



Stephanie Krüger

Wie lassen sich monoaminerge, antidepressive Therapien verbessern?

Stephanie Krüger

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinikum Carl-Gustav Carus, Dresden

psychoneuro 2005; 31 (4): 217–221

Die Monoamin-Hypothese der Depression impliziert Veränderungen der Funktion neuronaler Monoaminsysteme bei der Genese depressiver Erkrankungen. Strategien, die die Verfügbarkeit der drei klassischen Monoamin-Neurotransmitter – Serotonin (5-HT), Noradrenalin und Dopamin – erhöhen, werden erfolgreich in der Therapie depressiver Erkrankungen eingesetzt. Allerdings entwickeln mindestens 60% aller Menschen, die einmal eine depressive Episode hatten, auch eine zweite und das Risiko einer weiteren Krankheitsepisode steigt mit jeder depressiven Phase weiter an (21). Die Lebenszeitprävalenz depressiver Erkrankungen wird mit 17% angegeben (21). Das bedeutet, dass die Erkrankung häufig und weit verbreitet ist, und obwohl die zur Verfügung stehenden Antidepressiva für viele Patienten effektiv sind, zeigen zwischen 30 und 40% aller depressiven Patienten entweder gar keine oder nur eine eingeschränkte Respons auf die zur Zeit am häufigsten eingesetzten Antidepressiva (17). Bei diesen handelt es sich um Substanzen, die zu einer gesteigerten Bioverfügbarkeit von Serotonin durch Hemmung der Wiederaufnahme an der neuronalen Serotonin-Transportseite führen (Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren, SSRIs). Serotonerge Neurone entstehen aus mindestens neun unterschiedlichen Kerngruppen, sie zeigen eine weite Verbreitung, innervieren

Monoamin-basierende antidepressive Substanzen, die selektiv auf den Serotonin-/Noradrenalin- und auch auf die Dopamin-Wiederaufnahme wirken, sind hochwirksam. Allerdings gibt es immer noch eine relativ große Anzahl Patienten, die auf diese Substanzen nicht ausreichend ansprechen. Hinzukommt, dass durch die Wirklatenz von mindestens zwei Wochen wertvolle Behandlungszeit verloren geht. Eine Erhöhung der Effektivität selektiv wirksamer Antidepressiva kann durch Augmentationsstrategien erreicht werden. Außerdem gibt es neuere Antidepressiva, die einen dualen Wirkmechanismus aufweisen, und damit sowohl die serotonerge als auch die noradrenerge Transmission erhöhen. Die Überlegenheit eines dualen Wirkprinzips wird durch eine Reihe klinischer Studien belegt. In diesem Beitrag sollen die Lithium-, die Pindolol- und die Schilddrüsenhormonaugmentation antidepressiver Therapien sowie die beiden Antidepressiva mit dualen Wirkmechanismus, Venlafaxin und Duloxetine, vorgestellt werden.

den größten Teil des Gehirns und einen Teil des Rückenmarks. Sie unterscheiden sich in ihren anatomischen und biochemischen Eigenschaften. Bis jetzt konnten mindestens 14 Serotonin-Rezeptorsubtypen identifiziert werden, die zum Teil unterschiedliche Funktionen haben. Die Entwicklung immer selektiver wirksamer SSRIs war somit ein wichtiger Schritt in die richtige Richtung, denn die Substanzen sind in der Behandlung depressiver Syndrome effektiv und haben darüber hinaus ein gutes Sicherheitsprofil.

Neben den nun schon lange etablierten Strategien, die Bioverfügbarkeit klassischer monoaminerger Neurotransmitter zu erhöhen, gibt es neuere Forschungen, die sich u.a. mit den Mechanismen der neuronalen Plastizität beschäftigen (siehe Beitrag von Fuchs und Flügge in diesem Heft), die ganz andere Angriffspunkte für Antidepressiva postulieren, und die möglicherweise in

Zukunft in der Depressionstherapie eine Rolle spielen werden (Tab. 1).

