

Inhaltsverzeichnis

Teil I: Klinik und Pathogenese

1.	Klinik	15
1.1	Zur Frage der nosologischen Entität	15
1.2	Befunderhebung, Diagnostik, Rating-Skalen	16
1.3	Einteilung und Beschreibung des klinischen Bildes	17
1.3.1	Endogene Depression (Melancholie)	17
1.3.2	Neurotische Depression	21
1.3.3	Reaktive Depression	22
1.3.4	Depression bei organischen Erkrankungen	23
1.3.4.1	Depression bei organischen Erkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS)	23
1.3.4.2	Depression bei anderen körperlichen Erkrankungen bzw. als Folge medizinischer Maßnahmen	23
1.4	Andere Klassifikationssysteme	24
1.5	Spontanverlauf der Erkrankung	26
1.6	Epidemiologie	28

2.	Pathogenese	31
2.1	Psycho- und soziogenetische Konzepte	31
2.1.1	Psychoanalyse	31
2.1.2	Verhaltenswissenschaften	32
2.1.3	Kognitive Theorien	35
2.1.4	„life-event“-Forschung	37
2.2	Somatische Konzepte und Befunde	38
2.2.1	Neurotransmitter	38
2.2.1.1	Noradrenalin	40
2.2.1.2	Serotonin	43
2.2.1.3	Dopamin	46
2.2.1.4	Acetylcholin	47
2.2.1.5	Rezeptorempfindlichkeit, neuroendokrine Untersuchungen	49
2.2.2	Andere somatische Konzepte und Befunde	50
2.2.2.1	Cortisol	50
2.2.2.2	Schilddrüse	51
2.2.2.3	Elektrolyte	52
2.2.2.4	Schlafforschung	53

2.2.2.5	Psychophysiologie	55
2.2.2.6	Kindling-Modell	58
2.2.2.7	Chronobiologie	60

3. Mögliche Beziehungen zwischen psychologischen und biologischen Ansätzen

63

Teil II: Pharmakologie und Arzneimitteltherapie

1. Entdeckung und Entwicklung der Antidepressiva

69

2. Chemische Klassifizierung

71

3. Pharmakologische Wirkungen synthetischer Antidepressiva beim Tier

81

3.1	Die Problematik des Tiermodells in der Antidepressiva-Forschung	81
3.2.	Wirkungen auf das Verhalten von Versuchstieren	82
3.2.1	Wirkungen auf unkontingiertes Verhalten	82
3.2.1.1.	Spontanverhalten	82
3.2.1.2	Experimentell verändertes Verhalten	83
3.2.2	Wirkungen auf konditioniertes Verhalten	84
3.2.2.1	Flucht- und Ausweichverhalten	84
3.2.2.2	Belohntes Verhalten	85
3.2.2.3	„Erlernte Hilflosigkeit“	85
3.2.3	Wechselwirkungen mit anderen Pharmaka bei der Beeinflussung des Verhaltens und zentraler Funktionen	86
3.2.3.1	Sedativa und Hypnotika	86
3.2.3.2	Reserpin und synthetische Benzochinoline	86
3.2.3.3	Neuroleptika	90
3.2.3.4	Amphetamin, Methamphetamin, Apomorphin und Dopa	90
3.2.3.5	Zentral angreifende Cholinergika	91
3.2.3.6	5-Hydroxytryptophan, Tryptamin und LSD	91
3.3	Wirkungen von Antidepressiva auf Organe und Organsysteme	92
3.3.1	Wirkungen auf das Nervensystem	92
3.3.1.1	Wirkungen auf das Elektroenzephalogramm (EEG) und andere elektrophysiologische Parameter	92
3.3.1.2	Antikonvulsive und konvulsive Wirkungen	94
3.3.1.3	Wirkungen auf Motorik und Reflexe	95
3.3.1.4	Wirkungen auf die Körpertemperatur	95
3.3.1.5	Wirkungen auf Schmerzreaktionen	95
3.3.2	Wirkungen auf Herz und Kreislauf	96
3.3.2.1	Wirkungen auf die Kontraktilität des Myokards	96
3.3.2.2	Wirkungen auf elektrophysiologische Prozesse am Herzen	98

