



© g-stockstudio / iStock / Thinkstock

Immer schön ruhig bleiben

Reagiert der Neurotransmitter **GABA** als Agonist an seinen Rezeptoren, wird die Erregbarkeit von Neuronen herabgesetzt und es kommt zur zentralen Dämpfung. Wo wird dieses Prinzip medikamentös genutzt?

In der Pharmakologie ist GABA die Abkürzung für Gamma-Aminobuttersäure oder γ -Aminobuttersäure, wobei die korrekte chemische Bezeichnung nach der IUPAC-Nomenklatur 4-Aminobutansäure lautet. GABA ist eine körpereigene Substanz, die neben Glycin zu den hemmenden Neurotransmittern im

Zentralen Nervensystem (ZNS) gezählt wird. Nervenzellen, deren Synapsen mit GABA gefüllte Vesikel besitzen, zählen zu den inhibitorischen Neuronen.

Physiologie und Rezeptorsubtypen Alle GABA-Rezeptoren sind Transmembranproteine, das bedeutet, ihre spezielle Molekülstruktur

durchdringt die gesamte Membran der Nervenzelle. Die Subtypen von GABA-Rezeptoren werden nach ihrer Übertragungsart unterschieden.

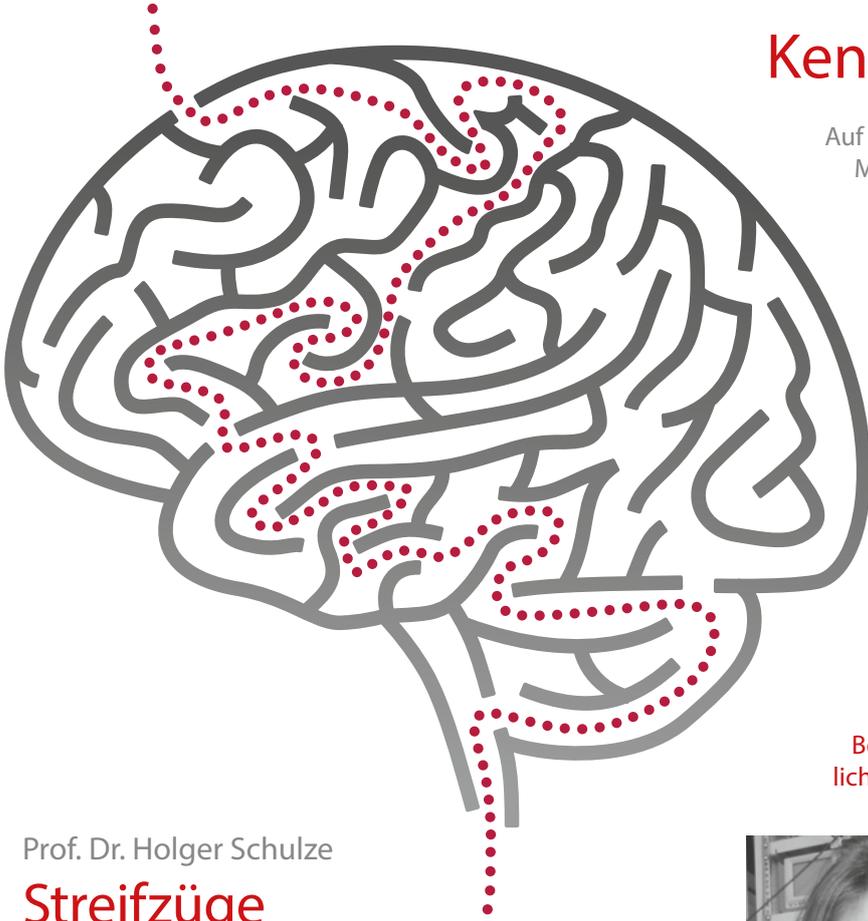
Im Allgemeinen sind bei einer ionotropen Erregungsübertragung Ionen beteiligt, während bei einer metabotropen Übertragung ein Second-Messenger beteiligt ist. Die ►

Kennen Sie das auch?