Diese Strategien beinhalten die direkte Modulation postsynaptischer Signalevents und letztendlich auch spezifische Aktionen an definierten Genorten.

In diesem Beitrag soll die Frage diskutiert werden, ob die klinische Wirksamkeit der gängigen monoaminbasierenden Antidepressiva durch „Drehung der mechanistischen Schraube“ schon jetzt verbessert werden kann. Dabei sollen zum einen Augmentationsstrategien diskutiert, zum anderen auf die neueren Antidepressiva mit dualen Wirkmechanismus näher eingegangen werden.

■ Augmentationsstrategien

Sowohl SSRIs als auch Trizyklika sind effektive antidepressive Substanzgruppen, dennoch haben sie erhebliche Limitierungen: die Substanzen haben eine Wirklatenz von

Tab. 1 Potentielle Mechanismen zukünftiger antidepressiver Therapien**Veränderungen der Verfügbarkeit von Neurotransmittern**

- Serotonin, Noradrenalin, Dopamin
- Neuropeptide, Neuromodulatoren

Rezeptor-spezifische Modulation

- Autorezeptor-Blockade

Ziele am Postrezeptor („Dialog zwischen Synapsen und Genen“)

- Second Messengers
 - Cyclo-Adenosin-Monophosphat (cAMP)
 - Phosphoinositol-Kaskade
- Third Messengers
 - Kinasen
 - cAMP-Response Bindungsproteine
 - Calcium
 - Fos
- Genomziele
 - Genexpression
 - Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF)
 - Nerve Growth Factor (NGF)

mindestens zwei Wochen und bis zu 40% aller Patienten sind Therapie-partial- oder Nonresponder (17).

Ursprünglich entstammte die Idee, unzureichend wirksame Antidepressiva zu augmentieren, ausschließlich empirischen Überlegungen. Mit zunehmendem Verständnis für die serotonergen Mechanismen, die den gängigen antidepressiven Substanzen zugrunde liegen, ist es mittlerweile möglich, zumindest einige Wirkprinzipien von Augmentationsstrategien zu erklären. Man weiß mittlerweile zum Beispiel, dass die Kombination eines SSRI mit einem 5HT_{1A}-Antagonisten zu einer schnelleren und besseren Respons auf ein SSRI führt. Man konnte im Tierversuch nämlich beobachten, dass die Aktivitätsrate (Firing-rate) serotonerger Zellen in den dorsalen Raphekernen nach SSRI-Gabe deutlich abnimmt. Diese Abnahme ist eng gekoppelt an den somatodendritischen 5-HT_{1A}-Autorezeptor, der als Folge dieser erniedrigten Aktivitätsrate herunterreguliert wird. Diese Down-Regulation führt innerhalb von zwei Wochen zu einer gesteigerten Neurotransmission. Weil die im Tierversuch beobachteten zwei Wochen bis zum Anstieg der serotonergen Neurotransmission ungefähr der Latenzzeit entsprechen, die SSRI bis zu ihrem Wirkeintritt benötigen, hat man postuliert, dass eine aktive Be-

einflussung des 5-HT_{1A}-Autorezeptors die initiale Reduktion der firing rate aufhalten und somit zu einem schnelleren und möglicherweise sogar besseren klinischen Wirkeintritt der SSRI führen müsste. Leider gibt es bisher nur wenige Substanzen, die eine 5-HT_{1A}-antagonistische Wirkung aufweisen, und die somit zur Augmentation einer SSRI-Therapie eingesetzt werden könnten.

