

Antidepressiva

Ihre Wirkungen und Nebenwirkungen

Die medikamentöse Therapie von depressiven Erkrankungen erstreckt sich über Monate oder sogar Jahre und wird daher vor allem von den Nebenwirkungen bestimmt, die sich gut von den Rezeptor-Interaktionen der Antidepressiva ableiten lassen. Alle Antidepressiva greifen in die synaptische Signalübertragung von Noradrenalin und/oder Serotonin ein. Die wesentlichen Zielstrukturen sind die Wiederaufnahme-Transporter für Noradrenalin und/oder Serotonin, α_2 - und 5-HT_{2A}- bzw. -HT_{2C}-Rezeptoren sowie die Monoaminoxidasen (MAO-A/B). Ziel der Pharmakotherapie ist der Anstieg der Monoamine im synaptischen Spalt, die Normalisierung der veränderten Rezeptorexpressionen bzw. -sensitivität sowie die Verbesserung der neuronalen Plastizität.

Die Verordnung von Medikamenten ist ein essenzieller Baustein der Therapie psychischer Erkrankungen. Ebenso wichtig sind die nicht medikamentösen Psychotherapien. Bei bestimmten Depressionsformen wirken auch Elektrokrampftherapie oder Schlafentzug sowie die Infusion von Ketamin. Den verschiedenen pharmakodynamischen Profilen lassen sich auch Unterschiede im therapeutischen Wirkprofil einschließlich der vegetativen (Neben-)Wirkungen zuordnen (Tab. 4 – 7).

Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin als therapeutisches Grundprinzip

Noradrenalin-Reuptake-Inhibition (NRI). Die Wiederaufnahme (Reuptake) in die präsynaptische Endigung durch einen hochaffinen selektiven Nor-

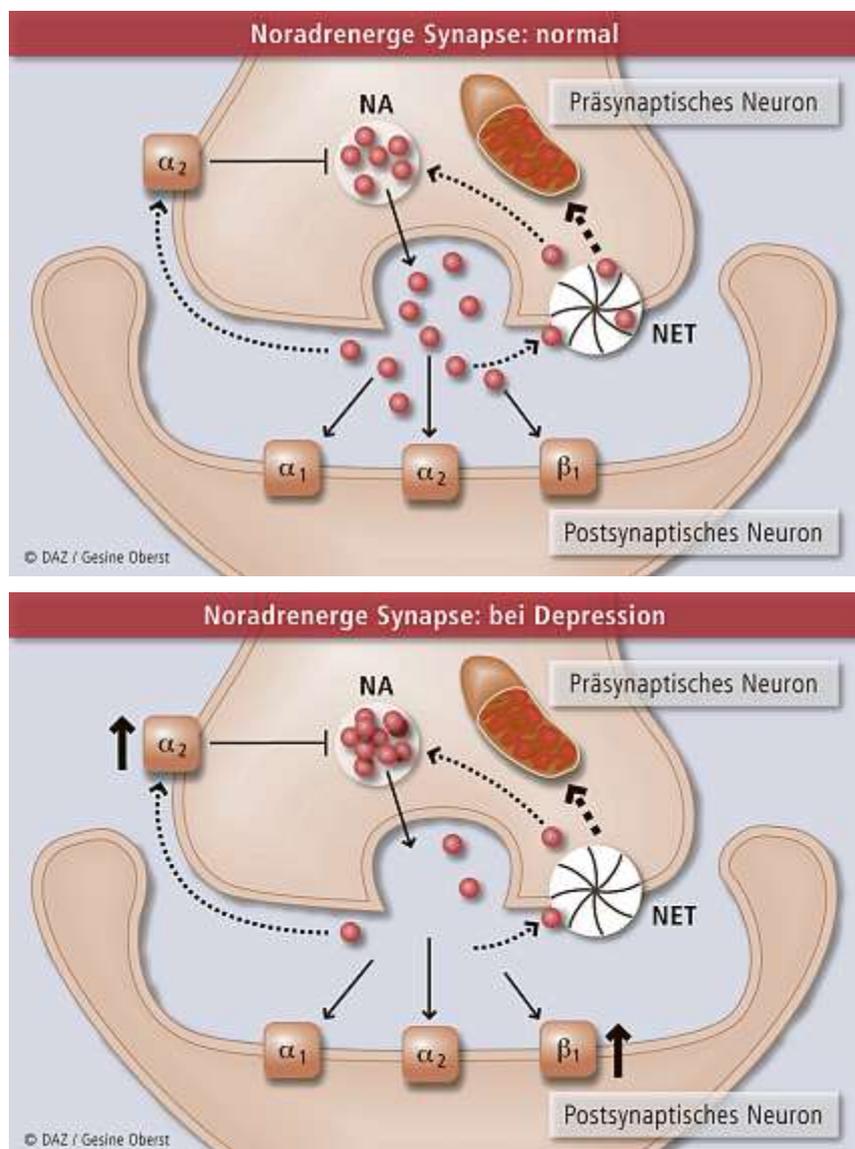


ABB. 6A: VERÄNDERUNGEN DER MONOAMINERGEN TRANSMISSION UNTER DEPRESSION Im Vergleich zum Gesunden nimmt im Laufe einer Depression die präsynaptische α_2 -vermittelte Hemmung zu, und postsynaptische Rezeptoren wie der β_1 -Rezeptor zeigen eine Supersensitivität gegenüber vermindert ausgeschüttetem Adrenalin.

