

3 Antidepressiva

Antidepressiva sind die am häufigsten verordneten Psychopharmaka (► Tab. 3.1). Sie wirken mit einer Latenz von 2–6 Wochen gegen depressive Symptome. Die stärkste Wirkung zeigen Antidepressiva bei sehr schweren Depressionen und bei Depressionen, die früher als endogen klassifiziert worden sind; also Depressionen, die nicht hauptsächlich Folge akut belastender Lebensumstände sind.

Antidepressiva wirken auch gegen Angst- und Zwangserkrankungen, allerdings später und es bedarf oft einer höheren Dosis.

3.1 Einteilung

Tab. 3.1 Einteilung der Antidepressiva.

Wirkstoffklasse	Abkürzung	Wirkstoffe (Beispiele)
selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer	SSRI	Citalopram, Escitalopram, Sertralin
selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer	SSNRI	Venlafaxin, Duloxetin, Milnacipran
selektiver Noradrenalin und Dopamin Reuptake Inhibitor	SNDRI	Bupropion
Monoaminoxidasehemmer	MAO-Hemmer	Moclobemid
Tri- und tetrazyklische Antidepressiva		Amitriptylin, Maprotilin
Melatoninagonisten		Agomelatin

3.2 Geschichte

Die ersten Antidepressiva, die in der Medizin Verwendung fanden, sind heute unter den Namen **trizyklische Antidepressiva** bekannt. Ein prominenter, noch heute sehr häufig verschriebener Vertreter ist das Amitriptylin. Es wirkt in hohen Dosen antidepressiv, hat aber bereits im mittleren Dosisbereich oft deutliche Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit oder Müdigkeit.

Später übernahmen die ersten **SSRI** (s. Glossar), „selective serotonin reuptake inhibitor“, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (S.36) die Fahne. Der heute am häufigsten verordnete SSRI ist Citalopram.

Die **SSNRI** (s. Glossar), selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (S.36) stellen gewissermaßen eine Erweiterung des Wirkspektrums dar.

MAO-Hemmer nahmen früher einen kleineren, aber relevanten Anteil an den Verschreibungen ein, inzwischen werden sie aufgrund ihrer schweren Nebenwirkungen nur noch eingesetzt, wenn alle anderen Wirkstoffe erfolglos sind.

3.3 Wirkprinzipien

Serotonin ist ein insbesondere im limbischen System vorkommender Neurotransmitter. Es hat sich gezeigt, dass Depressionen schneller abklingen, wenn die Konzentration von Serotonin im synaptischen Spalt zunimmt. SSRI funktionieren wie folgt: Normalerweise werden in der „feuernden“ Nervenzelle, dem präsynaptischen Neuron, kleine Bläschen (Vesikel) mit Serotonin freigesetzt. Das freigesetzte Serotonin gelangt so in den synaptischen Spalt. Dort aktiviert es Serotoninrezeptoren am 2. Neuron, dem postsynaptischen Neuron. Damit wird das Signal übertragen.

Ein Teil des Serotonins wird im synaptischen Spalt durch die Monoaminoxidasen (MAO) zu einer wirkungslosen Aminosäure abgebaut. Oder es wird vom präsynaptischen Neuron recycelt, das Serotoninmoleküle wieder in sich aufnimmt, um sie erneut in Vesikeln zwischenzulagern. Für diese Wiederaufnahme hat die präsynaptische Zelle Transportproteine. SSRI hemmen diese Transportproteine. Dies führt dazu, dass Serotonin länger im synaptischen Spalt bleibt und damit länger die Chance hat, einen Serotoninrezeptor an der postsynaptischen Zelle zu aktivieren. Die Serotoninkonzentration im synaptischen Spalt steigt also, die Wirkung des Serotonins nimmt zu (► Abb. 3.1).

Die Wirkung der Antidepressiva besteht nicht ausschließlich in der Erhöhung der Serotoninkonzentration im synaptischen Spalt. Diese tritt innerhalb weniger Stunden nach Einnahme der Tablette ein. Die depressiven Symptome klingen allerdings frühestens einige Wochen nach Beginn der Therapie ab. Dies zeigt, dass es weitere von der Erhöhung der Serotoninkonzentration angestoßene Mechanismen geben muss, die die eigentliche Wirkung vermitteln. Bekannt ist, dass sog. „second messenger“ und „third messenger“ intrazellulär eine veränderte Übersetzung bestimmter Gene veranlassen. Es ist auch nachgewiesen, dass Antidepressiva die Neuentstehung von Synapsen modulieren. Die gesamte Kette der Wirkung der Antidepressiva ist aber letztlich noch nicht aufgeklärt.

