heterogene chemische und pharmakologische Wirkstoffklasse**.

Stimmungsstabilisatoren – Definition



Grande et al. Bipolar disorder. Lancet. 2016

Stimmungsstabilisatoren – Substanzgruppen und Indikationen

▶ Lithiumsalze

- werden eingesetzt bei **bipolarer Störung**, **therapieresistenter Depression** und zur **Suizidprophylaxe**

▶ Antikonvulsiva

- werden eingesetzt bei **Epilepsie** und **bipolarer Störung**

▶ Antipsychotika

- werden eingesetzt bei **schizophrener Psychose**, **schizoaffektiver Störung**, **bipolarer Störung** und augmentativ auch bei **unipolarer Depression**
- breite **off-label-Behandlung** niedrig dosiert bei Schlafstörung, Unruhe, Impulskontrollstörung, Verhaltensstörung, emotional instabiler Persönlichkeitsstörung, etc.

Stimmungsstabilisatoren – Zulassungsstatus

Lithiumsalze ●
Antikonvulsiva ●
Antipsychotika ●

Zulassungsstatus (D) bei bipolaren Erkrankungen				
Substanz	Pol	Akuttherapie	Phasenprophylaxe	Bemerkungen
Lithium ●	Manie	✓	✓	Monother. nicht bei akuter D. empfohlen
	Depression	✓	✓	
Olanzapin ●	Manie	✓	✓	Prophylaxe bei Ansprechen in Manie
	Depression		✓	
Valproat ●	Manie	✓	✓	
	Depression			
Carbamazepin ●	Manie		✓	Second line
	Depression		✓	
Lamotrigin ●	Manie			
	Depression		✓	
Risperidon ●	Manie	✓		
	Depression			
Quetiapin ●	Manie	✓	✓	Prophylaxe bei Ansprechen akut
	Depression	✓	✓	
Ziprasidon ●	Manie	✓		Auch bei gemischten Episoden, ab 10. LJ
	Depression			
Aripiprazol ●	Manie	✓	✓	Ab 13. LJ, bei Ansprechen akut
	Depression			

Zusätzlich: Asenapin, Haloperidol, Perazin, Chlorprothixen, Zuclopenthixol (akute Manie);
Loxapin (Agitation im Rahmen bipolarer Störungen)
In USA für Depression zugelassen, in D noch nicht: Lurasidon, Cariprazin

Lithiumsalze



- ▶ **Erstlinienmedikament zur Phasenprophylaxe** in u.a. der deutschen, britischen und US-amerikanischen Leitlinie zur Behandlung der bipolaren Störung
- ▶ Augmentationsbehandlung der **therapieresistenten unipolaren Depression**
- ▶ Verfügbar als **retardierte Lithiumsalze**, z.B. Lithiumcarbonat retard
- ▶ Eindosierung über 1-2 Wochen, i.d.R. Gabe 2x am Tag, Serumspiegelmessung nach einer Woche im **Talspiegel** (12 Stunden nach letzter Einnahme)

Bild: <https://www.flickr.com/photos/carlylehold/9105981723>

Lithiumsalze – Wirkweise

- ▶ Beeinflussung von **Neurotransmittersystemen**:
 - Reduktion der exzitatorischen Aktivität (Glutamat)
 - Erhöhung der inhibitorischen Aktivität (GABA)
 - Verstärkung der serotonergen Neurotransmission: Freisetzung ↑, Abbau ↓
- ▶ Hemmung von **Second-messenger-Systemen** (z.B. Adenylatcyclase)
- ▶ **Neuroprotektive** Wirkungen:
 - Geringere Volumenreduktion in präfrontaler Kortex, Hippocampus und Amygdala
 - Anstieg von N-Acetylaspartat (Marker für neuronale Intaktheit)
- ▶ Beeinflussung der **Genexpression**

Lithiumsalze – Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

► Sehr geringe therapeutische Breite:

- 0,6-0,8 mmol/l zur reinen Phasenprophylaxe, bis 1,1 mmol/l bei akuter Manie
- < 0,6 mmol/l: keine ausreichende Wirksamkeit
- > 1,2 mmol/l: Intoxikationserscheinungen möglich

► Primär renale Elimination (Ausscheidung über Niere)

► Akute UAW: Polyurie, Polydipsie, Händetremor, Durchfall, Übelkeit, Müdigkeit, Muskelschwäche

► Chronische UAW: Gewichtszunahme, Hypothyreose, Nierenfunktions- einschränkungen

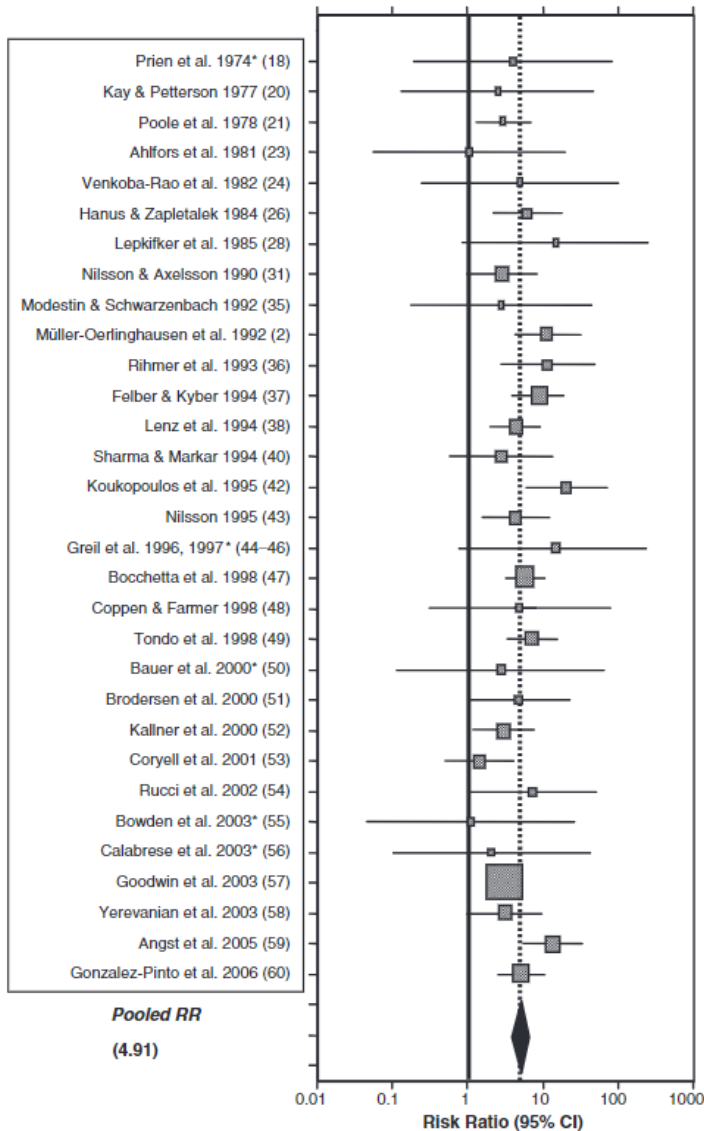
	08.03.23	08.03.23	09.01.23	05.01.23	29.12.22	29.12.22	02.12.22	Einheit	Referenz
Bestimmung	18:13	17:58	08:28	16:42	11:49	11:00	12:45		
Klinische Chemie									
Natrium		139		137	138			mmol/l	135 - 145
Kalium		4.4		4.2	4.6			mmol/l	3.5 - 5.1
Lithium		0.68						mmol/l	0.3 - 1.3
Calcium					2.7			mmol/l	2.0 - 2.7
anorg. Phosphat					1.12			mmol/l	0.87 - 1.45
glomerul. Filtrationsr. CKD-EPI		121		105	120			ml/min / ...	
glomerul. Filtrationsr. (MDRD)		117		98	113			ml/min / ...	
Creatinin		0.85		1.00	0.88			mg/dl	0 - 1.17
Harnstoff		18.2						mg/dl	10 - 50

