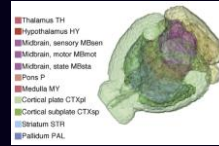
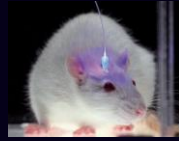




Hur uppfanns psykofarmaka?

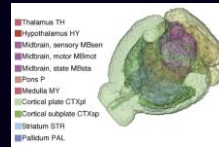
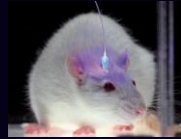
PREKLINISKT UTFORSKANDE AV HUR HJÄRNAN STYR BETEENDE



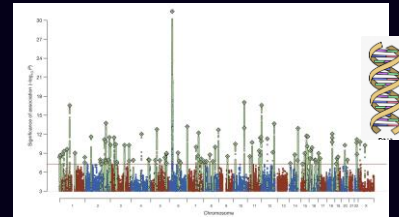
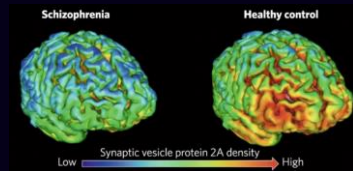
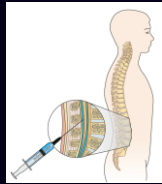
TABELL 3.1 För regleringen av basala beteenden tycks signalämnena ha ungefär samma uppgifter hos människa som hos lägre djurslag.

FUNKTION		
		
motorisk aktivitet	stimuleras av dopamin	stimuleras av dopamin
minne och inlärning	beroende av glutamat beroende av acetylkolin	beroende av glutamat beroende av acetylkolin
aggression	hämmas av serotonin stimuleras av dopamin	hämmas av serotonin stimuleras av dopamin
födointag	hämmas av serotonin hämmas av histamin hämmas av dopamin	hämmas av serotonin hämmas av histamin hämmas av dopamin
sexuell aktivitet	hämmas av serotonin stimuleras av dopamin	hämmas av serotonin stimuleras av dopamin
sömn	induceras av GABA motverkas av histamin motverkas av orexin	induceras av GABA motverkas av histamin motverkas av orexin
oro, ängslan	dämpas av GABA	dämpas av GABA

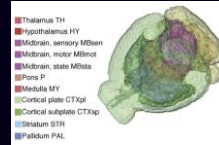
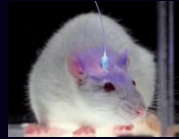
PREKLINISKT UTFORSKANDE AV HUR HJÄRNAN STYR BETEENDE



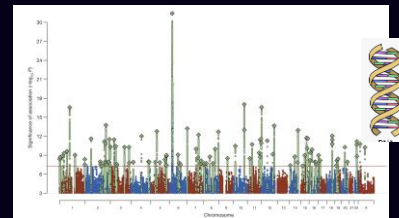
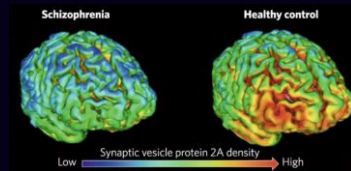
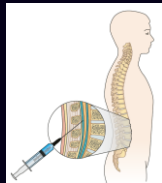
SÖKANDET EFTER BIOLOGISKA MARKÖRER VID PSYKISK SJUKDOM



PREKLINISKT UTFORSKANDE AV HUR HJÄRNAN STYR BETEENDE

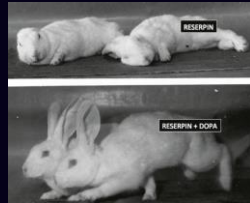


SÖKANDET EFTER BIOLOGISKA MARKÖRER VID PSYKISK SJUKDOM

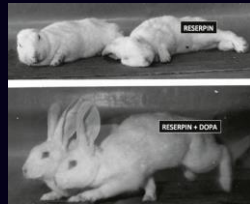
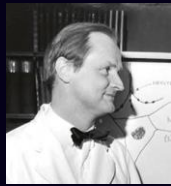


NYA FARMAKA

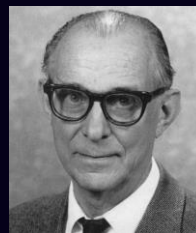
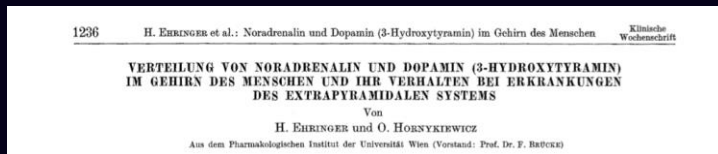
Kaniner utan dopamin rör sig inte. Fyller man på
förråden genom tillförsel av DOPA rör de sig åter
(Carlsson 1957).



Kaniner utan dopamin rör sig inte. Fyller man på förråden genom tillförsel av DOPA rör de sig åter (Carlsson 1957).



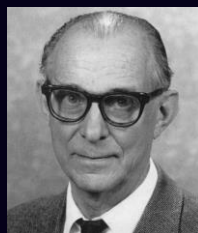
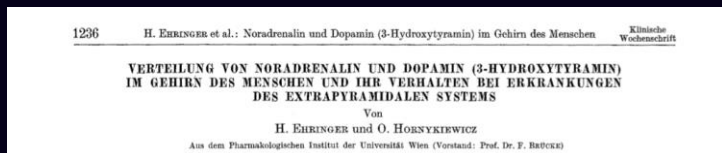
Postmortala studier visar att dopaminerga neuron degenererat vid Parkinsons sjukdom (Ehringer och Hornykiewicz 1960)



Kaniner utan dopamin rör sig inte. Fyller man på förråden genom tillförsel av DOPA rör de sig åter (Carlsson 1957).



Postmortala studier visar att dopaminerga neuron degenererat vid Parkinsons sjukdom (Ehringer och Hornykiewicz 1960)



George Cotzias introducerar DOPA-behandling av Parkinsons sjukdom (1967)

Trötta hundar visar sig ha en mutation i orexinreceptorn.



Cell, Vol. 98, 365–376, August 6, 1999, Copyright ©1999 by Cell Press

The Sleep Disorder Canine Narcolepsy Is Caused by a Mutation in the *Hypocretin (Orexin) Receptor 2* Gene

Ling Lin,^{*§} Juliette Faraco,^{*§} Robin Li,^{*§} Hiroshi Kadotani,^{*§} William Rogers,^{*} Xiaoyan Lin,^{*} Xiaohong Qiu,^{*} Pieter J. de Jong,[†] Seiji Nishino,^{*} and Emmanuel Mignot^{*‡}

rhythmicity in *Drosophila* and/or *Caenorhabditis elegans* (King et al., 1993; Sehgal et al., 1994; King et al., 1997; Sun et al., 1997). Proteins within the PAS domain and tr

Trötta hundar visar sig ha en mutation i orexinreceptorn.