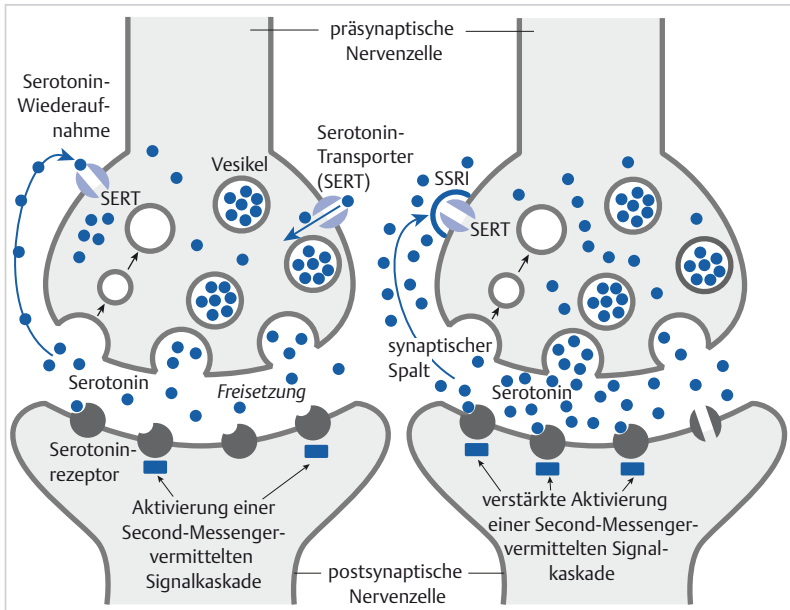


Abb. 3.1 Wirkweise der SSRI.

3.4 Therapie

3.4.1 Depression

Behandlung der Depression

- Herstellung eines Vertrauensverhältnisses
- Diagnostik: körperliche Untersuchung, ausführliche Blutuntersuchungen, EKG; bei ungewöhnlichen Konstellationen: cCT oder cMRT (s. Glossar)
- diagnostische Einordnung (Unipolare oder Bipolare Störung?)
- Entscheidung über ein Antidepressivum
- Entscheidung über ein Phasenprophylaktikum
- Entscheidung über ein Anxiolytikum
- Psychoedukation
- Psychotherapie

Die Behandlung einer depressiven Episode erfordert zunächst eine sorgfältige **Diagnostik**. Diese beginnt mit einer gründlichen körperlichen Untersuchung, einer ausführlichen Blutuntersuchung einschließlich der Schilddrüsenwerte, des Eisenspiegels sowie der Entzündungszeichen. An apparativen Untersuchungen ist in jedem Fall ein EKG erforderlich, bei ungewöhnlichen Verläufen auch eine cCT oder cMRT. Je nach Situation können weitere Untersuchungen notwendig sein.

Diese Untersuchungen dienen vorwiegend dem *Ausschluss einer körperlichen Erkrankung*, die die depressive Symptomatik verursachen könnte. Die psychiatrische Diagnostik im engeren Sinne stützt sich auf die Erhebung der Anamnese und den psychischen Befund. Für die Behandlung einer Depression macht es einen großen Unterschied, ob es sich um eine klassische depressive Episode handelt, die quasi aus heiterem Himmel kommt und früher als *Endogene Depression* bezeichnet wurde, oder vorwiegend um eine *nachvollziehbare Erlebnisreaktion*, z. B. auf ein schwerwiegendes Lebensereignis. In der ICD-10 werden beide Krankheiten nicht unterschieden.

Endogene Depressionen sprechen in der Regel besser auf eine medikamentöse Therapie an. Bei Reaktiven Depressionen ist typischerweise eine Psychotherapie wirksamer, ggf. in Kombination mit einem moderat dosierten Antidepressivum.