3.3.2.3	Wirkungen auf Parameter des Blutkreislaufs und Wechselwirkungen mit Antihypertensiva	99
3.3.3	Wechselwirkungen von Antidepressiva mit Neurotransmittern bei der Wirkung auf Organe und Organsysteme	101
3.3.3.1	Catecholamine und indirekte Sympathikomimetika	101
3.3.3.2	Serotonin	104
3.3.3.3	Histamin	104
3.3.3.4	Acetylcholin	105
3.4	Biochemische Wechselwirkungen von Antidepressiva mit Neurotransmitter-Systemen	105
3.4.1	Wirkungen an adrenergen Synapsen	105
3.4.1.1	Einfluß auf die Noradrenalin-Konzentration	107
3.4.1.2	Einflüsse auf den Umsatz von Noradrenalin	107
3.4.1.3	Beeinflussung der Noradrenalin-Freisetzung aus Nervenendigungen	110
3.4.1.4	Hemmung der Noradrenalin-Aufnahme über die Neuronenmembran	110
3.4.1.5	Bindung an Adrenozeptoren	113
3.4.1.6	Veränderungen der Zahl und Funktion von Adrenozeptoren bei längerer Gabe von Antidepressiva	115
3.4.2	Wirkungen an dopaminergen Synapsen	117
3.4.2.1	Wirkungen auf Konzentration und Umsatz von Dopamin	117
3.4.2.2	Hemmung der Dopamin-Aufnahme in Nervenzellen	118
3.4.2.3	Bindung an Dopamin-Rezeptoren und Rezeptor-Adaptation	118
3.4.3	Wirkungen an serotonergen Synapsen	119
3.4.3.1	Beeinflussung der Serotonin-Konzentration	119
3.4.3.2	Einflüsse auf den Umsatz von Serotonin im Gehirn	119
3.4.3.3	Hemmung der Serotonin-Aufnahme in Neuronen und Thrombozyten	120
3.4.3.4	Bindung an serotonerge Rezeptoren	121
3.4.3.5	Veränderungen der Zahl und Funktion serotonerger Rezeptoren bei längerer Gabe von Antidepressiva	122
3.4.4	Wirkungen an Histamin-Rezeptoren	122
3.4.5	Wirkungen an cholinergen Synapsen	124
3.4.6	Wirkungen an GABAergen Synapsen	124
3.4.7	Wirkungen an sonstigen Transmittersystemen	125
3.5	Hochaffine Bindung von Antidepressiva an Zellmembranen	125
3.5.1	Imipramin	125
3.5.2	Desipramin	126
3.5.3	Amitriptylin	127
3.5.4	Nortriptylin	127
3.5.5	Doxepin	127
3.5.6	Mianserin	127
3.6	Zusammenfassung	127

4. **Pharmakologische Wirkungen von Lithium beim Tier**

131

4.1	Wirkungen auf das Verhalten von Versuchstieren	131
4.2	Wirkungen auf Organe und Organsysteme	132
4.2.1	Wirkungen auf Elektrolyt- und Wasserhaushalt und auf die Nierenfunktion	132
4.2.2	Wirkungen auf die Schilddrüsenfunktion	133
4.3	Biochemische Wechselwirkungen von Lithium mit Neurotransmitter-Systemen	133
4.3.1	Eingriff in den Stoffwechsel der Polyphosphoinositide	133
4.3.2	Wirkungen an adrenergen Synapsen	134
4.3.3	Wirkungen an dopaminergen Synapsen	134
4.3.4	Wirkungen an serotonergen Synapsen	135

4.3.5	Wirkungen an cholinergen Synapsen	135
4.4	Zusammenfassung	136

5. Wirkungen von synthetischen Antidepressiva und Lithium beim gesunden Menschen

137

5.1	Psychische Wirkungen	137
5.2	Somatische Wirkungen	138
5.2.1	Wirkungen auf das Zentralnervensystem	138
5.2.2	Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System	139
5.2.3	Sonstige vegetative Wirkungen	141
5.3	Neurobiochemische und neuroendokrine Wirkungen	142