Cell, Vol. 98, 365-376, August 6, 1999, Copyright ©1999 by Cell Press

The Sleep Disorder Canine Narcolepsy Is Caused by a Mutation in the *Hypocretin (Orexin) Receptor 2* Gene

Ling Lin,^{*§} Juliette Faraco,^{*§} Robin Li,^{*§} Hiroshi Kadotani,^{*§} William Rogers,^{*} Xiaoyan Lin,^{*} Xiaohong Qiu,^{*} Pieter J. de Jong,[†] Seiji Nishino,^{*} and Emmanuel Mignot^{*‡}

rhythmicity in *Drosophila* and/or al., 1993; Sehgal et al., 1994; King et al., 1997; Sun et al., 1997). Prote within the PAS domain and tr

Halten orexin visar sig vara sänkt i ryggmärgsvätskan hos patienter med narkolepsi.

Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy

See Commentary p 6

Seiji Nishino, Beth Ripley, Sebastiaan Overeem, Gert Jan Lammers, Emmanuel Mignot

THE LANCET • Vol 355 • January 1, 2000

Trötta hundar visar sig ha en mutation i orexinreceptorn.



Cell, Vol. 98, 365–376, August 6, 1999, Copyright ©1999 by Cell Press

The Sleep Disorder Canine Narcolepsy Is Caused by a Mutation in the *Hypocretin (Orexin) Receptor 2* Gene

Ling Lin,*[§] Juliette Faraco,*[§] Robin Li,*[§] Hiroshi Kadotani,*[§] William Rogers,* Xiaoyan Lin,* Xiaohong Qiu,* Pieter J. de Jong,[†] Seiji Nishino,* and Emmanuel Mignot*[‡]

rhythmicity in *Drosophila* and/or al., 1993; Sehgal et al., 1994; King et al., 1997; Sun et al., 1997). Prote within the PAS domain and tr

Halten orexin visar sig vara sänkt i ryggmärgsvätskan hos patienter med narkolepsi.

Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy

See Commentary p 6

Seiji Nishino, Beth Ripley, Sebastiaan Overeem, Gert Jan Lammers, Emmanuel Mignot

THE LANCET • Vol 355 • January 1, 2000

Orexinagonister visar sig lindra symptomen

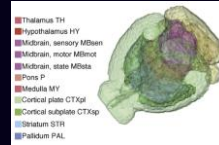
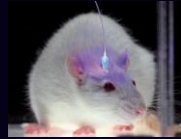
THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Oral Orexin Receptor 2 Agonist in Narcolepsy Type 1

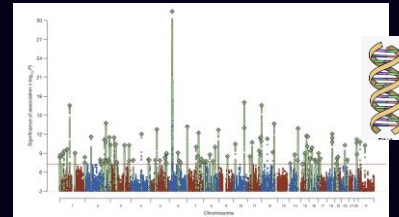
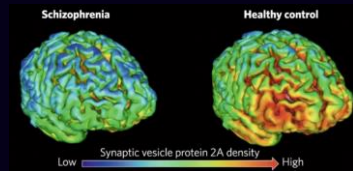
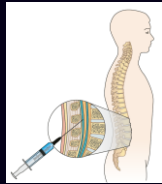
Y. Dauvilliers, E. Mignot, R. del Río Villegas, Y. Du, E. Hanson, Y. Inoue, H. Kadali, E. Koundourakis, S. Meyer, R. Rogers, T.E. Scammell, S.I. Sheikh, T. Swick, Z. Szakács, P. von Rosenstiel, J. Wu, H. Zeitz, N.V. Murthy, G. Plazzi, and C. von Hehn

PREKLINISKT UTFORSKANDE AV HUR HJÄRNAN STYR BETEENDE



0%

SÖKANDET EFTER BIOLOGISKA MARKÖRER VID PSYKISK SJUKDOM



0%

Psykos (t ex schizofreni)

Bipolär sjukdom

Depression

Paniksyndrom

Generaliserat ångestsyndrom

Social fobi

Tvångssyndrom

Ätstörning

Premenstruell dysfori

Alkoholsjukdomen

ADHD

Autism

Akut ångest

Psykos (t ex schizofreni)

Bipolär sjukdom

Depression

Paniksyndrom

Generaliserat ångestsyndrom

Social fobi

Tvångssyndrom

Ätstörning

Premenstruell dysfori

Alkoholsjukdomen

ADHD

Autism

Akut ångest

Psykos (t ex schizofreni)

Bipolär sjukdom

Depression

Paniksyndrom

Generaliserat ångestsyndrom

Social fobi

Tvångssyndrom

Ätstörning

Premenstruell dysfori

Alkoholsjukdomen

ADHD

Autism

Akut ångest

Psykos (t ex schizofreni)

Bipolär sjukdom

Depression

Paniksyndrom

Generaliserat ångestsyndrom

Social fobi

Tvångssyndrom

Ätstörning

Premenstruell dysfori

Alkoholsjukdomen

ADHD

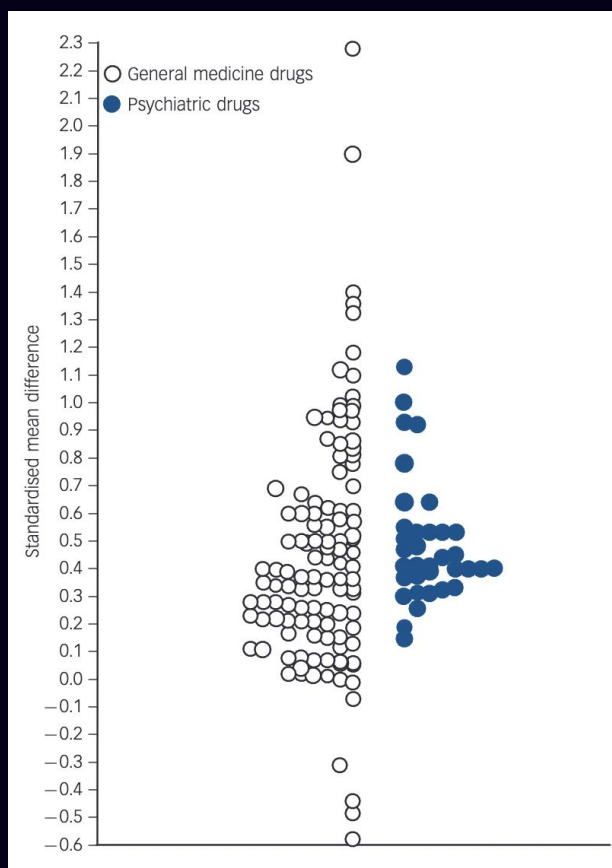
Autism

Akut ångest

Review article

Putting the efficacy of psychiatric and general medicine medication into perspective: review of meta-analyses

