

Antidepressiva

**Pharmakologie,
therapeutischer Einsatz
und Klinik der Depressionen**

Von

**Prof. Dr. Ursula Breyer-Pfaff, Tübingen,
Prof. Dr. Hans Jörg Gaertner, Tübingen, und
Prof. Dr. Pierre Baumann, Prilly-Lausanne**

2., völlig neu bearbeitete Auflage

Medizinisch-pharmakologisches Kompendium **Band 5**



Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	v
1 Klinik der depressiven Erkrankungen	1
1.1 Einleitung	1
1.2 Klassifikation (ICD-10, DSM-4)	1
1.2.1 Depressive Episode	1
1.2.1.1 Depressive Episode nach ICD-10	1
1.2.1.2 Depressive Episode nach DSM-4	4
1.2.2 Dysthyme Störung	4
1.3 Klinische Diagnosen	5
1.3.1 Reaktive Depression	5
1.3.2 Neurotische Depression	5
1.3.3 Organisch bedingte Depression	5
1.3.4 Endogene („ryptogene“) Depression	6
1.3.5 Psychotische oder paranoide Depression	6
1.3.6 Larvierte oder vegetative Depression	7
1.3.7 Atypische Depression	7
1.3.8 „Winterdepression“ (Seasonal affective disorder, SAD)	7
1.4 Mögliche Ursachen und ätiologische Vorstellungen	7
1.4.1 Medikamente und andere exogene Substanzen	7
1.4.2 Somatische Erkrankungen	8
1.4.3 Psychosoziale Auslöser oder Ursachen	8
1.4.4 Genetische Faktoren	9
1.4.5 Weitere Hypothesen	9
1.5 Komorbidität	9

VIII Inhaltsverzeichnis

2	Entwicklung und Chemie der Antidepressiva	11
2.1	Entwicklung der Antidepressiva	11
2.2	Chemische und pharmakologische Klassifizierung	12
2.2.1	Trizyklische Antidepressiva und verwandte Verbindungen	13
2.2.2	Selektive Serotonin aufnahmehemmer	18
2.2.3	Weitere synthetische Antidepressiva	18
2.2.4	MAO-Hemmer	18
2.2.5	Inhaltsstoffe von Johanniskraut	18
2.2.6	Stimmungsstabilisierer	19
3	Pharmakologische Wirkungen von Antidepressiva	21
3.1	Tiermodelle der Depression und ihre Beeinflussung durch Antidepressiva	21
3.1.1	Pharmakologisches Modell	21
3.1.2	Genetische Modelle	21
3.1.3	Stress-Modelle	22
3.1.3.1	Chronischer leichter Stress	22
3.1.3.2	Akuter Stress	23
3.2	Wirkungen auf Organe und Organsysteme	24
3.2.1	Wirkungen auf das Nervensystem	24
3.2.1.1	Motorische Aktivität beim Tier	24
3.2.1.2	Stimmung, Psychomotorik und kognitive Funktionen beim gesunden Menschen	24
3.2.1.3	Elektroenzephalogramm (EEG) und Schlaf	24
3.2.1.4	Schmerz und Schmerzreaktionen	25
3.2.2	Wirkungen auf Herz und Kreislauf	26
3.2.2.1	Wirkungen auf das Herz	26
3.2.2.2	Wirkungen auf Parameter des Blutkreislaufs	27
3.2.2.3	Wechselwirkungen bei der Beeinflussung des Blutdrucks	28
3.3	Neurobiochemische Wirkungen von Antidepressiva	28
3.3.1	Überblick	28
3.3.2	Wirkungen an monoaminergen Synapsen	29
3.3.2.1	Wechselwirkung mit Monoamin-Transportern	29
3.3.2.2	Hemmung von Monoaminoxidase	33
3.3.2.3	Wirkungen auf Monoamin-Konzentrationen und Aktivitäten monoaminriger Neurone	34
3.3.2.4	Bindung an monoaminerge Rezeptoren	38
3.3.2.5	Änderung der Dichte und Funktion monoaminiger Rezeptoren	40
3.3.3	Wirkungen an Histaminrezeptoren	42
3.3.4	Wirkungen an muscarinischen Acetylcholinrezeptoren	42
3.3.5	Wirkungen an γ -Aminobuttersäure(GABA)-Rezeptoren	43

