

# Fortbildungstelegramm Pharmazie

Zertifizierte Fortbildung

FORTE-PHARM

## *Depression verstehen*

*Hinweise für die  
pharmazeutische  
Beratung*



Fallbeispiel Depression

Pathophysiologie der Depression

Entwicklung der Pharmakotherapie

Wahl der Antidepressiva

Nebenwirkungen

Beratungshinweise

# Depression verstehen

## Hinweise für die pharmazeutische Beratung

Jaroslav Trudzik

**Korrespondenzautor:**

Jaroslav Trudzik  
Fachbereich Pharmazie,  
Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf  
Universitätsstr. 1  
40225 Düsseldorf  
([jtrudzik@web.de](mailto:jtrudzik@web.de))

**Interessenkonflikt:**

keiner

**Lektorat:**

Dr. med. Christian Lange-Asschenfeldt  
Leitender Oberarzt Gerontopsychiatrie  
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Heinrich-Heine-Universität  
Rheinische Kliniken Düsseldorf

N.N.

Den Fortbildungsfragebogen zur Erlangung eines Fortbildungspunktes zum  
**Fortbildungstelegramm Pharmazie** finden Sie hier:

<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/Kurzportraet.html>

Titelbild : Universitätsbibliothek New York , Urheber: Photoprof, Lizenz: Fotolia

## Abstract

Depressive disorders are worldwide known, commonly occurring diseases. According to the current data, 16-20% of the global population have a lifetime prevalence of depression. The mechanisms underlying the genesis of depression are still not fully understood. The monoamine-deficiency hypothesis and newer approaches, such as the role of "brain-derived neurotrophic factors" contribute to the understanding of the disease etiology, but can also suggest that the pathophysiology is complex and multifactorial. Antidepressants have been around for over 50 years on the market, but the medical treatment of affected patients is insufficient despite modern pharmacotherapy and psychotherapy, even though an early treatment presents good perspectives of cure. In fact numerous cases of depression are undiagnosed, because doctors could not detect the depression or the patients would not consult a doctor. There is a risk that this disease becomes chronic and the patient has a poorer prognosis. Another important factor is the patient's compliance. Drug changes, also in case of current contracts with the health insurance companies, and side-effects, that can appear before the antidepressive effect shows, are the reason for low compliance as well. Faced with these facts, it is even more important to understand this serious disease that causes great suffering, with the aim to use this knowledge to advise patients in the pharmacy.

## Abstract

Depressive Störungen sind weltweit bekannte, häufig auftretende Krankheiten. Nach aktuellem Wissensstand erkranken 16-20% der globalen Population einmal im Leben an einer Depression. Die Mechanismen, die der Entstehung einer Depression zugrunde liegen sind bis heute nicht vollständig geklärt. Die Monoamin-Mangelhypothese und neuere Ansätze, wie z.B. die Rolle des „brain-derived neurotrophic factors“ tragen zum Verständnis der Krankheitsgenese bei, lassen aber auch darauf schließen, dass die Pathophysiologie sehr komplex und multifaktoriell ist. Antidepressiva gibt es

schon seit über 50 Jahren auf dem Markt, die Versorgung der betroffenen Patienten ist aber trotz modernster Pharmakotherapie und Psychotherapie oft unzureichend, obwohl frühzeitige Behandlungen gute Heilungsaussichten darbieten. Tatsächlich werden Depressionen in einer Vielzahl der Fälle nicht diagnostiziert, weil der Arzt diese nicht erkennt oder der Patient keinen Arzt aufsucht. Dadurch besteht die Gefahr, dass die Krankheit chronifiziert und der Patient schlechtere Heilungsaussichten hat. Ein wichtiger Faktor ist auch die Compliance des behandelten Patienten. Präparatwechsel, auch im Rahmen von Rabattverträgen, und Nebenwirkungen, die schon vor der eigentlichen antidepressiven Wirkung einsetzen können, senken die Compliance. Vor diese Tatsachen gestellt, scheint es umso wichtiger dieses Krankheitsbild mit hohem Leidensdruck zu verstehen, sodass man auch in der Apotheke beratend zur Seite stehen kann.

## Einleitung

Das Krankheitsbild der Depression gehört global zu den häufigsten Volkskrankheiten. Obwohl alle Altersklassen, Geschlechter, sowohl soziale, als auch ethnische Hintergründe eingeschlossen und betroffen sind, scheint es, dass die Versorgung und Aufklärung auf diesem Gebiet der psychischen Erkrankungen immer noch unzureichend ist. Die World Health Organization (WHO) zählt die Depression weltweit zum Hauptgrund von Behinderung und Arbeitsunfähigkeit und prognostiziert weiterhin, dass sie im Jahre 2020 der zweitwichtigste Faktor im Global Burden of Disease wird ([Weblink 1](#)). Nach der Bundesgesundheitsuntersuchung liegt die Punktprävalenz, also die Anzahl erkrankter Personen in den letzten 4-Wochen, bei 5,6% in einer Altersklasse von 18-65 Jahren (1). Das entspricht 3,1 Millionen betroffener Personen mit einer unipolaren Depression (2). 25% davon werden ein schweres Krankheitsbild entwickeln. Frauen haben eine doppelt so hohe Chance an Depressionen zu erkranken als Männer (1, 3 - 6), wobei Männer mehr als doppelt so oft an einem Suizid versterben (7, 8, [Weblink 2](#)). Vor diesem Hintergrund ist es wichtig

die Gefühls- und Gedankenwelt depressiver Patienten zu kennen, damit man eine Vorstellung des Krankheitsbildes hat bevor eine Beratung in der Apotheke stattfindet (s. Fallbeispiel).

### Ein Fallbeispiel:

Anne, 30 Jahre, Lehrerin an einer Schule für Behinderte. Vor kurzem wurde sie nach einer siebenjährigen Beziehung von ihrem Partner verlassen. Im Folgenden Auszüge aus Annes Tagebuchaufzeichnungen:

„(...) Abende lang, tagelang sitze ich stumm grübelnd herum- ich suche immer noch nach einer Begründung für diese Panik, das Gefühl des Ausgeliefertseins, Gelähmtseins. Eine Macht, die mich bestimmt und die ich nicht beeinflussen kann, gegen die ich mich nicht einmal wehren kann.

(...) Fast drei Wochen habe ich überhaupt nichts mehr geschrieben - das Schlimmste ist eingetroffen: Inzwischen bin ich total verstummt, kann mich überhaupt nicht mehr artikulieren, bin taub und blind, um mich herum nur Nebelschwaden. Ich weiß nichts mehr, weiß nicht, was ich habe, was mit mir los ist. Tränen brechen "nur" ab und zu völlig unberechenbar aus mir heraus, unkontrolliert und unkontrollierbar. Ich bin meinen Stimmungen ausgeliefert. Meine Ängste konzentrieren sich nur noch um diese Stimmungen, ich finde keine Ausdrucksmöglichkeiten mehr. Ich bin immer mehr in mir selbst gefangen - ich hätte nicht geglaubt, dass es immer noch eine Steigerung gibt. Ich weiß niemanden, der mich verstehen könnte - ich kann mich nur noch verstecken.

(...) Weil meine Stimmungen und Tränenausbrüche so unberechenbar sind, habe ich Angst, mit den anderen nicht in Urlaub fahren zu können. Ich kann's ihnen so nicht zumuten, ich würde ihnen nur zur Last fallen. Einerseits erwarte ich Verständnis, ja Rücksicht auf mein unberechenbares Verhalten, so als ob ich krank wäre, andererseits befürchte ich, nicht ernstgenommen zu werden. Ich habe keinerlei Perspektive, weder privat noch beruflich.

(...) Ich fühle mich meinem Beruf, den Kindern und Eltern nicht mehr gewachsen. Wie kann ich diesen behinderten

Kindern eine Stütze sein, mit den teilweise ganz aufgelösten Eltern Gespräche führen, wenn ich selbst fast am Durchdrehen bin bzw. die Probleme der anderen auf mich beziehe? Dabei wollte ich doch immer noch eine kinderpsychotherapeutische Zusatzausbildung machen - was soll ich denn damit? Ich kann mir ja selbst nicht helfen.

(...) Was ich früher in vollen Zügen genossen, in allen Schattierungen ausgelebt hätte, bleibt jetzt an der unteren Grenze des Mittelmäßigen oder gar nur noch Erträglichen. Und wenn's dann nicht mehr zu ertragen ist, schießen die Tränen. ... Ich habe jetzt häufiger das Gefühl, dass Ansprüche, Erwartungen an andere immer mehr schwinden. Ich kann mich selbst so wenig verstehen, was kann ich dann von anderen erwarten.

(...) Ich kann nur noch von einer Stunde auf die andere leben. Was morgen mit mir ist, kann ich überhaupt nicht einschätzen und verliert auch an Bedeutung. Mir geht's nur noch darum, und es ist mein einziges Anliegen geworden, wie ich jede Stunde, jeden Tag überstehe - es ist morgens mein erster Gedanke nach dem Aufstehen. Ich suche den Tag hinauszuzögern, zu verkürzen, noch nicht aufzuwachen, möglichst lange zu schlafen. Abends dagegen bleibe ich lange auf, als ob ich damit die Zeit bis zum nächsten Morgen verlängern könnte. Es soll nicht morgen werden! Es gibt keine Freude mehr.“(9).

Nach dem internationalen Klassifizierungssystem ICD-10 (dort Kapitel V „Psychische und Verhaltensstörungen, Affektive Störungen – F30-F39“) zählen Depressionen zu den affektiven Störungen, also Veränderungen der Stimmung bzw. des Aktivitätsniveaus.