Bild: eigene Aufnahme

Lithiumsalze – Intoxikation

- ▶ Lithiumspiegel **eng gekoppelt an Flüssigkeitshaushalt und Nierenfunktion**: Anstieg bei Infektionen, Erbrechen, Durchfall, Flüssigkeitsmangel, salzarmer Diät und bestimmten Arzneimitteln (u.a. Diuretika, Antibiotika, NSAR)
- ▶ Mögliche Symptome einer **Lithiumvergiftung**:
 - Übelkeit, Erbrechen, Durchfall
 - Starker Tremor
 - Schwindel, Gangstörungen
 - Verwaschene Sprache
 - Kognitive Beeinträchtigungen
 - Nierenversagen
- ▶ **Therapie**: forcierte Diurese bzw. Hämodialyse, bei leichteren Vergiftungen auch nur Abwarten und symptomatische Therapie

Lithiumsalze – Antisuiizidaler Effekt



► Risiko für Suizide und schwere Suizidversuche:

- > 30 Studien
- > 85.000 Patienten
- RR 4.9, $p < 0,0001$

Table 4. Relationships of attempts and suicides

Measures	Attempts (A)	Suicides (S)
Without lithium		
Studies	17	24
Proportions	486/4,187/3.20	195/4,475/3.36
Rate (%/year) (95% CI)	3.63	1.30
With lithium		
Studies	17	24
Proportions	274/17,556/1.45	62/16,858/2.37
Rate (%/year) (95% CI)	1.08	0.155
Relative risk (95% CI)	3.37 (2.90–3.92)	8.35 (6.25–11.3)

Baldessarini et al. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. Bipolar Disord. 2006.

Antikonvulsiva – Valproinsäure

- ▶ **Blockade spannungsabhängiger Natrium- sowie Calciumkanäle**
- ▶ Erhöhung der **GABA**-Verfügbarkeit (Abbau ↑, Synthese ↓)
- ▶ Mögliche UAW: Tremor, Übelkeit, Blutbildveränderungen, Gewichtszunahme, erhöhter Appetit, Hyponatriämie, Verwirrheitszustände (insbesondere ältere Menschen gefährdet)

- ▶ **Teratogenität und Fetotoxizität:** Kontraindikation bei Frauen im gebärfähigen Alter

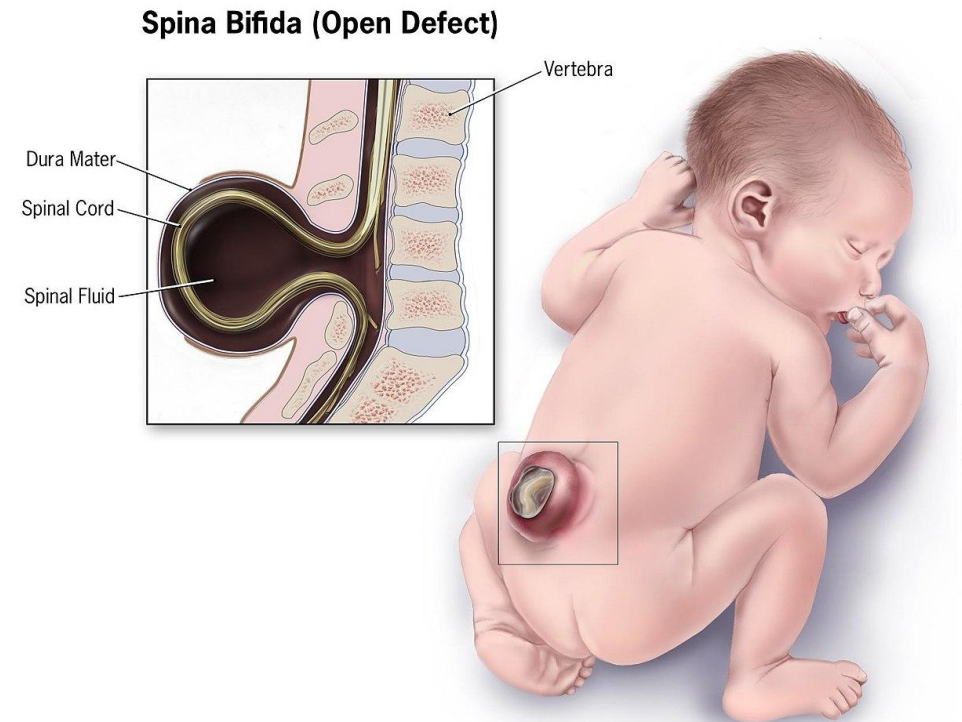


Bild: Wikimedia Commons, „Spina bifida“

Antikonvulsiva – Valproinsäure

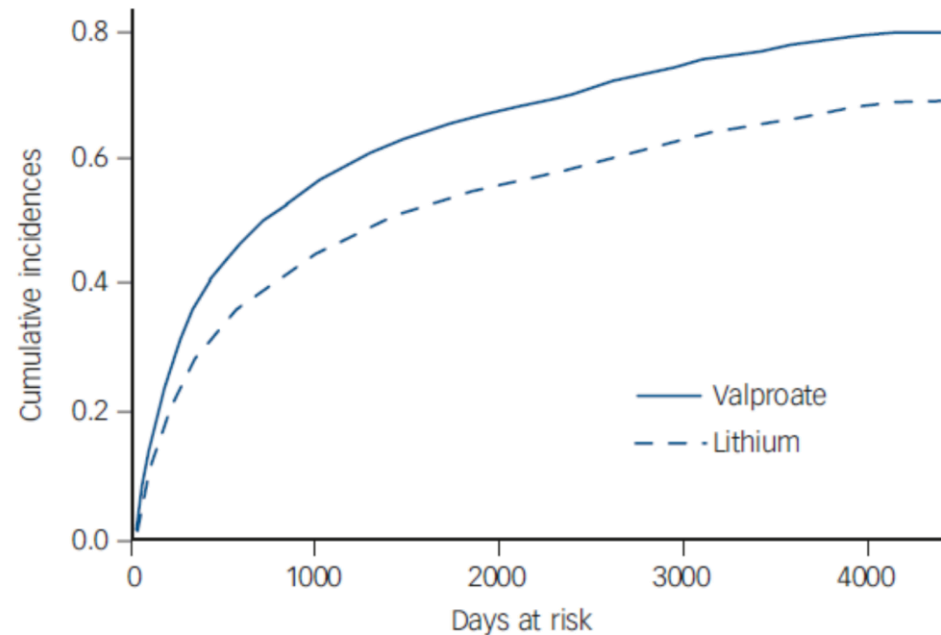


Fig. 1 Cumulative incidence curves for the risk of psychiatric hospital admissions in people with bipolar disorder treated with valproate v. lithium (uncorrected).