3.3.6	Wirkungen an Glutamatrezeptoren	43
3.3.7	Wirkungen an Peptidrezeptoren	44
3.3.7.1	Neurokininrezeptoren	44
3.3.7.2	Opioidrezeptoren	44
3.3.7.3	Cholecystokininrezeptoren	45
3.3.8	Wirkungen am σ (Sigma)-Rezeptor	45
3.3.9	Intraneuronale Wirkungen bei der Protektion gegen Stress und Förderung der Neurogenese	46
3.4	Neurobiochemische Wirkungen von Lithium	49
3.4.1	Wirkungen auf die Neurotransmission über Adenylatzyklase	49
3.4.2	Wirkungen auf die Neurotransmission über Phospholipase C	50
3.4.3	Wirkungen auf Genexpression und Apoptose	51
4	Pharmakokinetik und Metabolismus von Antidepressiva ..	53
4.1	Gemeinsame kinetische Eigenschaften synthetischer Antidepressiva ..	53
4.1.1	Resorption und Bioverfügbarkeit	53
4.1.2	Bindung und Verteilung	55
4.1.2.1	Plasmaeiweißbindung	55
4.1.2.2	Konzentration in Erythrozyten	56
4.1.2.3	Konzentration im Speichel	56
4.1.2.4	Konzentration in der Muttermilch	56
4.1.2.5	Konzentration im Liquor cerebrospinalis	56
4.1.2.6	Konzentration im Gehirngewebe	56
4.1.2.7	Konzentration in peripheren Geweben	58
4.1.3	Metabolismus	58
4.1.3.1	Beteiligte Enzyme – Übersicht	58
4.1.3.2	Cytochrom-P450(CYP)-Enzyme	59
4.1.3.3	Flavinhaltige Monooxygenasen (FMO)	62
4.1.3.4	Monoaminoxidasen (MAO) A und B	62
4.1.3.5	Uridindiphospho-glucuronosyltransferasen (UGT)	64
4.1.4	Ausscheidung (Elimination)	64
4.2	Kinetik und Metabolismus einzelner synthetischer Antidepressiva ..	65
4.2.1	Trizyklische Antidepressiva und strukturell verwandte Verbindungen	65
4.2.1.1	Amitriptylin, Nortriptylin und Amitriptylinoxid	65
4.2.1.2	Imipramin, Desipramin und Lofepramim	69
4.2.1.3	Clomipramin	70
4.2.1.4	Trimipramin	71
4.2.1.5	Oipipramol	71
4.2.1.6	Doxepin	72
4.2.1.7	Dothiepin = Dosulepin	72
4.2.1.8	Dibenzepin	73
4.2.1.9	Maprotilin	73
4.2.1.10	Mianserin	73
4.2.1.11	Mirtazapin	74

X Inhaltsverzeichnis

4.2.2	Selektive Serotonin aufnahmehemmer	74
4.2.2.1	Citalopram	74
4.2.2.2	Fluoxetin	75
4.2.2.3	Fluvoxamin	76
4.2.2.4	Paroxetin	77
4.2.2.5	Sertralin	78
4.2.3	Weitere synthetische Antidepressiva	78
4.2.3.1	Trazodon und Nefazodon	78
4.2.3.2	Venlafaxin	78
4.2.3.3	Reboxetin	79
4.2.4	Monoaminoxidasehemmer	79
4.2.4.1	Tranylcypromin	79
4.2.4.2	Moclobemid	80
4.3	Kinetik und Metabolismus pflanzlicher Antidepressiva	81
4.3.1	Zusammensetzung von Johanniskraut-Präparaten	81
4.3.2	Kinetik von Johanniskraut-Inhaltsstoffen	81
4.3.2.1	Hypericin	81
4.3.2.2	Hyperforin	81
4.3.3	Wechselwirkungen von Johanniskraut-Präparaten	81
4.4	Kinetik von Lithium	82
4.4.1	Resorption, Verteilung und Ausscheidung	82
4.4.2	Therapiekontrolle	83
4.4.3	Wechselwirkungen	83
5	Therapie von Depressionen und verwandten Krankheitsbildern	85
5.1	Grundzüge der Behandlung	85
5.1.1	Die Arzt-Patient-Beziehung	85
5.1.2	Erfassen der therapeutischen Wirkung	85
5.1.2.1	Fremdbeurteilungsskalen	86
5.1.2.2	Selbstbeurteilungsskalen	86
5.1.3	Erfassen unerwünschter Wirkungen („Nebenwirkungen“)	86
5.1.4	Aufklärung vor Therapiebeginn	86
5.2	Therapeutische Eigenschaften von Antidepressiva	87
5.2.1	Trizyklische Antidepressiva und Maprotilin	87
5.2.1.1	Antidepressive Wirksamkeit	87
5.2.1.2	Nebenwirkungen	88
5.2.1.3	Voruntersuchungen	91
5.2.1.4	Kontraindikationen	91
5.2.2	Selektive Serotonin aufnahmehemmer	91
5.2.2.1	Unterschiede in der Wirksamkeit	91
5.2.2.2	Nebenwirkungen	92