Zu der unipolaren Depression zählt die S3-Leitlinie (**Abb. 1 und 2**):

- Depressive Episoden (F32)
- Rezidivierende depressive Störungen (F33)
- Dysthymie (F34.1)
- Rezidivierende kurze depressive Störung (F38.1)



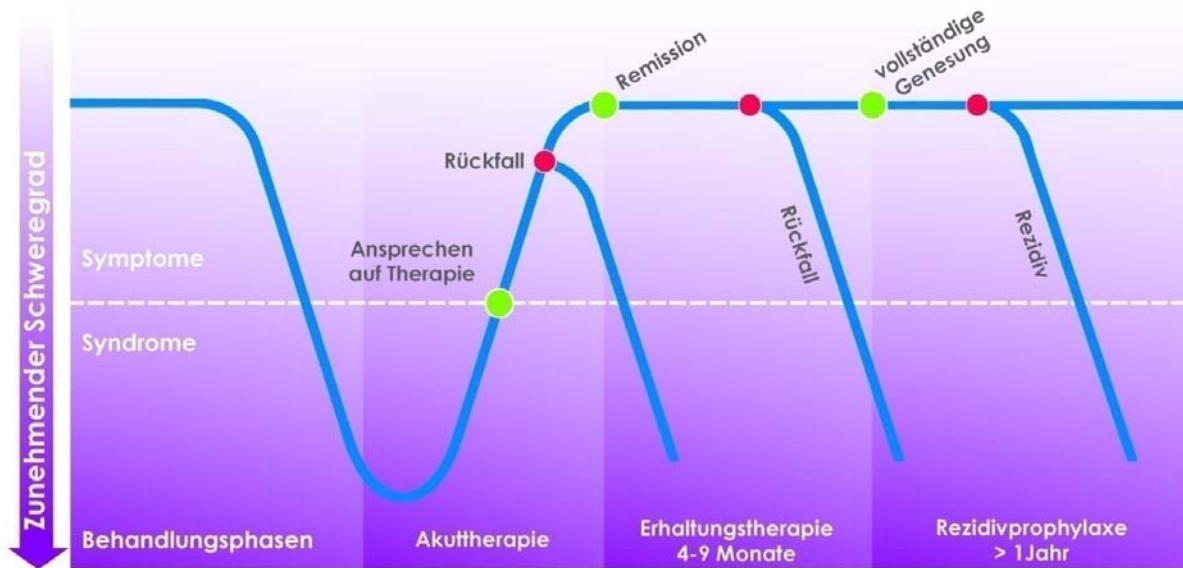
**Abb. 1:** Mögliche Verläufe einer unipolaren depressiven Störung: **a)** bei einer depressiven Episode mit vollständiger Remission spricht man wenn die Haupt- und Nebensymptome mind. 2 Wochen bestehen, der Patient danach aber wieder beschwerdefrei lebt **b)** bei einer depressiven Episode mit unvollständiger Remission spricht der Patient nur teilweise auf die Behandlung an, ist jedoch nicht vollständig geheilt **c)** unter dem Begriff rezidivierende Depression versteht man eine wiederholte depressive Störung, also muss zu der bestehenden depressiven Episode mindestens eine weitere depressive Episode aus der Vorgeschichte hervorgehen. Diese sind von mehreren Monaten ohne affektive Symptomatik voneinander getrennt **d)** von Dysthymie wird gesprochen, wenn die depressive Störung langanhaltend ist. Einzelne leichte oder mittelgradige (rezidivierende) depressive Episoden lassen sich nur schwer erkennen **e)** bei der depressiven Episode mit vorangegangener Dysthymie lässt sich zu der bestehenden Dysthymie zusätzlich eine depressive Episode diagnostizieren, in der es dem Patienten über einen Zeitraum von mind. 2 Wochen schlechter geht **f)** eine chronifizierte depressive Episode liegt vor, wenn Haupt- und Nebensymptome über 2 Jahre lang unverändert vorliegen (**Weblink 3**).

Klassifizierungen können sich nach dem Schweregrad richten oder nach der Dauer und dem Verlauf der Depression. Eine depressive Episode weist über einen Zeitraum von mindestens 14 Tagen nach ICD-10 (siehe dort Kapitel F32) mindestens 2 (schwere Episode: 3) Hauptsymptome auf (**Weblink 5**):

- Depressive, gedrückte Stimmung
- Interessenverlust und Freudlosigkeit
- Antriebsminderung, erhöhte Ermüdbarkeit und Aktivitätseinschränkung

Das Symptom der depressiven, gedrückten Stimmung kann individuell verschiedenen wahrgenommen werden. Manche

erleben ein Gefühl der Niedergeschlagenheit, Hoffnungslosigkeit bis hin zur Verzweiflung, andere hingegen berichten über eine gewisse Gefühllosigkeit. Sie können keine Freude oder Trauer empfinden, und nehmen diese Tatsache als sehr belastend wahr. Mit 70-80% aller Patienten, nimmt die Mehrheit ein Gefühl von Angst wahr, die meist ungerichtet ist und auf eine generelle Unsicherheit und Zukunftsangst hindeutet. Desweiteren scheinen Depressive auch durch kleinste Aufgaben, z.B. im persönlichen Umfeld, überfordert zu sein. Eine Depression kann auch einem zirkadianen Verlauf unterliegen. Betroffene erleben morgens eine Tiefphase, die sich bis zum Abend hin bessert (**Weblink 5**).



**Abb. 2:** Die Behandlung einer Depression lässt sich in 3 Phasen gliedern: Akuttherapie, Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe. Nimmt während einer akuten depressiven Episode die Symptomatik um mindesten 50% ab, spricht man von einem Ansprechen auf die Therapie. Die vollständige Wiederherstellung des ursprünglichen Zustands durch die Akuttherapie wird als Remission bezeichnet. Man spricht von einem Rückfall (engl.: Relapse), wenn während der Erhaltungstherapie (4-9 Monate) eine erneute depressive Symptomatik eintritt. Bleibt man hingegen in der Erhaltungstherapie mindestens 6 Monate symptomfrei, spricht man von vollständiger Genesung. Das Wiederauftreten einer depressiven Episode nach vollständiger Genesung wird als Rezidiv bezeichnet (**Weblink 4**).

Interessenverlust und Freudlosigkeit, auch als Anhedonie bezeichnet, bezieht sich auf alltägliche Aktivitäten, wie Haushalt, Beruf oder Freizeitaktivitäten, die nur unter einer deutlichen Anstrengung erledigt werden können, obgleich diese zuvor als erfreulich wahrgenommen wurden. Die Antriebsminderung äußert sich vor allem in der gesteigerten Ermüdbarkeit durch banale Tätigkeiten wie z.B. morgendliche Körperpflege. Die Patienten fühlen sich energielos, nicht mehr belastbar und oftmals ziehen sie sich aufgrund dessen zurück.

Nach ICD-10 gibt es auch noch Nebensymptome (**Weblink 5**):

- Verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit
- Vermindertes Selbstwertgefühl und -vertrauen
- Schuldgefühle; Gefühl der Wertlosigkeit
- Pessimistische und negative Zukunftsperspektiven
- Suizidgedanken/-handlungen

- Schlafstörungen
- Verminderter Appetit

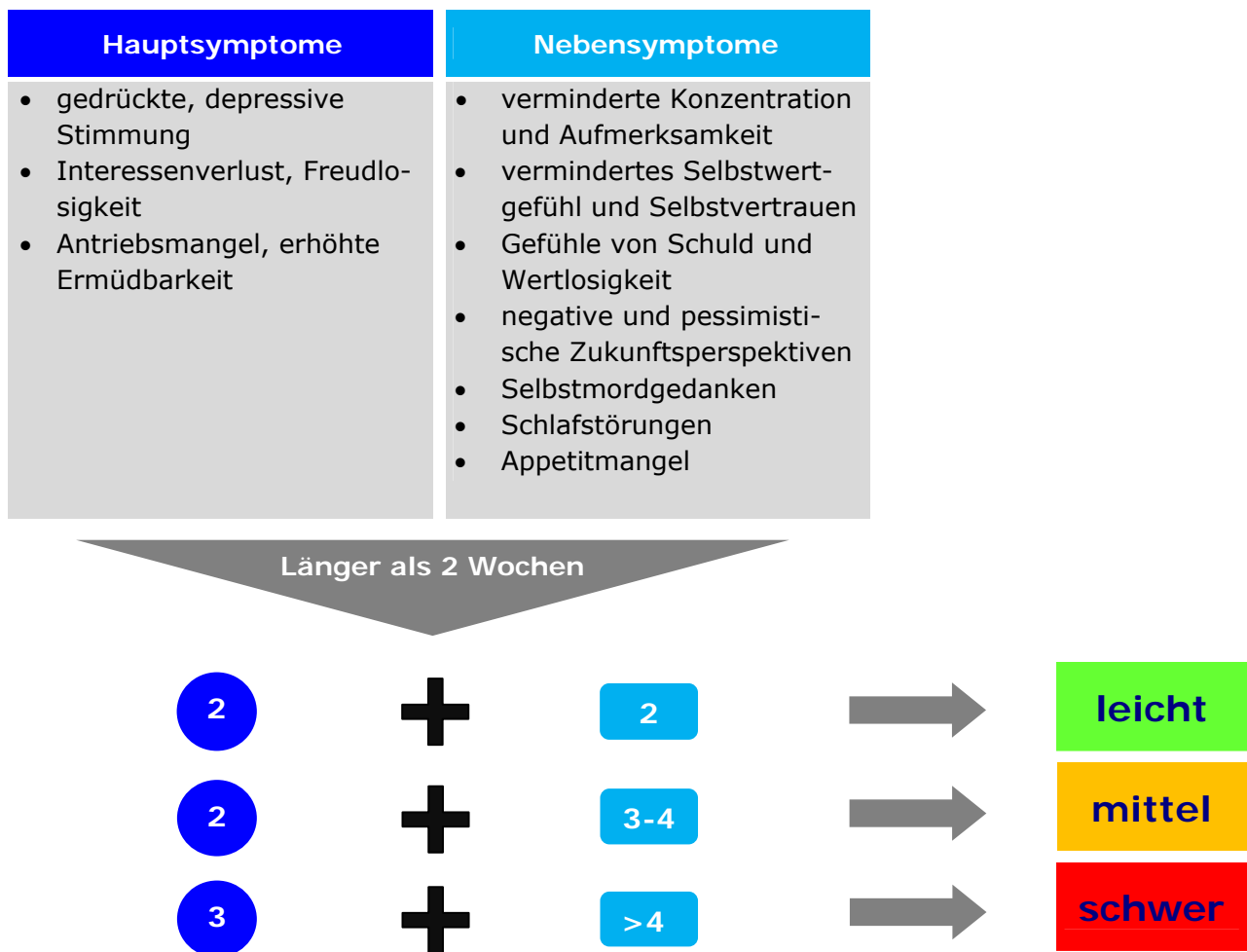
Alltägliche, selbstverständliche Aufgaben können nicht bewältigt werden, der Patient sieht sich nicht in der Lage auch einfache Entscheidungen zu treffen und verfällt oftmals in Grübeleien. Seine Selbstzweifel basieren auf dem Minderwertigkeitsgefühl, sodass auch eigene Kompetenzen angezweifelt werden. Es ergibt sich zudem ein unrealistisch negatives Zukunftsbild, was die Einschätzung der eigenen Genesung von der Depression trübt. Viele Patienten klagen über Schlaflosigkeit, die von Ein- und Durchschlafstörung bis hin zum morgendlichen Früherwachen reicht. Verminderter Appetit ist ein weiterer Faktor, der während einer depressiven Episode auftreten kann. Das Ess-verlangen ist dabei so vermindert, dass es zu erheblichen Gewichtsreduktion führen kann und der Betroffene sich regelrecht zwingen muss Nahrung aufzunehmen (**Weblink 5**).

