

Hvordan sikrer vi den bedst mulige behandling af skizofreni?

Skizofreni

Stort set alle har hørt om skizofreni og har en ide om, hvad sygdommen indebærer. Mange tror dog, at alle diagnosticeret med skizofreni oplever en splittelse af deres personlighed. Dette er langt fra sandheden, da sygdomsforløbet er unikt fra patient til patient og kan medføre en lang række forskellige symptomer. Lægevidenskaben har heller ikke en fuld forståelse af sygdommen, og der hersker stadig tvivl om, hvad der forårsager den. Man har derfor ikke fundet en kur til sygdommen, men symptomerne behandles i stedet vha. en række lægemidler heriblandt nogle kaldet anti-psykotika. Disse lindrer de psykoser, der rammer folk med skizofreni. Spørgsmålet er dog, om man kan forbedre de nuværende lægemidler, der virker mod psykose, så de har en større effekt og færre bivirkninger.

Men hvad er skizofreni overhovedet? Skizofreni er en psykisk lidelse, der er karakteriseret ved, at man får psykoser, hvor man oplever såkaldte positive symptomer, der f.eks. kan være hallucinationer eller andre vrangforestillinger af virkeligheden. Derudover er der også en række negative symptomer forbundet med sygdommen såsom fravær af en række normale psykologiske og sociale funktioner f.eks. mindre emotionel respons og trang til sociale bånd. Ydermere er skizofreni forbundet med en vis komorbiditet, der eksempelvis gør at patienter, der lider af skizofreni, også ofte vil lide af andre sygdomme såsom angst og depression. Der er omkring 40.000 mennesker med skizofreni i Danmark, og sygdommens positive symptomer viser sig først ved 20-25 års alderen. Den eksakte årsag til skizofreni er ukendt, men der findes en række hypoteser om emnet. Man er dog overbevist om, at signalstoffet dopamin spiller en stor rolle, især med henblik på psykoser.

Dopamin

Undersøgelser af patienter med skizofreni har vist, at de har flere D2 receptorer, der er en dopaminreceptor, end folk, der ikke lider af skizofreni. Derfor mener nogle, at patienterne har en følsomhed over for dopamin, og at selv en lille ændring af kroppens dopaminniveau kan have alvorlige konsekvenser. Eksempelvis ser der ud til at være en sammenhæng mellem for meget dopamin i kroppen og psykotiske episoder. Men hvad er dopamin egentlig? Dopamin er en neurotransmitter, der har mange forskellige funktioner i kroppen og hjernen. Dopamin udløses ofte i hjemnen i forbindelse med positive handlinger, hvor det øgede dopamin-niveau opleves som en "belønning".

Kemisk set er dopamin den simpleste katekolamin, da den indeholder en aromatisk ring med to hydroxygrupper (markeret med en orange ring) samt en sidekæde, der indeholder en amin (markeret med en mørkeblå ring). Hydroxygrupperne og aminen er markeret med orange ringe på fig. 1. Da både hydroxygrupperne såvel som aminen kan lave hydrogenbindinger, er dopamin hydrofilt. Dopamin er en base, og ved fysiologisk pH (pH = 7.4) vil aminen i 98,67 % af tilfældene optage en hydron, hvilket vil give den en positiv ladning, og dermed øge dens opløselighed i vand.

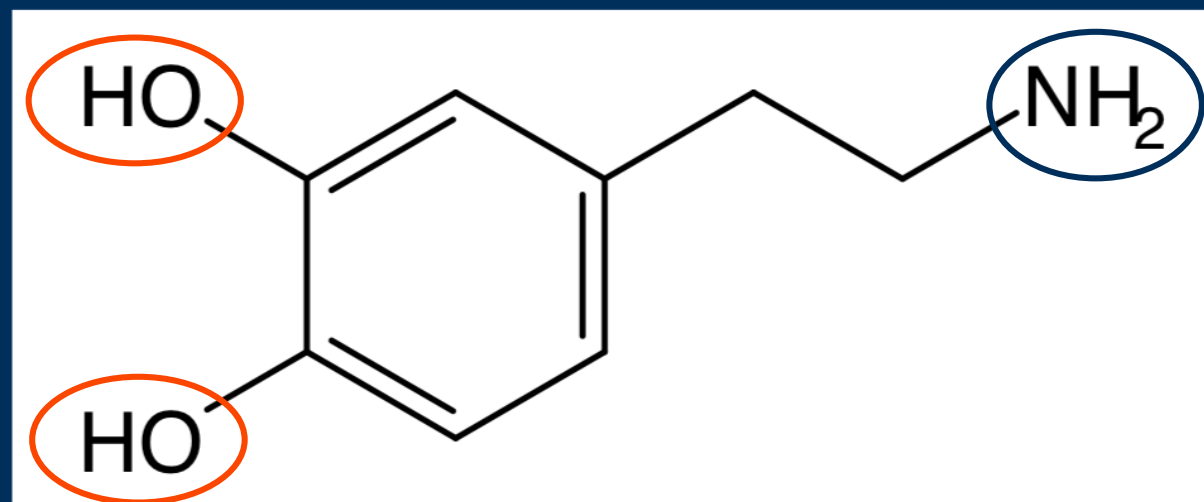


Fig. 1: Den kemiske struktur af dopamin.

