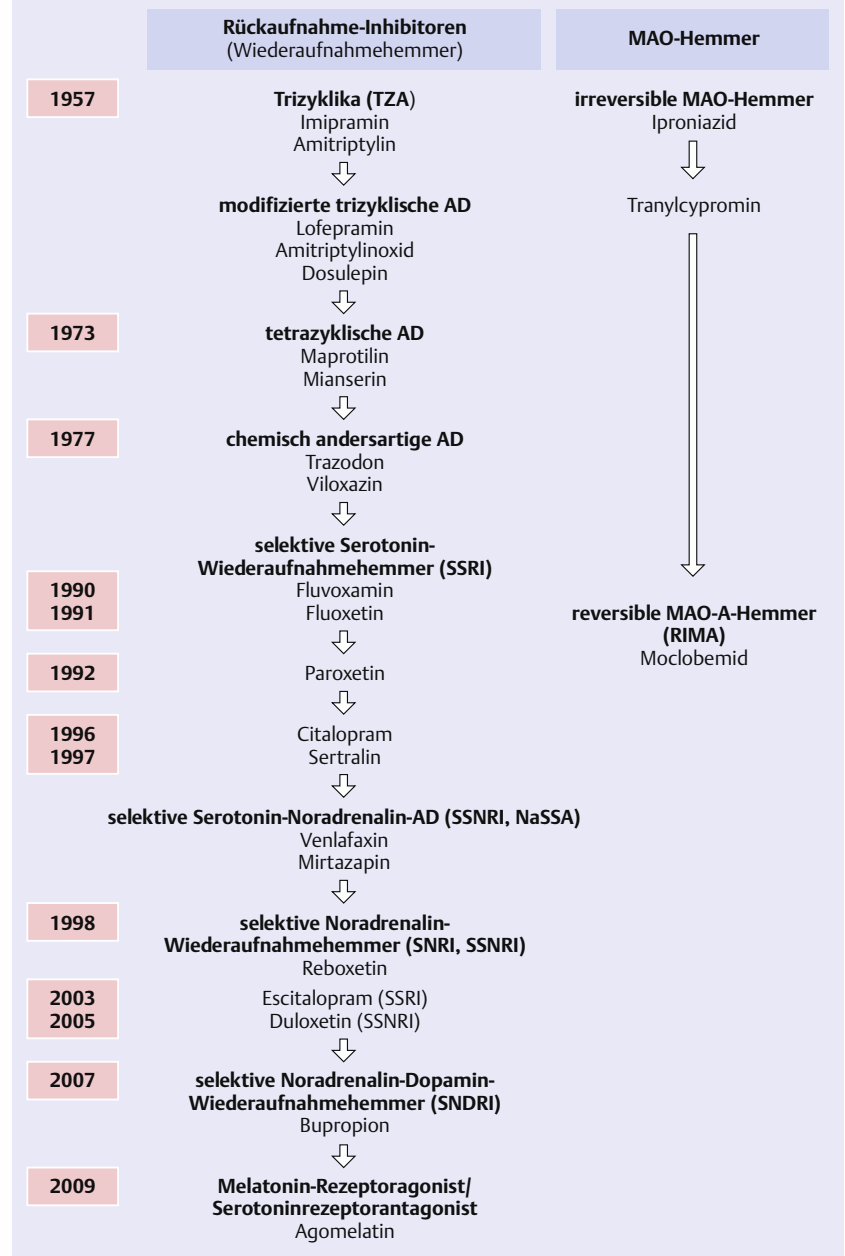


C-2.8

C-2.8 Entwicklungsgeschichte der Antidepressiva (AD)



neuartige Antidepressiva hinzugekommen (Abb. C-2.8).

Einteilung:

- **nicht selektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer (NSMRI)**
- **selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)**
- **selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI)**
- **selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI)**

vor allem auf die Behandlung mit Opium und auf die Narkotherapie (Schlafkur nach Klaesi mittels Somnifen-Dauerschlaf bzw. Barbiturat-Kur). Ebenfalls 1957 beschrieben die amerikanischen Psychiater **Loomer, Saunders** und **Kline**, dass der 1952 in die Chemotherapie der Tuberkulose eingeführte Monoaminoxidase-Hemmer Iproniazid antidepressive Wirksamkeit aufweise. Seitdem sind zahlreiche weitere trizyklische Antidepressiva (dem Prototyp Imipramin folgten bald als weitere Prototypen Amitriptylin und Desipramin), tetrazyklische und schließlich chemisch neuartige Antidepressiva hinzugekommen (Abb. C-2.8).