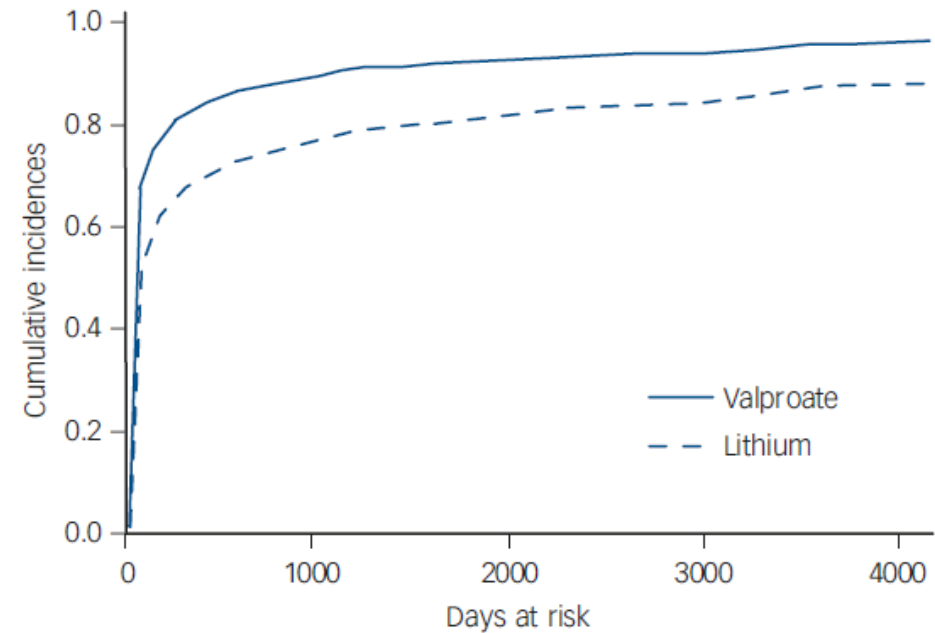


Fig. 2 Cumulative incidence curves for the risk of switch to or add on of another psychotropic^a in people with bipolar disorder treated with valproate v. lithium in monotherapy (uncorrected).

Antikonvulsiva – Carbamazepin

- ▶ **Starker Induktor von CYP3A4**, daher heutzutage selten im Einsatz
- ▶ **Blockade spannungsabhängiger Natriumkanäle**
- ▶ Ähnliche UAW wie Valproinsäure, möglich schwere Nebenwirkung: allergische Hautreaktionen
- ▶ Teratogenität: Kontraindikation bei Frauen im gebärfähigen Alter
- ▶ **Oxcarbazepin:** Abkömmling von Carbamazepin
 - Meist weniger UAW und Interaktionen als Carbamazepin
 - Scheint nicht so stark teratogen zu sein



Bild: Wikimedia Commons, „Stevens-Johnson-Syndrom“

Antikonvulsiva – Lamotrigin

► **Wirkmechanismen:**

- Blockade spannungsabhängiger Natrium- und Calciumkanäle
- Erregbarkeit der Nervenzellen ↓
- Freisetzung der exzitatorischen Neurotransmitter Aspartat und Glutamat ↓

► **Keine antimanische Wirksamkeit!**

- **Geringe Teratogenität:** Einsatz in Schwangerschaft möglich, allerdings Anreicherung in der Muttermilch, immer Einzelfallentscheidung mit Kosten-Nutzen-Abwägung
- In der Regel **gute Verträglichkeit**, wenige spezifische UAW
- **Langsame Eindosierung** notwendig (über mehrere Monate!): Gefahr von allergischen Hautreaktionen

Weitere Antikonvulsiva in der Psychiatrie

- ▶ **Gabapentin:** chronische/polyneuropathische Schmerzen
- ▶ **Pregabalin:** Angststörungen, chronische Schmerzen
- ▶ **Topiramat:** Alpträume (off-label)



- ▶ **Einige Antikonvulsiva können eine psychische Erkrankung auch verschlechtern!**

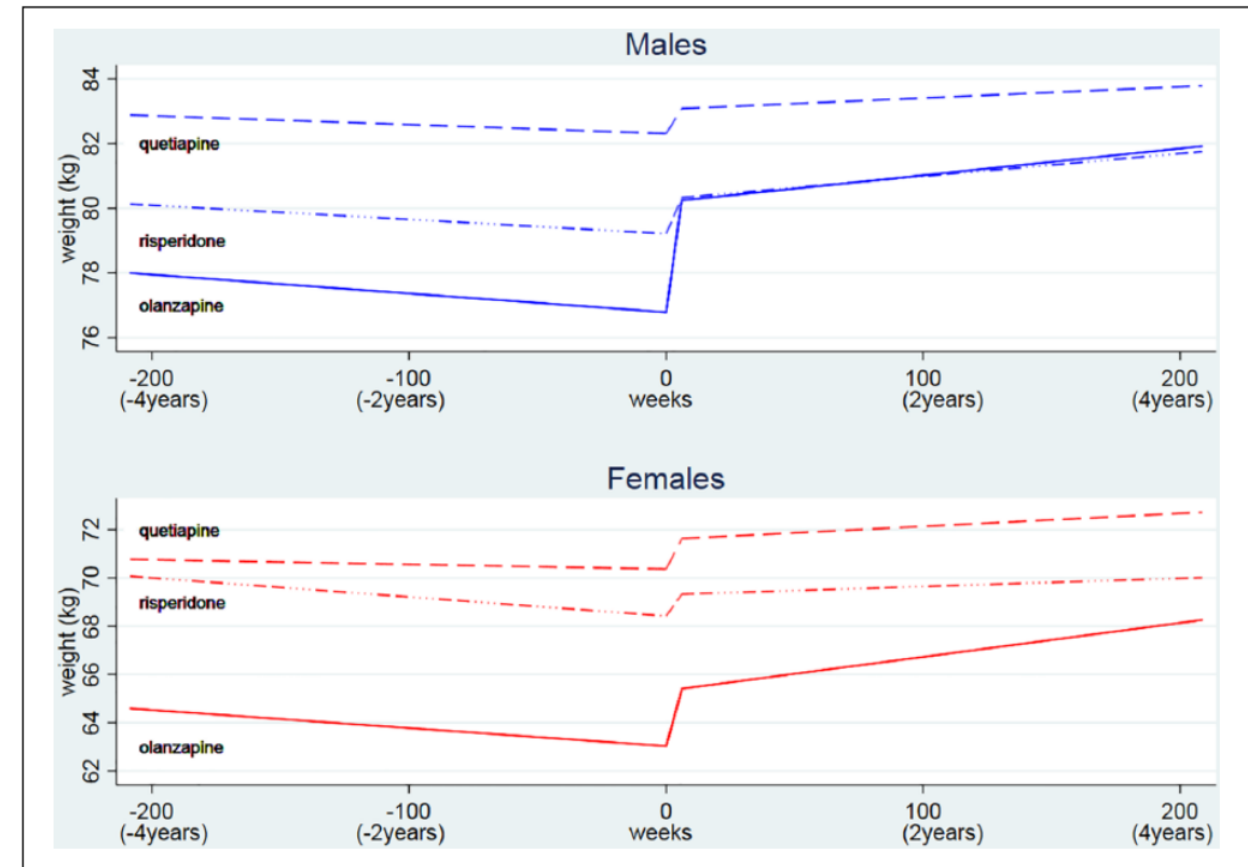
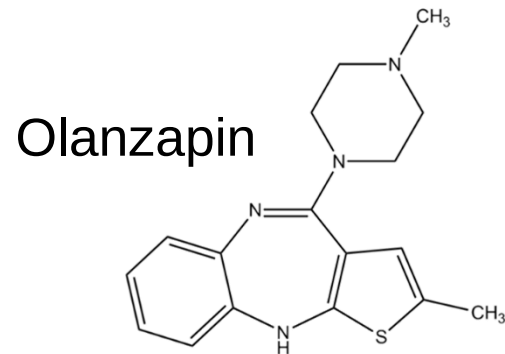
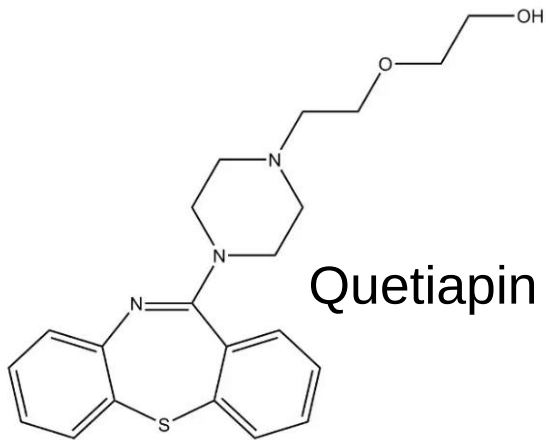
Beispiel: depressiogene Wirkung von Levetiracetam