Bindingslomme og virkningsmekanisme

Når Quetiapin har passeret blod-hjerne barrieren kan den binde til flere forskellige receptorer i hjernen. Quetiapins primære funktion som lægemiddel skyldes dog dens interaktion med dopaminreceptorerne D2 og i mindre grad D3. Her fungerer Quetiapin som antagonist, idet den blokerer dopaminreceptorerne, så dopamin ikke kan sætte sig i bindingslommerne. Dette forhindrer et forhøjet dopaminniveau i hjernen under psykose.

Man er endnu ikke helt sikker på hvordan Quetiapin binder til D2, men et bud på hvordan lægemidlet passer ind i bindingslommen på D2 ses på fig. 5. Her ses de vigtigste sidekæder på receptorens aminosyrer i bindingslommen, som Quetiapin har de stærkeste intermolekulære vekselvirkninger med. Man må formode, at aminosyren Ile-184 laver en hydrogenbinding til Quetiapin, som vist på fig. 6, da den indeholder en hydrogenbindingsdonor i form af NH-bindingen i dens amid, som kan danne en hydrogenbinding med etheren i Quetiapin. En anden aminosyre, som har en stærk vekselvirkning med lægemidlet er Asp-114. Quetiapins tertiære amin, der vil have optaget en hydron, laver nemlig en ionbinding til et af oxygenatomerne i Asp-114s syregruppe på dens sidekæde, da denne ved fysiologisk pH har afgivet en hydron. Ionbinding mellem quetiapin og Asp-114 er vist på fig. 5. Quetiapin danner også en række andre intermolekulære bindinger med de resterende aminosyrer i bindingslommen. Eksempelvis med de to aminosyrer Phe-110 og Phe-389, som begge indeholder en sidekæde med en aromatisk ring. Den intermolekulære vekselvirkning mellem disse og Quetiapin er højst sandsynligt pi-stacking, der virker mellem de aromatiske ringe i lægemidlet og på aminosyrernes sidekæder, idet deres *p*-orbitaler vil overlappe . Her vil elektronerne fra *p*-orbitalerne frit kunne bevæge sig mellem Quetiapin og de aromatiske ringe i Phe-110 og Phe-389.

Selvom Quetiapin vekselvirker med mange forskellige aminosyrer i bindingslommen, er de nævnte vekselvirkninger nogle af de vigtigste. Dette er tydeligt på fig. 7, hvor det ses, at nogle af Quetiapins stærkeste vekselvirkninger sker med Ile-184, Phe-110 og Phe-389. Ionbindingen til Asp-114 er ikke inkluderet på figuren, men denne er langt den stærkeste vekselvirkning mellem receptoren og Quetiapin. Grafen er dog lavet på baggrund af teoretiske, kvantemekaniske computersimulationer, og det vides derfor ikke med sikkerhed, om Quetiapin vil opføre sig på samme måde i kroppen, når det gives som lægemiddel. Dog viser det sig at Quetiapin ikke har lige så stærke vekselvirkninger med D2 som andre anti-psykotika-lægemidler. Det betyder, at selvom Quetiapin vekselvirker med receptorerne, kan den også hurtigt fjerne sig igen. Dette er i studier blevet koblet til patienters evne til at have naturlige svingninger i deres dopaminniveau, selvom de tager lægemidlet. Altså er det stadig muligt for patienter at få forøget mængden af dopamin i hjernen, og dermed blive "belønnet" på trods af Quetiapins virkning i hjernen.

Hvis dette også gør sig gældende i andre receptorer i hjernen, som Quetiapin binder til, og Quetiapin derfor også hurtigt kan fjerne sig fra disse, kan det betyde at patienter, der tager Quetiapin vil opleve færre, og potentielt mindre alvorlige, bivirkninger, end patienter, der tager andre former for antipsykotikum. Dette skyldes, at mange af de bivirkninger, som patienter, der tager antipsykotikum, oplever, er forårsaget af lægemidlernes vekselvirkninger med andre receptorer i hjernen, end behandlingen er rettet mod.