Lithium

Lithium ist eine davon, und die Studienlage zu dessen Augmentation mit SSRI ist sehr gut. Seine augmentativen Eigenschaften werden seit 1981 untersucht (15). Mittlerweile gibt es zehn doppelblinde, plazebokontrollierte Studien und 17 kontrollierte Studien mit einem open-label Design, in die insgesamt 803 Patienten eingeschlossen wurden (5, 10). Die meisten Patienten in diesen Studien erhielten die Diagnose „unipolare Depression“ und hatten eine unzureichende Therapierespons auf eine SSRI-Behandlung gezeigt. Neun der Doppelblindstudien wurden in der akuten Behandlungsphase durchgeführt und eine in der Erhaltungsphase (6). In den Studien zur akuten Augmentationstherapie mit Lithium wurden Dosierungen zwischen 250 mg und 1200 mg/die eingesetzt, Lithiumspiegel wurden in den wenigsten

Studien zur Grundlage der Dosisanpassung gemacht. Die Studiendauer schwankte zwischen 48 Stunden und sechs Wochen. Insgesamt zeigte sich bei knapp 50% der Patienten, die eine Lithiumaugmentation von mindestens 600–800 mg/die erhielten (18% der Plazebogruppe) eine signifikante Besserung der depressiven Symptomatik. In Einzelfällen trat diese bereits innerhalb von zwei Tagen, in den meisten Fällen aber im Verlaufe von sieben Tagen bis vier Wochen ein. In einer Studie wurde untersucht, ob und wie lange Patienten, die auf eine Lithiumaugmentation angesprochen hatten, stabil blieben. Dazu wurden sie für einen Zeitraum von vier Monaten entweder einer Lithium- (N = 14) oder einer Plazebogruppe (N = 15) zugeordnet. Das ursprünglich verabreichte Antidepressivum wurde in derselben Dosierung beibehalten. Kein Patient aus der Lithiumgruppe zeigte einen Rückfall, allerdings entwickelte knapp die Hälfte der Plazebopatienten eine depressive oder manische Episode.

Diese günstige Studienlage führte zu der Empfehlung, eine Lithiumaugmentation dann einzusetzen, wenn zwei mindestens 14-tägige Therapieversuche mit Antidepressiva verschiedener Klassen in ausreichender Dosierung ohne, oder nur mit partiellem Erfolg, verabreicht wurden. Der Lithiumspiegel sollte zwischen 0,6 und 0,8 mmol/l liegen. Bei Patienten, die eine gute Respons auf die Lithiumaugmentation zeigen, sollte die Therapie über acht bis zwölf Monate fortgeführt werden (10), in den Fällen, in denen kein therapeutischer Erfolg zu verzeichnen ist, sollte Lithium nach drei bis vier Wochen wieder abgesetzt werden.

Der Wirkmechanismus von Lithium als augmentierende Substanz eines SSRI ist nicht eindeutig geklärt. Es scheint second messenger Systeme zu modulieren und eine 5-HT_{1A}-antagonistische Wirkung zu haben (15). Dadurch steigert Lithium den serotonergen Turnover und die Freisetzung intrazellulären Serotonins, wodurch die serotonerge Neurotransmission erhöht wird (14, 15).

Pindolol

Der Betablocker Pindolol weist ebenfalls eine 5-HT_{1A}-antagonistische Wirkung auf. Die vorliegenden Augmentationsstudien sind weder so umfangreich wie bei Lithium, noch sind die Ergebnisse eindeutig (2, 9, 23, 24, 26, 28). Artigas et al. beispielsweise untersuchten zwei Gruppen mit jeweils acht Patienten, die 7,5 mg/die Pindolol in Kombination mit einem SSRI erhielten. In der einen Gruppe sollte die Wirklatenz des SSRI verkürzt, in der anderen der Remissionsgrad der depressiven Symptomatik verbessert werden. Es zeigte sich, dass innerhalb einer Woche bei > 50% der Patienten beider Gruppen die Zielparame-ter erreicht waren. In einer plazebokontrollierten Studie an 111 depressiven, mit Fluoxetin behandelten und mit 7,5 mg Pindolol augmentierten Patienten fanden Perez et al. (28) eine Responderrate von 75% innerhalb einer Woche im Vergleich zu 59% in der Plazebogruppe. Die positive Wirkung hielt in der augmentierten Gruppe länger an als in der Plazebo-Fluoxetingruppe.