Antipsychotika – Quetiapin

- ▶ **Zulassung** für
 - Schizophrenie
 - Manische Episoden bei bipolaren Störungen
 - Schwere depressive Episoden bei bipolaren Störungen
 - Rückfallprävention von manischen oder depressiven Episoden bei Patienten mit bipolaren Störungen, die zuvor auf eine Quetiapin-Behandlung angesprochen haben
- ▶ Weitere Indikationen (**off-label**): Schlafstörung, psychomotorische Anspannung, innere Unruhe, psychotische Symptome bei Parkinson-Erkrankung
- ▶ Medikament der Wahl in **Schwangerschaft und Stillzeit**
- ▶ **Geringes Risiko für extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen (EPMS)**
- ▶ Häufige UAW: Gewichtszunahme, Hypotonie, Sedierung, EKG-Veränderungen (QTc-Zeit-Verlängerung), Transaminasen ↑, Muskelschwäche

Antipsychotika – Olanzapin

- ▶ Chemische und pharmakologische Ähnlichkeit zu Quetiapin
- ▶ Antipsychotikum mit der statistisch gesehen größten Gewichtszunahme
- ▶ Auch als i.m.-Depotspritze erhältlich



Strukturformeln: Gelbe Liste, Quetiapin/Olanzapin;
Bazo-Alvarez et al. Effects of long-term antipsychotics treatment on body weight. J Psychopharmacol. 2020

Antipsychotika – Risperidon

► Einsatzbereiche:

- Schizophrenie, manische Episode bei bipolarer Störung (**Zulassung**)
- Delir, Verhaltensstörung/Aggression bei geistiger Behinderung, Augmentation bei Depression und Zwangsstörungen (**off-label**)

► Gängige UAW: EPMS, Gewichtszunahme, Sedierung, Prolaktinerhöhung (→ Libidoverlust, Galaktorrhoe, Gynäkomastie)

► Paliperidon (= 9-Hydroxyrisperidon):

- Hauptmetabolit, ebenfalls pharmakologisch wirksam
- Als i.m.-Depotspritze erhältlich: alle 4 Wochen (Xeplion®), alle 3 Monate (Trevicta®)

Antipsychotika – Aripiprazol

- ▶ Unterschied zu anderen Antipsychotika: **Partialagonismus am Dopamin-D₂-Rezeptor**
- ▶ Einsatzbereiche:
 - **Augmentation bei Depression**
 - **Manische Episode** bei bipolarer Störung, Phasenproylaxe nach Ansprechen während akuter Manie (**Zulassung ab 13. Lebensjahr**)
 - ADHS mit starker Impulskontrollstörung (off-label)
- ▶ Relativ lange Halbwertszeit von 60-80 Std.
- ▶ UAW: selten metabolische Nebenwirkungen, typisch aber **Akathisie und weitere EPMS** (dosisabhängig)
- ▶ Auch als **i.m.-Depotspritze** erhältlich (alle 4 Wochen)

Phasenprophylaktische Wirkung

publiziert bei: **AWMF online**
Das Portal der wissenschaftlichen Medizin



Deutsche Gesellschaft für Bipolare Störungen
DGBS

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik, und
Nervenheilkunde
DGPPN



Deutsche Gesellschaft
für Psychiatrie und Psychotherapie,
Psychosomatik und Nervenheilkunde

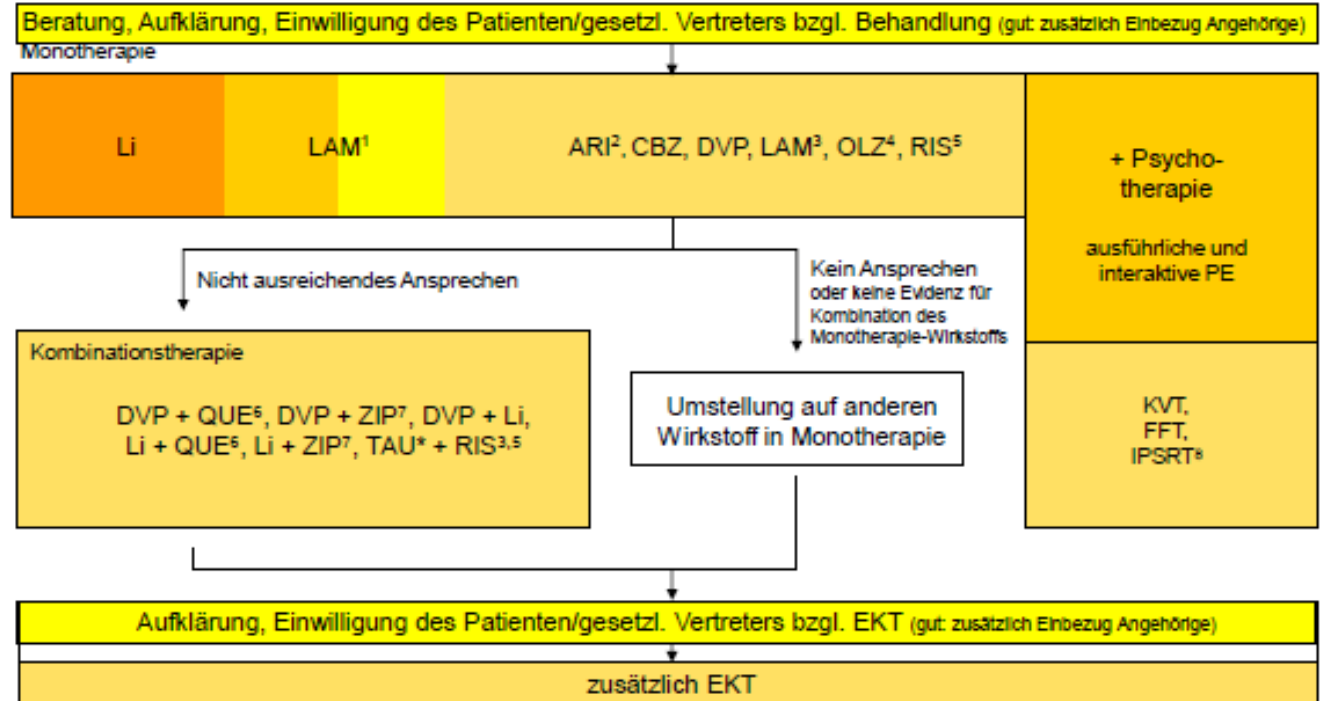
S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen