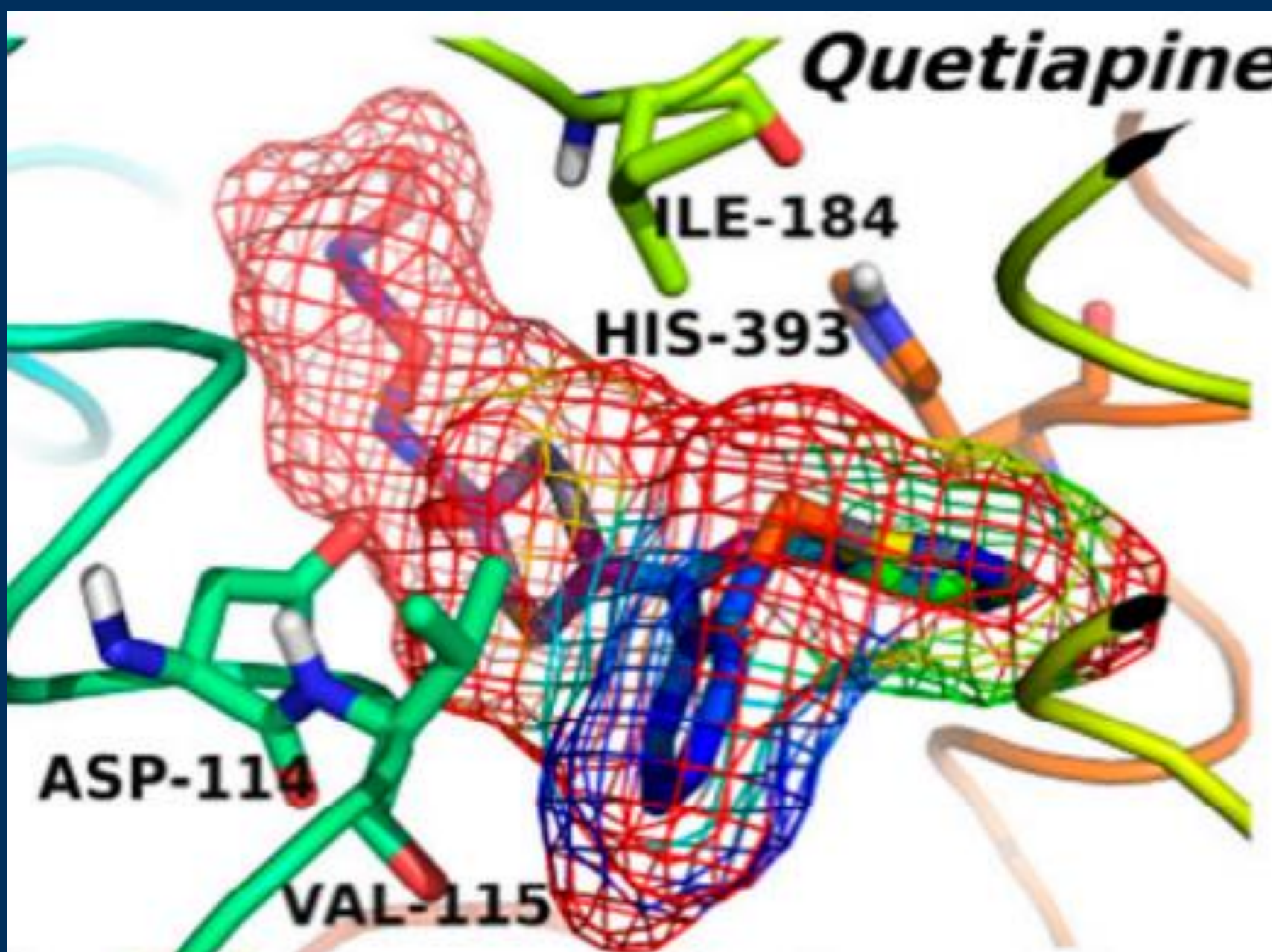


Fig 5: Quetiapin i bindingslommen i D2.