Die Spitze der pessimistischen Kognitionen stellen die Suizidgedanken dar. Der Betroffene sieht seine Lage als aussichts-

los und ist davon überzeugt, dass durch den Freitod seine „Schuld“ ausgeglichen werden kann. Meist werden diese Gedanken von Halluzinationen und Wahn-symptomen begleitet. Die Suizid-Rate bei Depressiven ist im Mittel 30-mal höher als in der Durchschnittsbevölkerung. Jährlich werden in Deutschland, nach Angaben des statistischen Bundesamtes, 11.000 Suizide durchgeführt, die WHO-Studie spricht weltweit von 850.000 Suiziden pro Jahr als Folge von Depressionen (10, 11, [Weblink 1](#)). Somit wird die

Ernsthaftigkeit dieser Krankheit deutlich. Die Unterteilung in leichte, mittelgradige und schwere depressive Episode richtet sich nach der Anzahl der Nebensymptome zu den Hauptsymptomen ([Abb. 3](#), [Weblink 5](#)):

- mind. 2 Symptome: leichte depressive Episode
- 3-4 Symptome: mittelgradige depressive Episode
- mind. 4 Symptome: schwere depressive Episode



**Abb. 3:** Klassifizierungs-Schema einer Depression: Dauern die Haupt- und Nebensymptome länger als 2 Wochen an, spricht man von einer depressiven Episode. Diese lässt sich nach Anzahl der Haupt- und Nebensymptome in leicht, mittelgradig und schwer einteilen. Eine leichte depressive Episode ist charakterisiert durch das Vorliegen von 2 Hauptsymptomen und mind. 2 weiteren Nebensymptomen. Eine mittelgradige depressive Episode liegt vor, wenn zu den Hauptsymptomen (mind. 2), 3-4 Nebensymptome diagnostiziert wurden. Die schwere depressive Episode weist 3 Hauptsymptome und über 4 Nebensymptome auf ([WEBLINK 5](#)).

Bei der depressiven Episode kann zu den Haupt- und Nebensymptomen ein somatisches Syndrom vorliegen. Dies ist charakterisiert durch:

- Interessenverlust oder Verlust der Freude an normalerweise angenehmen Aktivitäten
- Mangelnde Fähigkeit auf freundliche Umgebung oder freudige Ereignisse emotional zu reagieren
- Fröhmorgendliches Erwachen
- Deutlicher Appetitverlust
- Deutlicher Libido-Verlust
- Gewichtsverlust
- Morgentief
- Psychomotorische Hemmung oder Agitiertheit

Patienten mit der Differentialdiagnose des somatischen Syndroms sind anfälliger für psychotische Symptome und neigen vermehrt zum Suizid. Im Gegensatz zu den Nebensymptomen, die teilweise die gleichen Aspekte der Symptomatik aufführen, bei denen jedoch auch die einzelnen Symptome unabhängig voneinander vorliegen können, beschreibt das somatische Syndrom immer einen zusammenhängenden Symptomkomplex. Bei einer leichten bis mittelgradigen depressiven Episode müssen mindestens 4 dieser Symptome vorliegen. Hingegen werden bei einer schweren depressiven Episode die somatischen Symptome aufgrund ihrer Schwere automatisch eingeschlossen.

Beim Vorliegen einer schweren depressiven Episode können zusätzlich psychotische Symptome auftreten (**Weblink 5**):

- Wahnideen
  - Hypochondrischer Wahn
  - Nihilistischer Wahn
  - Verkleinerungswahn
- Halluzinationen
- Stupor

**Wahnideen** Bei diesen schweren Symptomen hat der Patient im Rahmen der Wahnideen die Vorstellung eine tödliche Krankheit zu tragen (hypochondrischer Wahn), ist überzeugt tot zu sein (nihilistischer Wahn) oder dieser denkt körperlich zu schrumpfen.

**Halluzinationen** sind sehr selten, können jedoch bei psychotisch gestalteter Depression auftreten und können sowohl akustischer oder olfaktorischer Natur sein.

**Stupor** Als Stupor wird die schwerste psychomotorische Hemmung bezeichnet, bei der der Patient kaum mehr ansprechbar ist, nicht fähig ist Nahrung aufzunehmen und wie erstarrt wirkt.

Aus allen beschriebenen Symptomen wird klar, dass man bei einem depressiven Patienten mit Compliance-Problemen rechnen muss.

### Pathophysiologie der Depression

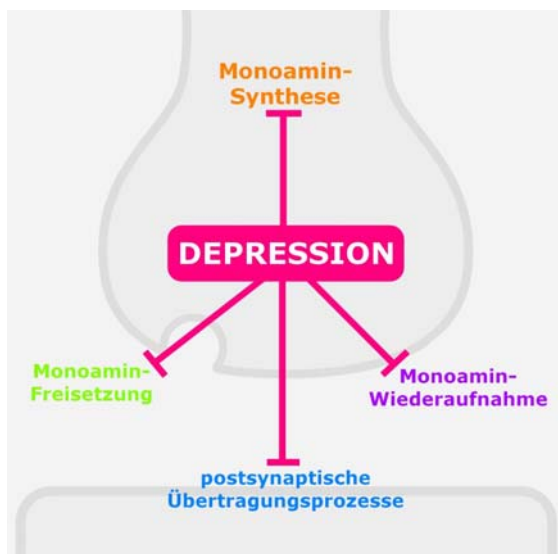
Die Mechanismen, die der Entstehung einer Depression zugrunde liegen, sind nicht eindeutig geklärt. Durch die Heterogenität dieser Krankheit mit ihren verschiedenen Auslösern und der unbeständigen Ansprechrate auf eine Behandlung, nimmt man an, dass sowohl genetische, als auch psychosoziale Faktoren, bei jedem Menschen individuell zusammenwirken. Studien von Familien, in denen viele Fälle von Depressionen vorlagen, sowie Stammbaumanalysen, konnten auf einen Zusammenhang zwischen Depression und Genetik hinweisen (12). Es war jedoch bislang nicht möglich eine bestimmte Genregion für die Entstehung einer Depression zu identifizieren, sodass man von einem Komplex genetischer Faktoren ausgeht.

**Die Monoamin-Mangelhypothese** Gestützt wird diese Hypothese durch verschiedene Studien, die den Neurotransmitter-Haushalt bei depressiven Personen untersucht haben. Studienergebnisse veranschaulichten, dass oftmals ein Mangel an Serotonin und Noradrenalin im synaptischen Spalt zu den Ursachen einer Depression beitragen kann. Dieser Mangel kann als eine Folge von Fehlfunktionen bei der Monoamin-Synthese, -Freisetzung und -Wiederaufnahme resultieren. Zudem bezieht man gestörte postsynaptische Übertragungsprozesse zu dieser Hypothese ein (**Abb. 4**; 13).

In Studien konnte gezeigt werden, dass der Serotonin-Transporter-Promotor-Polymorphismus (5-HTTLPR) mit Depressionen in Verbindung gebracht werden



konnte. Bei diesem Polymorphismus ist die Promoter-Region des Serotonin-Transporter-Gens insofern betroffen, dass weniger Serotonin in die präsynaptischen Zellen wiederaufgenommen werden kann. Zugleich wird es mit einer Prädisposition für eine ängstliche und pessimistische Persönlichkeit gebracht (14). Caspi et al. konnte zeigen, dass die Vorhersage einer Depression durch den 5-HTTLPR nur mit der Assoziation eines definierten Stressfaktors im Leben des Patienten möglich war (15).