Im Gegensatz dazu gibt es eine Reihe von Studien, die keine verbesserte SSRI-Wirksamkeit nach Pindololaugmentation gezeigt haben: Berman et al. und Moreno et al. (9, 24) zeigten in jeweils einer doppelblinden, plazebokontrollierten Studie, dass 7,5–10 mg Pindolol keine Verbesserung gegenüber einer Fluoxetin-Plazebokombination aufwiesen.

In einem Review zur Pindololaugmentation von SSRIs kamen Olver et al. (26) zu dem Schluss, dass die Studienlage zwar nicht eindeutig sei, dass diese Form der Augmentation dennoch bei therapierefraktären depressiven Patienten eine sinnvolle Möglichkeit, wenigstens eine partielle Respons zu erzielen, darstelle. Allerdings gibt es eine Studie von Martinez et al. (23), in der gezeigt wurde, dass eine adäquate augmentative Wirkung von Pindolol nur durch Dosierungen zu erreichen ist, die deutlich über den in den meisten Studien eingesetzten 7,5–10 mg/die liegen. Die Autoren wiesen nach, dass bei einer Pindololdosierung von 30 mg/die 64% der 5-HT_{1A}-Rezeptoren in den dorsalen Raphekernen besetzt werden und empfehlen deswe-

gen, mindestens in diesem Dosisbereich zu therapieren. Dazu muss man natürlich einschränkend sagen, dass 30 mg/die Pindolol zu orthostatischen Nebenwirkungen oder dem Verschlechtern eines Asthma bronchiale bzw. einer kardialen Insuffizienz führen können, so dass die Indikation für eine solche Hochdosistherapie restriktiv zu stellen ist.

Schilddrüsenhormone

Die Wirkungsweise von Schilddrüsenhormonen zur Augmentation einer bestehenden Antidepressivatherapie ist nicht abschließend geklärt. Allerdings wird auch hier diskutiert, dass Schilddrüsenhormone, ähnlich wie andere Augmentationsstrategien, die serotonerge Transmission erhöhen (35).

Grundsätzlich ist ebenso wie die Pindololaugmentation, auch die augmentierende Wirkung von Schilddrüsenhormonen nicht so gut belegt, wie die von Lithium. Grundsätzlich ist die Evidenz der Wirksamkeit von T3 (25–37,5 µg) besser als die von T4, allerdings wurden mit sogenannten supraphysiologischen T4-Dosen (250–400 µg) bessere Ergebnisse erzielt als mit T4 in niedrigen Dosierungen.

Im Hinblick auf die Studienlage sind die Ergebnisse uneindeutig: eine Metaanalyse (1) zeigte, dass nur knapp die Hälfte der (meist therapierefraktären, depressiven) Patienten auf supraphysiologische, augmentative T4-Dosen ansprachen. In einer doppelblinden, plazebokontrollierten Studie, in der die Wirksamkeit von T3 im Vergleich zu Lithium bei depressiven Patienten untersucht wurde, zeigte sich für beide Verumgruppen ein ähnlich positives Ergebnis im Vergleich zu Plazebo (20). Bauer et al. fanden, dass die augmentative Wirkung von Schilddrüsenhormonen bei Patienten mit hohem TSH-Spiegel und normalen peripheren Schilddrüsenhormonen, also bei einem latenten Hypothyreoidismus, besonders ausgeprägt sei (7).

Wenn man sich für eine Schilddrüsenhormon-Augmentation entscheidet, muss man zunächst festlegen, ob die Augmentation mit T3 oder mit T4 erfolgen soll. Ersteres kann bereits innerhalb der ersten Behandlungswoche ausdosiert wer-

den, während bei letzterem die angestrebte Dosis erst nach 3–4 Wochen erreicht werden sollte.