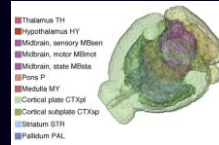
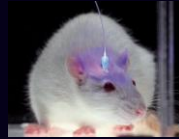
Stefan Leucht, Sandra Hierl, Werner Kissling, Markus Dold and John M. Davis



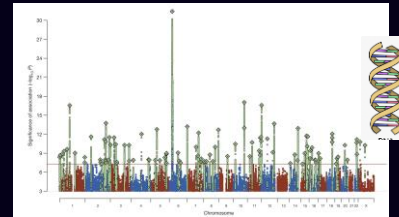
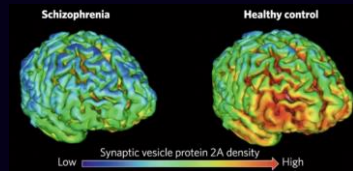
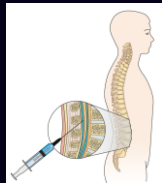
PSYKIATRINS PARADOX:

Trots att vi vet *nästan inget alls* om de psykiska sjukdomarnas patofysiologi finns det – för nästan alla vanligare psykiatriska tillstånd – farmakologisk behandling att erbjuda, som inte sällan är förbluffande effektiv.

PREKLINISKT UTFORSKANDE AV HUR HJÄRNAN STYR BETEENDE



SÖKANDET EFTER BIOLOGISKA MARKÖRER VID PSYKISK SJUKDOM



DEN FARMAKOCENTRISKA STRATEGIN ("OLD SCHOOL PSYCHOPHARMACOLOGY")



DEN FARMAKOCENTRISKA STRATEGIN

Läkare noterar – helt oväntat – att patienter som av helt annat skäl behandlats med ett läkemedel har påverkats vad avser beteende eller psykiatrisk symptomatologi. Denna typ av slumpartade observationer som för utvecklingen framåt kallas *serendipity*.



I kliniska studier bekräftas att läkemedlet i fråga utövar gynnsam effekt vid en eller flera psykiska sjukdomar.



Prekliniskt verksamma farmakologer undersöker hur läkemedlet i fråga påverkar hjärnans signalsubstanser hos försöksdjur.



Sådana studier leder fram till hypotesen att de signalämnena som läkemedlet påverkar är av betydelse för den sjukdom (eller de sjukdomar) som kan behandlas med läkemedlet i fråga.

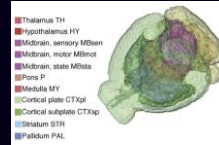
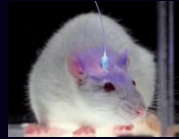


Läkemedelsindustrin utvecklar andra farmaka som påverkar samma signalämne och som i kliniska studier visar sig effektiva.



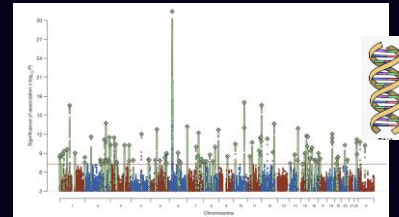
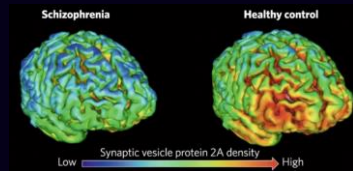
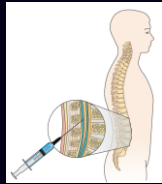
Kliniska forskare letar efter (och hittar ibland) avvikelser i aktiviteten hos signalämnet – till exempel med positronemissionstomografi – hos patienter med sjukdomen i fråga.

PREKLINISKT UTFORSKANDE AV HUR HJÄRNAN STYR BETEENDE



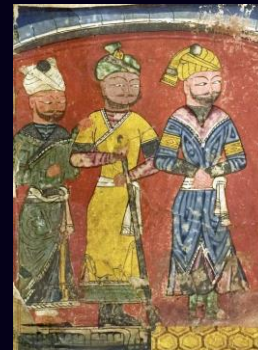
0%

SÖKANDET EFTER BIOLOGISKA MARKÖRER VID PSYKISK SJUKDOM



0%

DEN FARMAKOCENTRISKA STRATEGIN ("OLD SCHOOL PSYCHOPHARMACOLOGY")



100%

Vet vi hur psykofarmaka utövar sina effekter och biverkningar?

SERT-hämning

DAT- och NET-hämning

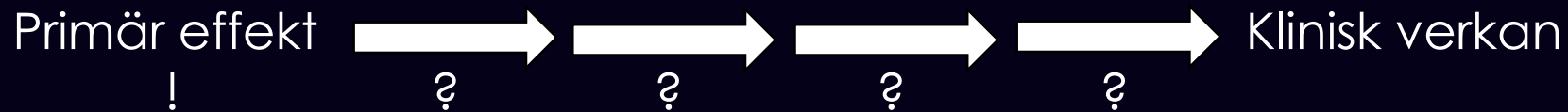
D2-blockad

Positiv GABA_A-receptormodulering

H1-blockad

M-blockad

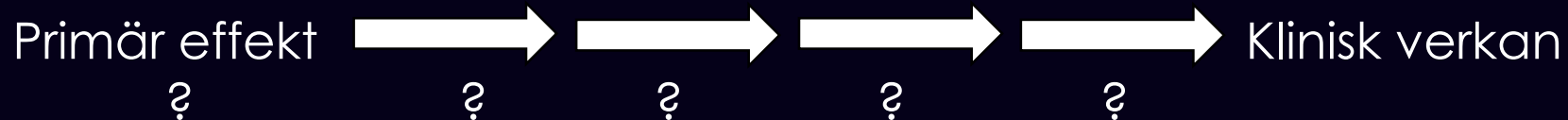
NMDA-blockad (?)



Litium

Valproat

Lamotrigin



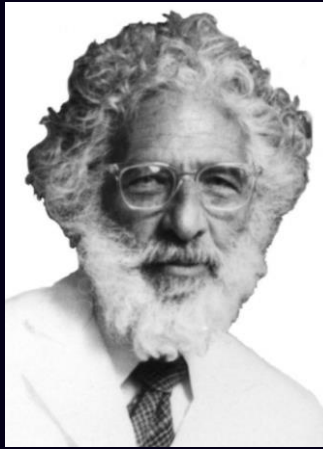
Hur fick vi de antipsykotiska medlen?