**Abb. 4:** Monoamin-Mangelhypothese. Diese Hypothese ist gestützt durch zahlreiche Studien, die unterschiedliche Faktoren im Zusammenhang mit dem Monoamin-Haushalt bei depressiven Personen untersucht haben. Studienergebnisse zeigten, dass oftmals ein Mangel an Serotonin und Noradrenalin zu den Ursachen einer Depression beiträgt. Dieser Mangel ist zu begründen durch Fehlfunktionen bei der Monoamin-Synthese, -Freisetzung und -Wiederaufnahme der Neurotransmitter. Zudem können gestörte postsynaptische Übertragungsprozesse diese Hypothese stützen. Bislang konnte kein eindeutiger Mechanismus zur Entstehung einer Depression erörtert werden, sodass man von einem multifaktoriellen Komplex ausgeht, der diese psychische Störung hervorruft (13).

Die serotonergen und noradrenergen Systeme gehen aus den tiefen Hirnregio-

nen hervor und strahlen über das nahezu ganze Gehirn aus, wo sie Gefühle, Gedanken und Verhalten modulieren können. Die Entdeckung der frühen Antidepressiva, die die Verfügbarkeit von Serotonin und Noradrenalin im synaptischen Spalt erhöhten und durch erhöhte Stimulation postsynaptischer Neuronen ihre antidepressive Wirkung zeigten, führten zur großen Theorie der Depression als Monoamin-Mangelkrankung. Zahlreiche Untersuchungen von Noradrenalin- und Serotonin-Metaboliten aus Plasma, Urin und Liquor und Autopsien der Gehirne verstorbener Depressiver konnten jedoch bis heute nicht eindeutig bestätigen, dass ein Mangelzustand an diesen Neurotransmittern vorliegt (13).

Die kürzliche Neuentdeckung des Enzyms Tryptophan-Hydroxylase 2 (TPH-2), das spezifisch nur im Gehirn vorkommt, könnte erklären warum bei bisherigen Bestimmungen der Gesamt-Enzymaktivität aus Obduktionen kein Unterschied der Tryptophan-Hydroxylase-Aktivität zwischen Depressiven und der Kontrollgruppe gezeigt werden konnte. Bis zu diesem Zeitpunkt war nämlich nur die Tryptophan-Hydroxylase 1 bekannt, die vor allem in der Peripherie für die Serotonin-Synthese verantwortlich ist. Polymorphismen der TPH-2 können dessen Aktivität herunter regulieren und somit einen möglichen Ansatz für die Entstehung einer Depression liefern (16).

Durch Positronen-Emissions-Tomografie konnte unter Verwendung eines Liganden für die Monoamino-oxidase (MAO) gezeigt werden, dass die Subgruppe der Patienten mit Depressionen dieses Enzym zu 30% vermehrt aufwies (13). Eine weitere Studie, die die Differenz von Noradrenalin-Metaboliten-Konzentration zwischen der inneren Halsvene und der Oberarmarterie untersuchte, zeigte eine geringere Produktion von Noradrenalin-Metaboliten der Patienten mit Depressionen im Vergleich zur Kontrollgruppe (13).

Experimentell kann man die Serotonin- und Noradrenalin-Ressourcen bei einem Menschen aufbrauchen, indem man diesem oral alle Aminosäuren außer Tryptophan verabreicht. Die Leber wird dadurch stimuliert und synthetisiert Proteine. Schnell wird das benötigte Tryp-

tophan aus dem Plasma und somit auch aus dem Gehirn entzogen. Tryptophan ist ein limitierender Faktor bei der Serotonin-Synthese im Gehirn und durch ein Fehlen des Tryptophans führt zu einer geringeren Synthese an Serotonin. Folglich müsste eine Depression, laut dieser Hypothese, entstehen. Jedoch haben die Forscher diesen Sachverhalt nicht bestätigen können, sondern beobachtet, dass bei Patienten nach erfolgreicher Depressionsbehandlung mit Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern ein Relapse ausgelöst wurde. Einen ähnlichen Effekt hat das  $\alpha$ -Methyl-p-Tyrosin, ein Tyrosin-Hydroxylase-Inhibitor, bei erfolgreich therapierten Depressionspatienten, die Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer erhalten haben, ausgelöst (17).

Alle wissenschaftlichen Errungenschaften lassen darauf schließen, dass Serotonin und Noradrenalin eine gewichtige Rolle in der Entstehung einer Depression spielen, jedoch zusätzliche neurochemische Faktoren nötig sind, um eine Depression auszulösen. Obduktionsuntersuchungen an Gehirnen verstorbener, depressiver Personen, speziell am präsynaptischen Serotonin-1B-Rezeptor, der durch Feedback-Inhibition die Serotinausschüttung reguliert und dessen Aktivitätssteigerung vom Protein p11 signalisiert wird, haben ergeben, dass das Protein p11 bei Depressions-Patienten vermindert vorhanden ist und somit weniger Serotonin freigesetzt wird (18). Ähnliche Ergebnisse wurden auch für Noradrenalin-Rezeptoren ermittelt.

Zudem werden erniedrigte Inositol-Spiegel und abgeschwächte cAMP-Reaktionen zur Stimulation beobachtet. Diese Reduktionen der second-messenger Funktionen können einen indirekten Einfluss auf die Neurotransmitterfunktion haben, ohne Veränderungen der Monoamin-Spiegel oder der Anzahl an Rezeptoren zu beobachten (13). Die Stärke der Monoamin-Mangelhypothese liegt in der Vorhersagekraft, da sich nahezu jede Substanz, die die Wiederaufnahme von Noradrenalin oder Serotonin hemmt, als ein klinisch effektives Antidepressivum erwiesen hat.

**Andere Hypothesen** In neueren Hypothesen liegt ein Fokus auf den neurotrophen Faktoren, insbesondere dem

„brain-derived neurotrophic factors“ (BDNF), dessen Einfluss bei der Pathophysiologie einer Depression zunehmend als wichtig erachtet wird. BDNF zählt zu den Neurotrophinen, einer Proteinfamilie der Wachstumsfaktoren, die vor allem auf die Neuronen im peripheren und zentralen Nervensystem wirkt. BDNF stimuliert das Wachstum und die Differenzierung neuer Neuronen, unterstützt das Überleben vorhandener Nervenzellen und ist für die synaptische Plastizität mitverantwortlich (19). Zudem konnte eine Abhängigkeit der BDNF-Spiegel von Kortison (20) und Stress (21) gezeigt werden. In postmortem-Studien depressiver Patienten, die Suizid begangen hatten, wurde festgestellt, dass die BDNF-Spiegel im Hippocampus verringert waren.

Der Hippocampus ist die zentrale Schaltstelle des limbischen Systems im Gehirn und für das Übertragen von Gedächtnisinhalten aus dem Kurzzeitgedächtnis in das Langzeitgedächtnis verantwortlich. Ebenso werden emotionale Stimuli dort verarbeitet. Weiterhin hat man beobachtet, dass Antidepressiva und elektrokonsulsive Therapie die Konzentration des BDNF und anderer Neurotrophine und Wachstumsfaktoren erhöhen (22, 23). Eine einzelne bilaterale Infusion in den Gyrus dentatus, einem Teil des Hippocampus, hat Antidepressiva-ähnliche Effekte erzielt (24). Eine andere Studie konnte zeigen, dass die Größe des Hippocampus bei Depressiven, die das „met166 BDNF Allel“ trugen, im Vergleich zu Normwerten verringert war (25). Diese Studien zeigten, dass BDNF als ein wichtiger Faktor zwischen Stress, Neurogenese und hippocampaler Atrophie gesehen werden kann. Gleichzeitig wird BDNF nicht nur in Verbindung mit Depressionen gebracht, sondern auch mit zahlreichen anderen psychiatrischen Erkrankungen (13).

Es gibt aber noch eine Vielzahl weiterer Hypothesen zur Entstehung der Depression, auf die an dieser Stelle jedoch nicht weiter eingegangen werden kann (**Tab. 1**). Hierzu zählt beispielsweise chronischer (negativer) Stress, der durch konstante Aktivierung der Hypothalamus-Hypophyse-Nebennieren-Achse zu einer übermäßigen Glucocorticoid-Freisetzung ins Blut führt. Depressive verfügen über

erhöhte Cortisol-Spiegel im Blut und Urin, sodass Depression mit Stress in Verbindung gebracht wurde (13). In vielen anderen Hypothesen zum pathophysiologischen Hintergrund von Depressionen wird von Störungen der neuronalen Transmission ausgegangen, die auf die jeweilig hauptsächlich beteiligten Neurotransmitter bezogen werden. Aber auch andere Besonderheiten, beispielsweise Störungen im Stoffwechsel der Schilddrüsenhormone, könnten zur Entstehung einer Depression beitragen (13).

