

3. Antidepressiva

Definition und Einteilung

Neben den klassischen Vertretern, den zyklischen Antidepressiva und den Lithiumsalzen, haben die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (sog. SSRI = Selective serotonin reuptake inhibitors) seit einigen Jahren einen festen Stellenwert in der Behandlung depressiver Zustände. Zu beachten ist, dass Antidepressiva chemisch verschiedenen Substanzklassen angehören.

- **Zyklische Antidepressiva:** Trizyklische Antidepressiva (z.B. Desipramin, Amitriptylin, Imipramin); tetrazyklische Derivate (z.B. Mianserin, Maprotilin); Substanzen anderer chemischer Struktur (z.B. Venlafaxin, Trazodon).
- **Lithiumsalze:** Lithiumsalze werden vor allem zur Prophylaxe bei zyklischem (biphasischem) Verlauf von depressiven Psychosen eingesetzt.
- **Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI):** Die bekanntesten Beispiele sind Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin und Citalopram. Diese Substanzen haben eine höhere therapeutische Breite als die zyklischen Antidepressiva und Lithiumsalze.

Pathophysiologie

- **Zyklische Antidepressiva:** Praktisch allen Substanzen gemeinsam ist eine verstärkte Wirkung von Monoaminen (Serotonin, Noradrenalin) an den zentralen Nervenendigungen und eine veränderte Funktion der zentralen Monoamin-Rezeptoren. Die klassischen trizyklischen Derivate haben ausgeprägte anticholinerge und kardiotoxische (chinidinähnliche) Wirkungen. Diese sind relativ gering bei Mianserin, Fluvoxamin und Trazodon. Der zentralnervöse Mechanismus der antidepressiven Wirkung ist jedoch noch nicht völlig geklärt.
- **Lithiumsalze:** Lithium beeinflusst die Erregbarkeit von Nervenzellen indem es Natrium in den Körperflüssigkeiten zu ersetzen vermag. Lithium hat eine geringe therapeutische Breite, es wird renal ausgeschieden. Eine Lithiumintoxikation tritt bei therapeutischer Dosierung vor allem bei kochsalzärmer Diät, Diuretikabehandlung, verminderter Flüssigkeitszufuhr, extrarenalen Natrium- und Flüssigkeitsverlusten (z.B. Diarrhoe), interkurrenten Infektionen und Niereninsuffizienz auf.
- **SSRI:** Im Gegensatz zu den zyklischen Antidepressiva hemmen die SSRI spezifisch die Wiederaufnahme von Serotonin in die präsynaptischen Neurone. Die Wirksamkeit von Serotonin an den postsynaptischen Rezeptoren wird dadurch verstärkt und verlängert.

Typische Krankheitszeichen

• Zyklische Antidepressiva

Zentralnervensystem: Zu den typischen Krankheitssymptomen gehören Sehstörungen, Mydriasis, Sedation, Erregung, Halluzinationen, erhöhter Muskeltonus (gesteigerte Sehnenreflexe, Babinski-Reflexe, Fußklonus), Krampfanfälle, Koma (selten bei Mianserin und Trazodon) und Atemdepression.

Kardiovaskulär: EKG-Veränderungen (QT-Verlängerung, QRS-Verbreiterung, Veränderung der ST-Strecke und T-Welle), Tachykardie, AV-Blockierungen, Bradykardie, ventrikuläre und supraventrikuläre Arrhythmien, arterielle Hypotonie, Schock und evtl. Herzstillstand. Die Kardiotoxizität von Mianserin und Trazodon ist relativ gering.

Weitere anticholinerge Symptome: Mundtrockenheit, Obstipation, evtl. Harnretention. Maprotilin, Mianserin und Trazodon haben nur geringe anticholinerge Aktivität.

• Lithiumsalze

Erbrechen, Diarrhoe, Polyurie, Tremor, Schwindel, Sehstörungen, Ataxie, Muskelzuckungen, Rigidität, Hyperreflexie, Krampfanfälle, kardiale Arrhythmien, Kreislaufkollaps, Sopor, Koma.