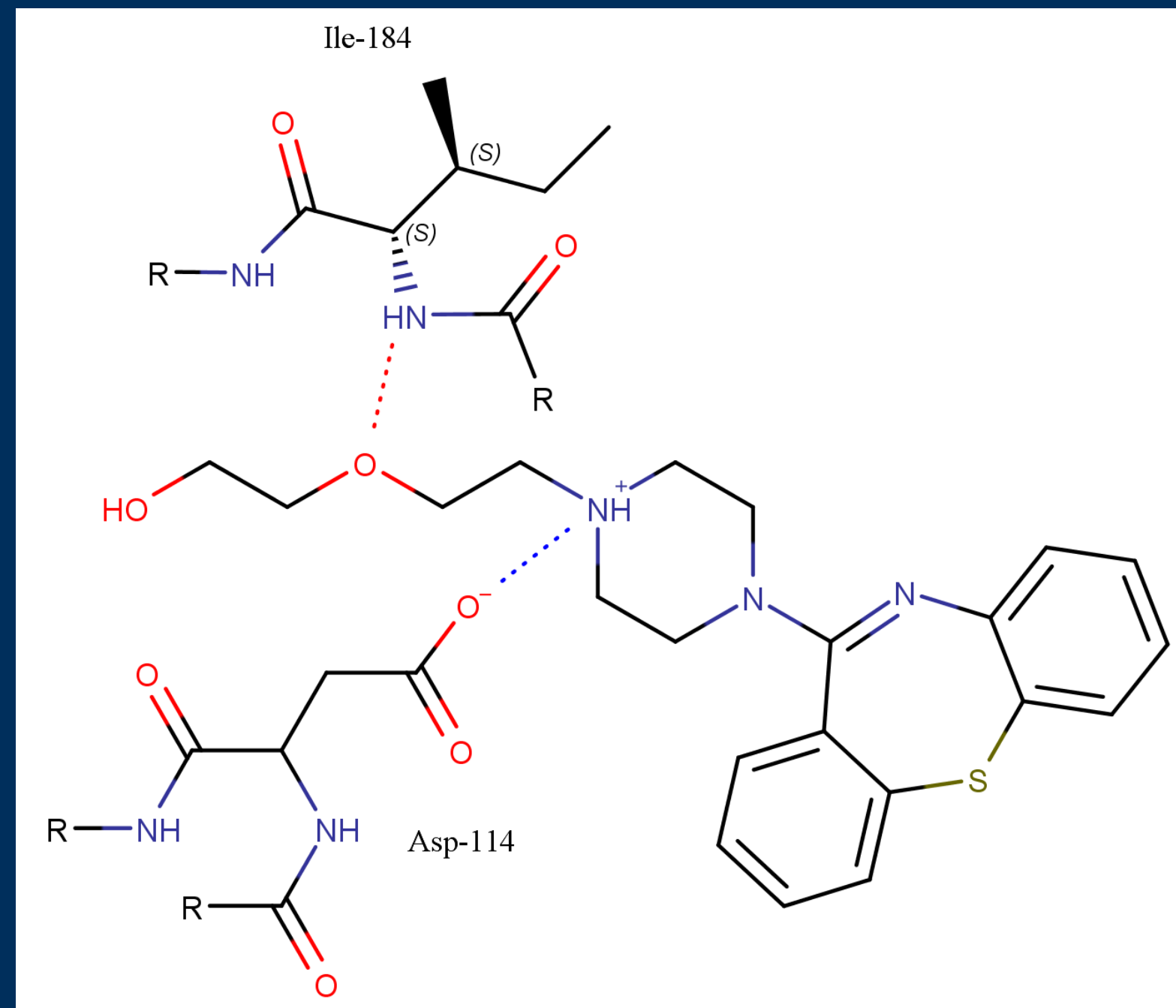


Fig 6: De intermolekulære vekselvirkninger mellem Quetiapin og henholdsvis Asp-114 og Ile-184.