Wichtig ist auch die *Unterscheidung zwischen Bipolarer und Unipolarer Depression*. Sie ist ganz einfach: Patienten mit einer Bipolaren Störung hatten mindestens eine unzweifelhafte manische oder hypomane Episode in der Vorgeschichte. Hierbei sind ganz leichte hypomane Nachschwankungen direkt im Anschluss an eine lange und schwere Depression ebenso wenig zu zählen wie medikamenteninduzierte Manien oder Hypomanien. Patienten mit einer Bipolaren Störung profitieren von einem **Phasenprophylaktikum**, wie **Lithium oder Valproat**. Patienten mit einer reinen Unipolaren Depression brauchen dies in der Regel nicht. Sie können allerdings im Einzelfall, wenn die ersten Behandlungsschritte nicht ausreichend wirksam waren, von einer *Augmentation* (s. Glossar) mit Lithium profitieren.

Wenn sich 4 Wochen nach Beginn der Behandlung noch keine Besserung zeigt, sollte man über einen *Wechsel des Antidepressivums* nachdenken.



Behandlungsverlauf bei Gabe von Antidepressiva

- In den *ersten 2 Wochen* verspürt der Patient im Wesentlichen die Nebenwirkungen des Antidepressivums, eine erwünschte Wirkung ist oft noch nicht erkennbar.
- In der *3. und 4. Woche* wird oft eine innere Unruhe im Sinne einer unangenehmen Getriebenheit beschrieben. Diese ist schwer aushaltbar, ist aber in aller Regel ein verlässlicher Vorbote der dann kommenden Genesung. Besonders in dieser Phase können verstärkt suizidale Gedanken auftreten, die eine sorgfältige Beurteilung erforderlich machen.
- Die für den Patienten auch subjektiv erkennbare Stimmungsverbesserung zeigt sich häufig erst in der *3.–6. Woche*.



Fallbeispiel

Antidepressive Therapie bei Reaktiver Depression

Frau R., eine 32-jährige Mutter von 2 kleinen Kindern, wurde nach zunehmenden Streitigkeiten von ihrem Ehemann verlassen und muss sich nun überwiegend selbst um die Versorgung der Kinder kümmern. Da sie die Kinder pünktlich aus dem Kindergarten abholen muss, kann sie keine Überstunden machen. Ihr Chef setzt sie diesbezüglich aber unter Druck. Sie entwickelt eine zunehmende Erschöpfungsdepression und ausgeprägte Schlafstörungen.

In diesem Fall stehen Psychotherapie und eine umsichtige Anpassung der Lebenssituation – vielleicht mit einer stärkeren Unterstützung von Dritten und einer verlässlicheren Beteiligung des geschiedenen Ehemannes an der Versorgung der Kinder – ganz im Vordergrund. Das Verordnen eines Antidepressivums löst hier keine Probleme. Allerdings kann die Gabe eines moderat dosierten sedierenden Antidepressivums zur Nacht – z. B. Mirtazapin 0–0–0–15 mg – zu einer Verbesserung des Schlafes führen und die Genesung von der depressiven Episode unterstützen. Man sollte der Patientin aber nicht den Eindruck vermitteln, sie müsse nur auf die Wirkung der Medikamente warten, dann werde schon wieder alles besser.

Im Jahr 2008 veröffentlichte der jetzt an der Harvard-Universität als Dozent tätige Psychologe Irving Kirsch eine richtungsweisende Metaanalyse zur Wirkstärke von Antidepressiva in Abhängigkeit von der Schwere der Depressionssymptomatik [2]. Sein Ergebnis war, dass Antidepressiva bei leichten und mittelschweren Depressionen keine dem Placebo signifikant überlegene Wirkstärke haben. Erst bei schweren Depressionen zeigte sich eine signifikante Über-

legenheit der Antidepressiva gegenüber Plazebo. Methodik und Implikationen dieser Veröffentlichung sorgten und sorgen bis heute für eine kontroverse Diskussion über den tatsächlichen Nutzen antidepressiver Medikamente bei leichten und mittelschweren Depressionen. Ich empfehle jedem Leser, die Kirsch-Studie einmal im Original zu lesen, um sich ein eigenes Urteil zu bilden. Aktuelle Leitlinien nehmen diese Forschungsergebnisse auf, indem sie bei leichten und eher reaktiv ausgelösten Depressionen in erster Linie Psychotherapie empfehlen [3].