1



Reserpin
(ayurveda)

2

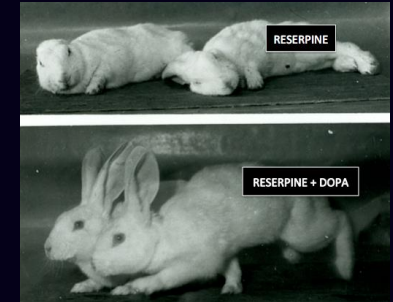


Nathan Kline

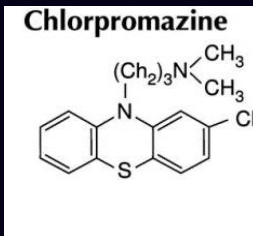
3



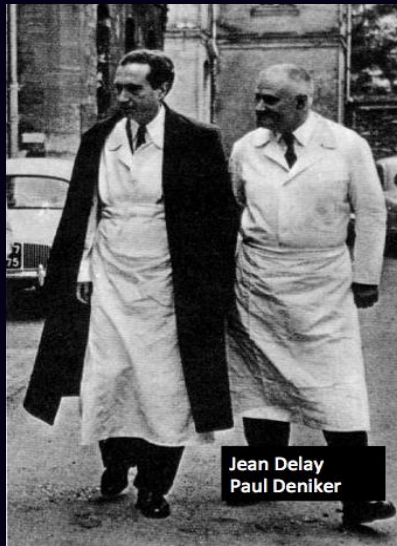
Arvid Carlsson



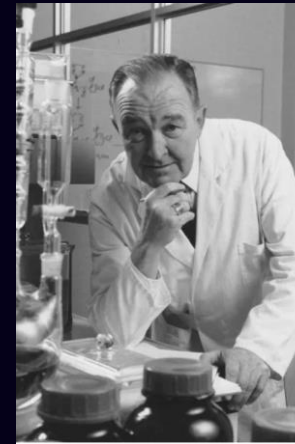
4



5

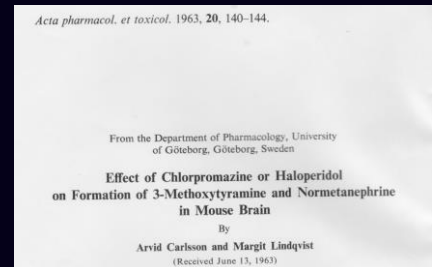


6



Haloperidol
(Paul Janssen)

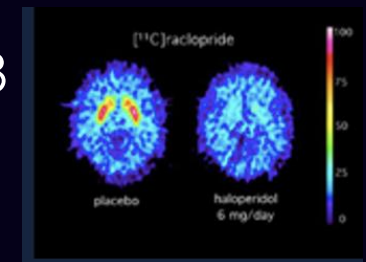
7



Henri Laborit



8



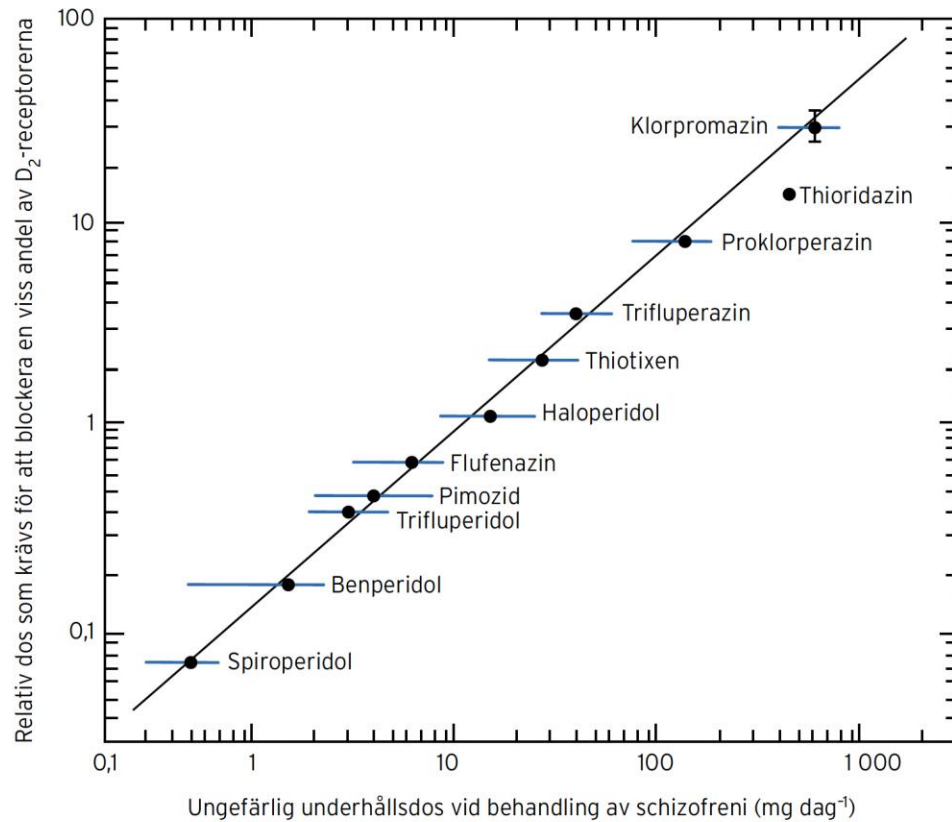


BILD 22.5. Korrelationen är mycket god mellan terapeutisk dos av de traditionella antipsykotiska medlen och deras affinitet till D₂-receptorn. Modifierad efter (Seeman, 2006).

Sedan 50-talet har alla nya antipsykotiska medel utgjort variationer på samma tema – samtliga uppvisar affinitet till D2-receptorn.

FDA NEWS RELEASE

FDA Approves Drug with New Mechanism of Action for Treatment of Schizophrenia

[Share](#) [X Post](#) [LinkedIn](#) [Email](#) [Print](#)

[More Press Announcements](#)

For Immediate Release: September 26, 2024

[Español](#)

Today, the U.S. Food and Drug Administration approved Cobenfy (xanomeline and trospium chloride) capsules for oral use for the treatment of schizophrenia in adults. It is the first antipsychotic drug approved to treat schizophrenia that targets cholinergic receptors as opposed to dopamine receptors, which has long been the standard of care.