5.2.3	Mirtazapin, Mianserin	93
5.2.3.1	Wirksamkeit	93
5.2.3.2	Nebenwirkungen	93
5.2.4	Venlafaxin	93
5.2.4.1	Wirksamkeit	93
5.2.4.2	Nebenwirkungen	94
5.2.5	Trazodon, Nefazodon	94
5.2.5.1	Wirksamkeit	94
5.2.5.2	Nebenwirkungen	94
5.2.6	Reboxetin	94
5.2.6.1	Wirksamkeit	94
5.2.6.2	Nebenwirkungen	95
5.2.7	MAO-Hemmer	95
5.2.7.1	Wirksamkeit	95
5.2.7.2	Nebenwirkungen	95
5.2.8	Johanniskrautpräparate	96
5.2.8.1	Wirksamkeit	96
5.2.8.2	Nebenwirkungen	97
5.2.9	Neue medikamentöse Ansätze	97
5.3	Therapeutische Eigenschaften der Stimmungsstabilisierer	97
5.3.1	Lithium	97
5.3.1.1	Wirksamkeit bei der Manie und in der Rezidivprophylaxe	97
5.3.1.2	Kontrolluntersuchungen	98
5.3.1.3	Nebenwirkungen	98
5.3.1.4	Wechselwirkungen	99
5.3.2	Carbamazepin, Valproat und neue Antikonvulsiva	99
5.3.2.1	Wirksamkeit	99
5.3.2.2	Neben- und Wechselwirkungen	100
5.4	Durchführung der Behandlung	101
5.4.1	Akutbehandlung der unipolaren Depression	101
5.4.1.1	Behandlung mit Antidepressiva	101
5.4.1.2	Medikamentöse Zusatzbehandlungen: Neuroleptika, Tranquillizer	103
5.4.1.3	Nicht-medikamentöse körperliche Verfahren	104
5.4.1.4	Psychotherapie	105
5.4.1.5	Kombination von medikamentöser und Psychotherapie	107
5.4.1.6	Strategien bei Nichtansprechen	107
5.4.1.7	Vorgehen bei Suizidalität	108
5.4.2	Remissionsstabilisierung und Rezidivprophylaxe	110
5.4.2.1	Antidepressiva	111
5.4.2.2	Lithium	111
5.4.2.3	Carbamazepin und Valproinsäure	112
5.4.2.4	Weitere therapeutische Alternativen	113
5.4.2.5	Beendigung der Rezidivprophylaxe	113
5.4.2.6	Maßnahmen bei Rückfällen unter der Rezidivprophylaxe	114
5.4.3	Therapie der bipolaren affektiven Störung	114

XII Inhaltsverzeichnis

5.4.3.1	Behandlung der Manie	114
5.4.3.2	Behandlung depressiver Episoden	115
5.4.3.3	Rezidivprophylaxe	116
5.4.4	Therapie von Angst- und Zwangsstörungen	117
5.4.4.1	Panikstörung, Agoraphobie, weitere Phobien	117
5.4.4.2	Generalisierte Angststörung	117
5.4.4.3	Zwangsstörung	118
5.4.4.4	Psychotherapie bei Angst- und Zwangsstörungen	118
5.4.5	Therapie von Essstörungen	118
6	Toxikologie der Antidepressiva	119
6.1	Toxikologie beim Tier	119
6.1.1	Akute Toxizität	119
6.1.2	Subakute und chronische Toxizität	120
6.1.3	Reproduktionstoxizität	120
6.2	Toxikologie beim Menschen	121
6.2.1	Akute Toxizität	121
6.2.1.1	Trizyklische Antidepressiva	122
6.2.1.2	Selektive Serotonininaufnahmehemmer	124
6.2.1.3	Weitere Antidepressiva	125
6.2.1.4	Lithium	125
6.2.1.5	Serotonin-Syndrom durch Kombinationen serotonerger Pharmaka	126
6.2.2	Reproduktionstoxizität	127
Anhang	129
Literatur	131
Stichwortverzeichnis	151