### Weitere Hypothesen zur Entstehung der Depression

Veränderte glutamaterge Neurotransmission
Reduzierte GABAerge Neurotransmission*
Abnorme zirkadiane Rhythmen
Defiziente Neurosteroidsynthese
Beeinträchtigte endogene Opioid-Funktion
Monoamin-Acetylcholin-Ungleichgewicht
Zytokin-vermitteltes Übersprechen zwischen dem Immunsystem und dem Gehirn
Thyroxin Anomalien
Fehlfunktion bestimmter Hirnstrukturen und -schaltungen

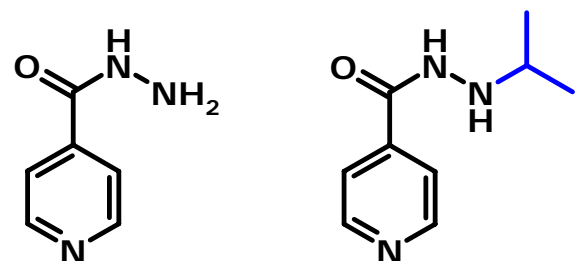
**Tab. 1:** Zusätzliche biologische Theorien zur Pathophysiologie der Depression, \*GABA=γ-Aminobuttersäure (13).

### Entwicklung der Pharmakotherapie

Heute verfügen wir über mehr als 20 verschiedene Wirkstoffe zur Behandlung einer Depression, die alle auf der Grundlage der Monoamin-Mangelhypothese beruhen.

**Historie** Die Entwicklung moderner Antidepressiva, wie wir sie heute kennen, begann Anfang der fünfziger Jahre. 1951 forschten Irving Selikoff und Edward Rokitzeck an den neuen Tuberkulosemitteln

Isoniazid und Iproniazid (**Abb. 5**) und bemerkten als Nebeneffekt eine psychostimulierende Wirkung. Ab 1952 griff der amerikanische Psychiater Max Lurie diese Wirkung auf und untersuchte den psychostimulierenden Effekt von Isoniazid an seinen Patienten. Zusammen mit seinem Kollegen Harry Salzer beobachtete er eine Besserung der Depression in 2/3 seiner Patienten und führte daraufhin den Begriff Antidepressivum ein. Zu ähnlichen Beobachtungen ist schon vor Lurie und Salzer der Pariser Psychiater Jean Delay gekommen. Im weiteren Verlauf wurde zur Behandlung der Depression das toxischere Iproniazid gewählt, da die psychostimulierende Wirkung größer war. Ernst Zeller fand heraus, dass es sich bei dieser Substanz um einen potentiellen Monoaminoxidase-Hemmer, kurz MAO-Hemmer, handelt. Bis zu diesem Zeitpunkt war der off-label Gebrauch von Iproniazid als Antidepressivum eher unpopulär, bis der einflussreiche Forscher Nathan Kline Iproniazid als neuen „Psychic Energizer“ vorstellte. In den kommenden Jahren hat sich das Iproniazid sehr gut verkauft bis 1961 der Marktrückruf gestartet wurde, da Fälle von tödlicher Hepatotoxizität vorlagen (26-31).

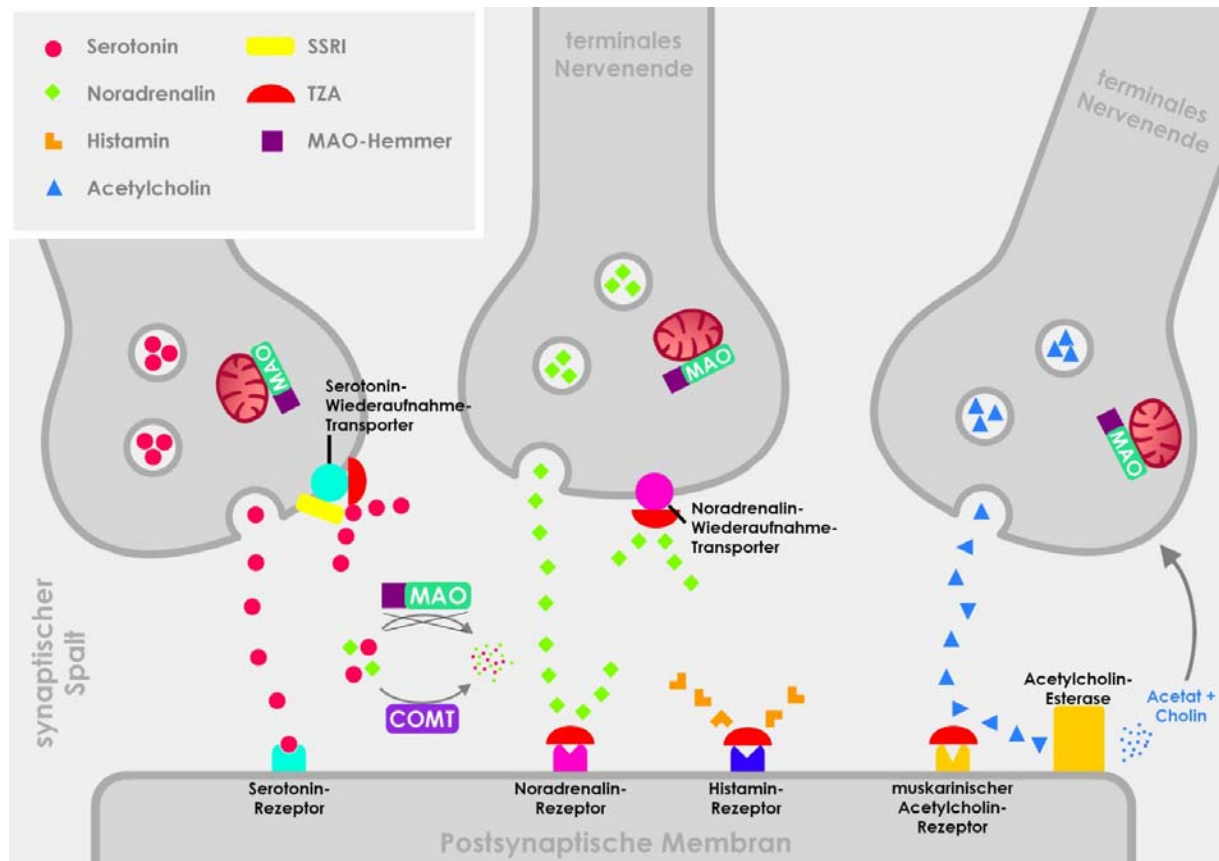


**Abb. 5:** Strukturformeln von Isoniazid (links) und dem Derivat Iproniazid (rechts), das sich nur durch einen Isopropyl-Substituenten vom Isoniazid unterscheidet.

**MAO-Hemmer** Die Gruppe der MAO-Hemmer wird auch heute noch durch die Arzneistoffe Moclobemid und Tranylcypromid vertreten. Im Vergleich zu den alten MAO-Inhibitoren wirkt Moclobemid selektiver und blockiert nicht beide MAOs, also MAO-A und MAO-B, sondern spezifisch Eine. In diesem Fall wird die MAO-A reversibel blockiert. Moclobemid wird infolge dessen auch selektiv, reversibler Monoaminoxidase-A-Hemmer genannt, kurz RIMA. Tranylcypromid wird laut Leitlinie verabreicht, wenn Pati-

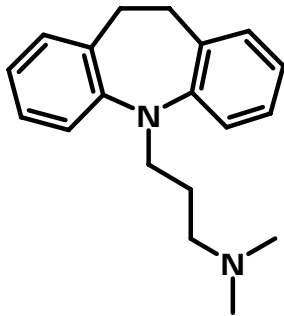
enten auf Antidepressiva anderer Klassen nicht ansprechen, bindet im Gegensatz zu Moclobemid jedoch irreversibel an beide MAOs. Die Monoaminoxidase ist ein Enzym, überwiegend an der Mitochondrienmembran lokalisiert, das den Abbau von Serotonin und Noradrenalin katalysiert. Wird nun dieses Enzym gehemmt, steht mehr Serotonin und Noradrenalin zur Verfügung, folglich werden

Reize stärker übertragen und es tritt eine antidepressive Wirkung ein (**Abb. 9**). Entgegen der belegten antidepressiven Wirksamkeit der MAO-Hemmer steht eine strenge tyraminarme Diät, die eingehalten werden muss, da sonst der Blutdruck bedenklich ansteigen kann. Tyraminreiche Nahrungsmittel sind z.B. Rotwein, Schokolade, viele Käsesorten und Bier (**Weblink 6**).



**Abb. 9:** Pharmakologie der Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAO-I), selektiven Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI) und tri- und tetrazyklischen Antidepressiva (TZA). Die Monoaminoxidase (MAO) ist ein Enzym, das überwiegend an der Membran der Mitochondrien in der präsynaptischen Nervenzelle lokalisiert ist. Durch die MAO werden Serotonin und Noradrenalin desaminiert. Wird nun durch einen Inhibitor die MAO blockiert, kommt es zu einem Anstieg der Serotonin- und Noradrenalin-Konzentrationen und folglich zur antidepressiven Wirkung. Der Wirkmechanismus der SSRI beruht auf der Hemmung des Serotonin-Wiederaufnahme-Transporters. Dadurch kann das Serotonin nicht mehr präsynaptisch aufgenommen werden und kumuliert im synaptischen Spalt, wo es verstärkt Serotonin-Rezeptoren stimulieren kann. Die trizyklischen Antidepressiva inhibieren die Noradrenalin-, Histamin- und Acetylcholin-Rezeptoren auf der postsynaptischen Membran, sodass die Neurotransmitter-Zahl im synaptischen Spalt steigt und der antidepressive Effekt eintritt. Durch die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) werden im synaptischen Spalt, die Catecholamine Serotonin und Noradrenalin abgebaut. Die inaktiven Abbauprodukte können präsynaptisch aufgenommen werden. Acetylcholin wird von der Acetylcholin-Esterase, die auf der postsynaptischen Membran lokalisiert ist, in Acetat und Cholin gespalten. Diese Produkte können anschließend in die Präsynapse aufgenommen werden (**WEBLINK 6**).