Auf einer Feier stehen Sie mitten unter zahllosen Menschen und hören doch auf einmal, wie jemand am anderen Ende des Raumes Ihren Namen sagt. Oder ein Geruch, den Sie lange nicht mehr wahrgenommen haben, bringt plötzlich uralte Erinnerungen an längst vergangene Kindertage hervor.

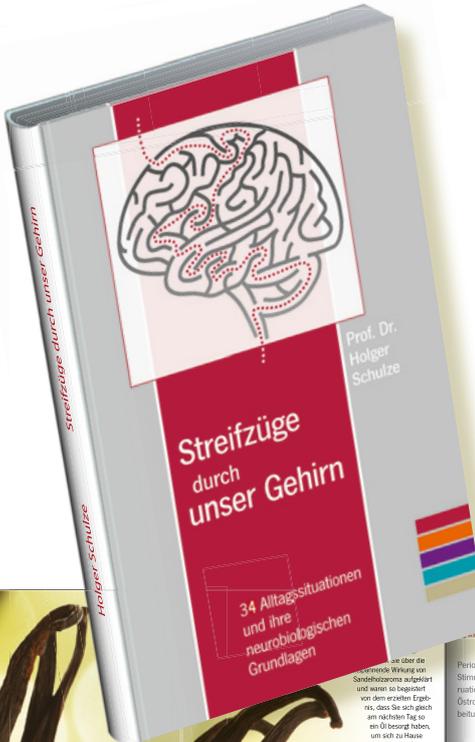
Haben Sie sich in solchen Situationen nicht auch schon einmal gefragt, wie unser Gehirn es eigentlich schafft, solche Leistungen zu vollbringen? Genauso ratlos stehen wir oft den Phänomenen gegenüber, die in Folge von Erkrankungen des Gehirns auftreten, etwa bei Demenz oder Parkinson.

Die 34 unterhaltsamen Texte von Prof. Schulze eignen sich als Einstiegsthema für Vorträge und Beratungsgespräche ebenso wie als leicht bekömmliche Freizeitlektüre mit wissenschaftlichem Nährwert.



Prof. Dr. Holger Schulze Streifzüge durch unser Gehirn

34 Alltagssituationen und ihre neurobiologischen Grundlagen



Prof. Dr. Holger Schulze ist Leiter des Forschungslabors der HNO-Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg sowie auswärtiges wissenschaftliches Mitglied des Leibniz-Instituts für Neurobiologie in Magdeburg. Seine Untersuchungen zielen auf ein Verständnis der Neurobiologie des Lernens und Hörens.

ISBN 978-3-930007-27-1
UMSCHAU ZEITSCHRIFTENVERLAG
96 S., Hardcover, durchgängig 4-farbig € 9,90 [D]

Online bestellen und
Leseproben anschauen: www.uzvshop.de



Im Reich der Düfte
Gerüche sind mit Emotionen verbunden
Aromatherapien mit natürlichen ätherischen Ölen sind „in“ und versprechen Gesundheit und Wohlbefinden. Was ist dran an diesen heilsamen Düften?

... über die beruhigende Wirkung von Sandelholzöl aufgefahrt und waren so begeistert von dem ersten Ergebnis, dass Sie sich gleich am nächsten Tag so ein Öl bestellt haben, um sich zu Hause bei einem heißen Bad oder mit einer Duftkerze davon entspannen zu lassen. Und möglicherweise haben Sie dabei auch die Erfahrung gemacht, dass Erholung durch Sandelholzöl auch dabei zu Fortschritten führt.

...hen Sie Ihren Partner?

Periodisch wiederkehrende, hormonbedingte Stimmungsschwankungen während des Menstruationszyklus sind uns seit Längerem bekannt. Östrogene beeinflussen aber auch die Reizverarbeitung in sensorischen Zentren.

Kennen Sie das auch? Meinungsverschiedenheiten, bei denen Sie den Eindruck haben, dass man sich gegenseitig einfach nicht versteht? Sicherlich haben viele Frauen in solchen Situationen schon mal den Satz von ihrem Partner gehört: „Du Spratz, kann es vielleicht sein, dass Du Deine Tage bekommst?“ Und oft werden Sie festgestellt haben, dass dies tatsächlich der Fall war. >



Was ist der Mensch?