Drei Situationen müssen bei der Lithiumvergiftung aufgrund der pharmakokinetischen Eigenschaften unterschieden werden:

chronische Lithiumvergiftung (relative Überdosierung bei vorbehandeltem Patienten)

akute Lithiumvergiftung (akute Überdosis bei nicht mit Lithium vorbehandeltem Patienten), und

die Kombination von beidem ("acute-on-chronic").

Die chronische Lithiumvergiftung verläuft bei vergleichbaren Serumspiegeln (s. unten) schwerer als die akute.

- **SSRI**

Gemessen an der Vergiftungsmortalität gelten die selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer als verhältnismäßig sichere Antidepressiva. So führen Monoexpositionen kaum je zu Todesfällen. Sie haben vor allem eine deutlich geringere Kardiotoxizität als die zyklischen Antidepressiva. SSRI haben auch praktisch keine anticholinergen Eigenschaften.

Bei Überdosierung treten als Symptome Benommenheit, Somnolenz, Bauchbeschwerden, Nausea, Erbrechen, erhöhte Leberwerte, Diarrhoe, Tremor, leichte Hypo- oder Hypertension und mäßige Sinusbrady- oder Tachykardie auf.

Im Verlauf von Kombinationsvergiftungen mit zyklischen Antidepressiva und/oder Monoaminoxidasehemmern kann infolge Hyperstimulation der 5-HT_{1A}-Rezeptoren ein Serotoninsyndrom auftreten. Es ist charakterisiert durch Hyperthermie, Tachykardie, Agitation, Verwirrtheit und Delir. In schweren Fällen kann zusätzlich eine disseminierte intravaskuläre Gerinnung, Rhabdomyolyse und akute Niereninsuffizienz auftreten.

Differentialdiagnose

Bei Koma unklarer Genese sollen andere Komaursachen möglichst rasch ausgeschlossen werden. Bei Krampfanfällen ist auch an Vergiftungen mit Neuroleptika, Antihistaminika, Theophyllin, Kokain, Mefenaminsäure, Salicylaten, Cholinesterasehemmern, Zyaniden und Kohlenwasserstoffen zu denken.

Notfalluntersuchung

Diagnostik

- **Zyklische Antidepressiva**

Labor: Serumelektrolyte, Säure-Basen-Status. Plasmakonzentrationen korrelieren schlecht mit dem Schweregrad der Intoxikation

EKG: Bei QRS-Verlängerung über 100 ms besteht erhöhte Gefahr für Krampfanfälle und/oder ventrikuläre Rhythmusstörungen.

- **Lithiumsalze**

Identifikation der auslösenden Ursache (s. oben). Der Schweregrad der Symptome korreliert mit der eingenommenen Dosis und der *Serumlithiumkonzentration*. Therapeutische Serumkonzentration: 0,5–1,2 mmol/l. Bei der chronischen Lithiumvergiftung korreliert die Serumkonzentration gut mit dem Schweregrad: Milde Intoxikation: 1,2–2,0 mmol/l, schwere Intoxikation: >2,5 mmol/l, potentiell letale Intoxikation: >3 mmol/l. Bei der akuten Lithiumvergiftung werden oft höhere Serumkonzentrationen toleriert.

- **SSRI**

Auf die Möglichkeit eines Serotoninsyndroms ist zu achten.

Therapie

- **Zyklische Antidepressiva**

Primäre Dekontamination: Zu beachten ist, dass die Magenspülung das Krampfpotential erhöht. Sie sollte somit nur als Frühmaßnahme (innerhalb 1 Stunde) bei schweren Intoxikationen nach

vorheriger Intubation durchgeführt werden. Für gewisse Präparate mit langer Verweildauer im Magen (z.B. Noveril® retard) ist eine gastroscopisch kontrollierte Tablettenentfernung angezeigt. In den meisten Fällen ist die alleinige Verabreichung von Aktivkohle genügend. In Spätfällen mit schweren Intoxikationen mit Retardpräparaten ist eine orthograde Darmspülung (siehe Kapitel 1) zu erwägen.