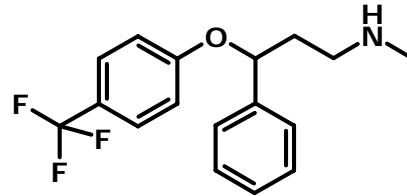
**Tri- und tetrazyklische Antidepressiva (TZA)** Im Jahre 1957 wurden trizyklische Komponenten als Antidepressiva vom Schweizer Psychiater Roland Kuhn entdeckt. Von Substanzen wie Reserpin und Chlorpromazin waren die neuroleptischen und sedierenden Eigenschaften bekannt. Auf dieser Basis wurde 1958 das erste trizyklische Antidepressivum Imipramin (**Abb. 6**) eingeführt, das auch heute noch verschrieben wird und damals der Grundstein weiterer tri- und tetrazyklischer Antidepressiva war (32). TZAs stören im synaptischen Spalt die Rückaufnahme von Serotonin und Noradrenalin (**Abb. 9**). Sie sind unspezifische Blocker und haben dadurch ein größeres Nebenwirkungsspektrum. Die Bezeichnung nichtselektiver Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (NSMRI) liegt also nahe (**Weblink 6**).



**Abb. 5:** Strukturformel des trizyklischen Antidepressivums Imipramin..

Für die Aufklärung der Mechanismen von Neurotransmittern erhielt Julius Axelrod (**Abb. 8**), neben den Forschern Ulf von Euler und Sir Bernard Katz, im Dezember 1970 den Nobelpreis. Er hat herausgefunden, dass das Noradrenalin, nach Beendigung der Weiterleitung des Nervenimpulses im synaptischen Spalt, zurück in die präsynaptische Zelle aufgenommen wird. Zu dieser Erkenntnis ist Axelrod gekommen, als er Katzenerven mit radioaktiv-markierten Noradrenalin-Molekülen untersucht hat und feststellen musste, dass das Noradrenalin nicht wie das Acetylcholin vollständig im synaptischen Spalt abgebaut wird (**Weblink 7**). Diese Erkenntnisse fundierten als Grundlage für die Entdeckung einer völlig neuen Arzneistoffklasse, den selektiven Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren bzw. den SSRI. Die Ersteinführung des Fluoxetins (**Abb. 7**) im Jahre 1988 in den USA (1990 in Deutschland) unter dem

Namen Prozac löste einen Boom aus und wird heute zum Teil auch als Modedroge missbraucht. SSRIs wirken nur spezifisch an Serotonin-Wiederaufnahme-Transportern, so dass mehr Serotonin im synaptischen Spalt zur Reizübertragung verfügbar ist (**Abb. 9**).



**Abb. 7:** Strukturformel des Fluoxetins, das 1990 unter dem Namen Fluctin erstmals in Deutschland eingeführt wurde (1988 in den USA unter dem Namen Prozac).

**Neuere Antidepressiva-Klassen** Neben den MAO-Hemmern, TZAs und SSRIs lassen sich in der S3-Leitlinie Unipolare Depression noch folgende Antidepressiva-Klassen wiederfinden (**Weblink 6**):

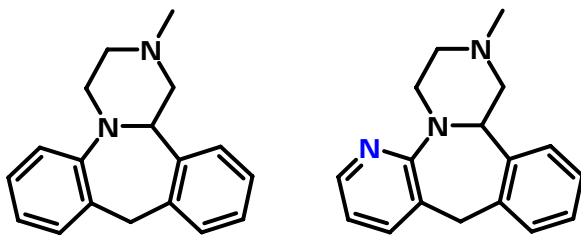
- Selektive Serotonin-/Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSNRI)  
z.B. **Venlafaxin**
- Selektive Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SNRI)  
z.B. **Reboxetin**
- Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva (NaSSA)  
z.B. **Mianserin**
- Selektive Noradrenalin- und Dopamin-Rückaufnahme-Hemmer  
z.B. **Bupropion**
- Melatonin-Rezeptor-Agonisten und Serotonin-5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptor-Antagonisten  
z.B. **Agomelatin**

Der Wirkmechanismus der SSNRI, SNRI und der selektiven Noradrenalin- und Dopamin-Rückaufnahme-Hemmer ist analog zu dem Wirkmechanismus der SSRIs. Im Fall der SSNRI werden spezifisch Serotonin und Noradrenalin-Rezeptoren blockiert, jedoch bei den SNRI nur die Noradrenalin-Rezeptoren und zuletzt bei den selektiven Noradrenalin- und Dopamin-Rückaufnahme-Hemmern Noradrenalin und Dopamin.



**Abb. 8:** Julius Axelrod (rechts) erhält für seine Entdeckung am 10. Dezember 1970 von König Gustaf VI Adolf von Schweden (links) den Nobelpreis für Pharmakologie/Medizin in der Stockholm Concert Hall ([Weblink 7](#)).

Einen andersartigen Mechanismus weisen die NaSSA auf. Ein Vertreter dieser Substanzklasse ist das tetrazyklische Mirtazapin und sein Analogon Mianserin ([Abb. 10](#)). Mirtazapin wirkt an serotonergen und noradrenergen zentralen präsynaptischer  $\alpha_2$ -Rezeptoren, indem es diese blockiert. Es werden infolge Kopplungs- und negative Feedback-Mechanismen gehemmt und es kommt zur vermehrten Freisetzung von Noradrenalin und Serotonin. Das Mianserin ist ein 5HT<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonist und wirkt auf ähnliche Weise wie das Mirtazapin.



**Abb. 10:** Strukturformeln des Mianserins (links) und des Pyridyl-Derivats Mirtazapin (rechts). Beide Stoffe zählen zu den  $\alpha_2$ -Rezeptor-Antagonisten.

Einen Melatonin-Rezeptor-Agonisten und Serotonin 5-HT<sub>2c</sub> Rezeptor-Antagonisten stellt das Agomelatin dar, welches zu einem früheren Zeitpunkt bereits ausführlich in dieser Zeitschrift besprochen wurde ([WEBLINK 8](#)).

**Nicht klassifizierte Antidepressiva und Phytopharmaka** Als nicht klassifizierte Antidepressiva werden das Trazodon und die Lithium-Salze aufgeführt, sowie aus dem Bereich der Phytopharmaka das Johanniskraut.

### Therapeutisches Drug Monitoring

Alle Antidepressiva zeigen jedoch einen verzögerten Wirkungseintritt von 2-4 Wochen. Bis zu dieser Zeit können sich aber schon unerwünschte Arzneimittelwirkungen bemerkbar machen, was zu Compliance-Problemen führen kann. Eine Übersicht über die aktuell empfohlenen Arzneistoffe liefert [Tab. 2](#) unter Berücksichtigung der klinischen Wirkung von der Serumkonzentration, die durch das Therapeutischen Drug Monitoring (TDM) ermittelt wird. Bei diesem Verfahren werden Arzneimittelkonzentrationen im Blut, Plasma oder Serum überwacht, um eine sichere und effektive Therapie zu gewährleisten, indem der Wirkungsverlust durch Unterdosierung und Intoxikationen durch Überdosierung, vermieden werden. Das TDM wird zur Kontrolle von Arzneistoffen mit einer geringen therapeutischen Breite eingesetzt, wie z.B. Aminoglykosiden oder Lithiumsalzen, kann u.a. aber auch die Compliance und pharmakokinetische Parameter überprüfen.

**Wirkstoffauswahl** Welcher Wirkstoff letztendlich zum Einsatz kommt, hängt von mehreren Faktoren ab. Die nachfolgende Tabelle ([Tab. 3](#)) fasst die wichtigsten Faktoren, die für die Auswahl eines Wirkstoffs berücksichtigt werden müssen, zusammen. Das Ansprechen einer Therapie und die Symptombesserung bei einer Depression wird durch Skalen ermittelt. Da bei psychischen Störungen zumeist das subjektive Empfinden betroffen ist, kommen standardisierte Fragebögen zum Einsatz, die sowohl zur Selbstbeurteilung, als auch zur Fremdbeurteilung, erstellt wurden und sich in der Vergangenheit bewährt haben. Nachfolgend sind die bedeutendsten Skalen aufgelistet:

Für die Selbstbeurteilung:

- Patient Health Questionnaire-Depression (PHQ-D)
- Beck-Depressionsinventar (BDI)