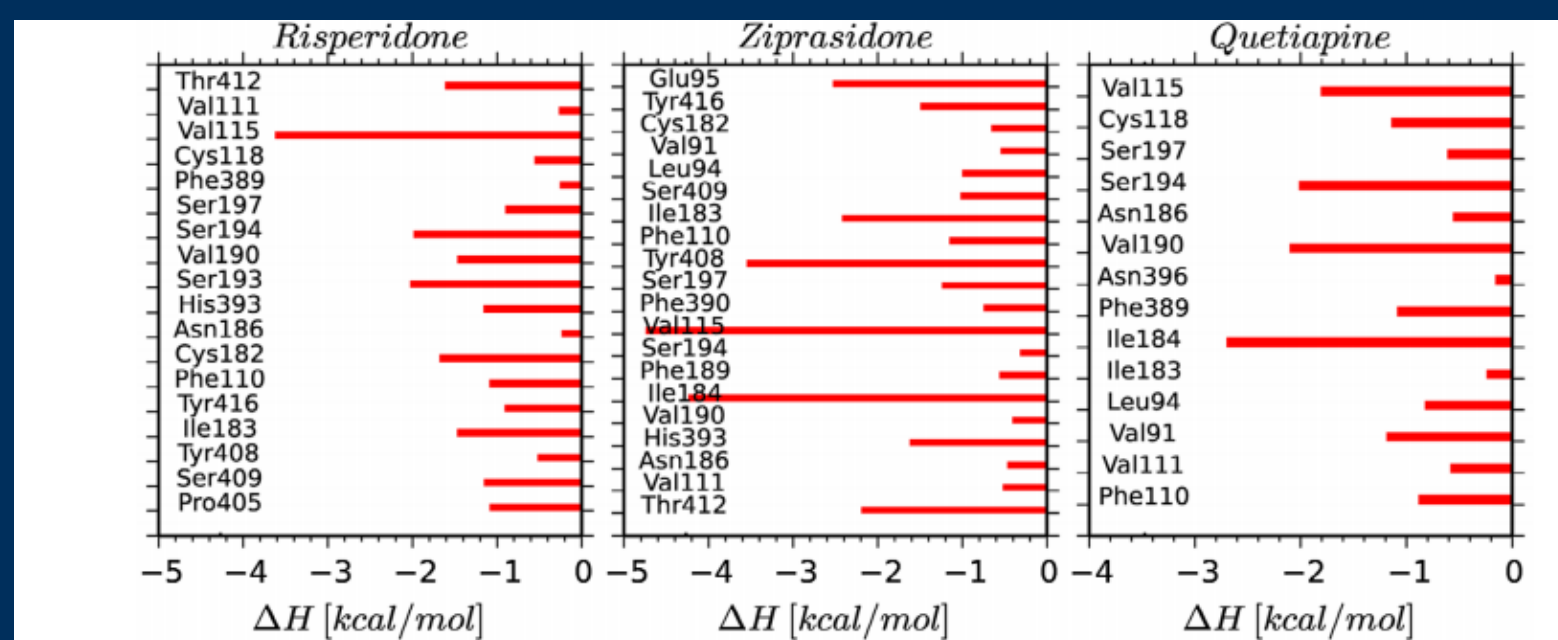


Fig 7: Bindingsstyrken af de intermolekulære vekselvirkninger mellem bindingslommen i D2 og forskellige antipsykotikum bestemt ved computersimulationer.

Fremtidig behandling af skizofreni

Siden de første anti-psykotika-lægemidler kom på markedet i starten af 50'erne, har man forsøgt at optimere dem, så behandling med lægemidlerne blev mere effektiv og resulterede i færre bivirkninger. Quetiapin er en del af en gruppe af lægemidler kaldet andengenerations antipsykotika, der har markant færre bivirkninger end de første antipsykotikum. Der er dog stadig lang vej igen, da mange patienter ofte oplever alvorlige bivirkninger lige fra hovedpine, forhøjet blodtryk, forhøjet blodsukker og smerter i maven til kronisk træthed og enorme vægtforøgelser. Quetiapin er dog kendt som et af de lægemidler mod psykose, der giver færrest bivirkninger. Dette formodes blandt andet at skyldes, at det ikke vekselvirker lige så kraftigt i bindingslommen som andre antipsykotikum. Det betyder, at patienten får et mere naturligt dopaminniveau i kroppen. Derfor er det sandsynligt at behandlingen af skizofreni i fremtiden vil kunne forbedres, hvis der udvikles lægemidler, der ikke binder lige så kraftigt i bindingslommen, som de lægemidler, der i dag benyttes. En anden grund til at bivirkningerne opstår er, at lægemidlet ikke blot binder til D2 receptoren, men også til andre receptorer, som man ikke ønsker, at lægemidlet skal vekselvirke med som del af behandlingen. Når lægemidlet vekselvirker med disse receptorer, kan det ændre på niveauet af forskellige andre signalstoffer i hjernen, hvilket kan forårsage alvorlige bivirkninger. Man vil derfor kunne mindske risikoen for bivirkninger, hvis man skræddersyr lægemidlet til kun at passe ind i de ønskede receptorer. Dette er dog et komplekst arbejde, da man endnu ikke kender den eksakte udformning af de fleste receptorer i hjernen, ej heller hvordan et givent antipsykotika vekselvirker med bindingslommerne i disse. Man ved altså endnu ikke hvordan et antipsykotika ville skulle se ud, for ikke at give alvorlige bivirkninger. En teknologi, som vil kunne være en stor hjælp under udviklingen af nye antipsykotikum er computersimulationer af vekselvirkninger mellem lægemidler og receptorer. Metoden er ikke bredt anvendt i dag, da det kræver meget computerkraft og involverer svære beregninger, men i fremtiden, vil det kunne være et vigtigt redskab for at kunne sikre den bedst mulige behandling af patienter med skizofreni.