Content current as of:

09/26/2024

Regulated Product(s)

Drugs

Follow FDA

[Follow @US_FDA](#)

[Follow FDA](#)

Dopaminhypotesen för schizofreni – farmakologiska argument

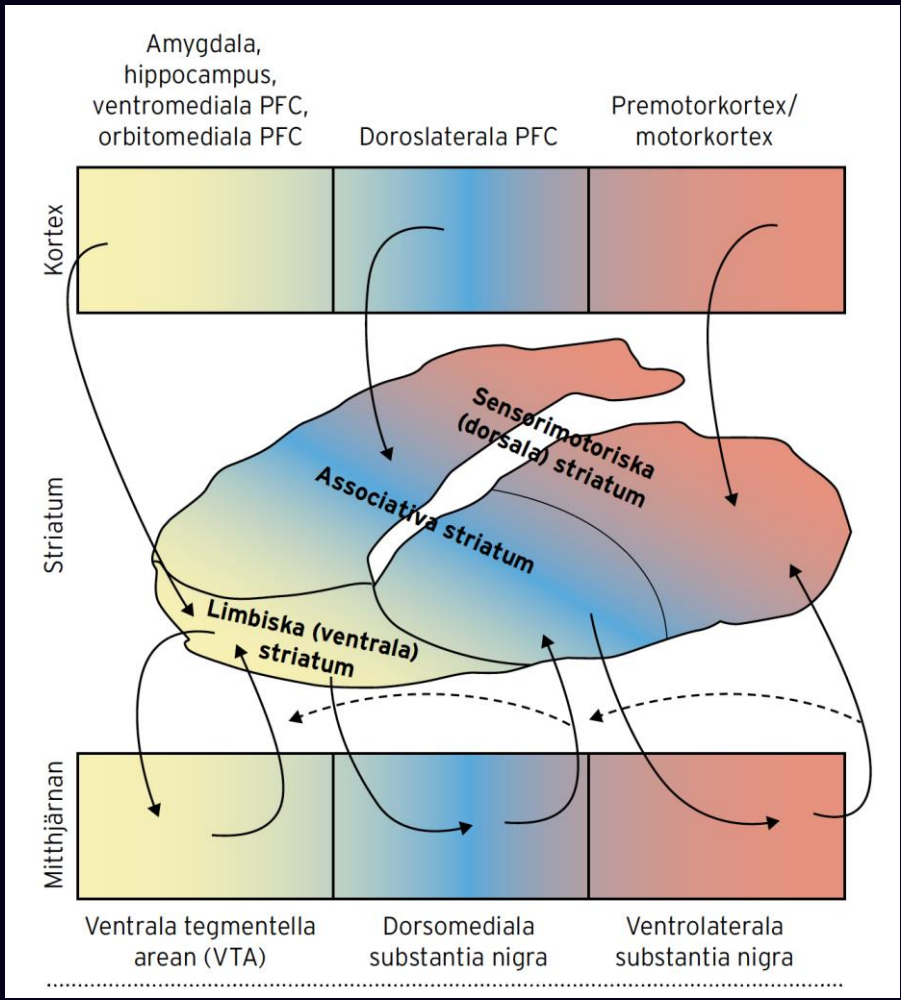
En lång rad farmaka med affinitet till D2-receptorn utövar antipsykotisk effekt.

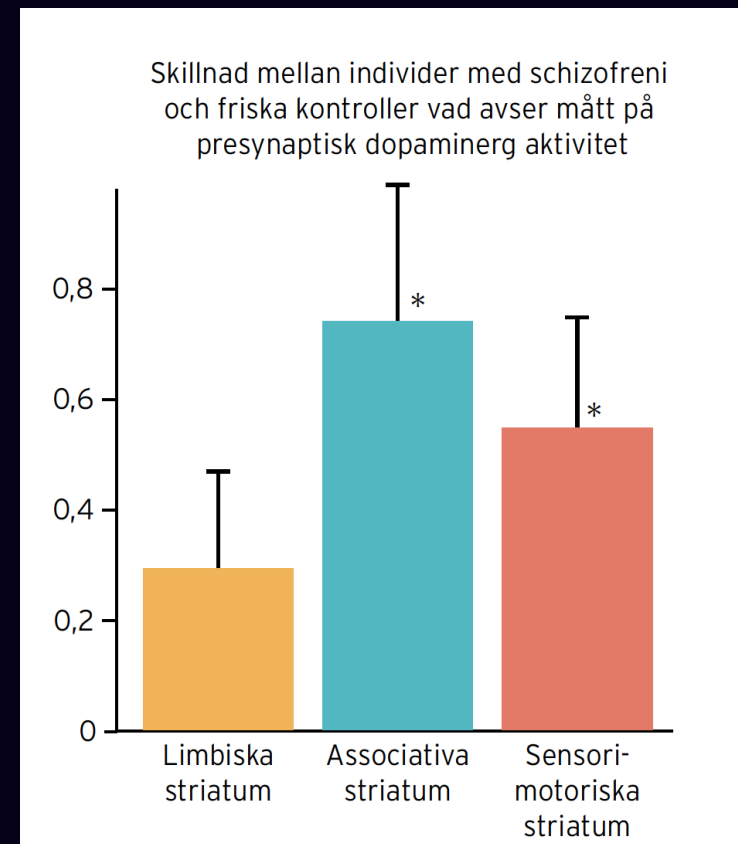
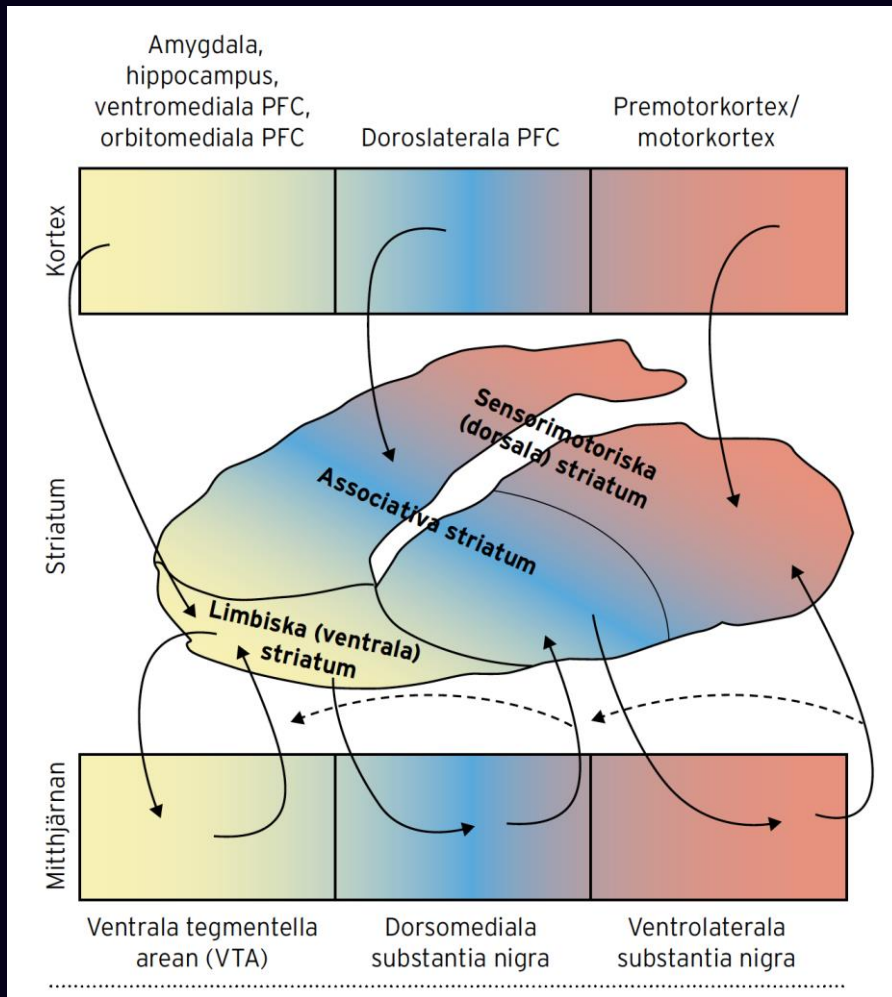
Reserpin tömmer ut dopamin och utövar antipsykotisk effekt.