Ein funktionierendes Frontallhirn bestimmt unsere Persönlichkeit.

Persönlichkeit und Charakter, die Fähigkeit, sich in andere hineinzuversetzen, ihre Reaktionen einzuschätzen, mitzuteilen und vorausschauend zu planen – all das sind Eigenschaften, die das Menschen ausmachen.

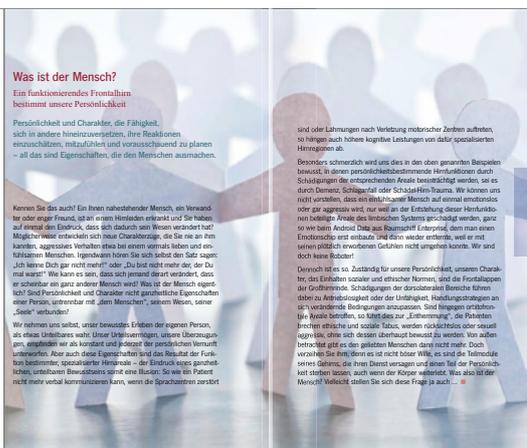
Kennen Sie das auch? Ein Ihnen nahestehender Mensch, ein Verwandter oder enger Freund, ist an einem Hinterdenk erkrankt und Sie haben auf einmal den Eindruck, dass sich dadurch sein Wesen verändert hat? Möglicherweise entwickeln sich neue Charakterzüge, die Sie nie an ihm kannten, aggressives Verhalten etwa bei einem vormals lieben und erachteten Menschen. Ignorieren hören Sie sich selbst ein Satz sagen: „Ich kenne Dich gar nicht mehr!“ oder „Du bist nicht mehr der, der Du mal warst!“ Wie kann es sein, dass sich jemand damit verändert, dass er schneller ein ganz anderer Mensch wird? Was ist der Mensch eigentlich? Sind Persönlichkeit und Charakter nicht ganzheitliche Eigenschaften einer Person, zusammen mit dem Menschen, seinem Wesen, seiner „Seele“ verbunden?

Wir nehmen uns selbst, unser bewusstes Erleben der eigenen Person, als eines Unablenkbaren wahr. Dieser Unablenkbaren, unsere Überzeugungen, empfinden wir als konstant und jederzeit über persönlichen Vernunft hinauswähren. Aber auch diese Eigenschaften sind das Resultat der Funktion bestimmter, spezialisierter Hirnareale – der Einrückwege geschlechtlichen, unwillkürlichen Bewusstseins sind eine Illusion. So wie ein Patient nicht mehr selbst bewusster sein kann, wenn die Sprachzentren zerstört

sind oder Lernaufgaben nach Wiederholung motorischer Zeichen ausführen, so können auch höhere kognitive Leistungen von dafür spezialisierten Hirnregionen ab.

Besonders schmerzhaft wird uns dies in den oben genannten Beispielen bewusst, in denen persönlichkeitsbedingende Verhaltensänderungen durch Schädigungen der entsprechenden Areale bestmöglicht werden, sei es durch Demenz, Schlaganfall oder Schädel-Hirn-Trauma. Wir können uns nicht vorstellen, dass ein lebensfähiger Mensch auf einmal emotionslos oder gar aggressiv wird, nur weil in der Entwicklung dieser Hirnareale ein bestimmter Anfall des limbischen Systems geschädigt werden, ganz so wie beim Android Droid aus Baumgartner's Entwerfer, dem man einen Emotionschip erst einbaute, weil er zu wieder erlernte, weil er mit seinen plötzlich erworbenen Gefühlen nicht umgehen konnte. Wir sind doch keine Roboter!