adrenalin-Wiederaufnahmetransporter (sog. norepinephrine reuptake 1 transporter, NET) ist der wichtigste Schritt zur Beendigung der Catecholaminwirkung im synaptischen Spalt. **!** Alle Monoamin-Transporter sind 12-transmembranäre Domänen (12-TMD)-Proteine, d.h. sie durchziehen mit 12 Domänen oder Schleifen die Zellmembran **!** Zur Erinnerung: G-Protein gekoppelte Rezeptoren sind 7-transmembranäre Domänen (7-TMD)-Proteine. Zusätzlich werden Catecholamine noch in nicht-neuronalen Zellen wie Mikroglia durch einen niederaffinen unselektiven Transporter für Kationen (sog. Reuptake 2) aus dem Extrazellulärraum entfernt. **!** Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (NRI) verdrängen Noradrenalin kompetitiv vom Reuptake-1-Transporter, so dass die Wirkung von Noradrenalin an den synaptischen Rezeptoren verstärkt bzw. verlängert wird (Abb. 6 B).

Serotonin-Reuptake-Inhibition (SRI). Auch Serotonin wird über einen 12-TMD-Wiederaufnahmetransporter (sog. serotonin reuptake transporter, SERT) in viele Zellen einschließlich Nervenzellen aufgenommen (Abb. 6 B).

Trizyklische Antidepressiva (TCA)

Die antidepressiven Wirkungen der trizyklischen Antidepressiva (Abb. 7) beruhen auf der

- Hemmung des Noradrenalin- und Serotonin-Reuptake, wobei meist die Hemmung des Noradrenalin-Reuptake überwiegt,
- Hemmung des 5-HT_{2A}-Rezeptors mit einer anxiolytischen Wirkung,
- Hemmung des H₁-Rezeptors mit schlaffördernder dämpfender Wirkung,
- Hemmung der muskarinergen ACh-Rezeptoren.

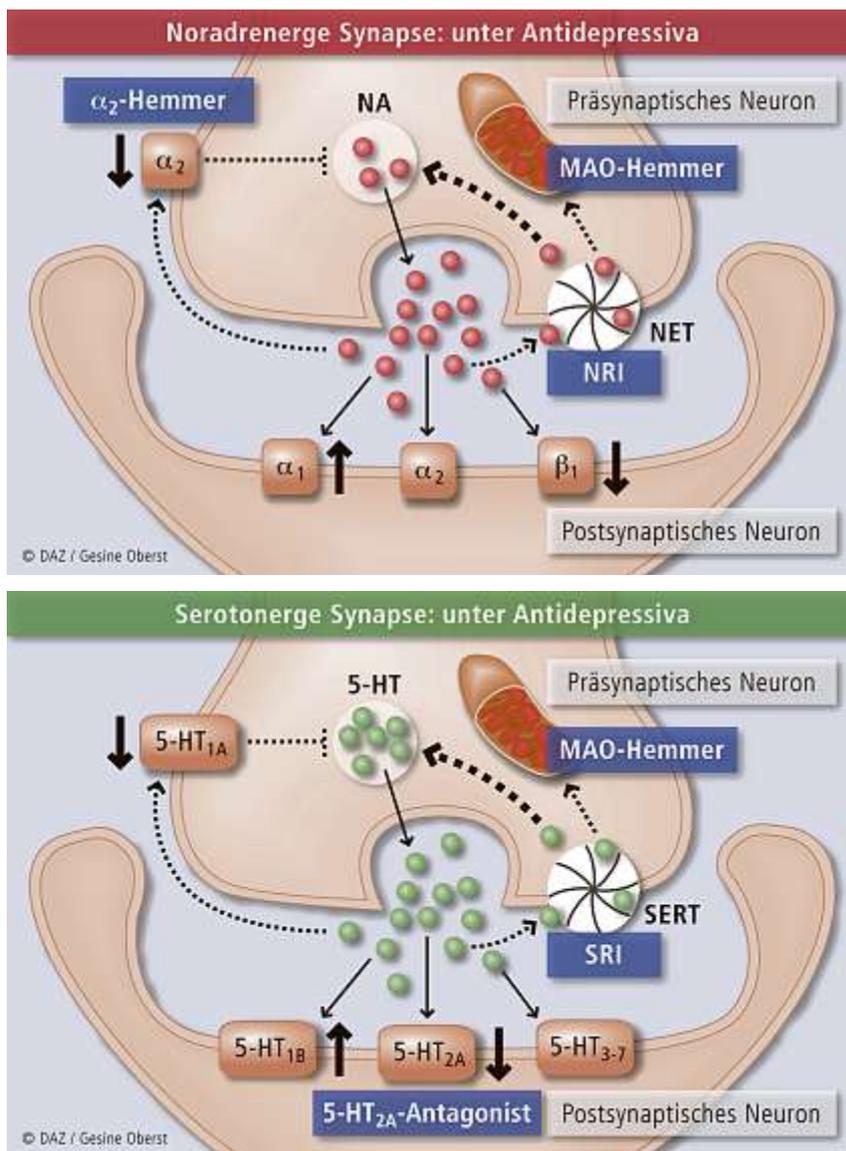


ABB. 6B: VERÄNDERUNGEN DER MONOAMINERGEN TRANSMISSION UNTER ANTI-DEPRESSIVA Unter Antidepressiva verstärkt sich die noradrenerge Freisetzung, die veränderte Expression von adrenergen Rezeptoren normalisiert sich (oben). Für die serotonerge Transmission sind ähnliche Veränderungen unter Antidepressiva dargestellt (unten).