Vor und während der Augmentation muss der periphere Schilddrüsenhormonstatus sorgfältig überwacht werden, wobei die behandelten Patienten diese Therapie oftmals besser vertragen als eine Lithiumaugmentation. Vermehrtes Schwitzen, Tremor, Tachykardie und Ruhelosigkeit sind die häufigsten Nebenwirkungen. Kardiale Komplikationen (Kammerflimmern) sind zwar theoretisch möglich, wurden aber bisher bei depressiven Patienten, die mit Schilddrüsenhormonen augmentiert wurden, nicht beobachtet. Dennoch ist die Indikation für eine solche Therapie restriktiv zu stellen; Risikopatienten mit Herzrhythmusstörungen oder einer kardialen Insuffizienz sollten von dieser Behandlung ausgeschlossen werden.

Substanzen mit dualen Wirkmechanismus

Das Konzept „reiner monoaminerg Depressionssubtypen“ ist zwar heuristisch interessant, ist aber nicht geeignet, um die komplexen pathophysiologischen Vorgänge bei der Entstehung depressiver Episoden zu erklären. Aminosäuren-Depletionsstudien (16, 31) konnten zeigen, dass depressive Symptomatik sowohl durch Gabe eines SSRI als auch eines Noradrenalin-Reuptake-Inhibitors (NRI) zur Remission gebracht werden konnte. Umgekehrt lassen sich bei depressiven Störungen erhöhte Konzentrationen der Metaboliten von Noradrenalin und Serotonin messen, was für eine komplexe Interaktion beider Transmitter bei der Pathogenese depressiver Störungen spricht (3). Deswegen stellt sich die Frage, ob man nicht durch gleichzeitige Beeinflussung beider Transmittersysteme einen besseren und/oder langanhaltenderen antidepressiven Effekt erzielen kann als mit der Beeinflussung nur eines Systems. Mittlerweile gibt es Antidepressiva, die einen „dualen Wirkmechanismus“ aufweisen, wodurch man sich einen schnelleren Wirkeintritt, eine bessere Respons und längerfristige Remissionsraten als mit einer SSRI-Therapie verspricht.

Venlafaxin

Venlafaxin war die erste Substanz, die das Spektrum der antidepressiv wirksamen Substanzen mit einem nicht-selektiven Wirkmechanismus erweitert hat. Die Substanz wurde 1996 in Deutschland zur Depressionsbehandlung zugelassen, seit Anfang 2000 liegt sie in einer retardierten Form vor.

In einer Meta-Analyse von insgesamt acht doppelblinden-plazebo-kontrollierten Studien konnte gezeigt werden, dass Venlafaxin gegenüber SSRIs und Plazebo eine signifikant bessere antidepressive Wirksamkeit aufweist (33). Venlafaxin hat sich auch im Hinblick auf die Zeit bis zum Remissionseintritt und bezüglich der Dauer der erreichten Remission gegenüber den SSRIs als überlegen erwiesen (32). Außerdem wirkt es nicht nur auf depressive Syndrome, sondern ist auch bei der generalisierten Angststörung (4), der sozialen Angststörung (22) und der Zwangsstörung (29) mit Erfolg eingesetzt worden. Einschränkung muss hier erwähnt werden, dass Venlafaxin in diesen Indikationen keine Überlegenheit im Vergleich zu den SSRIs gezeigt hat. Präklinische Studien zu Venlafaxin haben ergeben, dass seine Affinität für den Serotonin- und den Noradrenalintransporter nicht äquivalent ist (18, 19, 27). In niedrigen Dosisbereichen besteht eine hohe Affinität für den Serotonintransporter, was sich auf funktioneller Ebene wie eine Therapie mit einem SSRI auswirkt. Erst bei höheren Plasmakonzentrationen wird die Affinität zum Noradrenalintransporter aktiviert, so dass man erst dann von einem dualen Wirkmechanismus sprechen kann. Diese dosisabhängige Funktionsweise könnte erklären, warum manche schwer kranke Patienten erst auf Dosierungen um 375 mg/die ansprechen, bei der es sich um die vom Hersteller empfohlene Höchstdosis handelt.