Deshalb ist es so Zuständig für unsere Persönlichkeit, unserem Charakter, das Erhalten sozialer und ethischer Normen, sind die Frontallappen im Großhirn. Schädigungen der dorsolateralen Bereiche führen dabei zu Antriebslosigkeit oder der Unfähigkeit, Handlungsstrategien an sich verändernde Bedingungen anzupassen. Sind Hirnregionen orbitofrontal-limbisch betroffen, so fällt die zur „Erlebensregulierung“ die Personen zwischen ethischen und sozialen Tabus, werden risikobehaftet oder sozial ungewollt, ohne sich dessen (bewusst) bewusst zu werden. Von außen betrachtet gibt es den geübten Menschen dann nicht mehr. Doch wahrlich Sie (im Gehirn) es ist nicht bloßes Willkür, es sind die Hirnareale, seines Gehirns, die Ihren Demen versorgen und diese Teil der Persönlichkeit stehen lassen, auch wenn der Körper zerstört. Was also ist der Mensch? Vorstellbar stellen Sie sich diese Frage auch! ...



► ionotrope Erregungsübertragung findet beim GABA_A-Rezeptor und beim GABA_A- ρ -Rezeptor statt. Der GABA_A-Rezeptor ist nach Ligan-denaktivierung für Chloridionen durchlässig. Bindet GABA als Agonist am aktiven Zentrum, wird der Chloridionenkanal geöffnet und Chlorid-Ionen strömen nun in das Innere der Nervenzelle ein. Es kommt so zur Hyperpolarisation der Nervenzelle. Hier imitieren oder verstärken alle GABA-ergen Substanzen die Wirkung von GABA.

Der GABA_A- ρ -Rezeptor wurde früher als GABA_C-Rezeptor bezeichnet. Seine Molekülstruktur unterscheidet sich vom GABA_A-Rezeptor durch die sogenannte ρ -Untereinheit. Diese bedingt, dass Substanzen wie Barbiturate oder Benzodiazepine an ihm unwirksam sind. Er kommt vermutlich ausschließlich in der Netzhaut des Auges vor.

Am GABA_B-Rezeptor findet eine metabotrope Übertragung statt. Er gehört zu den präsynaptischen Autorezeptoren, die G-Protein-gekoppelt sind. Nach erfolgtem Reiz wird GABA in den synaptischen Spalt freigesetzt. Ein Teil der GABA diffundiert zurück zur präsynaptischen Membran und koppelt an den präsynaptischen Autorezeptor. Der Reuptake führt so zur gesteigerten Öffnung von Kaliumkanälen und verminderten Öffnung von Calciumkanälen. Beides verstärkt zusätzlich die Hyperpolarisation der Nervenzellmembran. Zusätzlich befinden sich GABA_B-Rezeptoren auch auf der postsynaptischen Seite. Durch deren Innervation wird der K⁺-Ionen-Einstrom in das Neuron verstärkt und ein sogenanntes inhibitorisches postsynaptisches Potential (IPSP) ausgelöst.

Sedativa, Hypnotika und Narkotika Substanzen, die vorwiegend am GABA_A-Rezeptor angreifen sind Benzodiazepine, Barbiturate, Propofol und viele Antiepileptika. Benzodiazepine binden allosterisch am GABA_A-Rezeptor und verstärken die Wirkung von GABA. Erst wenn