Einteilung: In der medikamentösen Depressionsbehandlung werden derzeit folgende Klassen von Antidepressiva angewandt:

- **nicht selektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer (NSMRI;** [RI von reuptake inhibitors]), sog. „klassische“ trizyklische Antidepressiva
- **selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)**
- **selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI oder NARI)**
- **selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI),** sog. „duale“ Antidepressiva

- **selektive Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (SNDRI)**
- **Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer)**
 - irreversibel, nichtselektiv (Tranylcypromin)
 - reversibel, selektiv (MAO-A, RIMA; z. B. Moclobemid)
- **Melatonin-Agonisten** (Agomelatin)
- **atypische Antidepressiva** (Sulpirid, Trimipramin)
- **pflanzliches Antidepressivum/Phytopharmakon** (Hypericum-Extrakt = Johanniskraut)

Pharmakologie und Biochemie: Die Ergebnisse der Erforschung des Wirkmechanismus von Antidepressiva waren für die theoretischen Vorstellungen über die Entstehung depressiver Erkrankungen von eminenter Bedeutung. Im Zentrum steht die Wirkung der Antidepressiva auf die biogenen Amine. Es konnte gezeigt werden, dass Antidepressiva die **Konzentration** der Neurotransmitter **Noradrenalin und Serotonin** im synaptischen Spalt **erhöhen**, entweder durch Wiederaufnahmehemmung oder Hemmung des enzymatischen Abbaus.

Zahlreiche Untersuchungen hatten ergeben, dass bei einem Teil der Depressiven die Neurotransmitter Noradrenalin und Serotonin ungleich verteilt („Dysbalance“) oder erniedrigt waren. Neuere Untersuchungen lieferten Hinweise darauf, dass es bei längerfristiger Antidepressiva-Applikation zu Empfindlichkeitsveränderungen von Rezeptoren kommt. Die Hemmung der präsynaptischen Wiederaufnahme von Noradrenalin und/oder Serotonin durch ein trizyklisches Antidepressivum oder z. B. durch einen SSRI führt zu postsynaptischen Rezeptorveränderungen (z. B. β -down-Regulation, 5-HT- $_{1A}$ -up-Regulation) und zu adaptiven Veränderungen auf der Ebene der rezeptorgekoppelten Signaltransduktionsmechanismen. Dies könnte auch die klinische **Wirklatenz der Antidepressiva** erklären. Die Hemmung der Monoaminoxidase durch einen MAO-Hemmer bewirkt ebenfalls eine Erhöhung der zerebralen Noradrenalin- und Serotonin-Konzentration.

Neuerdings wird auch eine Aktivierung der Neuro-/Synaptogenese als Wirkmechanismus der Antidepressiva diskutiert (Aktivierung des brain derived neurotrophic factor, BDNF).

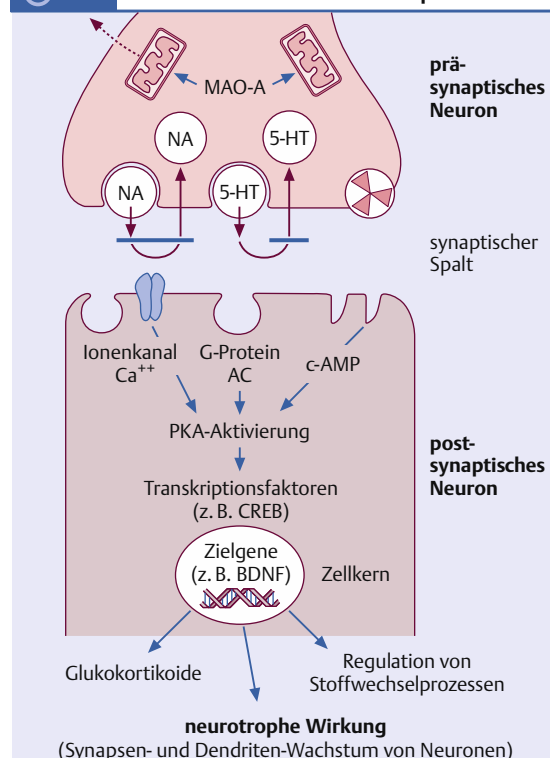
In Abb. C-2.9 sind einige Wirkmechanismen der Antidepressiva schematisch dargestellt:

- **selektive Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (SNDRI)**
- **Monoaminoxidase-Hemmer**
- **Melatonin-Agonisten**
- **atypische Antidepressiva**
- **pflanzliches Antidepressivum** (Johanniskraut)

Pharmakologie und Biochemie: Antidepressiva erhöhen die Konzentration der Neurotransmitter Noradrenalin und/oder Serotonin im synaptischen Spalt.

Bei Depressiven sind z. T. die Neurotransmitter Noradrenalin und Serotonin ungleich verteilt („Dysbalance“) oder erniedrigt. Bei längerfristiger Applikation von Antidepressiva kommt es zu Veränderungen der Rezeptorempfindlichkeit. Die präsynaptische Wiederaufnahmehemmung (z. B. von Serotonin) führt zu adaptiven Veränderungen auf Rezeptorebene. So könnte die **Wirklatenz** erklärt werden (Abb. C-2.9).

C-2.9 Wirkmechanismen von Antidepressiva



Die Hemmung der präsynaptischen Wiederaufnahme von Noradrenalin und/oder Serotonin führt zu adaptiven Veränderungen auf der Ebene rezeptorgekoppelter Signaltransduktionsmechanismen. Ziel der MAO-Hemmer ist das Enzym Monoaminoxidase, das in der äußeren Mitochondrienmembran lokalisiert ist und den Abbau von Noradrenalin/Serotonin bewirkt.

NA = Noradrenalin
5-HT = Serotonin

C-2.9