Das Problem dieser hohen Dosierung ist, dass ab 300 mg das Risiko von diastolischer Hypertonie steigt (34). Insofern muss in diesen Fällen eine genaue Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Venlafaxin stellt durch seinen dualen Wirkmechanismus einen wichtigen Schritt in der Therapie depressiver Syndrome dar. Eine Verbesserung des relativen Gleichgewichtes in Bezug auf die duale Transmitteraffinität und eine bessere Verträglichkeit über alle Dosisbereiche wäre jedoch wünschenswert.

Duloxetin

Duloxetin ist eine in Deutschland seit Januar 2005 zur Depressions-therapie zugelassene Substanz mit dualen Wirkmechanismus. In den erforderlichen Zulassungsstudien hat sich Duloxetin als sicher und effektiv erwiesen (8).

In präklinischen Studien hat sich gezeigt, dass Duloxetin dosisabhängig zu einer Hemmung der Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme führt (36). Andere Autoren konnten zeigen, dass auch die extrazelluläre Dopaminkonzentration nach oraler Einnahme von Duloxetin ansteigt. Bymaster et al. fanden, dass Duloxetin die Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin potenter und gleichmäßiger inhibiert als Venlafaxin (12) (Abb. 1). Die Affinität für andere Rezeptoren ist niedrig (11, 13).

Die bisherigen klinischen Erfahrungen mit Duloxetin sind noch begrenzt. Es gibt bisher sechs klinische Studien, die in einem doppelblinden, plazebo-kontrollierten Design Duloxetin mit Fluoxetin und Paroxetin in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit bei depressiven Störungen untersucht haben (25). Es konnte gezeigt werden, dass Duloxetin in einer durchschnittlichen Dosierung zwischen 40 mg und 120 mg/die zu einer deutlichen Besse-

rung depressiver Symptomatik führt, wobei erste Anzeichen einer Besserung in 40% der Fälle bereits in der ersten Behandlungswoche zu verzeichnen waren. Nach sechs Wochen hatten im Durchschnitt 60% der Patienten eine Remission der depressiven Symptomatik erreicht, nach 52 Wochen stieg dieser Anteil auf 80% (30). Insbesondere körperliche Begleitsymptome der Depression sprachen gut auf Duloxetin an. Die Substanz wurde überwiegend gut vertragen, an unerwünschten Wirkungen fanden sich gastrointestinale Symptome und Somnolenz. Das bedeutet, dass Duloxetin eine Substanz mit einem viel versprechenden Potential darstellt, die ähnlich wie Venlafaxin, aber möglicherweise mit einem günstigeren Bindungsprofil, in einem breiten Indikationsgebiet eingesetzt werden könnte.

Zusammenfassung

Monoaminbasierende Substanzen werden seit über 20 Jahren in der Behandlung depressiver Syndrome und deren komorbider Störungen eingesetzt. Trotz neuester Kenntnisse über Rezeptorsubpopulationen und immer spezifischer werdenden Substanzen gibt es doch eine erhebliche Anzahl Patienten, die nicht oder nicht ausreichend respondieren. Augmentationsstrategien mit Lithium, dem Beta-Blocker Pindolol oder mit Schilddrüsenhormonen sind drei Möglichkeiten, die serotonerge Transmission zu erhöhen, wobei die beste Datenlage für die Lithiumaugmentation vorliegt. Eine andere Herangehensweise, eine verbesserte und möglicherweise auch schnellere Responz zu erhalten, ist der Einsatz von Antidepressiva mit dualen Wirkmechanismus, der sowohl die serotonerge als auch die noradrenerge Bioverfügbarkeit erhöht. Die beiden Vertreter dieser Substanzgruppe, Venlafaxin und Duloxetin, sind viel versprechend im Hinblick auf ihr Wirkungsspektrum und haben, im Gegensatz zu den trizyklischen Antidepressiva, ein verbessertes Sicherheitsprofil. Die Differentialindikationen für die beiden Substanzen müssen in weiteren Studien noch präzisiert werden.