Wirkprofil ausgewählter trizyklischer Antidepressiva (TCA)

Vor dem Hintergrund eines ähnlichen Wirkprofils gibt es (graduelle) Unterschiede in Wirkung und Nebenwirkung von trizyklischen Antidepressiva (Tab. 4).

Amitriptylin vereint exemplarisch „Glanz und Elend“ der trizyklischen Antidepressiva. Es ist das **!**wirkungsstärkste Antidepressivum. **!** Aber sein ausgeprägtes Nebenwirkungsspektrum mit starker α_1 -, H₁- und mAChR-Hemmung limitiert seinen Einsatz. Sein depressionslösendes Profil im Dosierungsbereich von 100 bis 300 mg lässt sich gut von seiner Pharmakodynamik ableiten:

- stimmungsaufhellend: (thymoleptisch) und antriebssteigernd (thymeretisch): ähnliche Hemmung von NET und SERT
- dämpfend, sedierend: H₁-Rezeptorblockade \triangleright

Wirkstoff	Verstärkung von Botenstoffen durch Blockade von Wiederaufnahmetransportern	Hemmung von Rezeptoren
Agomelatin*		5-HT _{2C} 😊 😊
Bupropion	Dopamin 😊 😊 😞 Noradrenalin 😊 😊 😞	
MAO-A/B-Inhibitoren	Dopamin 😊 😊 😞 Noradrenalin 😊 😊 😊 😞 Serotonin 😊 😊 😊 😞	
Mirtazapin		α ₂ 😊 😊 😊 😞 5-HT _{2A} 😊 😊 5-HT _{2C} 😊 😊 H ₁ 😊 😞
NSRI	Noradrenalin 😊 😊 😊 😞 Serotonin 😊 😊 😊 😞	
TCA	Noradrenalin 😊 😊 😊 😞 Serotonin 😊 😊 😊 😞	5-HT _{2A} 😊 😊 mACh 😊 😞 😞 H ₁ 😊 😞 α ₁ 😞
SSRI	Noradrenalin 😊 😊 😊 😞 Serotonin 😊 😊 😊 😞	

😊 lachende Smilies stehen für therapeutische Wirkung 😞 traurige Smilies stehen für Nebenwirkungen

*Stimulation vom MT_{1/2}-Rezeptoren

© DAZ / Gesine Oberst

ABB. 7: WIRKPROFIL VON ANTIDEPRESSIVA Je mehr lachende oder rote Smilies, desto ausgeprägter die therapeutische Wirkung oder Nebenwirkung.

Tab. 4: Wirkungsprofile von trizyklischen Antidepressiva (TCA), α_2 -Hemmstoffen und NSRI.

	NET*	SERT*	α_2 *	mAChR*	α_1 *	H ₁ *	5-HT _{2A} *	varia
TCA								
Amitriptylin	++	++		++	++	++	++	Natrium-Kanal*
# Nortriptylin	++	+		+	+	++	++	
Imipramin	++	++		++	++	+	+	
# Desipramin**	++	+		+	+	+		
# Clomipramin	+	++		+	+	+	+	
Doxepin	++	++		+	+	++	+	
Opipramol	(+)	(+)		(+)	(+)	++	+	Sigma-Rezeptor
Trimipramin	(+)			++	++	++	+	D ₂ -Rezeptor*
α_2-Hemmer								
Mianserin	+		++	++	+	++	++	
Mirtazapin			++		+	++	++	
NSRI								
Duloxetin	++	++						
Venlafaxin	+	++						

*: alle Zielmoleküle (Rezeptoren, Kanäle oder Reuptake-Transporter) werden gehemmt; #: Metabolit des vorangegangenen TCA ; >, <: relativ stärkere Hemmung des Reuptake Anmerkung: Die Angaben zur IC₅₀ sind je nach Quelle unterschiedlich.

** : Desipramin ist als Monosubstanz vom Markt

- anxiolytisch: 5-HT_{2A}-Hemmung
- analgetisch: verstärkte Wirkung von Noradrenalin sowie Chinidin-artige Blockade von Natrium-Kanälen (Cave: kardiale Rhythmusstörungen und QT-Verlängerung).

In niedrigen Dosierungen (meist 20 bis 40 mg) wird Amitriptylin daher als Koanalgetikum bei neuropathischen Schmerzen eingesetzt.

! Die lokalanästhetische Wirkung lässt sich leicht überprüfen: beim Lutschen einer Amitriptylin-Tablette entwickelt sich jenes „pelzige“ Gefühl, das uns von den Lokalanästhetika-Injektionen des Zahnarztes vertraut ist.

! Dazu kommt noch die Freisetzung von Noradrenalin, das im System der absteigenden Hemmung die einströmenden Schmerzimpulse unterdrückt.

! Im Gegensatz zum Noradrenalinanstieg wirkt die Verstärkung von Serotonin nicht analgetisch.