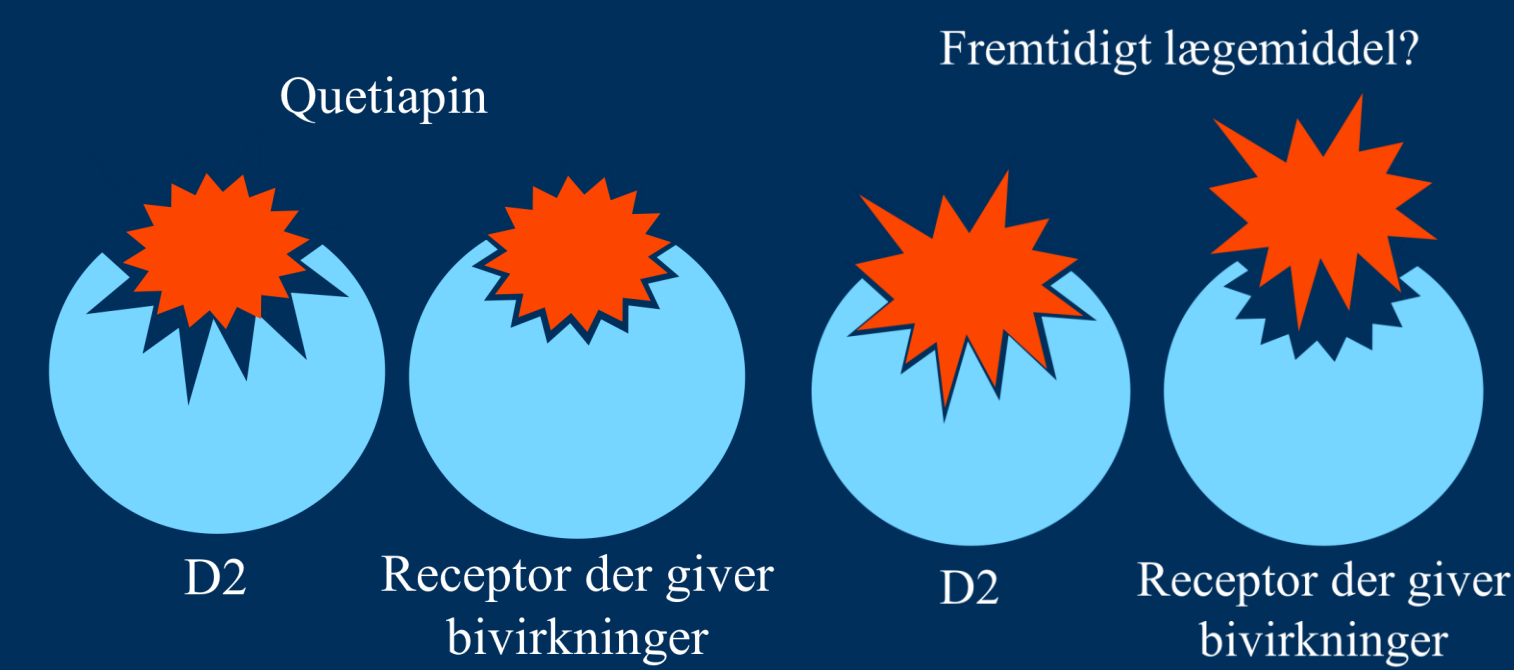


Fig. 8: Quetiapin samt et fremtidigt lægemiddel i bindingslommerne på D2 og en anden recepto, der giver bivirkninger. Bemærk at det fremtidige lægemiddel ikke nødvendigvis vekselvirker stærkere med D2 men blot passer bedre ind i bindingslommen.

Quetiapin

Quetiapin er et anti-psykotika, der anvendes til behandling af skizofreni. Quetiapin indeholder to aromatiske ringe, der, sammen med en immin, danner et system bestående af syv konjugerede dobbeltbindinger (markeret med en orange ring på fig. 2), hvor elektronerne fra pi-bindingerne frit vil kunne bevæge sig mellem systemets *p*-orbitaler. Da alle carbonatomer samt nitrogen i systemet er *sp*²-hybridiserede ville denne del af molekylet være plant, hvis det ikke var for ssvolatomet, der forbinder de aromatiske ringe, og som vil have tetraederstruktur. Dette knæk på den ellers plane struktur kan skade det konjugerede system af dobbeltbindinger, og delvist hindre den frie bevægelse af elektroner i *p*-orbitalerne. Da de aromatiske ringe både forbindes ved ssvolatomet samt ved den tertiære amin, bliver der dannet en syvleddet ring. Derudover indeholder quetiapin en seksleddet ring med to tertiære aminer. Her er alle atomer *sp*³-hybridiserede, og der vil derfor være tetraederstruktur. Ydermere indeholder lægemidlet også en sidekæde med en ether og en primær alkohol. Quetiapin indeholder ingen asymmetriske carbonatomer og har heller ikke mulighed for geometrisk isomeri. Quetiapin har syre-base egenskaber, da dens ene amin (markeret med en mørkeblå ring på fig. 2) og dens immin kan optage en hydron og da den har en hydroxygruppe, der kan afgive en hydron. Ved fysiologisk pH findes den dog kun på to former (se fig. 4). Bemærk at den tertiære amin i den ene form har optaget en hydron, hvilket resulterer i en positiv ladning omkring atomet, der nu kan danne en ionbinding.