GABA am Rezeptor gebunden ist, wird der Chlorid-Kanal geöffnet und es kommt zu einer Hyperpolarisation der Nervenzelle. Alle GABA-ergen Substanzen wirken sedativ/hypnotisch (schlaffördernd), tranquillatorisch (beruhigend), anxiolytisch (angstlösend), antikonvulsiv (gegen epileptische Anfälle), muskelrelaxierend (krampflösend an der quergestreiften Muskulatur) und amnestisch. Das heißt, dass für einen bestimmten Zeitraum Gedächtnislücken auftreten können. Somit sind alle Wirkstoffe dieser Gruppe in ihrer Pharmakodynamik gleich und unterscheiden sich lediglich in ihrer Wirkdauer. Sie haben eine große therapeutische Breite, aber leider entwickeln sie eine Low-dose-Abhängigkeit und zeigen das Rebound-Phänomen, bei dem nach dem Absetzen wieder die Anfangssymptomatik eintreten kann. Pharmakologisch werden sie als Hypnotika, Tranquillanzien, Antiepileptika und Midazolam auch als Injektionsnarkotikum eingesetzt. Zu den kurzwirksamen Benzodiazepinen gehören Brotizolam und Triazolam, die ihrerseits als Einschlafmittel eingesetzt werden. Benzodiazepine mit mittellanger Wirkdauer sind Bromazepam, Lorazepam, Oxazepam oder Temazepam. Diese dienen als Hypnotika und werden zusätzlich zur Anxiolyse und Beruhigung verwendet. Langwirksame Benzodiazepine sind Diazepam oder Nitrazepam, die bei Durchschlafstörungen, aber auch zur Anxiolyse oder bei epileptischen Anfällen eingesetzt werden.

Benzodiazepin-Analoga sind Substanzen wie Zolpidem, Zopiclon und Zaleplon. Sie werden auch als Z-drugs bezeichnet. Sie zeigen eine ähnliche Wirkung wie die Benzodiazepine, verstärken das GABA-erge System, binden aber an einer anderen Stelle des Chlorid-Kanals. Sie wirken weniger muskelrelaxierend und weniger stark antikonvulsiv als die klassischen Benzodiazepine. Barbiturate sind Derivate der Barbitursäure. Dosisabhängig wirken

sie sedierend, hypnotisch bis narkotisch. Außerdem haben sie eine antikonvulsive Wirkung aufgrund derer sie als Antiepileptika eingesetzt werden können. Kurzwirksame Substanzen wie Methohexital oder Thiopental werden heute als Injektionsnarkotika eingesetzt. Das langwirksame Phenobarbital ist ein Antiepileptikum.

Alle Barbiturate verstärken die GABA-Wirkung am GABA_A-Rezeptor, verlängern so die Öffnung des Chlorid-Kanals und vergrößern dessen Durchmesser. Dadurch erhöht sich der Chloridionen-Einstrom in die Nervenzelle. Barbiturate besitzen eine enge therapeutische Breite und unterliegen der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtMVV).

Injektionsnarkotika werden per Injektion appliziert. Sie führen, wie alle Narkotika, zu einer Narkose.

Dies ist ein durch Medikamente verursachter, kontrollierter und reversibler Bewusstseinsverlust. Der narkotisierte Mensch ist nicht weckbar. Narkotika bewirken am ZNS, je nach Narkosetiefe, eine reversible Ausschaltung des Bewusstseins, der Schmerzempfindung, der Abwehrreflexe und teilweise des Muskeltonus.

Antiepileptika Epilepsie ist eine anfallartige, rezidivierende (wiederkehrende) Erkrankung, die auch als Fallsucht oder Krampfleiden bezeichnet wird. Sie basiert auf einer gesteigerten Erregbarkeit zentraler Neuronen und führt zur Herabsetzung der Krampfschwelle. Die so vermehrt im ZNS auftretenden Aktionspotentiale führen zu Bewusstseinsstörungen und Störungen der Motorik. Je nach Epilepsieform gibt es zwar unterschiedliche Ausprägungen der Symptome, jedoch finden sich Gemeinsamkeiten in den pathophysiologischen Ursachen. Entweder fehlt es im ZNS an der Bremse, also an GABA, sodass die Aktivität der erregbaren Neuronen sehr hoch ist, oder es ist ein Überschuss des ZNS-Aktivators Glutaminsäure vorhanden. Diese Mechanismen kön- ►



**WERDEN SIE FAN
UND MIT UNS **AKTIV**
AUF FACEBOOK.**



www.facebook.com/ptainderapotheker

► nen bei Säuglingen und Kleinkindern im Fieber Auslöser für einen Fieberkrampf sein.