Die ausgeprägten vegetativen Wirkungen schwächen sich glücklicherweise im Therapieverlauf ab. **Nortriptylin**, ein Metabolit von Amitriptylin, zeigt eine präferenzielle NET-Hemmung und eignet sich wegen seiner schwächeren anticholinergen und kardialen Nebenwirkungen gut zur Kombinationstherapie.

Übersicht über die wesentlichen Wirkstoffgruppen mit repräsentativen Vertretern, die als Antidepressiva eingesetzt werden

INN	Handelsname	INN	Handelsname
Trizyklische Antidepressiva		Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI)	
Amitriptylin	(Saroten®)	Citalopram	(Cipramil®)
Clomipramin	(Anafranil®)	Escitalopram	(Cipralext®)
Doxepin	(Aponal®)	Fluoxetin	(Fluctin®)
Imipramin	(Tofranil®)	Fluvoxamin	(Fevarin®)
Nortriptylin	(Nortrilen®)	Paroxetin	(Seroxat®)
Opipramol	(Insidon®)	Sertralin	(Zoloft®)
Trimipramin	(Stangyl®)	Trazodon	(Thombran®)
α_2-Antagonisten		Monoaminoxidase-(MAO)-Hemmstoffe	
Mirtazapin	(Remergil®)	Moclobemid	(Aurorix®)
Noradrenalin-/Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (NSRI)		Tranlycypromin	(Parnate®)
Duloxetin	(Cymbalta®)	Sonstiges	
Venlafaxin	(Trevilor®)	Agomelatin	(Valdoxan®)
		Bupropion	(Elontril®)
		Johanniskraut	(Jarsin®)

Imipramin wird über mehrere CYP-Enzyme v. a. CYP2D6, zum Desipramin (= Desmethylimipramin) metabolisiert, einem präferenziellen Hemmstoff des NET mit geringeren atropinergen Wirkungen. Als Wirkstoff ist Desipramin vom Markt genommen. Imipramin selbst hemmt NET und SERT gleich stark mit geringer Sedierung.

Clomipramin, ein Chlor-substituiertes Imipramin, hemmt besonders stark den SERT und wird wegen seiner anxiolytischen Wirkung auch bei Zwangssyndromen eingesetzt.

Doxepin ist durch eine ausgeprägte H_1 -Hemmung und psychomotorische Dämpfung charakterisiert. Seine Wirksamkeit bei vegetativer Somatisierung wird leider durch fluktuierende Spiegel (CYP2D6-Substrat, s. u.) limitiert. Doxepin kommt auch bei Neurodermitis zum Einsatz, da durch die H_1 -Blockade neben dem quälenden Juckreiz auch die damit verbundene Schlaflosigkeit gebessert wird. Weitere Indikationen sind Entzugstherapie bei Opioid- und Alkoholabhängigkeit.

Trimipramin blockiert als einziges Antidepressivum den D_2 -Rezeptor. Diese antipsychotische Wirkung trägt nicht zur Depressionslösung bei, aber zur Wirksamkeit bei psychotisch-affektiven Störungen: 30 bis 40% der schizophhren Patienten leiden auch an affektiven Störungen und psychotische Symptome kommen oft bei agitierter Depression vor. Trimipramin vermindert das Auftreten von Alpträumen.

Opipramol ist strukturell zwar auch ein trizyklisches Antidepressivum, aber es hemmt kaum den NET und SERT. Als mäßig starker H_1 -Blocker fördert Opipramol den Schlaf und wirkt über die $5-HT_{2A}$ -Hemmung anxiolytisch. ! Es ist primär nicht zur Depressionsbehandlung zugelassen, nur zur Therapie somatoformer (Schlaf-)Störungen sowie zur generalisierten Angststörung.

Bewertung: trizyklische Antidepressiva sind bei schweren Depressionen anderen Antidepressiva überlegen. Sie können psychomotorisch stark dämpfen. Wegen der umfangreichen Nebenwirkungen sind trizyklische Antidepressiva in der ambulanten Therapie und bei älteren Patienten Mittel der 2. Wahl.

α_2 -Antagonisten

Die Hemmung der präsynaptischen α_2 -Rezeptoren führt zu einer vermehrten Freisetzung von Noradrenalin, die prinzipiell ähnlich depressionslösend und analgetisch wirkt wie die erhöhte Noradrenalin-Verfügbarkeit durch Reuptake-Hemmung. α_2 -Antagonisten leiten sich als tetrazyklische Moleküle von den trizyklischen Antidepressiva ab. Ihr gemeinsames wesentliches Funktionsmerkmal ist jedoch die präsynaptische α_2 -Hemmung bei fehlender oder nur schwacher Hemmung von SERT und NET (Tab. 4 – 7). Sie unterscheiden sich von trizyklischen Antidepressiva durch

Zusammenfassung von Wirkungen und Nebenwirkungen der trizyklischen Antidepressiva