Wirkstoff (Wirkstoffgruppe)	Dosierung		Plasma-spiegel	TDM
	Anfangsdosis [mg/Tag]	Standard Tagesdosis [mg/Tag]	Serumkonzentration [ng/ml]	Zusammenhang zwischen Serumspiegel und klinischer Wirkung
<b>Tri- und tetrazyklische Antidepressiva (TZA) – nichtselektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (NSMRI)</b>				
Amitriptylin	25-50	100-300	80-200	sehr hoch
Amitriptylinoxid	30-60	100-300	--	--
Clomipramin	25-50	100-250	175-450	sehr hoch
Desipramin	25-50	100-250	100-300	hoch
Doxepin	25-50	100-300	50-150	nachgewiesen
Imipramin	25-50	100-300	175-300	sehr hoch
Maprotilin	25-50	100-225	125-200	nachgewiesen
Nortriptylin	25-50	50-200	70-170	sehr hoch
Trimipramin	25-50	100-300	150-350	nachgewiesen
<b>Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI)</b>				
Citalopram	20	20-40	30-130	nachgewiesen
Escitalopram	10	10-20	15-89	geringfügig
Fluoxetin	20	20-40	120-300	nachgewiesen
Fluvoxamin	50	100-250	150-300	geringfügig
Paroxetin	20	20-40	70-120	nachgewiesen
Sertralin	50	50-100	10-50	nachgewiesen
<b>Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOI)</b>				
Moclobemid	150	300-600	300-1000	geringfügig
Tranlycypromin	10	20-40	-	nicht nachgewiesen
<b>Selektive Serotonin-/ Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSNRI)</b>				
Venlafaxin	37,5-75	75-225	195-400	hoch
Duloxetin	30-60	60	20-100	*
<b>Selektive Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SNRI)</b>				
Reboxetin	4-8	8-12	10-100	geringfügig
<b>Alpha2-Rezeptor-Antagonisten</b>				
Mianserin	30	60-120	15-70	nachgewiesen
Mirtazapin	15	15-45	40-80	nachgewiesen
<b>Selektiver Noradrenalin- und Dopamin-Rückaufnahme-Hemmer</b>				
Bupropion	150	150-300	bis 100	geringfügig
<b>Melatonin-Rezeptor-Agonist und Serotonin-5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptor-Antagonist</b>				
Agomelatin	25	25-50	Keine Angabe	wegen kurzer HWZ nicht empfohlen
<b>Nichtklassifizierte Antidepressiva</b>				
Trazodon	50-100	200-400	650-1500	nachgewiesen
Lithiumsalze	üblich: 8-12 mmol/Tag	nur nach Plasmaspiegels dosieren.	Zielwert: 0,6-0,8 mmol/l	nachgewiesen
<b>Phytopharmaka</b>				
Hypericum perforatum (Johanniskraut)	Unsicherheit bezüglich des Wirkmechanismus und des verantwortlichen Wirkstoffes. Dosierung unsicher wegen schwankender Wirkstoffkonzentrationen der pflanzlichen Zubereitung. Angeboten werden 500-1000 mg Trockenextrakt.			

**Tab. 2:** Antidepressiva gegliedert in Klassen mit dazugehörigen Wirkstoffen unter Angabe der jeweiligen Anfangs- und Standard-Tagesdosis, Plasmaspiegeln und Angaben zum therapeutischen Drug-Monitoring (TDM), unter Berücksichtigung des Aspekts, ob ein Zusammenhang zwischen Serumspiegel und klinischer Wirkung bestätigt wurde (**WEBLINK 9**). Hinweis: Alle Angaben ohne Gewähr. \* Große interindividuelle Schwankungen; Rauchen vermindert  $C_{max}$ , was dazu führt, dass höhere Dosen für eine Wirkung erforderlich werden (33).

- Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)
- Geriatrische Depressionsskala (GDS)
- Fragebogen zur Depressionsdiagnostik (FDD)

Für die Fremdbeurteilung:

- Hamilton-Depression-Rating-Skala (HDRS)
- Bech-Rafaelsen-Melancholie-Skala (BRMS)
- Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)

### Auswahl von Nebenwirkungen

Antidepressiva greifen in den Neurotransmitter-Haushalt ein und stellen zugleich Substrate für die Cytochrom P450-Isoenzyme dar. Verständlicherweise ergibt sich daraus ein großes Wechselwirkungsspektrum mit Medikamenten, die auf ähnliche Weise wirken oder auch durch die CYP-Enzyme abgebaut werden. Zudem sind Antidepressiva wegen ihrer Vielzahl an unerwünschten Arzneimittelwirkungen oftmals kontraindiziert. Nachfolgend werden die wichtigsten UAWs aufgeführt. Besonders kritische Patienten, wie z.B. ältere Patienten mit Komorbiditäten und Multi-Medikation gibt es die sogenannte PRISCUS-Liste, die Ärzte darauf hinweist welche Medikamente aufgrund ihres Interaktionspotentials gemieden werden sollten (**Tab. 4, Weblink 11**).

**Anticholinerges Syndrom** Unter den Antidepressiva-Klassen, die heutzutage laut S3-Leitlinie empfohlen werden, haben trizyklische Antidepressiva (TZA) wegen ihrer Unspezifität das größte Nebenwirkungs- und Wechselwirkungspotential. Die bedeutendsten UAWs können zum größten Teil durch die Hemmung der Acetylcholin-Wirkung erklärt, und unter dem anticholinergen Syndrom zusammengefasst, werden (**Weblink 6**). Das anticholinerge Syndrom ist eine akute Notsituation, die zum Beispiel bei Vergiftungen mit TZA auftreten kann. Die Symptomatik ist:

- Mundtrockenheit durch gehemmte Speichelbildung
- Akkommodationsstörungen, Engwinkelglaukom
- Harnverhalt, Blasenlähmung
- Obstipation, Darmlähmung
- Hyperthermie
- Verminderte Schweißbildung
- Tachykardie
- Blutdruckabfall

Zusätzliche zentral-nervöse Symptome sind:

- Unruhe, Erregung
- Angst
- Halluzinationen
- Krämpfe
- Atemdepression
- Verlust des Bewusstseins, Koma

**Serotonin-Syndrom** Eine weitere Notfallsituation kann durch das sogenannte Serotonin-Syndrom beschrieben werden, das vor allem durch Wechselwirkungen von Arzneistoffen zustande kommt, die in den Serotoninhaushalt eingreifen, wie es z.B. bei der Gabe mehrerer serotoninerg Antidepressiva oder einer Kombination von SSRIs und Triptanen der Fall wäre. Durch die vermehrte Kumulation des Serotonins im synaptischen Spalt erhält man eine charakteristische Symptomatik (**Weblink 6**):

- Unruhe bis Akathisie
- Halluzinationen
- Tremor
- Myoklonie
- Kopfschmerzen
- „Grippegefühl“
- Und gastrointestinale Beschwerden, wie
- Übelkeit
- Erbrechen
- Durchfall



PRISCUS-Liste Antidepressiva			
Arzneimittel (Wirkstoff)	Auswahl wesentlicher Bedenken	Mögliche Therapie-Alternativen	Maßnahmen, falls das Arzneimittel trotzdem verwendet werden soll
<b>Tri- und tetrazyklische Antidepressiva (TZA)</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>•Amitriptylin</li> <li>•Clomipramin</li> <li>•Doxepin</li> <li>•Imipramin</li> <li>•Maprotilin</li> <li>•Trimipramin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- periphere anticholinerge UAW (z.B. Obstipation, Mundtrockenheit, orthostatische Dysregulation, kardiale Arrhythmien)</li> <li>- zentrale anticholinerge UAW (Benommenheit, innere Unruhe, Verwirrheitszustände und andere delirante Syndrome)</li> <li>- kognitive Defizite</li> <li>- erhöhtes Sturzrisiko</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- SSRI (z.B. Citalopram, Sertralin)</li> <li>- Mirtazapin</li> <li>- nichtmedikamentöse Therapien (ggf. verhaltenstherapeutische Verfahren)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kontrolle auf anticholinerge UAW; zusätzlich Suizidalität, Sturzrisiko bewerten</li> <li>- EKG-Kontrolle</li> <li>- bei Intoxikationsgefahr evtl. therapeutisches Drug-Monitoring</li> <li>- Dosierungsempfehlung: Hälfte der üblichen Tagesdosis, einschleichend dosieren</li> </ul>
<b>Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI)</b>			
<b>Fluoxetin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Zentralnervöse UAW (Übelkeit, Schlafstörungen, Schwindel, Verwirrtheit)</li> <li>- Hyponatriämie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- andere SSRI (z.B. Citalopram, Sertralin)</li> <li>- Trazodon</li> <li>- Mirtazapin</li> <li>- nichtmedikamentöse Therapien (ggf. verhaltenstherapeutische Verfahren)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- klinische Kontrolle der ZNS-Funktion</li> <li>- Kontrolle Nierenfunktion/Serum-Elektrolyte</li> </ul>
<b>Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOI)</b>			
<b>Tranlycypromin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- irreversibler MAO-Hemmer: Blutdruckkrisen, Hirnblutungen</li> <li>- maligne Hyperthermie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- SSRI (außer Fluoxetin)</li> <li>- nichtmedikamentöse Therapien (ggf. verhaltenstherapeutische Verfahren)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kontrolle Herz-Kreislauf-Funktion</li> <li>- klinische Kontrolle der Verträglichkeit</li> </ul>

**Tab. 4:** Die PRISCUS-Liste gibt Aufschluss über potenziell inadäquate Medikation für ältere Menschen. Einige Antidepressiva zählen mit Wirkstoffen aus den Gruppen der Tri- und tetrazyklischen Antidepressiva (TZA), selektiven Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI) und Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOI) auch dazu. Die Tabelle führt problematische Arzneistoffe auf, unter Einschluss der Angaben über eine Auswahl wesentlicher Bedenken, möglicher Therapie-Alternativen und Maßnahmen, falls das Arzneimittel trotzdem verwendet werden soll ([Weblink 11](#))

### Beratung in der Apotheke

Der Handlungsspielraum der Apotheker auf dem Gebiet der Depressionen ist ziemlich gering. Den Austausch von Präparaten können sie selbst nicht bestimmen, sondern müssen den Patienten zurück zum Arzt verweisen, zum anderen ist der OTC-Bereich mit nur wenigen Präparaten eher klein. Depressions-Patienten wollen zudem sehr diskret beraten werden, was zumeist auch schwierig erscheint, wenn viele Kunden in der Apotheke sind. Trotz alledem, die größten Probleme bei der Behandlung der Depression ergeben sich aus einer fehlenden Diagnose oder einer geringen

Compliance. Meist werden Antidepressiva von Hausärzten verschrieben, die keine Experten auf diesem Gebiet sind. Patienten werden über den Wirkungseintritt oder unerwünschte Arzneimittelwirkungen kaum aufgeklärt. Hier kann man dem Patienten beratend zur Seite stehen, ihn über die wichtigsten UAWs aufklären und somit auch die Compliance steigern. Zudem kann der Apotheker durch einen einfachen „Zwei-Fragen-Test“ potentielle Depressions-Patienten enttarnen ([Weblink 12](#)). Dieser Test soll den Apotheker nicht dazu verleiten selber eine Diagnose zu stellen, sondern er kann nur einen Verdacht auf eine depressive Störung hervorbringen.