Bei der Therapie der Epilepsie kommt es durch Arzneimittel an verschiedener Stelle des GABA-ergen Systems zur Beeinflussung. Aus der Gruppe der Barbiturate ist Phenobarbital bei kleinen Anfällen Mittel der ersten Wahl. Es ist ein GABA-Rezeptor-Agonist, der stark sedierend wirkt.

können im Bedarfsfall auch leicht von nicht medizinisch ausgebildeten Personen verabreicht werden.

Propofol Es ist ein Phenolderivat und wird als Injektionsnarkotikum eingesetzt. Es verstärkt die Wirkung von GABA am GABA_A-Rezeptor, wirkt hypnotisch und hat keine analgetische Wirkung. Deshalb wird es zur Narkoseeinleitung in Kombination mit einem Analgetikum verwen-

Die Resorption aus dem Dünndarm ins Blut ist sehr gut, jedoch ist die Blut-Hirn-Gängigkeit schlecht, sodass nur geringe Mengen Baclofen im ZNS ankommen. Deshalb stehen neben Tabletten zur oralen Applikation noch die intrathekale Injektion mittels einer Pumpe direkt in den Liquor zur Verfügung.

Zu erwartende UAW sind neben Müdigkeit auch Benommenheit und Verringerung der willkürlichen

Propofol ist als Kurznarkotikum sehr beliebt, weil es die Patienten angenehm einschlafen und aufwachen lässt und es nur selten zu Übelkeit und Erbrechen kommt.

Valproinsäure wird bei generalisierten Anfällen als Mittel der ersten Wahl eingesetzt. Es führt zum Verschluss der Na⁺ und Ca²⁺-Kanäle und vermindert damit das Auslösen von Aktionspotentialen.

Zusätzlich wird das abbauende Enzym GABA-Transaminase und somit der Abbau von GABA gehemmt sowie deren Synthese stimuliert. Beides führt zur Verstärkung der GABA-Wirkung.

Lorazepam, Clonazepam und Diazepam sind Benzodiazepine, die direkt im epileptischen Anfall eingesetzt werden können. Sie zeigen neben ihrem antikonvulsiven Effekt eine zentrale Dämpfung. Als Darreichungsformen stehen hier Rektien oder Schmelztabletten zur Verfügung. Rektien gehören zu den rektal zu applizierenden Darreichungsformen. Sie führen, wie auch die Schmelztabletten, zu einer sehr schnellen Wirkstofffreisetzung und ermöglichen nach erfolgter Resorption einen schnellen Wirkungseintritt. Beide Darreichungsformen

det. Es ist gut steuerbar, da es schnell anflutet und eine kurze Eliminationshalbwertszeit hat. Als sehr lipophile Substanz kann es nicht als wässrige Zubereitung gegeben werden, sondern wird meist in Sojalecithin gelöst und als Emulsion verabreicht. Indikationen für Propofol sind die Einleitung einer Allgemeinanästhesie oder eine Dauersedation von beatmeten Patienten. Mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) sind starkes Brennen an der Injektionsstelle, Blutdruckabfall und Atemdepression.

Baclofen Es wird als Muskelrelaxans eingesetzt. Indiziert ist die Substanz bei allen krankhaft unkontrollierbaren Erregungen der Muskulatur, wie zum Beispiel beim Hexenschuss oder auch bei Multipler Sklerose (MS). Als Derivat der GABA und greift es agonistisch vorwiegend am GABA_B-Rezeptor im Rückenmark an. Das führt zur Erschlaffung der verkrampften Muskulatur und Linderung der Spastik.

Muskelkraft. Während der Behandlung mit Baclofen, insbesondere bei Therapiebeginn, kann das Reaktionsvermögen beeinträchtigt sein und es sollte auf eine aktive Teilnahme am Straßenverkehr und das Bedienen von schweren Maschinen verzichtet werden. Gleichzeitiger Genuss von Alkohol verstärkt diese Beeinträchtigung. Da es sich in den meisten Fällen um eine Langzeittherapie handelt, muss das Absetzen von Baclofen ausschleichend erfolgen. Baclofen ist bei Krämpfen im Zusammenhang mit der Erkrankung Epilepsie kontraindiziert. ■

*Bärbel Meißner,
Apothekerin*