- Die teilweise starken Nebenwirkungen und die entsprechenden Kontraindikationen lassen sich von der Hemmung der muskarinergen ACh-, H_1 - und α_1 -Rezeptoren ableiten sowie von der Stimulation durch Noradrenalin und Serotonin.
- Chinidin-artige Hemmung von Natrium-Kanälen (ähnlich den Typ-IA-Antiarrhythmika) mit kardialen Überleitungsstörungen; kardiale Arrhythmien bei älteren Patienten.
- Trizyklische Antidepressiva mindern über die Hemmung des NET neuropathische Schmerzen. Sie werden daher als wirksame Koanalgetika eingesetzt.
- Anstieg von Leber-Transaminasen.
- Zentrale Erregungszustände bis hin zu Krampfanfällen (Senkung der Krampfschwelle) bedingt durch den erhöhten Tonus von Noradrenalin; besonders ausgeprägt bei trizyklischen Antidepressiva mit ausgeprägter NET-Hemmung wie Desipramin, Doxepin oder Amitriptylin.
- Sympathomimetische Wirkung mit Tachykardie, evtl. Blutdrucksteigerung oder Tremor.
- Rapid cycling, d.h. Umschlagen einer Depression in (hypo-)manische Phasen (Manie und bipolare Störungen sind Kontraindikationen!).
- Überdosierungen (Suizidversuch mit trizyklischen Antidepressiva bei depressiven Patienten!) ähneln Vergiftungen mit Atropin und zeigen Symptome eines überhöhten Sympathikus; als Antidot werden Physostigmin, β -Blocker und Benzodiazepine gegeben.
- Sedierung durch H_1 -Blockade; kann zu Therapiebeginn erwünscht sein.
- Schwitzen, v. a. im Kopfbereich.

- die starke präsynaptische α_2 -Hemmung (Auto- und Heterorezeptoren an noradrenergen und serotonergen Synapsen),
- die teilweise fehlende Hemmung des Noradrenalin- und Serotonin-Reuptake,
- die geringe oder fehlende Hemmung der mACh- und α_1 -Rezeptoren.

Gemeinsam mit den trizyklischen Antidepressiva ist die H_1 -Blockade mit der Folge einer Sedierung. Dazu kommen noch individuelle Eigenschaften wie die Hemmung von Serotonin-Rezeptoren bei Mirtazapin.

Mirtazapin ist ein enantiomeres Pyridyl-Analogon des Mianserins mit neuartigem Wirkprofil:

- S-(+)-Enantiomer: Hemmung der α_2 - und $5-HT_2$ -Rezeptoren.
- R-(-)-Enantiomer: Hemmung des $5-HT_3$ -Rezeptoren.

Die Hemmung der $5-HT_{2A}$ - bzw. $5-HT_{2C}$ -Rezeptoren dämpft die Ängstlichkeit bzw. die Stressreaktionen. Mirtazapin hemmt nicht den Monoamin-Reuptake, zeigt einen relativ frühen antidepressiven Wirkungseintritt nach einer Woche und verursacht kaum Agranulozytosen.

Mit seiner sedierenden Wirkung, aber fehlenden atropinergen Nebenwirkungen und geringen Übelkeit ($5-HT_3$ -Antagonismus!) gehört Mirtazapin zu den in den Kliniken am häufigsten verordneten \triangleright

Antidepressiva, v.a. bei leichteren Störungen. Cave: erhebliche Gewichtszunahme und Restless-legs-Symptome!

Mianserin und der Vorläufer **Maprotilin** sind auch α_2 -Hemmer, die wegen Nebenwirkungen wie Agranulozytose und aplastische Anämien kaum mehr eingesetzt werden.

NSRI: Hemmung von NET und SERT

Noradrenalin- und Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (NSRI) hemmen ausschließlich die Wiederaufnahme von Noradrenalin- und Serotonin. Sie interagieren nicht mit anderen Rezeptoren (Tab. 4 – 7). Die NSRI haben jedoch ein Nebenwirkungsspektrum, das noradrenerge und serotoninerge Symptome vereint inklusive starkes Schwitzen, Harnverhalt, Blutdruckanstieg, Mundtrockenheit oder Übelkeit. NSRI dürfen nicht mit Johanniskraut oder MAO-Hemmern gegeben werden, da sich die monoaminergen Nebenwirkungen verstärken.

Venlafaxin hemmt in niedriger Dosierung präferenziell den SERT, in höherer Dosierung den NET. Deshalb wird seine Dosis oft gesteigert.

! Morgendliche Gabe, wenn die Serotonin-induzierte Unruhe überwiegt.

Die Retardform verbessert die Verträglichkeit ebenso wie die langsame Aufdosierung. Problematisch sind das Absetzen und Kopfschmerzen (Serotonin-abhängige Gefäßwirkungen?). Venlafaxin ist dennoch Mittel der ersten Wahl bei schweren affektiven Störungen. Es wird aber im Gegensatz zu Duloxetin nicht bei neuropathischem Schmerz eingesetzt.

Duloxetin hemmt den Noradrenalin- und Serotonin-Reuptake gleich stark. Als erstes Antidepressivum konnte für Duloxetin in einer prospektiven randomisierten Studie die Wirksamkeit als Koanalgetikum bei diabetischer Neuropathie nachgewiesen werden. Als Yentreve® ist Duloxetin bei Belastungsinkontinenz (Tonusverstärkung des M. sphincter) indiziert. Aus der Nebenwirkung Harnverhalt infolge α_1 -Stimulation wurde eine Indikation (s. Kasten). Duloxetin muss auch bei diesen nicht-psychiatrischen Indikationen ausgeschlossen werden.