Langversion 2.0
Update vom Februar 2019

AWMF-Register Nr. 038-019

Phasenprophylaxe bei bipolaren Störungen

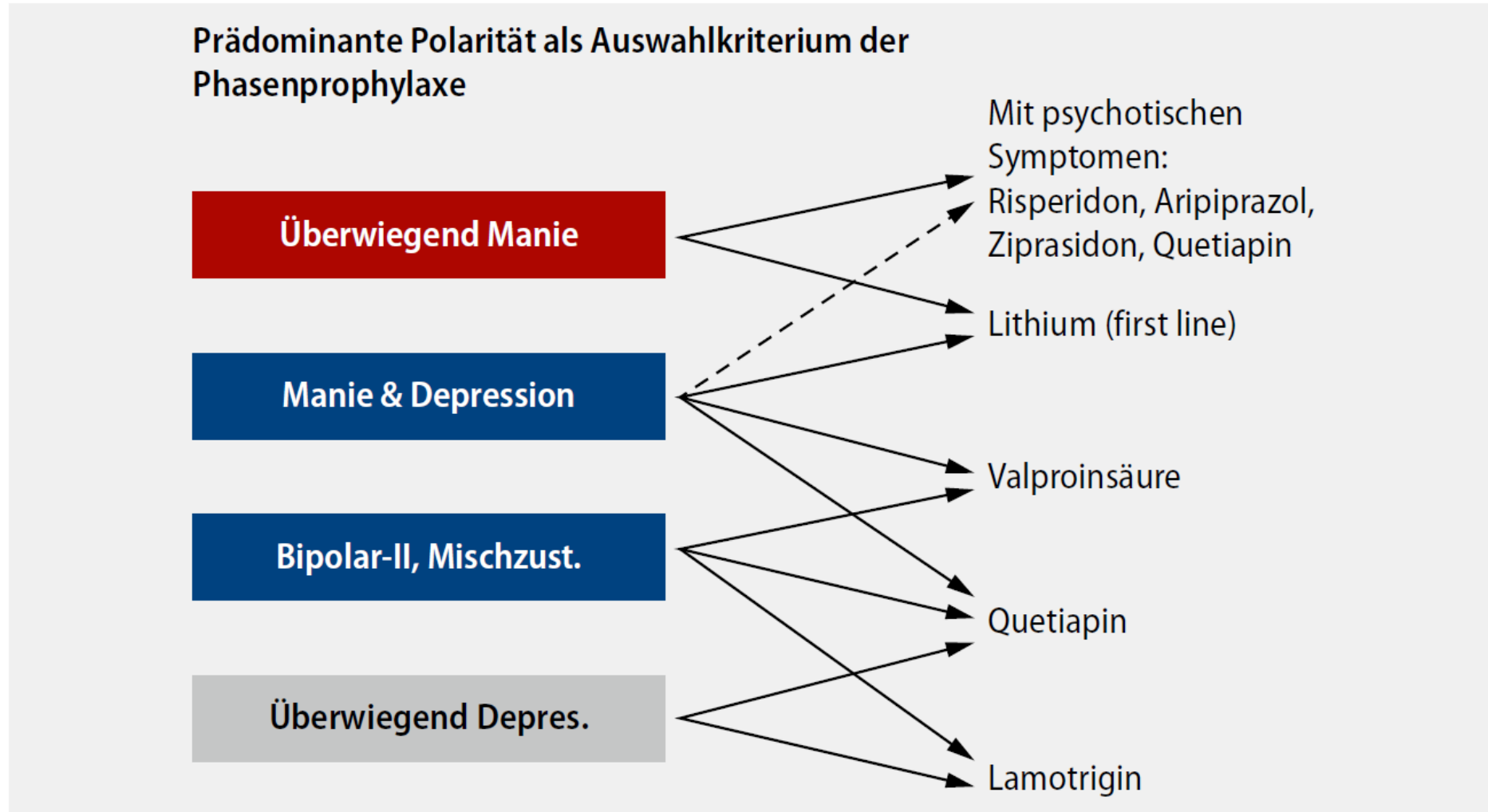
Die Schattierung entspricht dem Empfehlungsgrad (Legende rechts unten). Die Wirkstoffe sind innerhalb einer Empfehlungsgrad-Stufe alphabetisch geordnet.



¹gegen depr. E. bei Ansprechen in Akutphase, KKP für Einsatz gegen depressive Episoden auch ohne Ansprechen in Akutphase,
²gegen manische Episoden bei Ansprechen in Manie, ³bei Rapid Cycling, ⁴bei Ansprechen in Manie, ⁵Depotpräparat, bei
Ansprechen in Akutphase, ⁶bei Ansprechen auf diese Kombination in Akutbehandlung, ⁷bei Ansprechen auf ZIP in Manie, ⁸bei
Beginn in akuter Phase und längerfristiger Planung, *Behandlung wie üblich: jede Monotherapie und Kombination von
Antidepressiva, Stimmungsstabilisierern und Anxiolytika erlaubt
ARI: Aripiprazol, CBZ: Carbamazepin, DVP: Valproat, EKT: Elektrokonvulsionstherapie, FFT: familienfokussierte Therapie, IPSRT:
interpersonelle und soziale Rhythmstherapie, KVT: kognitive Verhaltenstherapie, LAM: Lamotrigin, Li: Lithium, OLZ: Olanzapin, PE:
Psychoedukation, QUE: Quetiapin, RIS: Risperidon, ZIP: Ziprasidon

Empfehlungsgrade: A, B, O, KKP (Klinischer Konsensuspunkt)