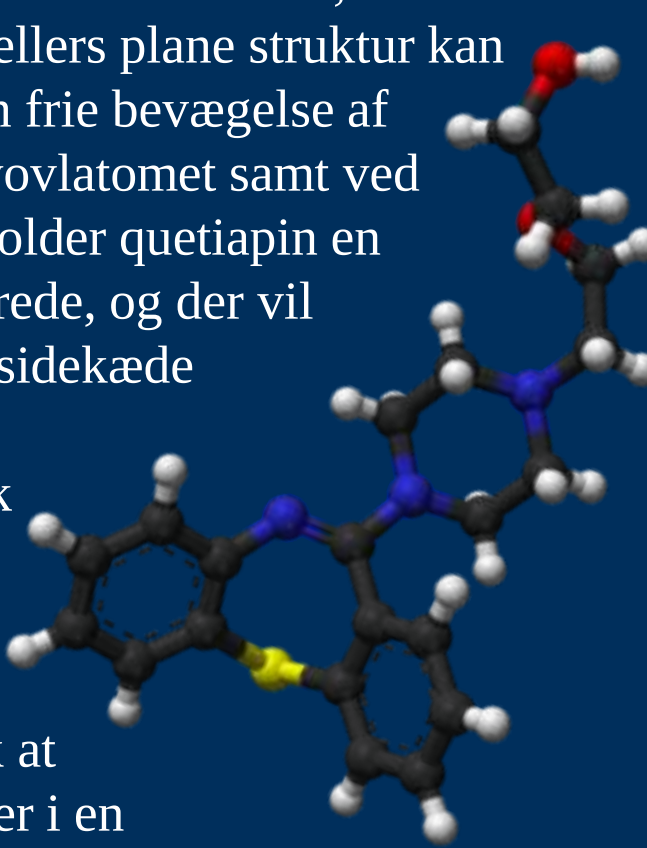


Fig. 3: Den rumlige struktur af Quetiapin.

I løbet af sin karriere undersøgte kemikeren Christopher A. Lipinski en lang række forskellige lægemidler. Han bemærkede, at 9 ud af 10 af de undersøgte lægemidler var små, hydrofobe molekyler. På baggrund af hans observationer opstillede han en række krav, som alle disse hydrofobe lægemidler opfyldte. Disse kaldes for Lipinskis regler.

En vigtig egenskab ved lægemidler, der skal virke i hjernen, er deres evne til at trænge i gennem blod-hjerne barrieren. Blod-hjerne barrieren er en fedtmembran, og små, hydrofobe molekyler egner sig derfor særligt godt til at trænge igennem denne. Lipinskis regler kan derfor benyttes til at vurdere hvor egnet et lægemiddel er til at trænge ind i hjernen. I nedenstående tabel gennemgås Lipinskis regler samt om Quetiapin opfylder disse. Bemærk at logP i tabellen står for stoffets partitionskoefficient, der er forholdet mellem andelen af stoffet opløst i henholdsvis octan-1-ol og vand ved fysiologisk pH.

Lægemidlet skal	Opfylder Quetiapin kravet?
Have en molekylvægt under 500 Da	Quetiapin har en molekylvægt på 383,51 Da
Ikke have flere end 5 hydrogenbindingsdonorer	Quetiapin har, ved fysiologisk pH, en OH-binding. Altså har den en hydrogenbindingsdonor
Ikke have flere end 10 hydrogenbindingsacceptorer	Quetiapin har 3 N'er og 2 O'er. Altså har den 5 hydrogenbindingsacceptorer
Have en logP under 5	Quetiapins logP er 2,1

Tabel 1: Oversigt over hvorvidt Quetiapin opfylder Lipinskis regler.

På tabel 1 ses altså, at Quetiapin opfylder Lipinskis regler for et lægemiddel, hvilket må betyde, at den kan passere blod-hjerne barrieren. Ydermere er det vigtigt at bemærke, at Quetiapin er 68 % på dens neutrale form ved fysiologisk pH. Det har stor betydning, da dens ladede former er polære og derfor ikke kan passere barrieren. Når den neutrale form af Quetiapin passerer gennem blod-hjerne barrieren og forskyde ligevægten. Dette sikrer, at langt størstedelen af Quetiapin i blodet omdannes til den neutrale form og passerer gennem blod-hjerne barrieren. Efter at lægemidlet har passeret barrieren, vil den samme ligevægt indfinde sig i hjernen, og begge former vil igen blive dannet i samme forhold som bjerrumdiagrammet viser.