Fallbeispiel

Antidepressive Therapie bei Endogener Depression

Die 52-jährige verheiratete Bürokauffrau Frau N. berichtet über die 4. depressive Episode im Rahmen ihrer seit 10 Jahren bestehenden rezidivierenden Depression. Seit 4 Wochen sei sie ohne erkennbaren äußeren Anlass wieder antriebslos, traurig gestimmt, habe Schlafstörungen und kaum Appetit. Bei früheren depressiven Episoden habe Citalopram nicht gewirkt, aber Venlafaxin in einer Dosierung von 225 mg habe ihr bei den letzten beiden Episoden gut geholfen. Dies habe sie allerdings vor 6 Monaten abgesetzt.

Die Patientin erhält wieder Venlafaxin, die Dosis wird schrittweise auf 225 mg gesteigert. Zur Nacht werden 7,5 mg Mirtazapin ergänzt, um der Schlafstörung zu begegnen.

3.4.2 Angststörungen



Behandlung der Angststörungen

- Therapie der 1. Wahl sind SSNRI wie Venlafaxin in einer eher höheren Dosis, (z. B. 150–225 mg/Tag).
- Alternativ (etwa bei schlechter Verträglichkeit des SSNRI) können auch SSRI eingesetzt werden (z. B. Citalopram 40 mg/Tag). Für die Indikation Angststörungen hat Citalopram allerdings keine Zulassung.
- Benzodiazepine sollten nur eingesetzt werden, wenn die Beschwerdeintensität dies unverkennbar erforderlich macht. Die Dosis sollte von Anfang an so knapp wie möglich gehalten werden, die Gabe sollte so kurz wie möglich andauern. Die Gefahr der Entwicklung einer Benzodiazepinabhängigkeit ist bei Patienten mit einer Angststörung äußerst hoch!

Angststörungen sind gut behandelbare Krankheiten. Sowohl Psychotherapie als auch Pharmakotherapie bewirken deutliche Verbesserungen bei einer großen Anzahl der Patienten. Die Kombination aus Psychotherapie und Pharmakotherapie bewirkt dabei insgesamt die besten Ergebnisse (siehe dazu auch die S 3-Leitlinie „Angststörungen“ [4]).

SSNRI, SSRI

Psychopharmakologisch besteht die Therapie der Wahl in einer höher dosierten Gabe eines SSNRI oder SSRI.

Im 1. Schritt wird häufig **Venlafaxin** verordnet, das eine Zulassung für die generalisierte Angststörung hat. Die Zieldosis sollte bei 150–225 mg/Tag liegen. Patienten, die zuvor unter Panikanfällen gelitten haben, verlieren diese oft unter der medikamentösen Behandlung innerhalb von 2–4 Wochen. Es dauert oft 6–10 Wochen, bis die Angstsymptomatik insgesamt deutlich und auch subjektiv erkennbar abnimmt.

Alternativ zu den SSNRI ist auch die Gabe eines SSRI eine häufig gewählte Medikation, die vielfach ebenso wirksam ist. Typischerweise wird **Citalopram** in einer Dosis von bis zu 40 mg/Tag verordnet.

Pregabalin

Pregabalin ist ein Antiepileptikum, das seit 2004 auch zur Behandlung der generalisierten Angststörung zugelassen ist. Die Erfahrungen mit der Wirksamkeit dieser Substanz bei generalisierten Angststörungen sind unterschiedlich. Man kann es in dieser Indikation als Monotherapie einsetzen; häufiger wird ein Versuch zur Augmentation mit Pregabalin unternommen.

Benzodiazepine

Zusätzlich zu der ursächlich wirksamen Therapie mit SSNRI oder SSRI können zu Beginn der Behandlung auch Benzodiazepine eingesetzt werden.

Benzodiazepine haben den Vorteil, sofort das Ausmaß der Angst erheblich zu reduzieren und auch die Panikattacken oft sofort vollständig oder weitgehend verschwinden zu lassen. Ein nicht zu unterschätzender Nachteil dieser starken Wirksamkeit ist die sehr hohe Gefahr der Entwicklung einer *Abhängigkeit* (► Tab. 3.2). Insbesondere besteht die Gefahr, dass die Patienten in Zukunft immer wieder nach dem Benzodiazepin verlangen und nicht mehr vom „steinigem Weg“ einer Psychotherapie in Kombination mit einem SSNRI zu überzeugen sind.