Phasenprophylaktische Wirkung



1 Stimmungsstabilisatoren

2 **Stimulanzien**

Definition

Wirkweise

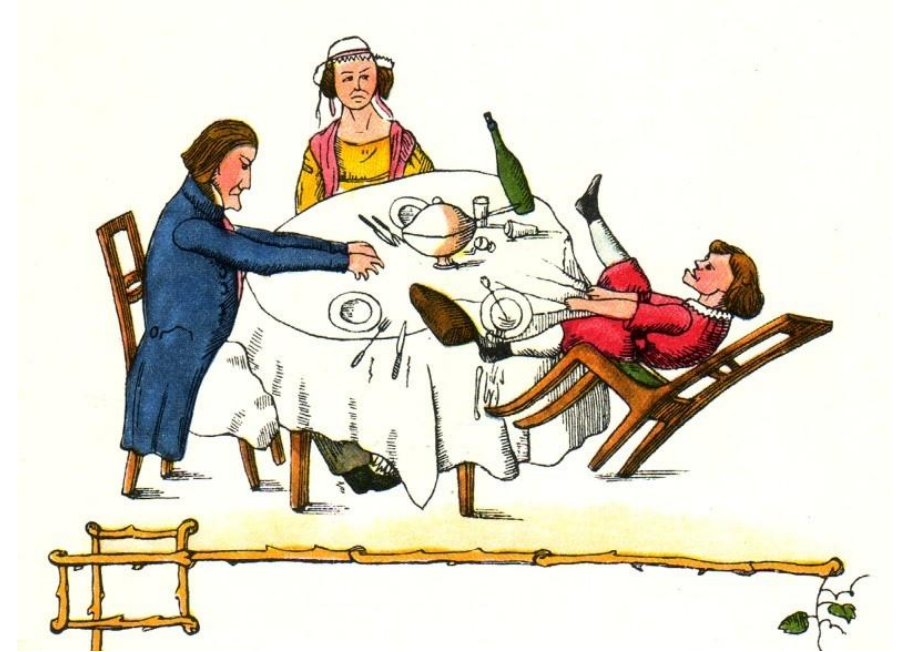
UAW

Abhängigkeitspotential

Substanzen

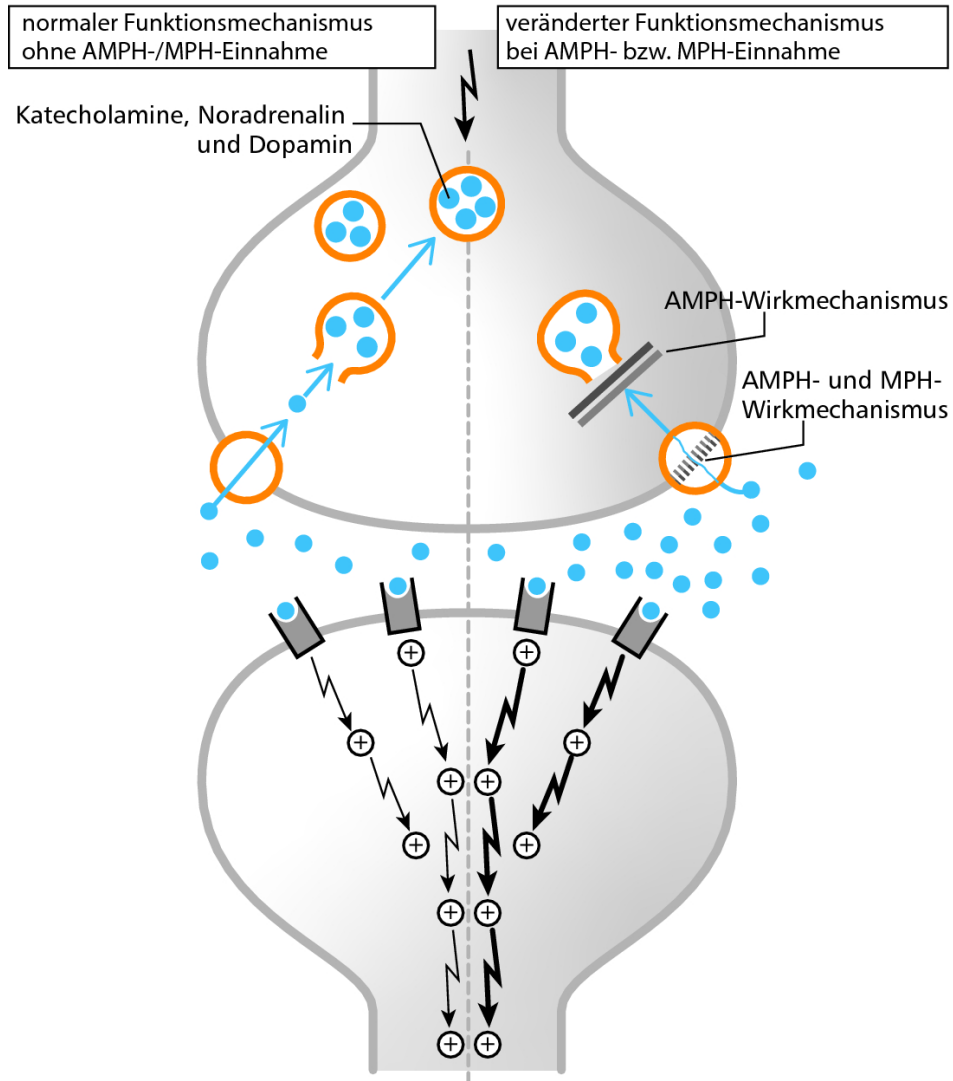
Stimulanzien – Definition

- ▶ Stimulanzien sind eine Gruppe von psychoaktiven Substanzen, die eine Stimulation des ZNS bewirken (lat. *stimulare*: anregen)
- ▶ **Bei gesunden Menschen:**
 - Wachheit ↑, Schlafbedürfnis ↓
 - Antrieb und Ausdauer ↑
 - Gefühl von Hunger und Durst ↓
 - Selbstbewusstsein ↑
- ▶ **Bei ADHS:**
 - Hyperaktivität und Impulsivität ↓
 - Gedanken ↓, Reizschutzlosigkeit ↓
 - Aufmerksamkeit ↑
- ▶ Zu den Stimulanzien gehören neben den als Medikamente zugelassenen Substanzen u.a. Metamphetamin (Crystal Meth), MDMA (Ecstasy), Kokain



Heinrich Hofmann. Der Struwwelpeter. 1844

Stimulanzien – Wirkweise



Dopamin und Noradrenalin im synaptischen Spalt ↑

- ▶ **Methylphenidat:** Dopamin- und Noradrenalinwiederaufnahme ↓
- ▶ **Amphetamin und Prodrug Lisdexamfetamin** (L-Lysin + D-Amphetamin): Ausschüttung von Dopamin und Noradrenalin ↑

Stimulanzen – Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

- ▶ Kopfschmerzen
- ▶ Blutdruck- und Pulserhöhungen
- ▶ Appetitlosigkeit, Übelkeit, Gewichtsabnahme
- ▶ Mundtrockenheit
- ▶ Einschlafstörung
- ▶ Bei Kindern Wachstumsheimmung
- ▶ Depressive Verstimmung
- ▶ Psychotische Symptome (v.a. bei Prädisposition)
- ▶ Rebound-Effekt nach Abfluten

Stimulanzien – Abhängigkeitspotential

- ▶ **Medikamente: Toleranzentwicklung bei bestimmungsgemäßer Anwendung gering**
- ▶ **Illegale Substanzen, insbesondere Kokain und Metamphetamin: hohes Suchtpotential durch viel schnelleres Anfluten im Gehirn → euphorisierender Effekt**
- ▶ **Wirkdauer Kokain:**
 - Oral/nasal: 45 min
 - Intravenös: 20 min
 - Rauchen: 10 min