SSRI: Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren

SSRI hemmen fast ausschließlich den Serotonin-Transporter (SERT) (Tab. 6).

Die antidepressive Wirksamkeit der SSRI ist gleich, jedoch gibt es pharmakologische und nebenwirkungsrelevante Unterschiede.

Citalopram und **Escitalopram** interagieren kaum mit CYP450-Enzyme und verursachen nur wenige Arzneimittelinteraktionen. Das Citalopram-Enantiomer Escitalopram ist der selektivste SSRI.

Fluoxetin, das weltweit am meisten gebrauchte Antidepressivum, verursacht stärkere Unruhe und Schlaflosigkeit. Wegen der langen Eliminations-Halbwertszeit von Fluoxetin (4 d) und seiner aktiven Metaboliten (7 d) muss bis zu vier Wochen (4 Halbwertszeiten) nach dem Absetzen sorgfältig auf Interaktionen mit anderen Medikamenten oder bei Wechsel auf MAO-Hemmer geachtet werden. Als potenter CYP2D6-Inhibitor verursacht es zahlreiche Arzneimittelinteraktionen. Fluoxetin kann bei Diabetikern den Blutzucker senken (Hypoglykämie-Risiko), nach Absetzen kann ein hyperglykämischer Rebound erfolgen.

Fluvoxamin ist ebenso wie Fluoxetin wegen der CYP2D6-vermittelten Interaktionsgefahr nur noch zweite Wahl.

Paroxetin ist ein schwacher mAChR-Hemmer (15-mal schwächer als trizyklische Antidepressiva), der von allen SSRI am häufigsten Absetzsyndrome auslöst.

Sertralin gilt als der potenteste SSRI, der ähnlich wie Citalopram und Escitalopram nur wenig Nebenwirkungen und Interaktionen verursacht. Besonders zu beachten ist jedoch die Störung der Ejakulation.

Trazodon ist ein SRI, der auch noch α_1 -Adreno- und postsynaptische 5-HT_{2A}-Rezeptoren hemmt. Dies erklärt seine sedierende und entspannend-antiolytische Wirkung. Trazodon kombiniert den Vorteil der geringen Nebenwirkungen von SRI mit dem Vorteil fehlender Unruhe und Schlaflosigkeit. Es ist daher auch bei ängstlich-depressiven Symptomen indiziert.

Keine Teratogenität von SSRI in der Schwangerschaft

SSRI, v.a. Paroxetin, sollen während der Schwangerschaft eine erhöhte Rate von Missbildungen verursachen. SSRI verursachen bei 0,9%, der exponierten Schwangeren eine kindliche Missbildung, bei Schwangeren ohne SSRI (ohne Depression?) waren es 0,5%; die number needed to harm (NNH) von 246 ist klinisch nicht relevant, zumal das Missbildungsrisiko durch die Depression an sich unbekannt ist. Aktuelle schwedische Studien zeigten keinerlei Risiko. Aber: die gleichzeitige Einnahme von mehreren SSRI provoziert ein Missbildungsrisiko von 2% mit einer NNH von 62. Obwohl das Risiko nur gering erhöht scheint, ist die Einnahme von SSRI in der Schwangerschaft sorgfältig zu prüfen.

Bewertung der SSRI

Gegenüber trizyklischen Antidepressiva besitzen SSRI ein besseres Nebenwirkungs-Profil und mit SSRI kann man sich nicht suizidieren. Ihre therapeutische Wirkung ist mit der der trizyklischen Antidepressiva vergleichbar, auch wenn die TCA bei schweren Depressionen stärker sind. Nachteilig ist die fehlende Sedierung, besonders bei agitiertem Depression. SSRI besitzen ein breites Indikations-