Spezielle Maßnahmen:

- Bei *ventrikulären Arrhythmien* und/oder QRS-Verbreiterung im EKG >100 ms Alkalinisierung des Blutes mit Natriumbicarbonat (1 mmol/kg KG) als Bolus (Kurzinfusion) über 5 Minuten, wiederholen bis Effekt eintritt oder Ziel-pH erreicht (anzustrebender pH-Wert: 7.45–7.55). Ev. zusätzlich Lidocain i.v..
- Bei *Bradyarrhythmien/AV-Block*: provisorischer Schrittmacher.
- Bei *polymorpher Kammertachykardie* mit verlängertem QT (Torsade de pointes) Magnesiumsulfat 0.5 bis 1.5 g i.v. als einmalige Injektion.
- Bei *Krampfanfällen*: Diazepam 5–10 mg i.m. oder langsam i.v.; Azidose korrigieren (Natriumbikarbonat).
- Bei *Koma und Atemlähmung*: Intubation und künstliche Beatmung. Hyperventilation zur Erhöhung des Blut-pH (7.45–7.50) nur, wenn gleichzeitig kein Bikarbonat verabreicht wird (Gefahr der massiven Alkalose).
- Periphere *anticholinerge Symptome* (z.B. Ileus) können mit Pyridostigmin 1–2 mg langsam i.v. unter kontinuierlicher EKG-Kontrolle antagonisiert werden. Physostigmin sollte wegen möglicher Verstärkung der Kardiotoxizität (Bradykardie, Asystolie) der zyklischen Antidepressiva nicht verabreicht werden.

• **Lithiumsalze**

Behandlung der auslösenden Ursache (siehe oben).

Primäre Dekontamination: Zur primären Kontamination gehört eine möglichst frühzeitige Magenspülung. Die Verabreichung von Aktivkohle ist nicht wirksam, da Lithium nicht an Kohle bindet. Dagegen kann nach akuter Lithiumingestion die orale Verabreichung von 30 g des Kationenaustauschers Polystyrolsulfonat die Lithiumresorption vermindern. Bei gefährlichen Dosen, v.a. in Retardform, ist eine orthograde Darmspülung (vgl. auch Kap. 1) zu erwägen.

Spezielle Maßnahmen: Kontrolle und Ausgleich des Wasser- und Elektrolythaushaltes, insbesondere Infusion von physiologischer NaCl-Lösung bis zur Normalisierung von Serumnatrium und Urinvolumen. Forcierte Diurese und Diuretika sind unwirksam und Thiaziddiuretika sind kontraindiziert (Verzögerung der Lithiumausscheidung).

Sekundäre Dekontamination: Therapie der Wahl ist die Hämodialyse: Sie ist indiziert in jedem Fall bei Serumlithiumkonzentration >6 mmol/l, bei Serumlithiumkonzentration >4 mmol/l bei chronischer Lithiumintoxikation, bei Serumlithiumkonzentration 2.5-4.0 mmol/l bei Patienten mit schweren neurologischen oder kardiovaskulären Symptomen, Niereninsuffizienz; bei Serumlithiumkonzentration <2.5 mmol/l ist die Hämodialyse nur indiziert bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, bei weiter ansteigender Serumlithiumkonzentration, oder wenn die Serumlithiumkonzentration innert 30 h nicht unter 1.0 mmol/l sinkt.

• **SSRI**

Bei Monointoxikationen mit tiefen Dosen reicht eine klinische Überwachung aus. Bei höheren Dosen ist Aktivkohle indiziert. Bei Kombinationsintoxikationen ist therapeutisch in der Regel die begleitende Noxe wegweisend. Zur Behandlung eines Serotoninsyndroms werden nichtselektive Serotoninrezeptorantagonisten (z.B. Cyproheptadin, Methysergid) und Betablocker (z.B. Propranolol) empfohlen.

Überwachung und Kontrollmaßnahmen

- **Zyklische Antidepressiva:** Um verzögert auftretende Rhythmusstörungen nicht zu verpassen ist eine kontinuierliche EKG-Überwachung bis 24 Stunden nach Rückbildung der Vergiftungssymptome notwendig.

- **Lithiumsalze:** wiederholte Kontrollen der Serumlithiumkonzentration. Stop Hämodialyse bei bleibendem Abfall der Serumkonzentration auf <1.0 mmol/l. Aufklärung des Patienten und Ausschluss von Risikofaktoren.
- **SSRI:** Überwachung bis zur Rückbildung der klinischen Symptome.

Zürich, 19. November 2003