6. Stoffwechsel und Kinetik bei Mensch und Tier

143

6.1	Stoffwechsel und Kinetik synthetischer Antidepressiva	143
6.1.1	Resorption und Bioverfügbarkeit	143
6.1.2	Verteilung und Bindung	145
6.1.3	Elimination und Kumulation	146
6.1.4	Stoffwechselwege	150
6.1.5	Zusammenhang zwischen Kinetik und Wirkung	153
6.1.6	Kinetik und Metabolismus einzelner Antidepressiva	154
6.1.6.1	Imipramin	154
6.1.6.2	Desipramin	155
6.1.6.3	Lofepramin	155
6.1.6.4	Clomipramin	155
6.1.6.5	Trimipramin	156
6.1.6.6	Opipramol	156
6.1.6.7	Amitriptylin	156
6.1.6.8	Nortriptylin	157
6.1.6.9	Amitriptylinoxid	158
6.1.6.10	Protriptylin	158
6.1.6.11	Noxiptilin	159
6.1.6.12	Doxepin	159
6.1.6.13	Dibenzepin	159
6.1.6.14	Melitracen	159
6.1.6.15	Maprotilin	159
6.1.6.16	Dimetacrin	160
6.1.6.17	Tranlylcypromin	160
6.1.6.18	Mianserin	161
6.1.6.19	Viloxazin	161
6.1.6.20	Trazodon	161
6.1.6.21	Bupropion	163
6.1.6.22	Fluvoxamin	163
6.1.6.23	Alprazolam	164
6.2	Kinetik von Lithium	164
6.2.1	Resorption	164
6.2.2	Verteilung	164
6.2.3	Elimination	165
6.2.4	Änderung der Kinetik bei Erkrankungen	165
6.2.5	Pharmakokinetische Wechselwirkungen	166

7. Wirkungen beim Patienten

167

7.1	Durchführung der Therapie und therapeutische Wirkung	167
7.1.1	Auswahl des geeigneten Präparates – Vorhersage des Therapieerfolges nach klinischen Gesichtspunkten	167
7.1.2	Biologische Prädiktoren für den Erfolg der Antidepressiva-Behandlung	170
7.1.3	Durchführung der Therapie	171
7.1.3.1	Klassische Antidepressiva und Antidepressiva der zweiten Generation	172
7.1.3.2	MAO-Hemmer	176
7.1.3.3	Lithium	177
7.1.4	Therapieresistente Depressionen	178
7.1.5	Suizidgefahr	179
7.1.6	Andere somatische Therapieverfahren	180
7.1.7	Begleitende Psychotherapie	181
7.2	Nebenwirkungen	183
7.2.1	Klassische Antidepressiva und Antidepressiva der zweiten Generation	183
7.2.2	MAO-Hemmer	189
7.2.3	Lithium	189
7.2.4	Wertung der Nebenwirkungen	191
7.3	Wechselwirkungen	192
7.3.1	Klassische Antidepressiva	192
7.3.2	MAO-Hemmer	193
7.3.3	Lithium	193
7.4	Klinische Prüfung von Antidepressiva	194

8. Toxikologie

197

8.1	Toxikologie beim Tier	197
8.1.1	Akute Toxizität	197
8.1.1.1	Tödliche Dosen	197
8.1.1.2	Intoxikationserscheinungen	198
8.1.1.3	Wirkung von Antidotien	199
8.1.2	Subakute und chronische Toxizität	199
8.1.3	Teratogenese	200
8.2	Toxikologie beim Menschen	200
8.2.1	Akute Toxizität trizyklischer Antidepressiva	200
8.2.1.1	Toxische Dosen und Symptomatik der Vergiftungen	200
8.2.1.2	Therapie der Vergiftungen	201
8.2.2	Akute Toxizität von MAO-Hemmern	202
8.2.3	Akute Toxizität von Antidepressiva der zweiten Generation	203
8.2.4	Akute Toxizität von Lithium-Salzen	203
8.2.5	Teratogene Wirkungen von synthetischen Antidepressiva und Lithium	205

9.	Anhang: Tabelle über Anwendungsformen und Dosierungen	207
10.	Literaturverzeichnis	209
11.	Glossar	235
12.	Verzeichnis der Abkürzungen	241
13.	Sachverzeichnis	243