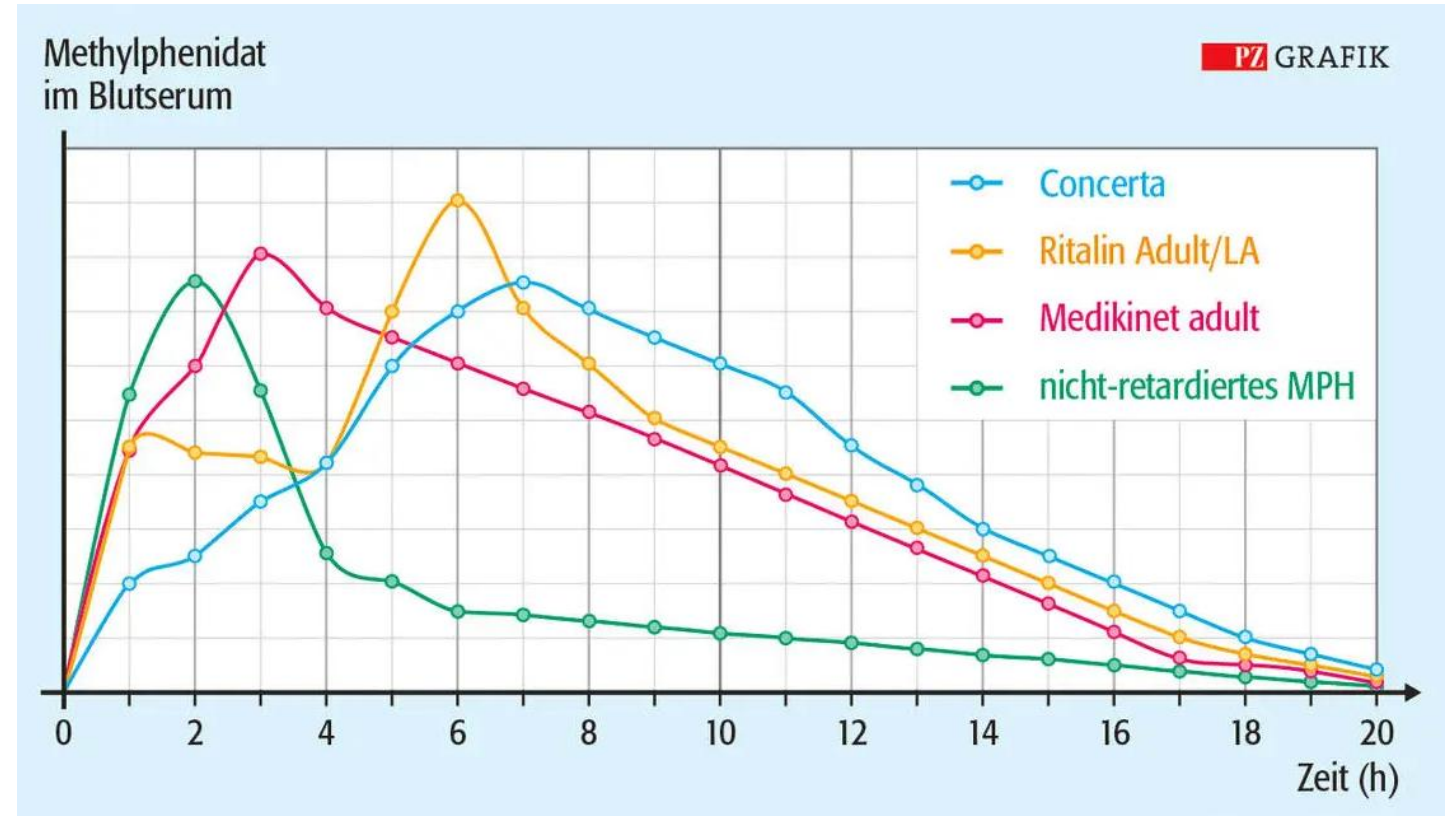


Bild: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de>

Stimulanzien – ADHS-Therapie nach Leitlinie

- ▶ Immer: **Psychoedukation**
- ▶ **Multimodales Behandlungskonzept**, abgestimmt nach **Schweregrad**:
 - **Leicht**: psychosoziale Intervention (bei Erwachsenen ggf. auch schon Medikation)
 - **Mittel**: intensiviert psychosozial oder Medikation oder Kombination
 - **Schwer**: Pharmakotherapie und parallel ggf. psychosoziale Intervention
- ▶ Bei < 6-Jährigen: primär psychosoziale Interventionen
- ▶ **Psychosoziale Interventionen**: Eltern-/Erziehertraining, kindzentrierte Interventionen, Ergotherapie, bei Erwachsenen kognitive Verhaltenstherapie

Stimulanzien – Methylphenidat

- ▶ Zulassung: **ADHS ab 6. Lebensjahr**, adultes ADHS (**nur Retardpräparate**)
- ▶ Dosierung: 0,3-1 mg/kg; immer individuelle Titration
- ▶ Meist morgendliche und mittägliche Gabe notwendig
- ▶ **Kaum Wechselwirkungen** mit anderen Medikamenten
- ▶ **Hohe Arzneimittelsicherheit** (bei bestimmungsgemäßer Einnahme)
- ▶ **Bestuntersuchter Wirkstoff** im Kindesalter überhaupt
- ▶ Psychopharmakon mit der **höchsten Effektstärke**, NNT 2-4

Stimulanzen – Dexamfetamin (D-Amphetamin)

- ▶ Zulassung: ADHS ab 6. Lebensjahr bei unzureichender Wirksamkeit von Methylphenidat
- ▶ **Keine Zulassung für Erwachsene**
- ▶ **Rascher Wirkungseintritt**, Anhalten der Wirkung für **1-2 Std.**
- ▶ Kaum Interaktionen mit anderen Medikamenten
- ▶ Gelegentlich **Absetz-Phänomene**: Gereiztheit, Abgeschlagenheit, Craving
- ▶ **Lisdexamfetamin**:
 - Zulassung: ADHS ab 6. Lebensjahr, **auch für Erwachsene**
 - **Verzögerte Freisetzung**: Hydrolysierung zu D-Amphetamin v.a. in Erythrozyten
 - Langanhaltende Wirkung: **morgendliche Einmalgabe** (unabhängig von Mahlzeiten)
 - Geringes Missbrauchs- und Abhängigkeitspotential

Nicht-Stimulanzen zur ADHS-Behandlung

► Atomoxetin

- Zulassung bei Kindern und Erwachsenen
- Selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung
- **Mittel der Wahl bei komorbider Substanzkonsumstörung**
- **Wirklatenz** von 4-6 Wochen

► Guanfacin

- Zulassung **nur bei Kindern**
- α 2-Adrenozeptor-Agonismus
- **Wirklatenz** von 2-3 Wochen