Tab. 3.2 Verlauf der medikamentösen Therapie von Angststörungen. Benzodiazepine sollten zum richtigen Zeitpunkt wieder ausgeschlichen werden.

Zeit der Einnahme	Antidepressiva	Benzodiazepine
1. Woche	Nebenwirkungen	Angst lässt stark nach
2.-4. Woche	weniger Panikattacken	Angst lässt nach
5.-6. Woche	Angst wird etwas weniger	Absetzen wird unangenehm
7.-12. Woche	Angst wird weniger	beginnende Abhängigkeit
13.-16. Woche	Angst wird deutlich weniger	Abhängigkeit

Vorsicht



Während der Behandlung mit einem Benzodiazepin sind die klassischen Psychotherapieverfahren zum Abbau der Angst, wie systematische Desensibilisierung oder Flooding, nicht möglich.

Die Patienten bauen unter der Wirkung von Benzodiazepinen *keine ausreichende Angstreaktion* auf, sodass es nicht zu einer Habituation kommen kann.

Daher ist es bei Angststörungen ganz besonders wichtig, sich an die Regel zu halten, Benzodiazepine nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzens und der Risiken und nur für kurze Zeit zu geben. Die Dosis sollte von Anfang an so knapp wie möglich gehalten werden.



Fallbeispiel

Angststörung

Die 28-jährige Jurastudentin Frau B. berichtet, immer schon eine sehr besorgte Person gewesen zu sein. Seit 4 Wochen habe jedoch die Angst ganz beträchtlich zugenommen. Sie habe zum einen eine ungerichtete, generalisierte Angst, die sie nicht genau beschreiben könne. Es sei aber so, dass sie ständig denke: „Was wird nur aus mir, wenn ich mein Examen nicht schaffe? Wovon soll ich dann leben?“ oder „Was passiert, wenn ich einen Unfall habe? Ist es nicht viel zu gefährlich, abends U-Bahn zu fahren?“ und ähnliche Gedanken mehr. Seit 2 Wochen habe sie zusätzlich noch Panikattacken entwickelt. Plötzlich, manchmal beim Einkaufen, manchmal in der Uni, bekomme sie panikartige Angst, ihr Herz rase dann, sie atme schnell, habe das Gefühl, sie verliere gleich das Bewusstsein und wolle am liebsten den Notarzt rufen oder weglaufen. Die Anfälle dauerten etwa 15–30 Minuten, dann beruhige sie sich wieder. Sie habe aber inzwischen

gar keinen Mut mehr, alleine einkaufen oder in die Uni zu gehen, da sie Angst habe, dort wieder eine Panikattacke zu erleiden, da ihr dann keiner helfen könne.

Unter der Diagnose einer Agoraphobie mit Panikstörung ist in diesem Fall Venlafaxin in einer Dosis von 150–225 mg morgens die Therapie der 1. Wahl. Die Dosis sollte in den ersten 2 Behandlungswochen schrittweise gesteigert werden, um die Verträglichkeit zu prüfen. In den ersten Wochen der Behandlung kann man zusätzlich symptomatisch ein Benzodiazepin geben, um die Panikattacken zügig in den Griff zu bekommen. Man muss sich aber darüber im Klaren sein, dass Benzodiazepine bei Patienten mit einer Angststörung ein extrem hohes Suchtpotenzial haben. Daher sollte man es so schnell wie möglich wieder ausschleichen. Bei gutem Therapieerfolg sollte man Venlafaxin für zumindest 2 Jahre weiter geben, um einen Rückfall zu vermeiden.

Ergänzend zur medikamentösen Therapie sollte bei Angststörungen grundsätzlich auch eine verhaltenstherapeutisch orientierte Psychotherapie durchgeführt werden.