En molekyl som hämmar syntesen av dopamin utövar antipsykotisk effekt.

Amfetamin ökar mängden dopamin i synapskylftan och kan förvärra eller framkalla psykos.

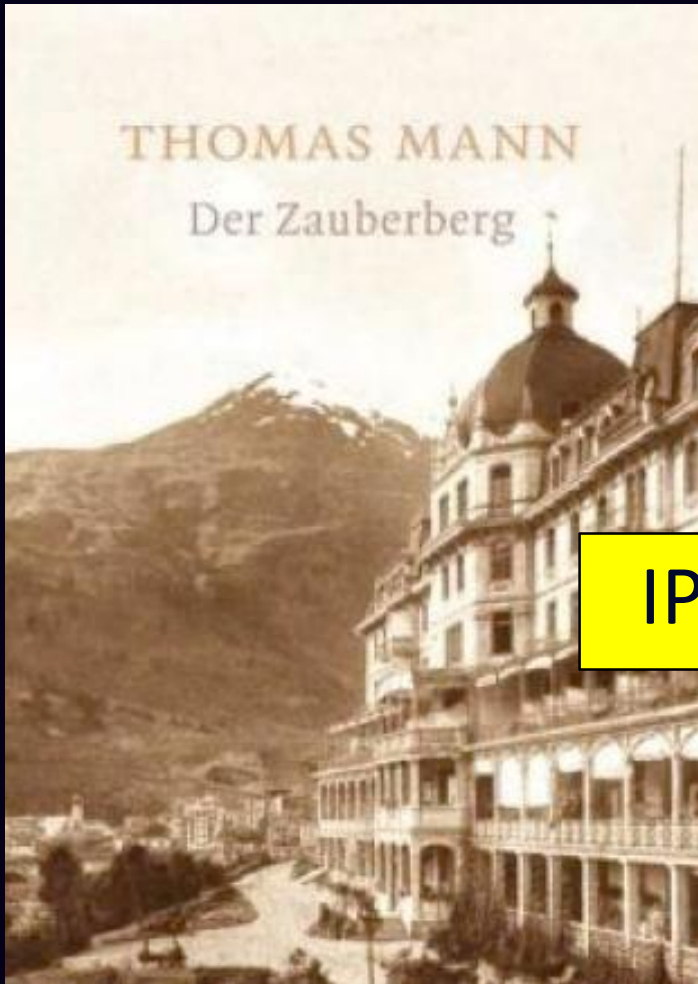
Olika typer av parkinsonsläkemedel ökar mängden dopamin i synapskylftan och kan förvärra eller framkalla psykos





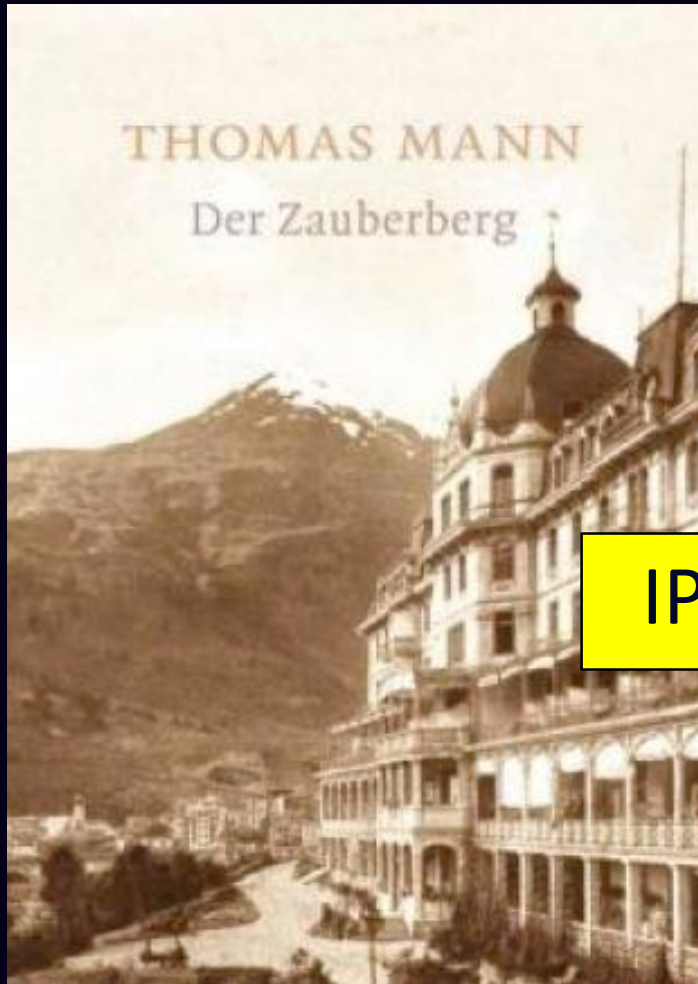
Hur fick vi de antidepressiva medlen?