Zusammenfassung von Wirkungen und Nebenwirkungen der SSRI

- **Schlaflosigkeit und (innere) Unruhe.** Vor allem zu Beginn der Therapie erfordern diese problematischen Störwirkungen die Komedikation von Sedativa wie Benzodiazepine (z. B. Lorazepam) oder anderen GABA-A-Agonisten (z. B. Zopiclon)
- **Blutungen:** Wegen fehlender Serotoninspeicher muss extrazelluläres Serotonin via SERT in die Thrombozyten aufgenommen werden, wo es nach Stimulation von 5-HT_{2A}-Rezeptoren zur Aggregation beiträgt. Hemmung des SERT und des 5-HT_{2A}-Rezeptors vermindert daher die Thrombozytenaggregation. Achtung bei
 - rezidivierendem Nasenbluten und anderen Blutungen,
 - Magen-Darm-Ulzera (Cave: NSAR),
 - begleitende Gerinnungshemmung z. B. ASS oder Vitamin-K-Antagonisten.
- **Übelkeit** durch Stimulation der 5-HT_{2A}-Rezeptoren in der Area postrema und der intestinalen 5-HT₃-Rezeptoren im Magen-Darm-Trakt. Initial kann es zu einem Gewichtsverlust kommen, der nach einigen Monaten wieder ausgeglichen wird. Antidepressiva, die 5-HT_{2A}- und 5-HT₃-Rezeptoren blockieren wie TCA und α₂-Antagonisten, verursachen keine Übelkeit!
- **Gewichtsabnahme** infolge Appetitlosigkeit zu Beginn; später Gewichtszunahme.
- **Verdünnungshyponatriämie (SIADH)** in den ersten Wochen bei bis zu 20% der Patienten infolge einer gesteigerten ADH-Sekretion. Das Natrium kann im Blut bis auf 110 mmol/l abfallen. Das Risiko für eine SIADH wird verstärkt durch Diuretika.
- **Sexuelle Funktionsstörungen** (Ejakulationsstörungen, Verlust der Libido) können zum Absetzen der SSRI zwingen.
- **Kopfschmerz**
- **(pseudo)cholinerge Mundtrockenheit** und vermehrtes Schwitzen
- **Exzessives Gähnen und Müdigkeit** unter SSRI wird auf eine durch 5-HT vermittelte dopaminerge Dysfunktion zurückgeführt (MEMO: D₂-Agonisten verursachen Schlafattacken).
- **Osteoporose.** Der SERT ist auch in Osteoblasten und -klasten exprimiert und Serotonin ist Teil des physiologischen Knochenmetabolismus.
- **Das Serotonin-Syndrom** mit Abdominalschmerz, Fieber, Tachykardie und Blutdruckanstieg mit letalem Ausgang ist die Folge einer Überflutung des Körpers mit Serotonin. Ursachen dafür sind eine zu schnelle Aufdosierung oder Überdosierung von SSRI oder eine Kombination mit anderen serotonergen Wirkstoffen (s. u.). Das Serotonin-Syndrom tritt meist innerhalb von 24 h nach Einnahme der serotonergen Wirkstoffe auf.

spektrum bei Angst- und Panikstörungen. Unter SSRI werden bei verbessertem Antrieb ohne Stimmungsaufhellung Suizidhandlungen bzw. -gedanken beobachtet (siehe Box auf S. 57).

Monoaminoxidase (MAO)-Hemmstoffe

Das erste moderne Antidepressivum verdanken wir einem Zufall. Iproniazid, ursprünglich als Tuberkuloostatikum entwickelt, zeigte in klinischen Studien eine antidepressive Wirkung. Auf der Beobachtung, dass seine Hemmung der Monoaminoxidase die Konzentration von Noradrenalin im synaptischen Spalt erhöht, baute später die Monoamin-Hypothese der Depression auf. Heute werden MAO-Hemmstoffe nur noch bei gehemmter sowie bei therapieresistenter Depression eingesetzt; sie wirken eher thymeterisch, d. h. antriebssteigernd und weniger stimmungsaufhellend. Nebenwirkungen sind noradrenerger und serotonerger Natur wie Unruhe, Tremor, Schlaflosigkeit, aber auch orthostatische Hypotension.

Moclobemid hemmt reversibel die MAO-A (Tab. 8), daher ist keine Wirkungssverstärkung durch biogene Amine zu befürchten. **Tranlycypromin** ist ein unselektiver irreversibler Hemmstoff von MAO-A und MAO-B. Der langanhaltende

gehemmte Abbau von biogenen Aminen kann zu gefährlichen Blutdruckkrisen führen, wenn gleichzeitig biogene Amine zugeführt werden wie Sympathomimetika oder L-Dopa oder Tyramin-haltiger Käse und Rotwein. Tranlycypromin, wirkt auch bei therapieresistenten Depressionen. MAO-Hemmer sind bei lege artis Verordnung gut verträglich und können gut zusätzlich zu TCA kombiniert werden (Vorsicht: NSRI und SSRI, siehe Abschnitt Arzneimittelinteraktion). ▷

Tab. 5: Einteilung der Antidepressiva nach ihren Angriffspunkten	
	Wirkstoffgruppe
Verstärkung der Catecholamin-Wirkung	
■ Hemmung der Noradrenalin-Wiederaufnahme	trizyklische Antidepressiva NSRI Varia: Johanniskraut, Bupropion
■ Hemmung des α ₂ -Rezeptors	α ₂ -Hemmstoffe
■ Hemmung von MAO-A/B	MAO-A/B-Hemmstoffe
Verstärkung der Serotonin-Wirkung	
■ Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme	SSRI NSRI trizyklische Antidepressiva Varia: Johanniskraut
■ Hemmung von 5-HT _{2A}	trizyklische Antidepressiva α ₂ -Hemmstoffe
■ Hemmung von 5-HT _{2C}	Agomelatin, Mirtazapin
Verstärkung der Dopamin-Wirkung	Bupropion
Unklare Wirkung	Lithium

Amphetamin-artige Antidepressiva

Bupropion (syn. Amfebutamon) ist ein **!**amphetamin-artiger, schwacher Hemmstoff der Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahme-Transporter (NAT, DAT) mit einer Mittelstellung zwischen Antidepressiva und Psychostimulanzien. Als **Elontril®** gegen depressive Episoden zugelassen, ist seine antidepressive Wirksamkeit nur ungenügend dokumentiert. Es eignet sich möglicherweise vor allem für akute bipolare Depressionen und Winterdepressionen. Es scheint sich die Beobachtung zu bestätigen, dass Psychostimulanzien keine klinisch relevante Antidepression vermitteln. Als **Zyban®** wird es noch zur Raucherentwöhnung eingesetzt. Seine Nebenwirkungen umfassen typische noradrenerge Effekte sowie Übelkeit und Unruhe. Als CYP2D6-Hemmstoff erhöht es die Plasmaspiegel von CYP2D6-Substraten.