**Der „Zwei-Fragen-Test“:**

- „Fühlten Sie sich im letzten Monat häufig niedergeschlagen, traurig, bedrückt oder hoffnungslos?“
- „Hatten Sie im letzten Monat deutlich weniger Lust und Freude an Dingen, die Sie sonst gerne tun?“

Werden beide Fragen mit „Ja“ beantwortet, sollte sich der Patient eingehend von einem Arzt oder Psychotherapeuten untersuchen lassen.

---

## Korrespondenzautor

Jaroslav Trudzik wurde in Breslau, Polen, geboren. Seine allgemeine Hochschulreife erhielt er 2005 und absolvierte im Herbst 2011 sein Pharmazie-Studium an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Derzeit befindet er sich im ersten Teil seines praktischen Jahres in der AEZ-Apotheke in Essen.



## Weblinks

1. World Health Organization (WHO). Mental Health – Disorders Management – Depression; WHO 2011:  
[http://www.who.int/mental\\_health/management/depression/definition/en/](http://www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en/)
2. World Health Organization (WHO). The global burden of disease: 2004 update. 2008 [cited:2009 Mai 05]:  
[https://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/2004\\_report\\_update/en/index.html](https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/index.html)
3. S3-Leitlinie/NVL Unipolare Depression – Langfassung – Dezember 2009 Vers. 1.1; S.56-59  
[http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/depression/pdf/s3\\_nvl\\_depression\\_lang.pdf](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/depression/pdf/s3_nvl_depression_lang.pdf)
4. S3-Leitlinie/NVL Unipolare Depression – Langfassung – Dezember 2009 Vers. 1.1; S.75  
[http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/depression/pdf/s3\\_nvl\\_depression\\_lang.pdf](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/depression/pdf/s3_nvl_depression_lang.pdf)
5. S3-Leitlinie/NVL Unipolare Depression – Langfassung – Dezember 2009 Vers. 1.1; S.59-63  
[http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/depression/pdf/s3\\_nvl\\_depression\\_lang.pdf](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/depression/pdf/s3_nvl_depression_lang.pdf)
6. S3-Leitlinie/NVL Unipolare Depression – Langfassung – Dezember 2009 Vers. 1.1; S.90-97  
[http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/depression/pdf/s3\\_nvl\\_depression\\_lang.pdf](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/depression/pdf/s3_nvl_depression_lang.pdf)
7. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1970 - Sir Bernard Katz, Ulf von Euler, Julius Axelrod  
[http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1970/speedread.html](http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1970/speedread.html)
8. Franke L. „Agomelatin – ein neuer Ansatz in der Therapie depressiver Störungen?“ Fortbildungstelegramm Pharmazie 2010; 4(4):93-116  
<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieNeueArzneimittel.html>
9. S3-Leitlinie/NVL Unipolare Depression – Langfassung – Dezember 2009 Vers. 1.1; Anhang 3: Antidepressiva – Wirkstoffe gegliedert nach Wirkstoffgruppen mit Angaben zu Dosierung, Plasmaspiegel und Monitoring  
[http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/depression/pdf/s3\\_nvl\\_depression\\_lang.pdf](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/depression/pdf/s3_nvl_depression_lang.pdf)
10. S3-Leitlinie/NVL Unipolare Depression – Langfassung – Dezember 2009 Vers. 1.1; S.99-100  
[http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/depression/pdf/s3\\_nvl\\_depression\\_lang.pdf](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/depression/pdf/s3_nvl_depression_lang.pdf)
11. Potenziell inadäquate Medikation für ältere Menschen: Die PRISCUS-Liste; Deutsches Ärzteblatt International 2010; 107(31-32): 543-51  
<http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?id=77776>
12. PatientenLeitlinie zur Nationalen VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression, 1. Auflage Konsultationsfassung, Januar 2011; S.14  
<http://www.versorgungsleitlinien.de/patienten/pdf/NVL-Depression-Patienten-Konsultation-1.0.pdf>

## Literatur

- 1) Jacobi F, Wittchen HU, Holting C, Höfler M, Pfister H, Müller N, Lieb R. Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychol Med* 2004;34(4):597-611.
- 2) Wittchen HU, Müller N, Schmidtkeunz B, Winter S, Pfister H. Erscheinungsformen, Häufigkeit und Versorgung von Depressionen. Ergebnisse des bundesweiten Gesundheitssurveys "Psychische Störungen". *Fortschr Med* 2000;(Sonderheft I):4-9.
- 3) Kahn LS, Halbreich U. The Effect of Estrogens on Depression. In: Bergemann N, Riecher-Rössler A, editors. *Estrogen effects in psychiatric disorders*. Wien: Springer; 2005. p. 145-73
- 4) Kessler RC. Epidemiology of women and depression. *J Affect Disord* 2003;74(1):5-13.
- 5) Kühner C. Gender differences in unipolar depression: an update of epidemiological findings and possible explanations. *Acta Psychiatr Scand* 2003;108(3):163-74.
- 6) Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51(1):8-19.
- 7) Dissertation: Althaus D. „Das Nürnberger Bündnis gegen Depression“. Zwischenauswertung eines depressions- und suizidpräventiven Programms nach 12 Monaten Laufzeit“ München: Ludwig-Maximilians-Univ.; 2004.
- 8) Hegerl U. Depression und Suizidalität. *Verhaltensther* 2005;15:6-11.
- 9) Sulz S „Verständnis und Therapie der Depression“ 1985; S.17ff.
- 10) Mauerer C, Wolfersdorf M. Suizide in der Bundesrepublik Deutschland. *Psycho* 2000;26:315-8. Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1997;170:205-28.
- 11) Holmans P, Weissman MM, Zubenko GS, et al. Genetics of recurrent early-onset major depression (GenRED): final genome scan report. *Am J Psychiatry* 2007;164:248-58.
- 12) Belmaker R.H., Galila Agam, Mechanism of Disease: Major Depressive Disorder. *N Engl J Med* 2008;358:55-68.
- 13) Lesch KP, Bengel D, Heils A, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996;274:1527-31.
- 14) Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003;301:386-9.
- 15) Zhang X, Beaulieu JM, Sotnikova TD, Gainetdinov RR, Caron MG. Tryptophan hydroxylase-2 controls brain serotonin synthesis. *Science* 2004;305:217
- 16) Ruhé HG, Mason NS, Schene AH. Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Mol Psychiatry* 2007;12:331-59.
- 17) Svenningsson P, Chergui K, Rachleff I, et al. Alterations in 5-HT1B receptor function by p11 in depression-like states. *Science* 2006;311:77-80.

- 18) Heldt SA, Stanek L, Chhatwal JP, Ressler KJ. Hippocampus-specific deletion of BDNF in adult mice impairs spatial memory and extinction of aversive memories. *Mol Psychiatry* 2007;12:656-70.
- 19) Angelucci F, Brene S, Mathe AA. BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models. *Mol Psychiatry* 2005;10:345-52.
- 20) Kozlovsky N, Matar MA, Kaplan Z, Kotler M, Zohar J, Cohen H. Long-term down-regulation of BDNF mRNA in rat hippocampal CA1 subregion correlates with PTSD-like behavioural stress response. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007;10:741-58.
- 21) Karege F, Vaudan G, Schwald M, Perroud N, La Harpe R. Neurotrophin levels in post-mortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. *Brain Res Mol Brain Res* 2005;136:29-37.
- 22) Chen B, Dowlatshahi D, MacQueen GM, Wang JF, Young LT. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biol Psychiatry* 2001;50:260-5.
- 23) Shirayama Y, Chen AC, Nakagawa S, Russell DS, Duman RS. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J Neurosci* 2002;22:3251-61.
- 24) Frodl T, Schule C, Schmitt G, et al. Association of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with reduced hippocampal volumes in major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:410-6.
- 25) Selikoff, IJ; Robitzek, EH "Tuberculosis chemotherapy with hydrazine derivatives of isonicotinic acid". *Chest* (1952) 21 (4): 385-438
- 26) Weissman M. M. "The Antidepressant Drama" The treatment of depression: bridging the 21st century. *American Psychiatric Pub* 2001; S.10-11
- 27) Healy D. "The Psychopharmacologists" 1996; S.8
- 28) Healy D. "The Psychopharmacologists: Volume 2" 1998; S.132-4
- 29) Robitzek EH, Selikoff IJ, Mamlok E, Tendler (1953). "Isoniazid and its isopropyl derivative in the therapy of tuberculosis in humans: comparative therapeutic and toxicologic properties". *Chest* 23 (1): 1-15.
- 30) López-Muñoz F, Alamo C, Juckel G, Assion HJ "Half a century of antidepressant drugs: on the clinical introduction of monoamine oxidase inhibitors, tricyclics, and tetracyclics. Part I: monoamine oxidase inhibitors". *J Clin Psychopharmacol* 27 2007 (6): 555-9.
- 31) Kuhn, R "The Treatment of Depressive States with G 22355 (Imipramine Hydrochloride)". *American Journal of Psychiatry* (American Psychiatric Association) 1958 115 (5): 459-464.
- 32) Fric M et al. The influence of smoking on the Serum Level of Duloxetine. *Pharmacopsychiatry* 2008; 41:151-155

**Impressum:**

<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/impressum.html>