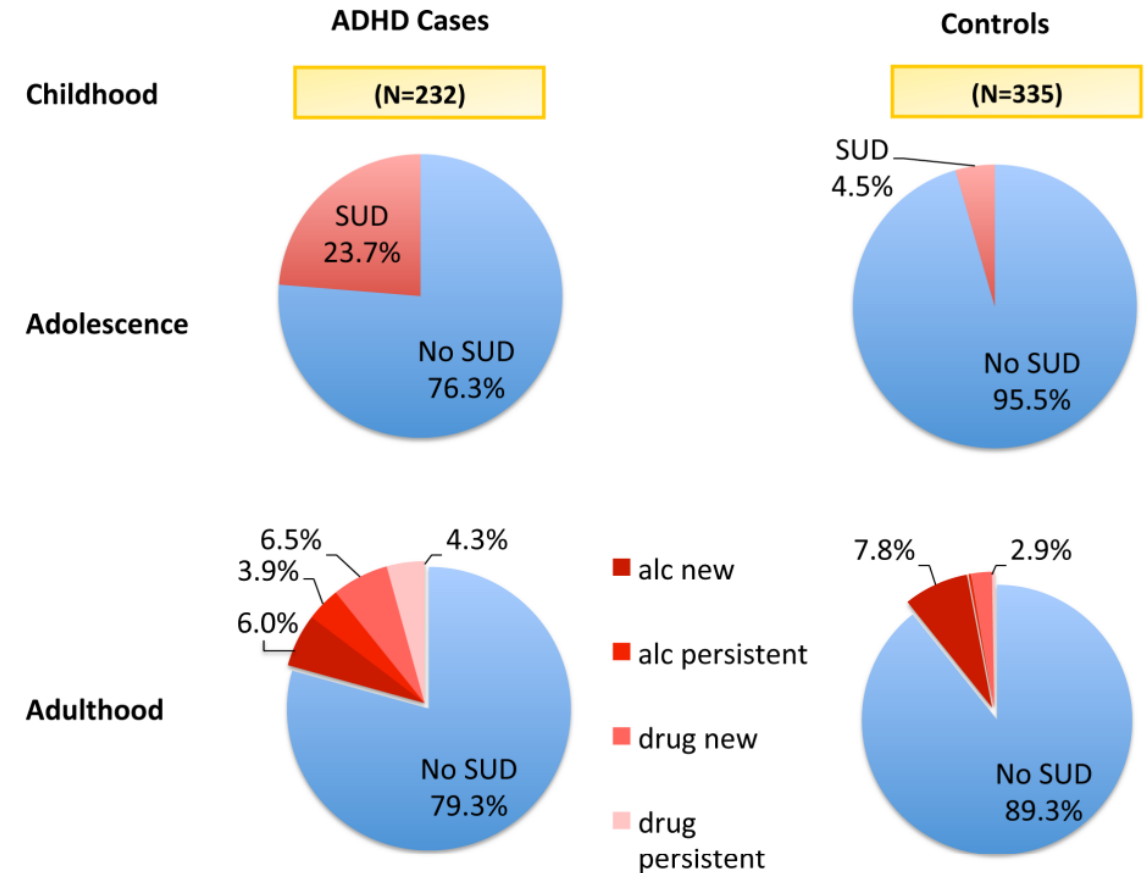


Figure 1. Adolescent SUD and adult substance dependence outcomes for childhood ADHD incident cases and controls. *Individuals with both "drug" dependence and alcohol dependence are coded as drug dependent in these figures. Individuals coded as alcohol dependent did not meet dependence criteria for any other substance.
doi:10.1371/journal.pone.0105640.g001

Stimulanzien bei anderen Erkrankungen

► Modafinil

- Zulassung bei **Narkolepsie**
- Wirkung: Dopamin ↑, Nordadrenalin ↑, Serotonin ↑, Glutamat ↑, Histamin ↑, GABA ↓

► Koffein

- Zulassung bei **postpunktionellem Kopfschmerz, Zusatz in Analgetika**
- u.a. Antagonist an Adenosinrezeptoren

► Theophyllin

- Zulassung bei **Asthma bronchiale und COPD**
- Phosphodiesterase-Inhibitor, Adenosinrezeptor-Antagonist

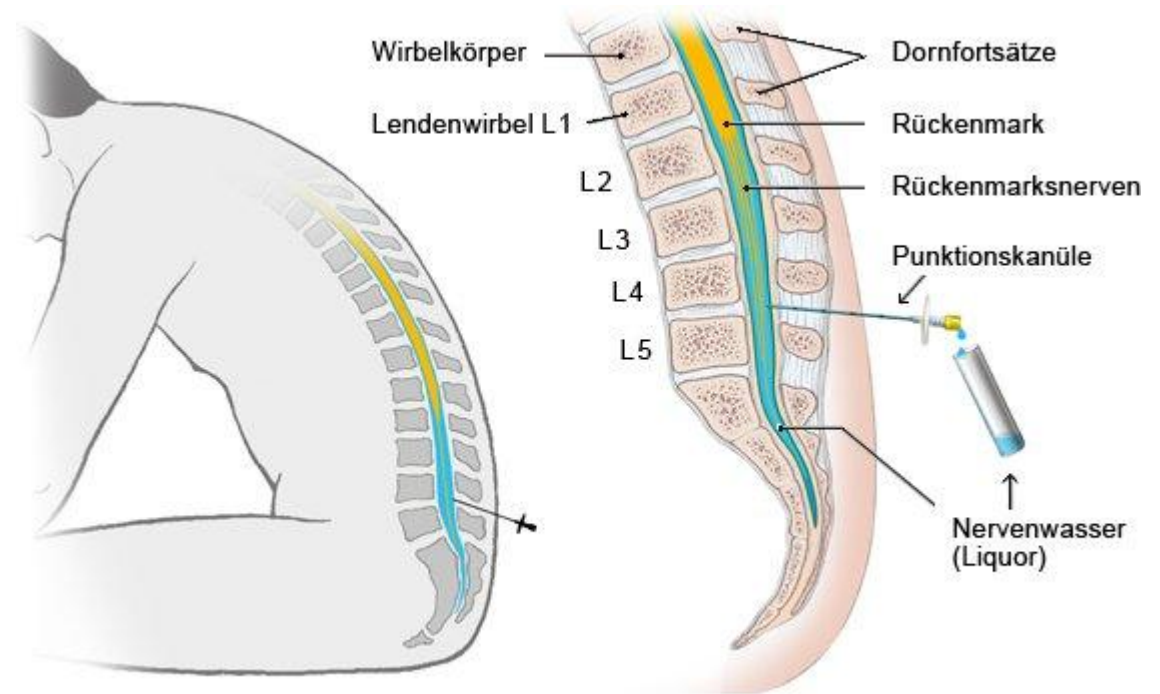


Bild: www.gesundheitsinformation.de, „Lumbalpunktion“

Stimulanzien – Doping fürs Gehirn?

- ▶ **Neuroenhancement:** Verbesserung kognitiver, emotionaler und motivationaler Funktionen in **gesunden** Individuen
- ▶ **Methylphenidat:** allenfalls **leichte Verbesserung im Arbeitsgedächtnis**
- ▶ **Modafinil:** Verbesserung der **Aufmerksamkeit**
- ▶ **Amphetamin:** kein Effekt
- ▶ Größere Effekte nur **bei Schlafentzug in Gesunden**



- ▶ Ähnlich wie Koffein eher **vigilanzsteigernd (Wachheit ↑)**
- ▶ Bei Ausgeschlafenenheit **nur sehr geringe Effekte auf kognitive Fähigkeiten**

Evaluation