5-HT_{2C}-Rezeptor-Hemmung

Agomelatin ist ein Agonist der Melatonin-Rezeptoren MT₁ und MT₂ sowie ein Hemmstoff am 5-HT_{2C}-Rezeptor (Tab. 5–7). Die Stimulation der Melatonin-Rezeptoren (abendliche Gabe zwischen 21.00 und 23.00 Uhr!) verbessert die Schlafarchitektur, aber **!**Melatonin per se wirkt nicht antidepressiv.

Agomelatin hemmt wie Mirtazapin den 5-HT_{2C}-Rezeptor und erhöht damit die Freisetzung von Dopamin und Noradrenalin in bestimmten Kerngebieten. Zuviel 5-HT_{2C} ist mit Panik-Symptomen verbunden, während SSRI die Expression von 5-HT_{2C} reduzieren. Agomelatin war in einigen Studien bei Major Depressionen anderen klassischen Antidepressiva ebenbürtig mit dem Vorteil einer besonders geringen Nebenwirkungsrate (**Cave:** Transaminasen-Erhöhung). **!**Agomelatin ist ein interessanter Wirkstoff zur Kombination mit anderen Psychopharmaka und kann auch den Entzug von Benzodiazepinen erleichtern. Es scheint auch gegen die Freudlosigkeit und emotionales Blunting, eine Form der affektiven Gleichgültigkeit zu wirken, die sich unter chronischer Depression als Residualsymptome bzw. unter Antidepressiva beobachten lassen.

Johanniskraut-Extrakte

Von den zahlreichen nicht-rezeptpflichtigen Extrakten aus Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) (**Jarsin®**, **Neuroplant®**) sollten nur Präparate mit standardisierter Konzentration und Reinheit eingenommen werden. Leider liegen nur für eine Minderheit der Präparate produktspezifische Wirksamkeitsnachweise vor. **!**Für die Wirkung sind Hyperforin (nicht Hypericin) und andere Flavonoide verantwortlich, die unselektiv und vergleichbar stark die Rückaufnahme von Noradrenalin, Serotonin, Dopamin und Glutamat hemmen.

Hypericum-Extrakte (meist 900 mg/d) besitzen eine eindeutige antidepressive Wirkung bei schwachen bis mittelstarken Depressionen, die der Wirksamkeit von SSRI entspricht, was jedoch nicht in allen Studien reproduzierbar ist. Wie bei den anderen Antidepressiva tritt die Wirkung verzögert erst nach zwei Wochen ein. Der therapeutische Nachweis ist nur für kurze Zeiträume von wenigen Monaten belegt. **!**Damit gibt es keine Aussagen zur Rezidivprophylaxe.

Infolge seiner pflanzlichen Herkunft gilt Johanniskraut unsinnigerweise als „natürlicher“ Wirkstoff und damit als unschädlich. Tatsächlich ist es verträglicher als trizyklische Antidepressiva oder SSRI, wobei diese Beobachtung das Wirkprinzip in Frage stellt: denn die Hemmung von SERT und NET ist immer mit typischen Nebenwirkungen verbunden. Johanniskraut wird oft unkontrolliert und in hohen Mengen eingenommen, wobei auch relevante Nebenwirkungen auftreten können:

- Hypericum ist ein potenter Induktor von CYP3A4, d.h. CYP3A4-Substrate können ihre Wirkung verlieren (s. Kapitel Arzneimittelinteraktionen).
- Die Photosensibilisierung bei hellhäutigen Patienten tritt jedoch selten auf.

Verstärkung von Dopamin

Mangel an Dopamin geht mit Freudlosigkeit (Anhedonie) und Unfähigkeit zum Genuss einher. Dennoch greifen Antidepressiva mit Ausnahme von Bupropion primär nicht in die Dopamin-Übertragung ein. Aber Dopamin kann indirekt im synaptischen Spalt erhöht werden, da Dopamin ebenfalls ein Substrat des Noradrenalin-Transporters ist und über 5-HT-Rezeptoren auch die Freisetzung von Dopamin verstärkt wird. 2006 wurde der D₂-Agonist **Pramipexol** für depressive Störungen beim M. Parkinson zugelassen. Unklar ist, ob sich die affektive Stimmung per se verbessert oder die verbesserte Parkinson-Symptomatik zur Stimmungsaufhellung führt.

Lithium

Lithiumsalze sind die effektivsten Wirkstoffe zur Reduktion von manischen Episoden und der Suizidalität von affektiven Störungen sowie der Rezidivprophylaxe. Ungefähr 5% der Depressionen gehen mit manischen Episoden einher, sog. bipolare Depressionen. Alle bisher besprochenen Antidepressiva vermindern ausschließlich die depressiven Symptome, aber nicht das Auftreten einer Manie bzw. die Intensität akuter manischer Symptome. Daher kommen bei bipolaren Störungen bzw. manischen Schüben weitere Wirkstoffe zum Einsatz, sogenannte **!**Phasenprophylaktika oder mood stabilizer wie Lithium, Antikonvulsiva oder atypische Neuroleptika. Diese Phasenprophylaktika reduzieren auch das Risiko für suizidale Handlungen.