Tab. 2 Relative Bindungsaffinität (K_i) von Duloxetin und Venlafaxin

Substanz	K _i , nM		
	Noradrenalin	Serotonin	Noradrenalin/Serotonin-Ratio
Duloxetin	7,5	0,8	9
Venlafaxin	2480	82	30

How to improve monoaminergic antidepressive treatments?

Monoaminergic antidepressants that selectively target serotonin-, norepinephrine- or dopamin reuptake are highly effective. There is, however, a significant number of patients that does not or only partially respond to these medications. The 2-week latency of onset is an additional limitation of the usefulness of these drugs. An increased effectiveness of monoaminergic antidepressants can be achieved by implementing augmentation strategies or by using dual-mechanism antidepressants that target the serotonergic and the noradrenergic transmission. The supremacy of a dual antidepressant mechanism over a selective one is supported by a number of recent studies. In this article, lithium- pindolol- and thyroid-hormone augmentation and the dual-mechanism antidepressants venlafaxine and duloxetine are discussed.

Key Words

depression – antidepressants – venlafaxine – duloxetine

Literatur

- Aronson R et al. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis. Arch Gen Psychiatry 1996; 53: 842–848
- Artigas F, Perez V, Alvarez E. Pindolol induces a rapid improvement of depressed patients treated with serotonin-reuptake inhibitors. Arch Gen Psychiatry 1994; 51: 248–251
- Asberg M, Wagner A. Biochemical effects of antidepressant treatment: studies of monoamine metabolites in cerebrospinal fluid and platelet 3H-imipramine binding. Ciba Found Symp 1986; 123: 57–83
- Baldwin DS, Polkinghorn C. Evidence-based pharmacotherapy of Generalized Anxiety Disorder. Int J Neuropsychopharmacol 2004; 8 (2): 1–10
- Bauer M et al. Lithium augmentation therapy in refractory depression: clinical evidence and neurobiological mechanisms. Can J Psychiatry 2003; 48: 440–448
- Bauer M et al. Double-blind, placebo-controlled trial of the use of lithium to augment antidepressant medication in continuation treatment of unipolar major depression. Am J Psychiatry 2000; 157 (9): 1429–1435
- Bauer M, Heinz A, Whybrow PC. Thyroid hormones, serotonin and mood: of synergy and significance in the adult brain. Mol Psychiatry 2002; 7: 140–156
- Berk M, du Plessis AD, Birkett M. Open-label study of duloxetine hydrochloride, a mixed serotonin and noradrenaline reuptake-inhibitor, in patients with DSM-III-R major depressive disorder. Int Clin Psychopharmacol 1997; 12: 137–140
- Berman RM, Darnell AM, Miller HL. Effects of pindolol in hastening response to fluoxetine in the treatment of major depression: a double-blind, placebo-controlled trial. Am J Psychiatry 1997; 154: 37–43
- Bschor T et al. Lithium augmentation in treatment resistant depression: clinical evidence, serotonergic and endocrine mechanisms. Pharmacopsychiatry 2003; 36 (Suppl 3): 230–234
- Bymaster FP et al. Duloxetine (Cymbalta), a dual inhibitor of serotonin and norepinephrine reuptake. Bioorg Med Chem Lett 2003; 13 (24): 4477–4480
- Bymaster FP et al. Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors. Neuropsychopharmacology 2001; 25 (6): 871–880
- Bymaster FP, Hemrick-Leucke SR, Threlkeld PG. Affinity of duloxetine and venlafaxine for 5-HT and norepinephrine transporters. In: New Program Abstracts of the 154th APA Meeting 2001; 34: 334
- de Montigny C et al. Lithium carbonate addition in tricyclic antidepressant-resistant unipolar depression. Correlations with the neurobiologic actions of tricyclic antidepressant drugs and lithium ion on the serotonin system. Arch Gen Psychiatry 1983; 40 (12): 1327–1334