THOMAS MANN
Der Zauberberg



IPRONIAZID





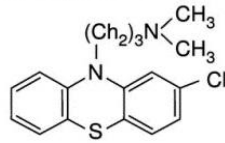
Nathan Kline

IPRONIAZID

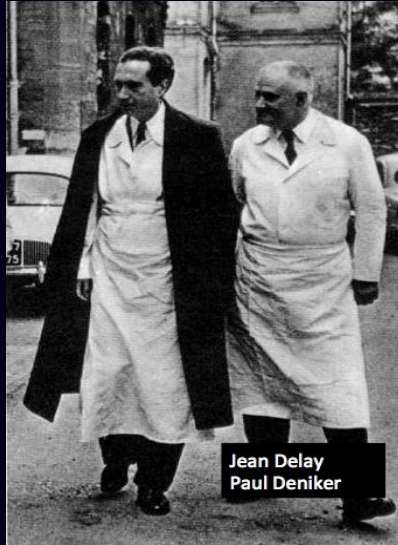


1

Chlorpromazine

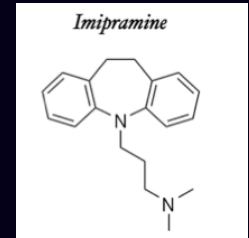
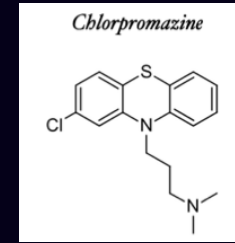