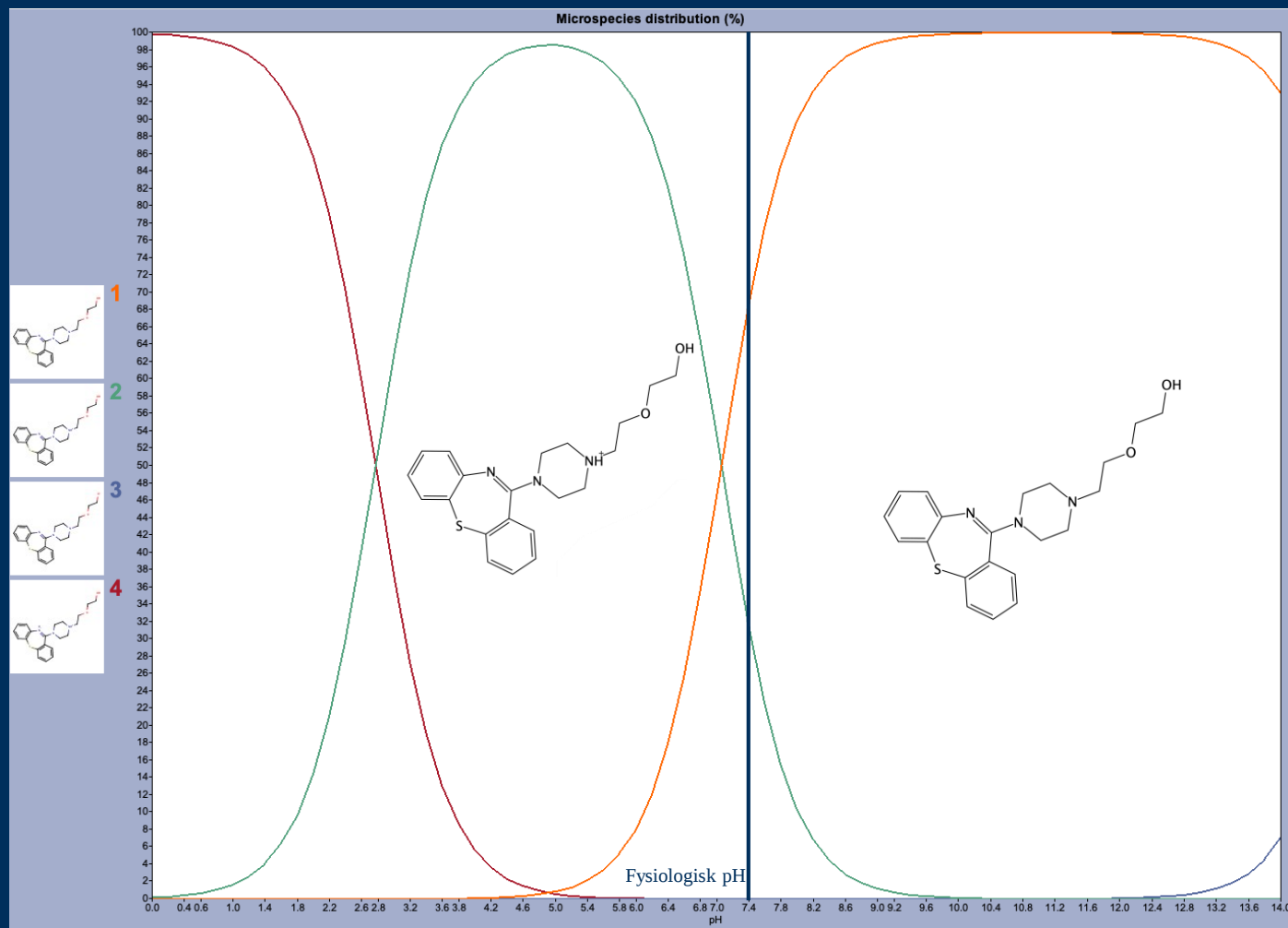


Fig 4: Bjerrumdiagram for Quetiapin.

Referencer

- <https://www.biotechacademy.dk/undervisning/gymnasiale-projekter/lægemedeludvikling/#1511340771818-e313b271-cf2595d2-e1dd>
- <https://denstoredanske.lex.dk/dopamin>
- <https://denstoredanske.lex.dk/katekolaminer>
- <https://denstoredanske.lex.dk/psykofarmaka>
- <http://www.netspsych.dk/articles.aspx?id=109>
- <https://www.psykiatrifonden.dk/viden/diagnoser/skizofreni-og-andre-psykoser/skizofreni.asp>
- <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/07391102.2017.1365772>
- <https://en.wikipedia.org/wiki/Quetiapine#Chemistry>