- de Montigny C, Grunberg F, Mayer A, Deschenes JP. Lithium induces rapid relief of depression in tricyclic antidepressant drug non-responders. Br J Psychiatry 1981; 138: 252–256
- Delgado PL, Price LH, Charney DS. Serotonin function and the mechanism of antidepressant action: reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. Arch Gen Psychiatry 1990; 47: 411–418
- Fava M, Davidson KG. Definition and etiology of treatment-resistant depression. Psychiatr Clin North Am 1996; 19: 179–200
- Frazer A. Serotonergic and noradrenergic reuptake inhibitors: prediction of clinical effects from in vitro potencies. J Clin Psychiatry 2001; 62 (Suppl 12): 16–23
- Harvey AT, Rudolph RL, Preskorn SH. Evidence of the dual mechanisms of action of venlafaxine. Arch Gen Psychiatry 2000; 57(5): 503–509
- Joffe RT et al. A placebo-controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation to tricyclic antidepressants in unipolar refractory depression. Arch Gen Psychiatry 1993; 50: 387–393
- Kessler RC, McGonagle KAZS. 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: 8–19
- Liebowitz MR, Gelenberg AJ, Munjack D. Venlafaxine extended release vs placebo and paroxetine in social anxiety disorder. Arch Gen Psychiatry 2005; 62 (2): 190–198
- Martinez D, Hwang D, Mawlawi O. Differential occupancy of somatodendritic and postsynaptic 5HT(1A) receptors by pindolol: a dose occupancy study 11CWAY 100635 and positron emission tomography. Neuropsychopharmacol 2001; 24: 209–229
- Moreno FA, Gelenberg AJ, Bachar K. Pindolol augmentation of treatment-resistant depressed patients. J Clin Psychiatry 1997; 58: 437–439
- Nemeroff CB et al. Duloxetine for the treatment of major depressive disorder. Psychopharmacol Bull 2002; 36 (4): 106–132
- Olver JS, Cryan JF, Burrows GD. Pindolol augmentation of antidepressants: a review and rationale. Aust N Z J Psychiatry 2000; 43: 71–79
- Owens MJ, Morgan WN, Plott SJ. Neurotransmitter receptor and transporter binding profile of antidepressants and their metabolites. J Pharmacol Exp Ther 1997; 283: 205–223.
- Perez V, Gilaberte I, Faries D. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pindolol in combination with fluoxetine antidepressant treatment. Lancet 1997; 349: 1594–1597
- Phelps NJ, Cates ME. The role of venlafaxine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. Ann Pharmacother 2005; 39 (1): 136–140
- Raskin J et al. Duloxetine in the long-term treatment of major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2003; 64 (10): 1237–1244
- Salomon RM, Miller HL, Delgado PL. Use of tryptophan depletion to evaluate central serotonin function in depression and other neuropsychiatric disorders. Int Clin Psychopharmacol 1993; 8 (Suppl 2): 41–46
- Shelton CI. Long-term management of major depressive disorder: are differences among antidepressant treatments meaningful? J Clin Psychiatry 2004; 65 (Suppl 17): 29–33
- Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. Br J Psychiatry 2001; 178: 234–241
- Thase ME. Effects of venlafaxine on blood-pressure: a metaanalysis of original data from 3744 depressed patients. J Clin Psychiatry 1998; 59: 502–508
- Whybrow PC, Prange AJR. A hypothesis of thyroid-catecholamin-receptor interaction. Arch Gen Psychiatry 1981; 38: 106–113
- Wong DT, Bymaster FP, Mayle DA. LY248686, a new inhibitor of serotonin and norepinephrine reuptake. Neuropsychopharmacol 1993; 8: 23–33

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. med. Stephanie Krüger
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie
und Psychotherapie
am Universitätsklinikum Dresden
Fetscherstr. 74
01307 Dresden
stephanie.krueger@uniklinikum-
dresden.de