2



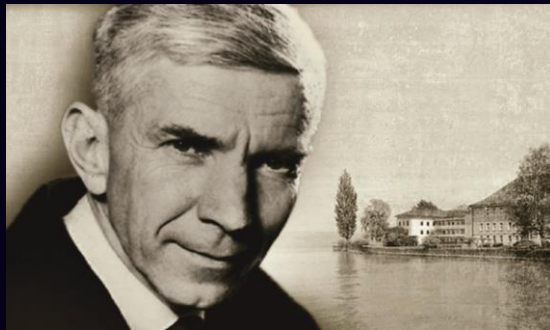
Jean Delay
Paul Deniker

3



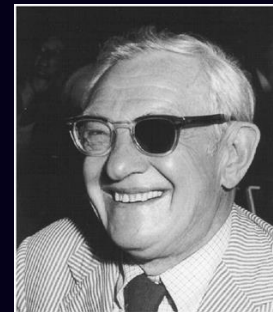
Henri Laborit

4

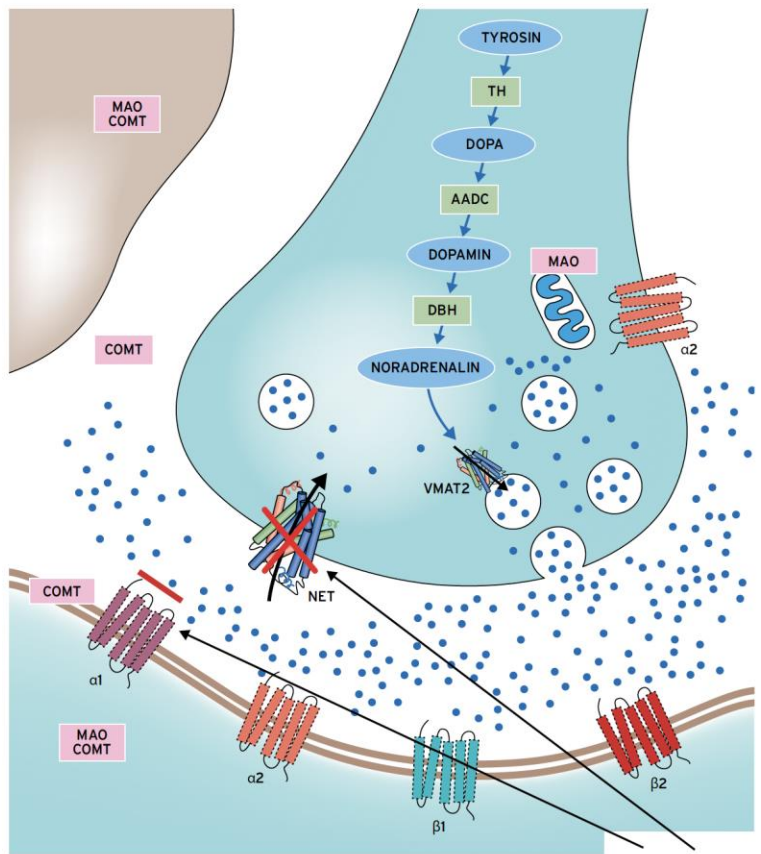


Roland Kuhn upptäcker att
imipramin är antidepressivt

5



Julius Axelrod upptäcker
att imipramin hämmar
återupptaget av
noradrenalin



Tricykliska antidepressiva

6

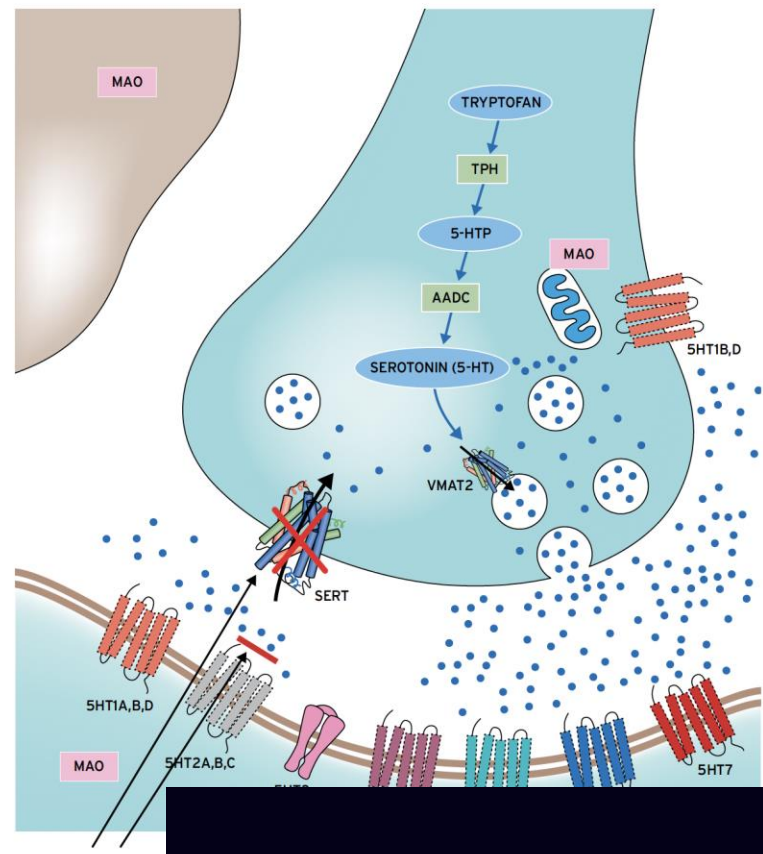
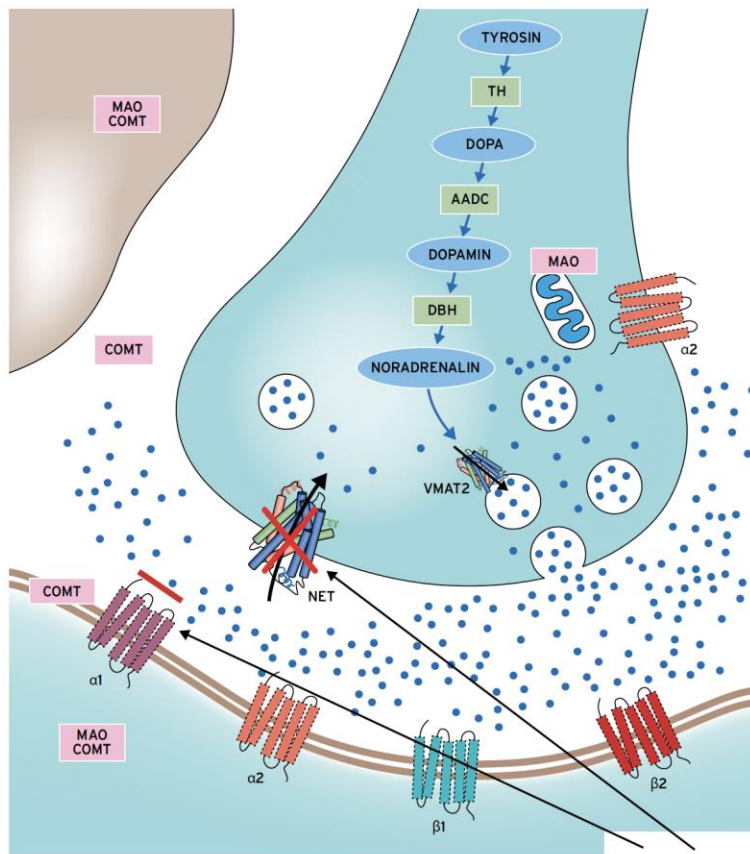


1965: Amerikanske psykiatern Joseph Schildkraut föreslår att det vid depression föreligger brist på noradrenalin.

7



Arvid Carlsson visar att imipiramin och andra tricycliska antidepressiva även hämmar återupptaget av serotonin.



Tricykliska antidepressiva

**EFFECT OF ANTIDEPRESSANT DRUGS ON THE DEPLETION OF
INTRANEURONAL BRAIN 5-HYDROXYTRYPTAMINE STORES CAUSED BY
4-METHYL- α -ETHYL-META-TYRAMINE**

Arvid CARLSSON, Hans CORRODI, Kjell FUXE and Tomas HÖKFELT

*Department of Pharmacology, University of Göteborg, Göteborg 33,
Biochemical Laboratories, AB Hässle, Göteborg 5 and Department of Histology, Karolinska Institutet,
Stockholm 60, Sweden*

Received 28 October 1968

Accepted 13 November 1968

Table 2

Effect of thymoleptics on 5-HT displacement in brain by
H 75/12 and on NA displacement in brain and heart by
H 77/77: ED 50 (mg/kg).

	Brain 5-HT	Brain NA	Heart NA
Imipramine · HCl	20	> 25	12
Desipramine · HCl	≥ 50	15	6
Chlorimipramine · HCl	7	> 25	20
Chlordesipramine	20	-	-
Amitriptyline · HCl	12	> 25	14
Nortriptyline · HCl	20	> 25	15
N-methyl-protriptyline · HCl	≥ 25	-	-
Protriptyline · HCl	> 25	4	4



6



1965: Amerikanske psykiatern Joseph Schildkraut föreslår att det vid depression föreligger brist på noradrenalin.

7



Arvid Carlsson visar att imipiramin och andra tricycliska antidepressiva även hämmar återupptaget av serotonin.

8



1972: Det första SSRI-medlet – zimelidin – patenteras av Carlsson och Astra.

9

80- och 90-talet: Ett antal SSRI-medel introduceras och blir "blockbusters".



10

90-talet: Liksom tidigare klomipramin visar sig också SSRI utöva effekt vid en rad indikationer utöver depression – tvångssyndrom, paniksyndrom, premenstruell dysfori, social fobi och generaliserat ångestsyndrom.

IMIPRAMIN → KLOMIPRAMIN → SSRI → VORTIOXETIN
→ SNRI
→ NRI
→ DNRI

IPRONIAZID → TRANYLCPROMIN, FENELZIN → RIMA

MIANSERIN testade som ett potentiellt medel mot allergi, astma och migrän men befanns oväntat vara antidepressivt (=serendipity) → MIRTAZEPIN

Att KETAMIN har en akut antidepressiv effekt var det helt oväntade utfallet av en akademisk studie (=serendipity) → ESKETAMIN

Hur fick vi effektiv behandling av ADHD?

När amfetamin gavs till barn med ADHD-symptomatologi i hopp om att det skulle lindra deras huvudvärk noterades oväntat en förbättring vad avser uppmärksamhet och hyperaktivitet (=serendipity).

Hur fick vi stämningstabiliserarna?

En helt felaktig teori om den möjliga betydelsen av urea för bipolär sjukdom ledde till att **LITIUM** testades kliniskt och befanns effektivt vid mani (=serendipity).

När **VALPROAT** användes som lösningsmedel i prekliniska studier fann man helt oväntat att det hade kramphöjande effekt. När det då introducerades som medel mot epilepsi noterade man helt oväntat att det hade antimanisk effekt (=serendipity).

Varför är genombrotten färre idag än på 50-talet, trots att vi vet så mycket vet om hjärnan?

- Sämre förutsättningar för serendipityfynd till följd av stärkt reglering av förskrivandet.
- Big pharma har i hög grad tappat intresset för psykiatri.
- Omfattande regelverk har gjort det svårare och dyrare att genomföra forskarinitierade akademiska kliniska prövningar.
- Molekylärbiologiska metodologiska landvinningar har kommit att dominera tänkandet inom preklinisk neuroscience på bekostnad av den traditionella psykofarmakologin.