3.4.3 Zwangserkrankungen



Behandlung der Zwangserkrankungen

- Sie sollen immer auch psychotherapeutisch behandelt werden.
- Sie können pharmakologisch mit SSRI oder SSNRI behandelt werden.
- Bei Erfolglosigkeit modernerer SSRI und SSNRI wird zu Clomipramin geraten, das von vielen auch als Mittel der 1. Wahl bei Zwangserkrankungen angesehen wird.
- Der Therapieerfolg stellt sich oft erst nach 6–12 Wochen ein.
- Die Therapiedauer sollte zumindest 2 Jahre betragen, in vielen Fällen ist auch eine sehr viel längere Behandlung erforderlich.

Die Zwangserkrankung wird medikamentös interessanterweise sehr ähnlich wie eine generalisierte Angststörung behandelt.

Als Mittel der 1. Wahl gelten **SSRI**, nach Möglichkeit in einer hohen Dosis. Dabei ist zu beachten, dass gerade beim sehr häufig verordneten **Citalopram** (S. 39) seit einiger Zeit eine Warnung vorliegt, dass bei höheren Dosierungen gefährliche *Herzrhythmusstörungen* auftreten können. Regelmäßige EKG-Kontrollen sind daher erforderlich.

Die Therapiedauer bei Gabe von z.B. Citalopram 40 mg/Tag bei einer Zwangserkrankung beträgt aller Erfahrung nach mehr als 4 Wochen. Oft zeigt sich erst nach 6–12 Wochen Behandlungsdauer ein erkennbarer Fortschritt. Daher sollte die Substanz bei ausbleibendem Erfolg nicht zu früh gewechselt werden.

Reicht die Gabe von Citalopram nicht aus, wird oftmals auf ein SSNRI umgestellt.

Eine besondere Bedeutung in der Behandlung von Zwangserkrankungen kommt dem trizyklischen Antidepressivum **Clomipramin** zu, das seit den 1960er-Jahren, zunächst unter dem Präparatenamen Anafranil, zur Behandlung von Depressionen, Ängsten und Zwängen eingesetzt wird. Clomipramin ist pharmakologisch ein SSNRI, wenngleich eines der alten Generation.

Es gibt Studien, die Clomipramin als wirksamer in der Behandlung von Zwangserkrankungen einstufen als SSRI, weshalb es manche Psychiater als Mittel der 1. Wahl bei Zwangserkrankungen einsetzen. Spätestens dann, wenn die besser verträglichen neueren SSRI oder SSNRI sich in der Behandlung eines Patienten als nicht ausreichend wirksam erwiesen haben, wird Clomipramin eingesetzt, oft mit gutem Erfolg.



Fallbeispiel

Zwangserkrankung

Der 50-jährige Controller Herr B. berichtet, seit Jahren schon unter Zwangsgedanken und Zwangshandlungen zu leiden. Seit 2 Monaten sei es aber deutlich schlimmer geworden. Er müsse vor dem Verlassen des Hauses nun bis zu 12-mal prüfen, ob er die Kaffeemaschine ausgeschaltet und alle Wasserhähne zuggedreht habe. Oft gehe er nach dem Verlassen der Wohnung mehrmals zurück, um alles nach einem bestimmten Ritual noch einmal zu prüfen. Er wasche sich bis zu 100 Mal am Tag die Hände, da er Angst vor Bakterien habe, die er sich an Türklinken im öffentlichen Raum holen könnte. Er müsse in Gedanken immer wieder den Rosenkranz durchgehen, obwohl er überhaupt nicht religiös sei und das auch ganz sinnlos finde. Insgesamt nähmen die Zwangshandlungen gegenwärtig 6 Stunden/Tag ein.

Er werde seit mehreren Jahren schon mit Citalopram in einer Dosis von 40 mg behandelt, hierunter und durch die Psychotherapie sei er eigentlich jahrelang ganz gut zurechtgekommen. Nun gehe es ihm aber schlechter. Die bislang erfolgreiche Therapie mit Citalopram 40 mg/Tag wird fortgesetzt. Nach Durchführung eines EKGs zur Bestimmung der QTc-Zeit wird Clomipramin in einer Dosis von 50–0–150 mg ergänzt. Der zusätzliche Wirkungsmechanismus des Clomipramins hilft dem Patienten, dass die Zwangsgedanken und -handlungen wieder auf ein erträgliches Maß zurückgehen. Er berichtet nach 6-wöchiger Therapie, dass er